

糖尿病患者肠系膜动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾通道电流的变化

文 静,程 俊,李鹏云,李 畅,杨 艳[△]

(泸州医学院心肌电生理学研究室/泸州医学院心肌电生理学省部

共建教育部重点实验室,四川泸州 646000)

摘要:目的 探讨糖尿病患者肠系膜动脉血管平滑肌细胞(VSMCs)大电导钙激活钾通道(BK_{Ca})的电流变化,阐明糖尿病对肠系膜动脉的损伤及其细胞电生理机制。**方法** 将患者分为血糖正常的对照组($n=19$)和糖尿病组($n=11$),利用单通道膜片钳及全细胞穿孔膜片钳技术记录两组患者肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 电流的变化,并比较增加浴液中钙离子浓度 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 至 10^{-7} mol/L 时两组 BK_{Ca} 单通道电流的变化。**结果** 在全细胞穿孔膜片钳下,测试电压范围内,膜电位分别为 +50 mV 和 +60 mV 时,对照组的电流密度明显高于糖尿病组($P<0.05$),前者为 (20.85 ± 2.66) pA/pF ($V_m = +50$ mV, $n=10$) 和 (27.49 ± 2.71) pA/pF ($V_m = +60$ mV, $n=10$),后者为 (12.38 ± 1.58) pA/pF ($V_m = +50$ mV, $n=6$) 和 (14.87 ± 1.63) pA/pF ($V_m = +60$ mV, $n=6$)。在内面向外式膜片下 ($V_m = +40$ mV, $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{free}} = 0$),对照组 BK_{Ca} 单通道活性明显强于糖尿病组 ($P<0.05$),对照组 $T_c = (622.6 \pm 173.8)$ ms, $\text{NPo} = 0.021 \pm 0.006$ ($n=8$),糖尿病组 $T_c = (1912.8 \pm 346.6)$ ms, $\text{NPo} = 0.005 \pm 0.001$ ($n=8$)。增加浴液中 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 至 10^{-7} mol/L 时,对照组 BK_{Ca} 通道活性明显增强 ($P<0.05$), $T_c = (194.1 \pm 40.1)$ ms, $\text{NPo} = 0.058 \pm 0.014$ ($n=7$)。但糖尿病组 BK_{Ca} 单通道电流幅度,通道开放时间,关闭时间和通道平均开放概率均无明显变化。**结论** 糖尿病患者人 VSMCs BK_{Ca} 单通道开放概率减少和电流密度降低,且对 Ca^{2+} 反应性降低,这可能是糖尿病肠系膜动脉功能损伤的原因。

关键词:糖尿病;大电导钙激活钾通道;肠系膜动脉

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.18.018

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)18-2312-03

Changes of large-conductance calcium-activated potassium channels of mesenteric artery smooth muscle cells in diabetic patient

Wen Jing, Cheng Jun, Li Pengyun, Li Chang, Yang Yan[△]

(Research Laboratory of Myocardial Electrophysiology/State Key Laboratory, Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of large-conductance calcium-activated potassium channels(BK_{Ca}) of mesenteric artery smooth muscle cells(VSMCs) in the patient with diabetes mellitus and to elucidate the mesenteric arterial injury caused by diabetes mellitus and its cellular electrophysiology mechanism. **Methods** Patients were divided into two groups; the diabetes mellitus group and the normal blood glucose control group. The changes of BK_{Ca} electricity of VSMCs in the two groups were recorded by using the single channel patch clamp and the perforated whole-cell patch clamp techniques and the changes of BK_{Ca} single channel electricity at 10^{-7} mol/L free Ca^{2+} in the bath fluid were compared between the two groups. **Results** In the perforated whole-cell patch-clamp, the current density of BK_{Ca} at the membrane potential of +50 mV and +60 mV in the normal blood glucose group was higher than that in the diabetes mellitus group, the former was (20.85 ± 2.66) pA/pF ($V_m = +50$ mV, $n=10$) and (27.49 ± 2.71) pA/pF ($V_m = +60$ mV, $n=10$) and the latter was (12.38 ± 1.58) pA/pF ($V_m = +50$ mV, $P<0.05$, $n=6$) and (14.87 ± 1.63) pA/pF ($V_m = +60$ mV, $P<0.05$, $n=6$). In inside-out patch ($V_m = +40$ mV, $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{free}} = 0$), the BK_{Ca} single channel activity in the normal blood glucose group was significantly stronger than that in the diabetes mellitus group, $T_c = (622.6 \pm 173.8)$ ms, $\text{NPo} = 0.021 \pm 0.006$ ($n=8$) in the normal blood glucose group and $T_c = (1912.8 \pm 346.6)$ ms ($P<0.05$, $n=8$), $\text{NPo} = 0.005 \pm 0.001$ ($P<0.05$, $n=8$) in the diabetes mellitus group. At 10^{-7} mol/L free Ca^{2+} , the BK_{Ca} channel activity in the normal blood glucose group was increased significantly, $T_c = (194.1 \pm 40.1)$ ms ($P<0.05$, $n=7$), $\text{NPo} = 0.058 \pm 0.014$ ($P<0.05$, $n=7$), but the amplitude of BK_{Ca} single channel current, channel opening time, turn-off time and the average channel opening probability in the diabetes mellitus group had no obvious changes. **Conclusion** The decrease of BK_{Ca} single channel opening probability, the decrease of current density of BK_{Ca} and the lower response to calcium ions in human VSMCs may be a potential cause for mesenteric arterial function injury in diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus; large conductance calcium-activated potassium channel; mesenteric arteries

