

钙离子通道与胰岛素分泌关系的研究进展

刘 田¹ 综述,潘明麟²,张晓梅³ 审校

[关键词] 胰岛素分泌;钙通道;综述

[中国图书资料分类法分类号] R 335.6 [文献标志码] A

胰岛 β 细胞产生和分泌的胰岛素是体内唯一直接降低血糖的激素,各种原因引起的胰岛素分泌不足会使血糖升高而导致糖尿病。胰岛 β 细胞膜上的电压门控钙(voltage-operated calcium, Cav)通道以及细胞内钙库上的受体通道调节着细胞内钙信号,从而影响胰岛素分泌,与糖尿病的发生、发展及治疗密切相关^[1-2]。随着研究的深入,钙离子通道与胰岛素分泌之间的关系逐渐被人们所认识。现将钙离子通道的生理、生化特点及其调控胰岛素分泌的作用机制作一综述。

1 钙离子通道主要类型

钙离子通道是使钙离子在细胞内外以及细胞器和细胞质之间流动的蛋白质复合体。细胞内钙的来源有外钙内流和细胞内钙库释放 2 种。外钙进入细胞内可通过以下 3 个受体通道途径实现: Cav 通道、受体门控钙通道、钙库控制钙通道,而细胞内钙库释放主要通过 4 个受体通道途径完成,即三磷酸肌醇受体(inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor, IP3R)通道、兰诺定受体(ryanodine receptor, RYR)通道、尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate, NAADP)受体通道以及线粒体受体通道^[3]。此外,由细胞质内钙离子浓度增加引起的内质网内钙外流,称之为钙诱导的钙释放(Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release, CICR)^[4]。胰岛 β 细胞膜上的 Cav 通道以及细胞内钙库上的 IP3R 通道、RYR 通道、NAADP 受体通道是参与胰岛素分泌过程的 4 个主要受体通道^[1-2,4-7]。

1.1 Cav 通道 胰岛 β 细胞外钙内流主要是通过 Cav 通道进行的。根据电生理学特点,Cav 通道可被分为 L、P/Q、N、R 和 T 型,其中 L 型 Cav 通道对触发胰岛素分泌起着决定性作用^[1,5,8]。

Cav 通道通常由 α_1 、 $\alpha_2\delta$ 、 β 和 γ 亚单位中的 4 或 5 个组成。其中 α_1 亚单位是构成 Cav 通道的主要亚单位,构成钙离子的传送通道,其他亚单位不参与 Cav 通道的构成,但对 α_1 亚单位通道的开放起调控作用,因而被称为辅助亚单位^[9]。其中, $\alpha_2\delta$ 亚单位由细胞外糖基化的 α_2 亚基和一个

疏水性跨膜 δ 亚基通过二硫键连接在一起^[10]。此外 α_2 亚基具有钙离子拮抗剂的结合位点,二氢吡啶类钙离子拮抗剂主要通过结合 α_2 亚基发挥作用^[11]。

1.2 IP3R 通道 IP3R 是一种相对分子质量约为 240 000 ~ 300 000 的糖蛋白。IP3R 分为 I ~ V 型,其中 I ~ III 型在胰岛 β 细胞上均有表达,尤以 III 型表达最为丰富。IP3R 分布于 β 细胞内质网中,已有研究^[12-13]证实,胰岛素分泌颗粒上也存在 IP3R。

IP3R 具有结合三磷酸肌醇(IP3)和传输钙离子的特性。IP3R 由同源四聚体非共价结合而成,每个亚单位均可结合一分子 IP3。IP3R 整体上可分为 IP3 结合区、功能调节区和钙离子通道区 3 个部分。钙离子通道区是形成 IP3R 四聚体结构的基础并使 IP3R 结构趋于稳定,因此钙离子通道区对于 IP3R 的结构非常重要^[14]。

