

# 水通道蛋白与冠心病关系的研究进展

佑金波<sup>1</sup>, 吴斌<sup>2,3\*</sup>, 赵明芬<sup>4</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学中医学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>昌吉州中医医院, 新疆 昌吉

<sup>3</sup>吴斌心血管研究高层次人才工作室, 新疆 昌吉

<sup>4</sup>新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月19日; 录用日期: 2024年1月13日; 发布日期: 2024年1月22日

## 摘要

水通道蛋白(AQPs)是一类在人体内广泛表达的膜蛋白, 它们在调节细胞膜的水分平衡中起着关键作用。近年来, AQPs在心血管系统中的研究逐渐受到关注, 尤其是与冠心病的关系。本文将综述近年来关于水通道蛋白与冠心病关系的研究进展。

## 关键词

水通道蛋白, 冠心病, 研究进展

# Research Progress on the Relationship between Aquaporins and Coronary Heart Disease

Jinbo You<sup>1</sup>, Bin Wu<sup>2,3\*</sup>, Mingfen Zhao<sup>4</sup>

<sup>1</sup>School of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Changji Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changji Xinjiang

<sup>3</sup>Wu Bin Cardiovascular Research High-Level Talent Studio, Changji Xinjiang

<sup>4</sup>Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 13<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 22<sup>nd</sup>, 2024

## Abstract

Aquaporins (AQPs) are a class of membrane proteins that are widely expressed in the human

\*通讯作者。

body, and they play a key role in regulating the water balance of cell membranes. In recent years, the research of AQP<sub>s</sub> in the cardiovascular system has gradually attracted attention, especially the relationship with coronary heart disease. This article reviews recent research progress on the relationship between aquaporins and coronary heart disease.

## Keywords

Aquaporins, Coronary Heart Disease, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

冠心病与水通道蛋白的关系是近年来研究的热点之一。水通道蛋白在心血管系统中起着重要的作用,包括水分子的跨膜运输和调节细胞内外的水分平衡。研究表明,水通道蛋白在冠心病的发生和发展中扮演着重要的角色[1] [2]。首先,水通道蛋白可以调节心肌细胞的跨膜水分运输,维持细胞内外的水分平衡。在冠心病患者中,由于心肌缺血或心肌损伤,水通道蛋白的表达和功能可能会受到影响,导致水分子的运输障碍,进而影响心肌细胞的正常功能[3]。其次,水通道蛋白还可以调节心肌细胞的钙离子浓度。钙离子是心肌细胞中重要的信号分子,参与心肌细胞的兴奋-收缩过程。水通道蛋白通过调节细胞内的水分平衡,影响钙离子的运输和分布,从而影响心肌细胞的收缩功能。在冠心病患者中,由于心肌缺血或心肌损伤,水通道蛋白的表达和功能可能会受到影响,导致钙离子运输和分布的异常,进而影响心肌细胞的收缩功能。此外,水通道蛋白还参与了血管平滑肌细胞的增殖和迁移。血管平滑肌细胞的增殖和迁移是冠心病发生和发展中的重要过程[4]。水通道蛋白通过调节细胞内的水分平衡,影响血管平滑肌细胞的增殖和迁移过程,从而影响冠心病的发展。综上所述,水通道蛋白在冠心病的发生和发展中扮演着重要的角色。对水通道蛋白的表达和功能的研究可以为冠心病的预防和治疗提供新的思路和方法。

## 2. 水通道蛋白与冠心病的关系

冠心病是由于冠状动脉粥样硬化导致心肌缺血缺氧而引起的心脏病。水通道蛋白在心血管系统中的表达和功能与冠心病的发病和进展密切相关[1] [5]。

### 2.1. 水通道蛋白与心肌缺血

心肌缺血是冠心病的主要病理生理过程之一。研究表明,AQP<sub>s</sub>在心肌细胞中的表达和功能异常与心肌缺血的发生和发展有关。一些研究表明,AQP1和AQP4在心肌缺血时表达增加,并通过调节心肌细胞的水分平衡来影响心肌的收缩和舒张功能[6]。心肌损伤减轻的作用机制可能与降低AQP1和AQP4相关[7] [8],有研究表明经不同通路抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移可达到预防冠状动脉粥样硬化和支架内在狭窄目的,如姜黄素可抑制血管平滑肌 miR-22 通路表达[9],另有非编码 RNA 对血管平滑肌增殖和迁移有调控作用[10]。