糖尿病(diabetes mellitus)是一种严重威胁人类健康和生命的慢性代谢性疾病。有研究表明,在我国糖尿病患者中高血压发生率为 28%~40%,而在国外为 40%~80%^[1]。高血压

是促进糖尿病患者发生心脑血管疾病的重要原因之一。糖尿病患者一旦合并高血压,其死亡风险将增加 7.2 倍^[2]。糖尿病易患高血压疾病的机制尚不清楚,可能与离子通道功能的异常

有关。肠系膜动脉作为全身主要的阻力血管,其张力的持续增加是高血压的基本病理生理机制。而血管平滑肌上的大电导钙激活钾通道(large-conductance calcium-activated potassium channels, BK_{Ca})是血管张力调节的关键负反馈器。本研究探讨糖尿病对人肠系膜动脉血管平滑肌细胞(VSMCs)BK_{Ca}的影响,以阐明其损伤机制。

1 材料与方法

1.1 标本来源 标本取自泸州医学院附属医院行腹部手术的患者切除物中的肠系膜动脉 A4~A5 分支。标本的获取通过了医院伦理委员会同意。按照《2012 ADA 糖尿病诊疗指南》诊断标准,对患者进行分组,其中血糖正常患者为 19 例,为对照组;糖尿病患者 11 例,为糖尿病组。记录患者的一般临床资料包括:性别、年龄、血压、空腹血糖,且两组患者在术中探查均无肠道血管病变。本实验选取的两组患者,性别、年龄、血压等差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基本临床资料比较

项目	对照组($n=19$)	糖尿病组($n=11$)	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	54.05±2.08	56.00±2.74	>0.05
性别(男/女)	10/9	6/5	>0.05
血压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)			
收缩压	124.63±1.74	127.45±2.44	>0.05
舒张压	77.58±1.56	74.82±2.14	>0.05
血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.55±0.07	9.25±0.39	<0.05

1.2 方法

1.2.1 主要试剂及仪器 (1)试剂:木瓜蛋白酶、F 型胶原酶、清蛋白、二性霉素 B、K-aspartate、HEPES、EGTA、DTT 和 IbTX 均购自美国 Sigma 公司;其余试剂为国产分析纯。二性霉素 B 溶于二甲基亚砜(DMSO),电极液中 DMSO 终浓度不超过 0.3%。(2)仪器:单通道膜片钳系统,膜片钳放大器(CEZ-2200,Nihon konden,Japan);记忆示波器(VC-11,Nihon konden,Japan);A/D-D/A 转换器(Digidata-1200A,Axon Instrument,USA);倒置相差显微镜(Axvert-135,Zeiss,Germany)。全细胞膜片钳系统,膜片钳放大器(Axopatch 200B,Axon Instruments,USA);A/D-D/A 转换器(Digidata-1440A,Axon Instruments,USA);倒置相差显微镜(IX 71,Olympus,Japan)。微管电极拉制仪(PC-10,Narishige,Japan);计算机(LXB-F17069HB,Lenovo,China);体视显微镜(S8APO,LEICA,Germany)。

1.2.2 实验溶液的配制 溶液 I 台式液(mmol/L):NaCl 127,KCl 5.9,MgCl₂ 1.2,glucose 12,HEPES 10,CaCl₂ 2.4;pH 用 NaOH 调至 7.40;溶液 II 为无钙台式液(mmol/L):即台式液中不加 CaCl₂。单通道电极液(mmol/L):KCl 100,K-aspartate 40,HEPES 10,EGTA 2;pH 用 KOH 调至 7.20~7.40。单通道溶液(mmol/L):KCl 40,K-aspartate 100,EGTA 1,HEPES 10;pH 用 KOH 调至 7.20~7.40。单通道溶液中游离钙离子浓度([Ca²⁺]_i)通过下列公式计算: $\text{Add}[\text{Ca}^{2+}] = (1 + K([\text{EGTA}] + [\text{Ca}^{2+}]_{\text{free}}) \times [\text{Ca}^{2+}]_{\text{i}}) / (1 + [\text{Ca}^{2+}]_{\text{free}} \times K)$,公式中 Add[Ca²⁺]为加入溶液 CaCl₂ 浓度,[Ca²⁺]_{free}为加入的 CaCl₂ 与 EGTA 整合后溶液中游离[Ca²⁺]_i,[EGTA]为 EGTA 的浓度,K 为钙和 EGTA 的表面结合常数,K=107.