1.3 RYR 通道 RYR 通道是表达于内质网及肌浆网上的由 4 967 个氨基酸构成的相对分子质量为 565 000 的蛋白质。根据编码基因的不同,RYR 分为 3 种亚型: RYR1 型、RYR2 型和 RYR3 型^[15]。胰岛 β 细胞内质网上主要存在 RYR2 型通道^[16]。

RYR 以同源四聚体为单位存在于细胞内钙库膜上,所有 RYR 亚型均含有 3 个功能区:钙离子通道区、“脚”功能区和调节区。其分子结构与 IP3R 相似,但在一级结构上 RYR 具有 IP3R 所没有的亮氨酸拉链及精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸基序^[15]。

1.4 NAADP 受体通道 研究^[17]证实,NAADP 受体通道为双孔通道(TPC)。TPC 有 TPC1、TPC2、TPC3 3 种亚型,TPC2 定位于细胞溶酶体上,TPC1 和 TPC3 则定位于内质网膜上。

TPC 为二价离子通道,由 12 个跨膜片段的蛋白质组成,其中每 6 个跨膜片段为 1 个结构域,每个结构域的第 5 和第 6 个跨膜片段之间有 1 个孔。在 2 个结构域之间有 1 个比较大的孔,这个孔伸向细胞质一侧。构成 TPC 的 4 个结构域围成 1 个孔样结构,其上有 NAADP 结合的部位^[18]。

2 钙离子通道影响胰岛素分泌机制

胰岛 β 细胞对细胞外葡萄糖浓度的变化非常敏感,当细胞外葡萄糖浓度升高时,葡萄糖通过 β 细胞膜上的葡萄糖载体被摄入 β 细胞内,通过三羧酸循环,细胞内 ATP/ADP 比值增高,导致 ATP 敏感的钾通道关闭, K^+ 外流减少, β 细胞膜去极化,导致 Cav 通道开放,外钙内流,使细胞内钙离子浓度升高,触发胰岛素囊泡膜上胞吐蛋白和 β 细胞膜内胞吐蛋白

[收稿日期] 2014-02-10

[作者单位] 1. 蚌埠医学院 研究生部,安徽 蚌埠 233030;2. 南京医科大学第二附属医院 内分泌科,江苏 南京 210011;3. 蚌埠医学院第一附属医院 内分泌科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 刘 田(1988-),女,满族,硕士研究生。

发生作用,使胰岛素囊泡膜与 β 细胞膜融合形成膜融合孔,随即囊泡内的胰岛素通过融合孔释放到细胞外,实现 β 细胞的胞吐过程^[1-2,5]。

多种药物如:2,2'-二硫二吡啶^[19]、硫喷妥钠^[20]、白介素-6^[21]均可诱导或增加葡萄糖刺激胰岛素分泌的作用,其机制均涉及 IP3R 通道参与的钙离子释放。作为细胞内最大的钙库,内质网具有 IP3R 及 RYR,在胰岛素分泌过程中发挥重要作用^[4];小鼠胰岛 β 细胞所含的胰岛素分泌颗粒存在 IP3R^[13];在大鼠胰岛素瘤细胞系 INS-1 细胞中,通过排空 IP3 介导的钙库可抑制胰岛素的分泌^[22]。以上实验均可证实 IP3R 通道参与胰岛素分泌过程。

RYR 涉及葡萄糖及肠促胰岛素分泌肽介导的 β 细胞胰岛素分泌,糖尿病状态与 β 细胞中 RYR 表达减少相关^[23]。RYR 除了表达于胰岛 β 细胞内质网上,还存在于 β 细胞胰岛素分泌囊泡内。在一项对小鼠胰岛 β 细胞系 MIN6 的研究^[24]中,RYR 激动剂咖啡因及 4-氯-3-乙基苯酚均能显著降低胰岛素分泌囊泡内钙离子浓度,表明定位于囊泡膜的 RYR 引起局部 CICR 可能参与胰岛素囊泡胞吐触发过程;胰岛素分泌由胰岛 β 细胞胞质内钙离子浓度增加触发,增加后导致钙调蛋白依赖性蛋白激酶激活,进而磷酸化 RYR2,产生内质网钙外流。该 CICR 过程是葡萄糖浓度依赖性的。RYR2 磷酸化被认为是引起细胞内钙库释放从而介导胰岛素分泌的机制。Dixit 等^[6]将 RYR2 型通道突变体敲入小鼠,模拟 RYR2 型通道磷酸化,导致 RYR2 介导的钙离子外流增加,进而产生基础高胰岛素血症。以上两项实验均可证明 RYR 参与胰岛素分泌过程。

