

· 综 述 ·

大电导钙离子激活钾通道在心血管疾病中的研究进展

汤 徐, 钱玲玲, 王如兴, 李肖蓉*

(南京医科大学附属无锡市人民医院心内科, 无锡 214023)

【摘 要】冠状动脉平滑肌细胞膜上存在许多大电导钙离子激活钾(BK_{Ca})通道, 在维持细胞正常生理活动中起重要作用。研究发现当细胞膜去极化或/ (和) 细胞内钙离子增加时, BK_{Ca} 通道激活, 开放增加, 钾离子外流, 细胞膜超极化, 血管舒张。而在高血压、糖尿病、缺氧、心力衰竭和老化等许多病理情况下, BK_{Ca} 通道功能发生改变, 从而影响对血管功能的调节。本文主要综述近年来BK通道在心血管疾病中的研究进展。

【关键词】大电导钙激活钾通道; 心血管疾病; 高血压; 糖尿病; 心力衰竭; 衰老

【中图分类号】 R54

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00018

Large conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel in cardiovascular diseases

TANG Xu, QIAN Ling-Ling, WANG Ru-Xing, LI Xiao-Rong*

(Department of Cardiology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China)

【Abstract】 Large conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels (BK_{Ca} channel) are found to be abundantly expressed in the membrane of coronary vascular smooth muscle cells, and play an important role in the maintenance of cellular physiological functions. Evidence shows that cell membrane depolarization and/or increase in intra-cellular Ca^{2+} activates BK_{Ca} channels, then the opening of the channels enables K^{+} efflux, thus finally, membrane hyperpolarization and vasodilation take place. However, the functions of BK_{Ca} channels are altered under some pathophysiological conditions, such as hypertension, diabetes mellitus, hypoxia, heart failure, aging and so on. This alteration exerts dramatic impacts on vascular functions. The paper mainly reviewed the recent research progress in BK_{Ca} channel in cardiovascular diseases.

【Key words】 large conductance calcium activated potassium channel; cardiovascular diseases; hypertension; diabetes mellitus; heart failure; aging

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81070157; 81370303), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK2011179), the Seventh Batch of High-level Project of the "Six-Industry Talent Summit" of Jiangsu Provincial Bureau of Personnel (006), and the Project of Medical Key Talents of Jiangsu Province (RC201134).

Corresponding author: LI Xiao-Rong, E-mail: ruxingw@aliyun.com

正常血管壁上通常有3种类型钙离子激活钾通道, 分别为大电导钙离子激活钾(BK_{Ca})通道、中电导钙离子激活钾(IK_{Ca})通道和小电导钙离子激活钾(SK_{Ca})通道, 其中 BK_{Ca} 通道主要表达于血管平滑肌细胞上, 而 IK_{Ca} 和 SK_{Ca} 通道则主要表达于血管内皮细胞上。血管平滑肌细胞上的 BK_{Ca} 通道对维持血管张力、调节血管功能起重要作用。近年来, 通过采用膜片钳和分子生物学等实验技术对 BK_{Ca} 通道结构、功能及表达进行了深入研究, 发现许多心血管疾病的发生和发展与 BK_{Ca} 通道的改变密切

相关, 主要表现为 BK_{Ca} 通道表达改变, 从而导致血管调节功能障碍。本文主要对血管平滑肌细胞上 BK_{Ca} 通道的基本特性以及心血管疾病时 BK_{Ca} 通道的变化进行综述。

1 BK_{Ca} 通道的结构、调控和功能

1.1 BK_{Ca} 通道的结构

BK_{Ca} 通道广泛分布于血管平滑肌细胞上, 我们前期研究表明, BK_{Ca} 通道约占整个血管平滑肌钾离子通道的65%, 对调节血管张力起重要作用; BK_{Ca}

收稿日期: 2013-06-28; 修回日期: 2013-07-20

基金项目: 国家自然科学基金(81070157; 81370303); 江苏省自然科学基金(BK2011179); 江苏省人事厅“六大人才高峰”第七批高层次人才项目(006); 江苏省医学重点人才资助项目(RC201134)