### 2.2. 水通道蛋白与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是冠心病的病理基础。研究表明,AQP<sub>s</sub>在动脉粥样硬化斑块的形成和进展中发挥重要

作用。一些研究表明, AQP1 和 AQP5 在动脉粥样硬化病变中表达增加, 并通过调节血管壁细胞的水分平衡来影响斑块的稳定性[11] [12]。

### 2.3. 水通道蛋白与心肌细胞凋亡

心肌细胞凋亡是冠心病心肌损伤的重要机制之一。研究表明, AQPs 在心肌细胞凋亡中发挥重要作用。一些研究表明, AQP1 和 AQP5 可以通过调节细胞内水分代谢来影响心肌细胞的生存和凋亡过程[13]。研究指出[14] [15], 上调 miR-133a 表达可通过抑制心肌细胞凋亡、减少梗死面积和改善心脏功能对心肌再灌注损伤起到保护作用。研究还发现当发生心肌缺血再灌注损伤时, 核因子  $\kappa$ B 被激活加重了炎症反应, 从而引起心肌细胞坏死, 同时可有 AQP1 高表达[16] [17]; 有研究称, 当归芍药散通过阻断一氧化氮合酶/一氧化氮/水通道蛋白途径调节一氧化氮合酶活性、一氧化氮的分泌, 进一步降低 AQP1、4、2 的表达, 以维持机体和细胞水液代谢平衡[18] [19]。

## 3. 水通道蛋白与中医气血津液关系

在中医理论中, 气血津液是人体重要的生命物质, 它们在人体生命活动中起着至关重要的作用。气血津液的运行状况直接影响到人体的健康状态, 而水通道蛋白在调节细胞膜水分平衡中的作用与中医气血津液的运行有密切关系[20] [21]。

### 3.1. 水通道蛋白与气

中医认为, 气是人体生命活动的基本动力, 具有推动、温煦、防御和固摄等作用。水通道蛋白在人体内的表达和功能与气的推动作用有密切关系。AQPs 通过调节细胞膜的水分平衡, 影响人体的新陈代谢和各系统的正常运作。

### 3.2. 水通道蛋白与血

血是人的重要物质, 具有营养和滋润全身的作用。水通道蛋白与血的关系主要表现在对血液运行和津液输布的调节上。AQPs 在血管内皮细胞的表达和功能直接影响血液的运行, 而血液在体内的流动又与津液的输布密切相关。

### 3.3. 水通道蛋白与津液

津液是人体内水液的统称, 具有滋润、濡养的作用。津: 质地清稀, 流动性大, 布散在体表皮肤、肌肉、孔窍, 渗入血脉, 具有滋润作用, 可润养肌肤、孔窍, 充养血脉。液: 质地浓稠, 流动性小, 灌注于骨节、脏腑、脑、髓, 具有濡养作用, 濡养脏腑、脑髓, 滑利骨节。中医认为津液生成、输布与排泄, 以肺脾肾三脏最为重要。《素问·经脉别论篇》概述为: “饮入于胃, 游溢精气, 上输于脾, 脾气散精, 上归于肺, 通调水道, 下输膀胱, 水精四布, 五经并行”。有津液的地方就有 AQP 的表达。水通道蛋白对津液的调节作用表现在多个方面, 包括对唾液、泪液、汗液等外分泌液的调节, 以及对尿液、粪便等排泄物的调节。AQPs 在外分泌液中的表达和功能直接影响人体的滋润度, 而在排泄物中的调节作用则影响人体的水盐平衡。

## 4. 中医药对水通道蛋白的调节作用

中医药在调节气血津液运行和改善人体健康状态方面具有丰富的经验和独特的优势。近年来, 越来越多的研究表明, 中医药可以通过调节水通道蛋白的表达和功能来改善气血津液的运行状况。中医药在调节气血津液关系方面具有丰富的经验和独特的方法。一些研究显示, 中医药可以通过调节 AQPs 的表