NAADP 受体通道亦涉及葡萄糖及肠促胰岛素分泌肽介导的 β 细胞胰岛素分泌,研究^[7,25]证实肠促胰岛素分泌肽,如胰高血糖素样肽-1,诱导 β 细胞双期钙释放。一期钙释放通过 NAADP 介导,二期钙释放则通过环腺苷二磷酸核糖聚合酶介导,二者最终通过蛋白激酶 A 和环磷酸腺苷调节的鸟嘌呤核苷酸交换因子途径完成胰岛素分泌。此外研究^[25]还证实 NAADP 不仅在胰高血糖素样肽-1 诱导的钙释放过程中起到启动作用,还起到传播钙信号的作用。有研究^[26]证实,TPC1 和 TPC2 均参与 NAADP 诱导的钙释放,但此后的 CICR 与 TPC2 紧密相关。相反,TPC3 的表达抑制了 NAADP 诱导的钙释放。最终,TPC 的表达影响内容酶体的结构和动力,使得 NAADP 在调节囊泡运输过程中扮演重要角色。

3 CCB 相关的钙离子通道

临床中,糖尿病合并高血压的患者非常之多,选用何种降压药物能够有效控制糖尿病患者血压且不影响患者糖耐量一直是临床医生关注的重点。钙通道阻滞剂 (CCB) 属于 L 型钙通道阻滞剂,是临床上常用的降压药之一,根据化学结构可分为三类^[27]:二氢吡啶类,如硝苯地平、尼卡地平;苯并噻氮卓类,如地尔硫卓;苯烷胺类,如维拉帕米。在理论上,CCB 可以使胰岛 β 细胞膜钙离子通道关闭,导致细胞内钙离子浓度降低,抑制胰岛素的释放。离体实验^[28]证实,高

浓度药理治疗量的 CCB 具有抑制高糖作用下胰岛细胞外钙内流和使胰岛素分泌减少的作用;动物实验^[29]证实,CCB 对胰岛细胞功能具有急性不良反应,可以抑制胰岛素分泌,但是慢性给予 CCB 不会影响糖代谢;临床实验^[30]观察到,硝苯地平可以使 2 型糖尿病合并高血压患者馒头餐后 2 h 胰岛素及 C 肽水平降低。但是亦有学者^[31]认为,治疗剂量的 CCB 不仅不会影响胰岛素的分泌及糖代谢,甚至可以改善外周组织对于胰岛素的敏感性。大多数临床研究^[32-33]均未能证明 CCB 对非糖尿病高血压人群有明显的不良后果,即使是 2 型糖尿病患者服用 CCB 后,血糖也并无显著升高。这种差异的原因可能在于 CCB 对胰岛素释放的抑制和对葡萄糖摄取和利用的阻滞较轻;另一方面,可能机体的代偿机制有效地发挥了作用,保持了血糖的相对稳定。无论如何,CCB 对胰岛素的释放有潜在的抑制作用,在糖耐量受损和接受饮食和口服降血糖药物治疗的糖尿病患者中,选用 CCB,尤其是硝苯地平时,应注意随访血糖。