通信作者: 李肖蓉, E-mail: ruxingw@aliyun.com

通道电导为200~300pS, 其大电导特性对调节细胞膜静息细胞也起重要作用^[1]。BK_{Ca}通道由4个 α 亚单位和4个 β 亚单位组成, 每个 α 亚单位结合一个起调节作用的辅助 β 亚单位形成通道的四聚体结构, 从而增加了通道的钙离子敏感性和电压依赖性。 α 亚单位由KCNMA1基因编码, 包括与细胞外氨基端相连的7个跨膜片段(S0~S6), 以及位于细胞内与羧基端相连的4个疏水性片段(S7~S10)。S5及S6结构域和位于其之间的P环共同构成钾离子选择性过滤器, S2及S3结构域中的酸性位点与S4结构域中的碱性位点共同构成电压感受器, 细胞内羧基末端结构上存在两种钾离子电导调控元件(regulatory element of K⁺ conductance, RCK)结构域, RCK结构域与同在羧基端的钙离子球共同调节通道钙离子依从性, 是钙离子敏感区域^[2]。4个 α 亚单位的8个RCK结构域构成通道的门控环^[3]。 β 亚单位是含 $\beta 1 \sim \beta 4$ 4种亚型的两次跨膜蛋白(two transmembrane domains, TM), 分别为跨膜蛋白1(TM1)和跨膜蛋白2(TM2), 胞外有近120个氨基酸残基组成的肽链将两者链接, 其氨基端和羧基端均在细胞内。Liu等^[4]研究发现, TM1邻近S1和S2, TM2位于S0旁而邻近 α 亚单位。 β 亚单位的多态性是构成BK_{Ca}通道多样性的基础。在血管平滑肌细胞上主要为 $\beta 1$ 亚单位, 由KCNMB1基因编码, $\beta 1$ 亚单位可增加BK_{Ca}通道对钙离子敏感性^[5]。

1.2 BK_{Ca}通道的调控

与其他钾离子通道不同, BK_{Ca}通道激活受细胞跨膜电位和/或细胞内钙离子浓度的影响。当细胞膜发生除极化或细胞内钙离子浓度增加时, BK_{Ca}通道开放增加。细胞内钙离子浓度增加包括肌浆网中钙离子的释放, 即“钙火花”^[6], 钙火花可以是自发的, 也可以由激动剂诱发后释放; 此外, 细胞外钙离子通过L型电压门控钙通道(Cav1.2)内流也可使细胞内钙离子浓度增加^[7], 从而激活BK_{Ca}通道。镁离子还可以通过与金属离子结合位点相结合介导BK_{Ca}通道的激活, 但该过程是电压依赖性激活, 与钙离子浓度依赖的通道激活不同^[8,9]。Yang等^[10]发现镁离子通过作用于电压感受域与RCK1结构域间的接口部位激活BK_{Ca}通道。镁离子可通过增加BK_{Ca}通道平均开放时间、降低BK_{Ca}通道平均关闭时间及通道平均开放数量而增加BK_{Ca}通道的开放概率^[11]。BK_{Ca}通道的调控除受上述主要因素影响外, 还受氢离子、血红素、一氧化碳、活性氧、脂类及其代谢产物等一些内源性信号分子的影响。

1.3 BK_{Ca}通道的生理功能

BK_{Ca}通道以其高密度表达、大电导和多重门控机制等特性, 对平滑肌细胞、心肌细胞、神经细胞和骨骼肌细胞等多种细胞的功能起重要调节作用。在心血管系统中, BK_{Ca}通道通过调节兴奋-收缩耦联机制在维持血管张力方面起重要作用^[12]。在血管平滑肌细胞上, BK_{Ca}通道位于细胞内质网邻近兰尼碱受体之处, 钙离子通过L型钙通道内流, 使细胞内钙离子浓度增加^[13], BK_{Ca}通道激活, 开放增加, 血管舒张, 血压下降、心肌供血增加以及组织器官血流灌注增加。而当BK_{Ca}通道阻滞后, 血管平滑肌细胞的膜电位去极化, 血管收缩。因此, BK_{Ca}通道在维持平滑肌细胞膜电位和调节血管张力中起重要作用, 可能是心血管疾病治疗的潜在靶点。

2 BK_{Ca}通道与心血管疾病

心血管疾病在我国是首位死亡原因, 而高血压、糖尿病、高脂血症、肥胖和老化等是心血管疾病的重要危险因素, 研究表明这些危险因素可导致BK_{Ca}通道功能受损, 从而促进和加重心血管疾病的发生。