达和功能来改善气血津液的运行状况,从而改善人体的健康状态。例如,通过调节 AQP 的表达可以改善血管的通透性和血液的运行状况,从而改善人体的血液循环。

一些中药如黄芪、甘草、大黄等被发现具有调节 AQP 表达和功能的作用。这些中药可以通过促进 AQP 的表达或抑制 AQP 的抑制因子来改善细胞膜的水分平衡,从而改善人体的气血津液运行状况[22][23]。孙妍等[24]研究发现麦冬(多糖、皂苷)可以减轻肺组织病理变化,发挥润肺生津作用,体现在对支原体肺炎小鼠肺组织 AQP1、AQP5 表达上调。于振香等[25]研究称,人参二醇皂苷通过提高大鼠肺组织中 AQP1 mRNA 的表达能够减轻肺水肿。刘毅等[26]发现黄芪可促进肺组织 AQP1、AQP5 的表达。张可可等[27]发现麦冬地芍汤对干燥综合征模型小鼠颌下腺有保护作用,其机制可能与其上调 AQP5 的表达相关。有研究观察复方津血源对干燥综合症模型鼠药效,能够上调唾液腺 AQP5 的表达[28]。江月斐等[29]研究表明,脾阳虚泄泻模型鼠胃肠道组织中 AQP3 表达较正常对照组减弱,提示脾主运化水液功能减退。胃肠道 AQP3 表达在苓桂术甘汤的高剂量和中剂量治疗脾阳虚泄泻过程中可显著上调。孙香娟等[30]研究发现,阿霉素肾病大鼠肾脏 AQP2 明显升高,真武汤可能通过下调 AQP2 的表达以达到对阿霉素肾病的水钠潴留改善作用。徐文聘等[31]研究发现肾阴虚模型大鼠肺、肾组织的 AQP1 表达上调,用六味地黄丸干预肾阴虚大鼠后肺、肾组织上 AQP1 的 mRNA 和蛋白表达降低。

## 5. 中医药对水通道蛋白与冠心病关系的调节作用

中医药在冠心病的治疗中具有悠久的历史和丰富的经验。近年来,越来越多的研究表明,中医药可以通过调节水通道蛋白的表达和功能来治疗冠心病。

一些中药如丹参、黄芪、甘草等被发现具有调节 AQP 表达和功能的作用。这些中药可以通过促进 AQP 的表达或抑制 AQP 的抑制因子来改善心血管系统中的水分平衡,从而缓解冠心病的症状和进展[32]。

中医药在调节冠心病发病和进展方面具有独特的理论和经验。一些研究显示,中医药可以通过调节 AQP 的表达和功能来改善心血管系统的健康状态,从而缓解冠心病的进展。例如,通过调节 AQP 的表达可以改善心肌细胞的收缩和舒张功能,从而改善心肌缺血的症状[33][34][35]。殷晓燕等人[36]通过对心肌梗塞致心力衰竭大鼠模型不同时期尿液水通道蛋白 2 的研究中得出结论:左冠状动脉结扎术后不同时期心衰大鼠尿液 AQP2 变化的规律反映了 AQP2 基因在心力衰竭进程中表达明显增高,肾脏 AQP2 基因表达增高是心力衰竭伴低钠血症的重要发病原因。研究表明 AQP9 在急性心肌梗死 rt-PA 静脉溶栓前后动态变化均与 TIMI 血流分级有关[37]。又如心肌水肿状态下 AQP1 表达增加,以及用补肾中药治疗心肌梗死后心力衰竭大鼠后心肌 AQP4 表达降低[38][39][40][41]。冠心病心肌梗死后心力衰竭大鼠通过中药治疗后下调肾脏 AQP2 表达,达到改善左心室收缩功能疗效[42]。一些研究表明 AQP1 蛋白相对表达量与心肌含水量呈正相关,使用滋阴中药后可见其表达上升[43][44],AQP1 可能在治疗心肌缺血再灌注损伤、心肌水肿和抑制血管新生等方面发挥着重要作用[45]。

## 6. 展望与挑战

尽管水通道蛋白与冠心病关系的研究取得了一定的进展,但仍面临许多挑战。首先,我们需要更深入地理解 AQP 在心血管系统中的表达和功能及其与冠心病的关系。其次,我们需要进一步研究中医药调节 AQP 的机制和具体靶点。最后,我们需要开展更多的临床试验来验证中医药治疗冠心病的疗效和安全性。

总结,水通道蛋白与冠心病关系的研究为中医药治疗冠心病提供了新的视角和方法。通过深入了解 AQP 在心血管系统中的表达和功能以及中医药对其的调节作用,我们可以为患者提供更为有效和安全的治疗选择。