4 展望

糖尿病是由遗传和环境因素共同引起的一组以糖代谢紊乱为主要表现的临床综合征。胰岛素缺乏和胰岛素作用障碍单独或同时引起糖类、脂肪、蛋白质、水和电解质等的代谢障碍。以往人们过分强调了胰岛素抵抗在 2 型糖尿病发病中的作用。有研究^[34]表明,不仅是胰岛素抵抗,胰岛 β 细胞功能缺陷和数量相对不足也是造成 2 型糖尿病的重要病因。后者使得胰岛素靶组织细胞上的胰岛素受体没有足够的胰岛素激活,血液中葡萄糖不能进入细胞而大量滞留在血液中,造成 2 型糖尿病。胰岛 β 细胞膜上的 Cav 通道以及细胞内钙库上的受体通道调节着细胞内钙信号,从而影响胰岛素分泌。所以,在临床上应关注糖耐量异常合并高血压的患者应用 CCB 后血糖的情况。同时,如果能够使用药物使钙通道活性发生改变,进而增加胰岛素分泌,这无疑将会不同程度地改善胰岛素分泌障碍,为治疗 2 型糖尿病提供新的探寻方向。

[参 考 文 献]

- [1] Cui X, Yang G, Pan M, *et al.* Akt signals upstream of L-Type calcium channels to optimize insulin secretion [J]. *Pancreas*, 2012, 41 (1): 15 - 21.
- [2] Pan M, Yang G, Cui X, *et al.* Subthreshold α_2 -adrenergic activation counteracts glucagon-like peptide-1 potentiating of glucose-stimulated insulin secretion [J]. *Exp Diabetes Res*, 2011; 604989.
- [3] Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signaling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2000, 1 (1): 11 - 21.
- [4] Barker CJ, Berggren PO. The pancreatic beta cell as a paradigm for advances in inositide research [J]. *Adv Biol Regul*, 2012, 52 (3): 361 - 368.
- [5] Reinbothe TM, Alkayyali S, Ahlqvist E, *et al.* The human L-type calcium channel Cav1.3 regulates insulin release and polymorphisms