2.1 BK_{Ca}通道与高血压

高血压是心血管疾病最重要危险因素之一, 严重危害人类健康, 但高血压的发病机制至今尚未完全清楚。由于高血压的发生与血管张力增加有关, 而BK_{Ca}通道激活时血管舒张, BK_{Ca}通道失活或减少时血管收缩, 故高血压的发生和发展可能与BK_{Ca}通道功能异常有关。在对不同高血压动物模型BK_{Ca}通道表达和功能研究中发现高血压血管平滑肌细胞中, BK_{Ca}通道功能及表达异常^[14,15]。血管平滑肌细胞BK_{Ca}通道 α 亚单位和 $\beta 1$ 亚单位对血压的影响一直是研究热点。首先是 α 亚单位对高血压的影响, 在基因敲除研究中, 缺乏 α 亚单位小鼠的冠状动脉平滑肌细胞BK_{Ca}通道电流明显减少, 细胞膜除极化, 血压升高^[16]。此外, 一些高血压模型也提示BK_{Ca}通道 α 亚单位表达减少引起BK_{Ca}通道功能受损^[17,18]。其次是 $\beta 1$ 亚单位对高血压的影响, Pluger等^[19,20]研究表明, 去除小鼠 $\beta 1$ 亚单位后BK_{Ca}通道功能受损, 通道开放减少, 可能与BK_{Ca}通道对钙离子敏感性降低有关, 从而导致小鼠血压升高; Yang等^[21]通过全细胞膜片钳试验研究发现高血压患者BK_{Ca}通道全细胞电流减少, 其原因是由于 $\beta 1$ 亚单位表达下调。然而, 近年也有研究发现敲除小鼠 $\beta 1$ 亚单位后, 24h平均动脉压无明显变化^[22]。这些研究结果的不一致, 说明 $\beta 1$ 亚单位在高血压发生中的

作用还有待进一步研究。总之,血管平滑肌细胞BK_{Ca}通道是血管张力的重要调节因素,BK_{Ca}通道亚单位表达异常,与高血压的发生存在密切关系,随着对BK_{Ca}通道的研究进一步深入,为预防高血压发病及高血压药物研制提供了新思路。

2.2 BK_{Ca}通道与糖尿病、高血糖症及代谢综合征

目前糖尿病的发病率越来越高,已成为严重危害人类健康的3大慢性疾病之一。糖尿病可并发心脑血管和外周血管等多种并发症,其中以心血管并发症最为严重,是糖尿病患者死亡的首要病因,但机制还不完全清楚,可能与离子通道功能异常有关。许多研究表明,糖尿病及代谢综合征时冠状动脉平滑肌细胞BK_{Ca}通道功能受损^[23,24]。Lu等^[23]研究发现糖尿病大鼠冠状动脉平滑肌细胞BK_{Ca}通道钙离子敏感性和电压敏感性均降低,原因是BK_{Ca}通道β1亚单位表达减少。作者等^[24]采用全细胞膜片钳和分子生物学等实验技术研究糖尿病大鼠冠状动脉平滑肌细胞BK_{Ca}通道的变化,结果表明糖尿病时冠状动脉平滑肌细胞BK_{Ca}通道电流密度明显下降、β1亚单位表达下调和细胞内钙离子浓度升高,这可能是糖尿病冠状动脉功能损伤的重要原因;而单通道膜片钳实验技术研究表明,糖尿病大鼠冠状动脉平滑肌细胞BK_{Ca}通道钙离子敏感性降低,但仍有钙离子浓度依赖特性^[25]。除动物实验外,长期处于高血糖情况下培养的人冠状动脉平滑肌细胞β1亚单位下调,而α亚单位无变化^[26]。

不仅糖尿病对BK_{Ca}通道有影响,代谢综合征对冠状动脉平滑肌细胞BK_{Ca}通道也有影响,代谢综合征时血管平滑肌细胞BK_{Ca}通道减少,血管舒张功能下降^[27]。Jing等^[28]研究表明,代谢综合征使BK_{Ca}通道受损,比其他多种传统心血管危险因素对血管功能的影响更大。

总之,糖尿病、高血糖症及代谢综合征对心血管系统的影响可能是由于高血糖症引起冠状动脉平滑肌细胞BK_{Ca}通道功能障碍,BK_{Ca}通道电流下降,血管张力增加,从而引起各种心血管疾病^[29]。

2.3 BK_{Ca}通道与冠状动脉缺氧

正常情况下,氧调控血管平滑肌细胞上BK_{Ca}通道的活动,缺氧时可引起冠状动脉BK_{Ca}通道功能改变,因此,BK_{Ca}通道可以作为检测氧分压变化的直接感受器^[30]。BK_{Ca}通道对缺氧的应答取决于血管缺氧的快慢以及血管床的性质。培养的大鼠主动脉经长时间缺氧处理后,平滑肌细胞BK_{Ca}通道β1亚单位的表达下降,通道活性减弱^[31]。缺氧通常由缺血