## 参考文献

- [1] 李雷兵. 温阳消饮法对胸腔积液大鼠肾脏 AQP2 及 cAMP-PKA/PKC 信号通路表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [2] Van Hoek, A.N., Ma, T., Yang, B., Verkman, A.S. and Brown, D. (2000) Aquaporin-4 Is Expressed in Basolateral Membranes of Proximal Tubule S3 Segments in Mouse Kidney. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, **278**, F310-F316. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.2.F310>
- [3] 魏晓, 李香营, 田毅, 等. AQP1 在心肌缺血组织中的作用[J]. 中国热带医学, 2012, 12(2): 243-244, 248.
- [4] 韩延辉, 王燕, 贾静静, 等. 心肌梗死大鼠心肌组织中 AQP1、HIF-1 $\alpha$  的表达变化及其与心肌水肿的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(4): 418-421.
- [5] 汪庆玲, 谭春江. 心脏水通道蛋白 1、4、7 参与心肌水液代谢的病理生理研究进展[J]. 岭南心血管病杂志, 2020, 26(3): 365-368.
- [6] 王浩宇, 陈玉成, 曾智, 等. Aquaporin-1 蛋白在缺血心肌中表达变化及其与心肌水肿的关系[J]. 华西医学, 2007, 22(1): 116-119.
- [7] 付益计, 丁国鹏, 崔波, 等. 富氢水对体外循环大鼠心肌水通道蛋白-1 和水通道蛋白-4 水平的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(6): 579-583. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321761-20211210-00561>
- [8] 孙云雷, 曹月娟, 赵振营. 葛根素治疗冠状动脉支架内再狭窄的核心靶点筛选与细胞学验证[J]. 山东医药, 2023, 63(26): 10-14. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2023.26.003>
- [9] 张铭华. miR-22 介导姜黄素抑制血管平滑肌细胞增生、迁移及血管内膜新生[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [10] 刘少燕. MiR-378a-5p 调节血管平滑肌细胞增殖和迁移的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [11] 黄诚, 吕洪臻, 黄素琴, 等. 小鼠主动脉缩窄术后心肌水肿与水通道蛋白表达的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(19): 4754-4756.
- [12] Patil, R.V., Saito, I., Yang, X., et al. (1997) Expression of Aquaporins in the Rat Ocular Tissue. *Experimental Eye Research*, **64**, 203-209. <https://doi.org/10.1006/exer.1996.0196>
- [13] 李向东, 杨跃进. 水通道蛋白 1 与内皮细胞功能[J]. 基础医学与临床, 2010, 30(9): 995-998.
- [14] 亢小丽. miR-3646 在冠心病发生发展过程中的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- [15] 董艳, 刘咏梅, 王阶. 冠心病相关细胞凋亡及中药抗凋亡机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(14): 2242-2247. <https://doi.org/10.12102/j.issn.1672-1349.2020.14.011>
- [16] 宋禹, 张红涛, 任楠, 等. 丙泊酚调控 miR-133a/AQP1 表达改善 H/R 心肌细胞损伤[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(2): 421-426. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2022.02.042>
- [17] 闻永, 占煜, 魏先鹏, 等. 基于津液理论探讨改良枳术方对便秘大鼠 AQP3/AQP9、MUC2 的影响[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2022, 24(8): 3195-3203.
- [18] 卓祖顺, 谢斌, 施旻, 等. 中药调控水通道蛋白表达的研究进展[J]. 中医药通报, 2023, 22(6): 66-70.
- [19] 侯静, 项庆镇, 王运来, 冯焱, 许钊, 宣自华. 当归芍药散对慢性心力衰竭大鼠机体水液代谢障碍的作用及其机制[J]. 安徽中医药大学学报, 2023, 42(2): 46-53.
- [20] 谢燕泽, 卢健棋, 何业辉, 等. 中医药对冠心病患者血管内皮功能干预作用的研究进展[J]. 大众科技, 2022, 24(6): 99-102, 55. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-1151.2022.06.025>
- [21] Chiappini, F., Barrier, A., Saffroy, R., Domart, M.-C., et al. (2006) Exploration of Global Gene Expression in Human Liver Steatosis by High-Density Oligonucleotide Microarray. *Laboratory Investigation: A Journal of Technical Methods and Pathology*, **86**, 154-165. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700374>
- [22] 张宁, 刘树民, 于栋华, 等. 水通道蛋白与中医学水液代谢的相关性探索[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5): 1170-1172.
- [23] 杨静, 马泉, 张元. 益气温阳活血利水法对慢性肺源性心脏病大鼠水通道蛋白 4 表达的影响及机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(21): 2599-2603.
- [24] 孙妍, 王静, 侯喆, 等. 麦冬有效部位对支原体感染小鼠肺组织水通道蛋白 1、5 表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2021, 28(6): 893-896.
- [25] 于振香, 赵珩, 华树成, 等. 人参二醇皂苷对失血性休克复合内毒素二次打击大鼠肺组织水通道蛋白 1 表达的影