- in CACNA1D associate with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*,2013, 56(2):340-349.
- [6] Dixit SS, Wang T, Manzano EJ, *et al.* Effects of CaMK II-mediated phosphorylation of ryanodine receptor type 2 on islet calcium handling, insulin secretion, and glucose tolerance[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e58655.
- [7] Arredouani A, Evans AM, Ma J, *et al.* An emerging role for NAADP-mediated Ca²⁺ signaling in the pancreatic β -cell[J]. *Islets*,2010,2(5):323-330.
- [8] Tang G, Zhang L, Yang G, *et al.* Hydrogen sulfide-induced inhibition of L-type Ca²⁺ channels and insulin secretion in mouse pancreatic beta cells[J]. *Diabetologia*,2013,56(3):533-541.
- [9] Minor DL Jr, Findeisen F. Progress in the structure understanding of voltage-gated calcium channel(Cav) function and modulation[J]. *Channel(Austin)*,2010,4(6):459-474.
- [10] Arikath J, Campbell KP. Auxiliary subunits:essential components of the voltage-gated calcium channel complex[J]. *Curr Opin Neurobiol*,2003,13(3):298-307.
- [11] Chapman RH, Yeaw J, Roberts CS. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees[J]. *BMC cardiovasc Disord*,2010,17(10):29.
- [12] Ravazzola M, Halban PA, Orci L. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor subtype 3 in pancreatic islet cell secretory granules revisited[J]. *Proc Natl Acad Sci*,1996,93(7):2745-2748.
- [13] Srivastava M, Atwater I, Glasman M, *et al.* Defects in inositol 1,4,5-trisphosphate receptor expression, Ca²⁺ signaling, and insulin secretion in the anx7(+/-) knockout mouse[J]. *Proc Natl Acad Sci*,1999,96(24):13783-13788.
- [14] Taylor CW, Tovey SC, Rossi AM, *et al.* Structural organization of signalling to and from IP3 receptors[J]. *Biochem Soc Trans*, 2014,42(1):63-70.
- [15] Lau K, Chan MM, Van Petegem F. Lobe-Specific calmodulin binding to different ryanodine receptor isoforms[J]. *Biochemistry*,2014,53(5):932-946.
- [16] Rosker C, Meur G, Taylor EJ, *et al.* Functional ryanodine receptors in the plasma membrane of RINm5F pancreatic β -cells[J]. *J Biol Chem*,2009,284(8):5186-5194.
- [17] Zhu MX, Ma J, Parrington J, *et al.* Calcium signaling via two-pore channels:local or global, that is the question[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*,2010,298(3):C430-C441.
- [18] Galione A. NAADP receptors[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*,2011,3(1):a004036.
- [19] Islam MS, Kindmark H, Larsson O, *et al.* Thiol oxidation by 2,2'-dithiodipyridine causes a reversible increase in cytoplasmic free Ca²⁺ concentration in pancreatic beta-cells. Role for inositol 1,4,5-trisphosphate-sensitive Ca²⁺ stores[J]. *Biochem J*,1997,321(2):347-354.
- [20] Dou HQ, Xu YF, Sun JP, *et al.* Thiopental-induced insulin secretion via activation of IP3-sensitive calcium stores in rat pancreatic β -cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*,2012,302(5):796-803.
- [21] Suzuki T, Imai J, Yamada T, *et al.* Interleukin-6 enhances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic β -cells: potential involvement of the PLC-IP3-dependent pathway[J]. *Diabetes*, 2011,60(2):537-547.
- [22] Scheenen WJ, Wollheim CB, Pozzan T, *et al.* Ca²⁺ depletion from granules inhibits exocytosis. A study with insulin-secreting cells[J]. *J Biol Chem*,1998,273(30):19002-19008.
- [23] Johnson JD, Kuang S, Misler S, *et al.* Ryanodine receptors in human pancreatic β cells: localization and effects on insulin secretion[J]. *FASEB J*,2004,18(7):878-880.
- [24] Mitchell KJ, Pinton P, Varadi A, *et al.* Dense core secretory vesicles revealed as a dynamic Ca²⁺ store in neuroendocrine cells with a vesicle-associated membrane protein aequorin chimaera[J]. *J Cell Biol*,2001,155(1):41-51.
- [25] Kim BJ, Park KH, Yim CY, *et al.* Generation of nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate and cyclic ADP-ribose by glucagon-like peptide-1 evokes Ca²⁺ signal that is essential for insulin secretion in mouse pancreatic islets[J]. *Diabetes*,2008,57(4):868-878.
- [26] Ruas M, Rietdorf K, Arredouani A, *et al.* Purified TPC isoforms form NAADP receptors with distinct roles for Ca²⁺ signaling and endolysosomal trafficking[J]. *Curr Biol*,2010,20(8):703-709.
- [27] Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists[J]. *Prog Cardiovasc Dis*,2004,47(1):34-57.
- [28] 朱铁虹,尹潍,高淑玮. 钙通道拮抗剂对大鼠胰岛细胞胰岛素分泌的影响[J]. *中华内科杂志*,2004,43(1):29-32.
- [29] 陈宇红,刘长勤,李小英,等. 钙离子通道阻滞剂影响胰岛功能吗?[J]. *中华内分泌代谢杂志*,2006,21(4):407-408.
- [30] 胡朝平,李江源. 硝苯地平对人体糖代谢的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*,1996,12(1):23-27.
- [31] 阎冰,刘长勤,陈宇红,等. 长期给予不同钙拮抗剂对大鼠胰岛功能和胰岛素敏感性的影响[J]. *中国医科大学学报*,2008,37(2):194-196.
- [32] Giugliano D, Saccomanno F, Paolisso G, *et al.* Nicardipine does not cause deterioration of glucose homeostasis in man: a placebo controlled study in elderly hypertensives with and without diabetes mellitus[J]. *Eur J Pharmacol*,1992,43(1):39-45.
- [33] Giordano M, Matsuda M, Sanders L, *et al.* Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca²⁺ channel antagonists, and α -adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension[J]. *Diabetes*, 1995, 44(6):665-671.
- [34] Lee MS, Kim KA, Kim HS. Role of pancreatic β -cell death and cell death-associated inflammation in diabetes[J]. *Curr Mol Med*, 2012,12(10):1297-1310.