所致,冠状动脉缺血1h后,BK_{Ca}通道介导的血管舒张功能显著降低^[32]。缺氧引起冠状动脉平滑肌细胞BK_{Ca}通道功能障碍的机制还不完全清楚,可能与缺氧的形式以及血管自身特性有关,需要进一步研究证实。但目前研究表明,缺氧可造成冠状动脉上平滑肌细胞BK_{Ca}通道表达下降,活性降低,导致冠状动脉舒张功能障碍,从而诱发心肌缺血,严重者甚至发生心肌梗死和猝死。

2.4 BK_{Ca}通道与心力衰竭

心力衰竭作为各种心脏病终末发展阶段,其之所以成为本世纪最难以治疗的心血管疾病之一,是由于心力衰竭的发生机制尚未完全清楚。研究发现,心力衰竭的发生也与BK_{Ca}通道功能异常有关,Wan等^[33]对收缩性心力衰竭小鼠进行研究,发现心力衰竭时肠系膜动脉血管平滑肌细胞BK_{Ca}通道α及β1亚单位表达减少,血管平滑肌细胞膜电位在-20mV时除极化,且细胞内的钙离子浓度明显升高,导致血管张力增加。且该研究还发现,BK_{Ca}通道特异性阻滞剂诱导的肌源性张力在心力衰竭组减弱。这些研究结果说明,心力衰竭时,在小鼠的血管平滑肌细胞上,BK_{Ca}通道电流的下降可能与心力衰竭诱导的血管收缩有关,故心力衰竭时血管平滑肌细胞内电调控失常,尤其是BK_{Ca}通道电流下降,是调节收缩性心力衰竭时血压诱导的阻力血管收缩的重要分子机制,这些研究结果可能为心力衰竭的预防和治疗提供了新的研究方向。

2.5 BK_{Ca}通道与血管老化

血管老化(aging)与心血管疾病密切相关,可导致血管结构和功能的改变,包括血管僵硬、动脉弹性扩张及内皮功能障碍等^[34],因此血管老化是心血管疾病发生的独立危险因素。血管老化发生后,血管平滑肌细胞逐渐从中膜移行至内膜沉积,血管舒张功能减退。除这些因素外,血管老化还影响BK_{Ca}通道的功能。研究表明,老年大鼠冠状动脉平滑肌细胞BK_{Ca}通道密度显著减少,α和β亚基表达下降,且对BK_{Ca}通道特异性阻滞剂反应减弱,从而诱导冠状动脉收缩^[35,36]。在老年冠状动脉平滑肌细胞中也证实存在这一改变^[37]。这些研究结果表明,随着血管老化,BK_{Ca}通道功能逐渐产生障碍,表现为调节血管功能的作用减弱,导致血管痉挛、收缩,从而发生缺血性心脑血管疾病。有趣的是,运动,尤其是有氧运动,可以减慢老化引起的BK_{Ca}通道减少^[38]。无论是低频运动组还是高频运动组,BK_{Ca}通道的电导均无变化,但有氧运动后BK_{Ca}通道的开

放率显著增加,且通道的开放时间延长,而关闭时间缩短^[39]。提示在心血管疾病的预防和治疗中,运动可以成为延缓血管老化的重要保护手段之一。

3 总 结

总之,近年来,随着对血管平滑肌细胞BK_{Ca}通道的结构、调控和功能的深入研究,发现BK_{Ca}通道与许多心血管疾病,尤其是与高血压、糖尿病、代谢综合征、心力衰竭和血管老化等密切相关。在这些病理状态下,BK_{Ca}通道的表达发生改变,通道开放减少,电流密度下降,从而导致血管收缩;而激活BK_{Ca}通道可扩张血管、降低血压和改善血液循环等。这些研究表明,BK_{Ca}通道可能是许多心血管疾病潜在的治疗靶点,从而对开拓心血管疾病的治疗提供新思路。