- 响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2008(3): 449-452.
- [26] 刘毅, 梅荣, 杨明会, 等. 黄芪对急性肺损伤模型大鼠肺组织水通道蛋白-1 和水通道蛋白-5 表达的影响[J]. 环球中医药, 2012, 5(9): 651-653.
- [27] 张可可, 凌园园, 汪悦. 麦冬地芍汤对 NOD 小鼠颌下腺的保护作用[J]. 陕西中医药大学学报, 2016, 39(6): 110-113.
- [28] 钱先, 王剑蓉, 汪红仪, 等. 津血源颗粒上调干燥综合征模型鼠唾液腺水通道蛋白 5 表达的实验研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2375-2377.
- [29] 江月斐, 李奕祺, 吕冠华, 等. 苓桂术甘汤对脾阳虚泄泻大鼠水通道蛋白 3 表达的影响[J]. 福建中医学院学报, 2009, 19(1): 3-5.
- [30] 孙香娟, 常克, 张娟, 等. 真武汤对肾病综合征大鼠肾脏水通道蛋白 2 的影响[J]. 天津中医药, 2010, 27(5): 416-417.
- [31] 徐文聘, 戴世杰, 李哲明, 等. 六味地黄丸对肾阴虚大鼠肺肾组织水通道蛋白 1 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(4): 1242-1245.
- [32] 鲍礼智. Obestatin 对慢性心力衰竭大鼠肾脏水通道蛋白 2 的长时调控及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [33] King, L.S., Kozono, D. and Agre, P. (2004) From Structure to Disease: The Evolving Tale of Aquaporin Biology. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 5, 687-698. <https://doi.org/10.1038/nrm1469>
- [34] Kreda, S.M., Gynn, M.C., Fenstermacher, D.A., Boucher, R.C. and Gabriel, S.E. (2001) Expression and Localization of Epithelial Aquaporins in the Adult Human Lung. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 24, 224-234. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.24.3.4367>
- [35] Jeremic, A., Cho, W.J. and Jena, B.P. (2005) Involvement of Water Channels in Synaptic Vesicle Swelling. *Experimental Biology and Medicine*, 230, 674-680. <https://doi.org/10.1177/153537020523000910>
- [36] 殷晓艳, 许顶立, 邓英姿, 等. 心肌梗塞致心力衰竭大鼠模型不同时期尿液水通道蛋白-2 的改变[J]. 中国病理生理杂志, 2000, 16(8): 690-693.
- [37] 刘东霞, 王有余, 王茜, 等. PAI-1、miR-146a、AQP9 在急性心肌梗死 rt-PA 静脉溶栓前后动态变化及与 TIMI 血流分级的关系[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2022, 22(3): 4674-4681. <https://doi.org/10.16563/j.cnki.1671-6272.2022.06.008>
- [38] 王浩宇, 陈玉成, 郑蓉, 等. 缺血预适应后心肌水肿与水通道 Aquaporin-1 蛋白表达变化的关系[J]. 四川医学, 2007, 28(5): 464-467. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-0501.2007.05.005>
- [39] 许瑞, 张艳, 何佳, 等. 补肾活血复方对心肌梗死后心力衰竭大鼠心室重构及心肌和结肠组织 AQP4 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(7): 81-87. <https://doi.org/10.19879/j.cnki.1005-5304.202209191>
- [40] 马妍, 张军茹, 任得志. 养心颗粒改善心力衰竭大鼠模型水钠潴留的作用机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(14): 2333-2336. <https://doi.org/10.12102/j.issn.1672-1349.2021.14.006>
- [41] 肖德权, 王甲汉, 李志清, 等. 严重烧伤后大鼠心肌组织水通道蛋白-1 表达变化及其意义[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(5): 1111-1113.
- [42] 俞瑞群, 乔亮, 吴凤珠, 等. 严氏温阳化痰利水方对心肌梗死后心力衰竭大鼠心功能及肾脏水通道蛋白 2 表达的影响研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2019, 27(4): 38-41, 46.
- [43] 闫玉梅, 丁芳宝, 梅举, 等. 体外循环后羊心肌组织中水通道蛋白 1 表达及其与心肌水肿的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2012, 32(1): 32-36.
- [44] 闫玉梅, 梅举, 孙锬, 等. 水通道蛋白-1 及其在心脏中作用的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2011, 31(1): 99-103.
- [45] 张雪松, 李香营, 韩向君. 水通道蛋白 1 调节机制及其表达在心肌缺血组织中的作用研究进展[J]. 临床荟萃, 2011, 26(23): 2110-2113.