【参考文献】

- [1] Wang RX, Chai Q, Lu T, *et al.* Activation of vascular BK channels by docosahexaenoic acid is dependent on cytochrome P450 epoxygenase activity[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(2): 344–352.
- [2] Pau VP, Smith FJ, Taylor AB, *et al.* Structure and function of multiple Ca²⁺-binding sites in K⁺ channel regulator of K⁺ conductance (RCK) domain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(43): 17684–17689.
- [3] Yuan P, Leonetti MD, Pico AR, *et al.* Structure of the human BK channel Ca²⁺-activation apparatus at 3.0 Å resolution[J]. *Science*, 2010, 329(5988): 182–186.
- [4] Liu G, Niu X, Wu RS, *et al.* Location of modulatory beta subunits in BK potassium channel[J]. *J Gen Physiol*, 2010, 135(5): 449–459.
- [5] Dworetzky SI, Boissard CG, Lum-Ragan JT, *et al.* Phenotypic alteration of a human BK(h Slo)channel by h Slobeta subunit coexpression: changes in blocker sensitivity, activation/relation and inactivation kinetics, and protein A modulation[J]. *J Neurosci*, 1996, 16(15): 4543–4550.
- [6] Rusch NJ. BK channels in cardiovascular disease: a complex story of channel dysregulation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(5): H1580–H1582.
- [7] Guia A, Wan X, Courtemanche M, *et al.* Local Ca²⁺ entry through L-type Ca²⁺ channels activates Ca²⁺-dependent K⁺ channels in rabbit coronary myocytes[J]. *Circ Res*, 1999, 84(9): 1032–1042.
- [8] Hu L, Shi J, Ma Z, *et al.* Participation of the S4 voltage sensor in the Mg²⁺-dependent activation of large conductance (BK)K⁺ channels[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(18): 10488–10493.
- [9] Horrigan FT, Ma Z. Mg²⁺ enhances voltage sensor/gate coupling in BK channels[J]. *J Gen Physiol*, 2008, 131(1): 13–32.
- [10] Yang H, Zhang G, Shi J, *et al.* Subunit-specific effect of the voltage sensor domain on Ca²⁺ sensitivity of BK channels[J]. *Biophys J*, 2008, 94(12): 4678–4687.
- [11] Chen RS, Geng Y, Magleby KL. Mg²⁺ binding to open and closed states can activate BK channels provided that the voltage sensors are elevated[J]. *J Gen Physiol*, 2011, 138(6): 593–607.
- [12] Ghatta S, Nimmagadda D, Xu X, *et al.* Large-conductance, calcium-activated potassium channels: structural and functional implications[J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 110(1): 103–116.
- [13] Jaggar JH, Porter VA, Lederer WJ, *et al.* Calcium sparks in smooth muscle[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 278(2): C235–256.
- [14] Joseph BK, Thakali KM, Moore CL, *et al.* Ion channel remodeling in vascular smooth muscle during hypertension: implications for novel therapeutic approaches[J]. *Pharmacol Res*, 2013, 70(1): 126–138.
- [15] Liu Y, Hudtz AG, Knaus HG, *et al.* Increased expression of Ca²⁺-sensitive K⁺ channels in the cerebral microcirculation of genetically hypertensive rats: evidence for their protection against cerebral vasospasm[J]. *Circ Res*, 1998, 82(6): 729–737.
- [16] Saubier M, Arntz C, Bucurenciu L, *et al.* Elevated blood pressure linked to primary hyperaldosteronism and impaired vasodilation in BK channel-deficient mice[J]. *Circulation*, 2005, 112 (1): 60–68.
- [17] Bratz IN, Swafford AN Jr, Kanaqy NL, *et al.* Reduced functional expression of K⁺ channels in vascular smooth muscle cells from rats made hypertensive with Nw-nitro-L-arginine[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(3): H1284–1290.
- [18] Bratz IN, Dick GM, Partridge LD, *et al.* Reduced molecular expression of K⁺ channel proteins in vascular smooth muscle from rats made hypertensive with Nw-nitro-L-arginine[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(3): H1277–1283.
- [19] Pluger S, Faulhaber J, Furstenau M, *et al.* Mice with disrupted BK channel $\beta 1$ subunit gene feature abnormal Ca²⁺ spark/STOC coupling and elevated blood pressure[J]. *Circ Res*, 2000, 87(11): E53–60.
- [20] Brenner R, Perez GJ, Bonev AD, *et al.* Vasoregulation by the beta1 subunit of calcium-activated potassium channel[J]. *Nature*, 2000, 407 (6806): 870–876.
- [21] Yang Y, Li PY, Cheng J, *et al.* Function of BK_{Ca} channels is reduced in human vascular smooth muscle cells from Han Chinese patients with hypertension[J]. *Hypertension*, 2013, 61(2): 519–525.
- [22] Xu H, Garver H, Galligan JJ, *et al.* Large-conductance

- Ca²⁺-activated K⁺ channel beta1-subunit knockout mice are not hypertensive[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(2): H476–H485.
- [23] Lu T, Ye D, He T, *et al.* Impaired Ca²⁺-dependent activation of large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels in the coronary artery smooth muscle cells of Zucker diabetic fatty rats[J]. *Biophys J*, 2008, 95(11): 5165–5177.
- [24] Wang RX, Li XR, Yang ZY, *et al.* Changes in large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels on coronary smooth muscle cells from diabetic rats[J]. *Chin J Cardiol*, 2010, 38(12): 1098–1101. [王如兴, 李肖蓉, 羊镇宇, 等. 糖尿病对冠状动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾通道的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(12): 1098–1101.]
- [25] Wang RX, Yu ZM, Zhang CB, *et al.* Changes in open probability of large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels in diabetic coronary smooth muscle cells of rats[J]. *Chin J Cardiol*, 2012, 40(9): 770–774. [王如兴, 郁志明, 张常莹, 等. 糖尿病大鼠冠状动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾通道开放概率的变化[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(9): 770–774.]
- [26] Zhang DM, He T, Katusic ZS, *et al.* Muscle-specific f-box only proteins facilitate BK channel $\beta 1$ subunit downregulation in vascular smooth muscle cells of diabetes mellitus[J]. *Circ Res*, 2010, 107(12): 1454–1459.
- [27] Borbouse L, Dick GM, Asano S, *et al.* Impaired function of coronary BK(Ca) channels in metabolic syndrome[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(5): H1629–H1637.
- [28] Li J, Flammer AJ, Lennon RJ, *et al.* Comparison of the effect of the metabolic syndrome and multiple traditional cardiovascular risk factors on vascular function[J]. *Mayo Clin Proc*, 2012, 87(10): 968–965.
- [29] Wang RX, Shi HF, Chai Q, *et al.* Molecular mechanisms of diabetic coronary dysfunction due to large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel impairment[J]. *Chin Med J*, 2012, 125(14): 2548–2555.
- [30] Shimoda LA, Polak J. Hypoxia. 4. Hypoxia and ion channel function[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 300(5): C951–C967.
- [31] Navarro-Antolin J, Levitsky KL, Calderon E, *et al.* Decreased expression of maxi-K⁺ channel $\beta 1$ -subunit and altered vasoregulation in hypoxia[J]. *Circulation*, 2005, 112(9): 1309–1315.
- [32] Han JG, Yang Q, Yao XQ, *et al.* Role of large-conductance calcium-activated potassium channels of coronary arteries in heart preservation[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2009, 28(10): 1094–1101.
- [33] Wan E, Kushner JS, Zakharov S, *et al.* Reduced vascular smooth muscle BK channel current underlies heart failure-induced vasoconstriction in mice[J]. *FASEB J*, 2013, 27(5): 1859–1867.
- [34] Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, *et al.* Early vascular aging and the role of central blood pressure[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(10): 1847–1853.
- [35] Marijic J, Li Q, Song M, *et al.* Decreased expression of voltage- and Ca²⁺-activated K⁺ channels in coronary smooth muscle during aging[J]. *Circ Res*, 2001, 88(2): 210–216.
- [36] Nishimaru K, Eghbali M, Lu R, *et al.* Functional and molecular evidence of MaxiK channel $\beta 1$ subunit decrease with coronary artery aging in the rat[J]. *J Physiol*, 2004, 559(Pt 3): 849–862.
- [37] Toro L, Marijic J, Nishimaru K, *et al.* Aging, ion channel expression, and vascular function[J]. *Vasc Pharmacol*, 2002, 38(1): 73–80.
- [38] Albarwani S, Al-Siyabi S, Baomar H, *et al.* Exercise training attenuates aging-induced BK_{Ca} channel downregulation in rat coronary arteries[J]. *Exp Physiol*, 2010, 95(6): 746–755.
- [39] Shi LJ, Zeng FX, Zhu YL, *et al.* Aerobic exercise training activating the large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels in rat thoracic aorta smooth muscle cells[J]. *Chin Sport Sci*, 2012, 32(2): 64–68. [石丽君, 曾凡星, 朱一力, 等. 有氧运动诱导大鼠胸主动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾通道活性增加[J]. 中国体育科学, 2012, 32(2): 64–68.]

(编辑: 王雪萍)