1(pH=7.2,22℃)。当 EGTA 浓度为 1 mmol/L,在 BK_{Ca} 单通道浴液中,Add[Ca²⁺]浓度为 0.66 mmol/L 时,游离[Ca²⁺]_i为 10⁻⁷ mol/L。全细胞电极液(mmol/L):K-aspartate 110,KCl 30,NaCl 10,MgCl₂ 1,EGTA 0.05,HEPES 10;pH 用 KOH 调至 7.20。全细胞浴液(mmol/L):NaCl 134,CaCl₂ 1.8,MgCl₂ 1,KCl 6,glucose 10,HEPES 10;pH 用 NaOH 调至 7.40。酶液:酶 I (mg/mL):木瓜蛋白酶 1.0,DTT 0.68,蛋白白 2.0;酶 II (mg/mL):F 型胶原酶 1.615。

1.2.3 急性酶分离人肠系膜动脉 VSMCs 方法参考程俊等^[3]的分离方法并加以改进。将取得含血管的标本块置入 4℃ 溶液 I 中,在体式显微镜下快速轻柔地分离出肠系膜动脉血管,将血管纵行剖开,并用镊子轻轻刮去血管内外膜,并剪成 2 mm×2 mm 的组织块。将组织块放入含有酶液的 EP 管中,联合应用木瓜蛋白酶和 F 型胶原酶进行两步法急性酶分离人肠系膜动脉 VSMCs,将细胞悬液静置于 4℃ 冰箱中。

1.2.4 单通道膜片钳记录 选择细胞膜完整光滑、折光性好的细胞,在室温(20~25℃)下采用单通道内面向外式膜片钳(inside-out patch)记录电流。电流信号经膜片钳放大器(CEZ-2200,Nihon konden,Japan)放大,1 kHz 低通滤波,经 12 位 A/D-D/A 转换器(Digidata-1200A,Axon Instrument,USA),软件 pClamp 6.0 下进行数据采集。采用 pClamp 10.1 软件分析通道电流幅度值(Amplitude),开放概率(open probability,NPo)由通道开放时间的总和除以记录时间求得,N 代表膜片上同时开放的通道数,平均开放时间(the mean open time,To),平均关闭时间(the mean close time,Tc)。

1.2.5 全细胞穿孔膜片钳记录 全细胞 BK_{Ca} 宏观电流采用阶跃方波除极脉冲引出,阶跃方波脉冲方案:HP -60 mV,从 -60 mV 以 10 mV 阶跃除极至 +60 mV,脉冲时程 400 ms,刺激频率 1 Hz。电流信号经膜片钳放大器(Axopatch 200B,Axon Instruments,USA)放大,1 kHz 低通滤波,经 12 位 A/D-D/A 转换器(Digidata-1440A,Axon Instruments,USA)转换后在软件 pClamp 下进行数据采集,采样频率为 10 kHz。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件对数据进行分析,实验结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性酶分离两组患者肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 宏观电流的特性比较 用阶跃脉冲方案刺激,从 -60 mV 以 10 mV 阶跃去极化至 +60 mV,在 -20 mV 左右,对照组(图 1A)和糖尿病组患者即可观察到外向电流,呈大噪声样。两组 BK_{Ca} 宏观电流具有明显的电压依赖性和外向整流特性。用此方式记录到的 BK_{Ca} 宏观电流作 I~V 曲线,随膜电位的增加,记录到的对照组(图 1B, $n=10$)和糖尿病组患者(图 2B, $n=6$)BK_{Ca} 宏观电流逐渐偏离欧姆定律的线性关系,呈现出外向整流特性,见图 1、2。

2.2 IbTX 对 BK_{Ca} 电流的阻断作用 IbTX 是 BK_{Ca} 特异性阻断剂,常用于对 BK_{Ca} 的鉴定。在外面向外式膜片下($V_m = +30$ mV),溶液中加入 IbTX(200 nmol/L)后,单通道 BK_{Ca} 电流几乎被完全阻断(图 3)。在全细胞穿孔膜片钳模式下,与在其他类型 VSMCs 中观察到的类似,溶液中加入 IbTX(200 nmol/L)后,约 80% 外向宏观电流被阻断,见图 4。

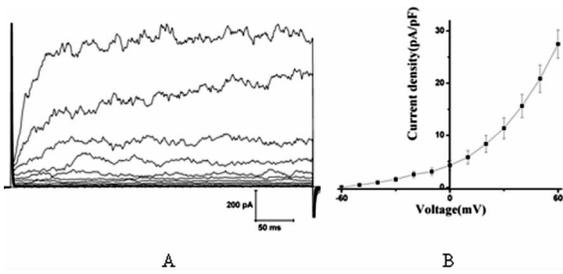


图 1 对照组患者肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 宏观电流(A)和 BK_{Ca} 电流密度-电压(B)

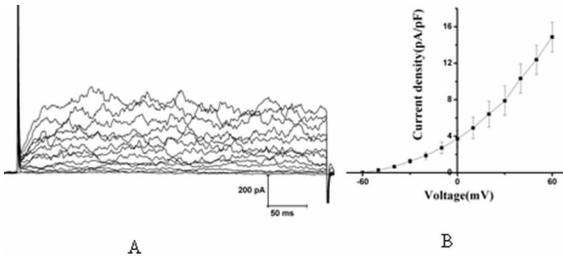


图 2 糖尿病组患者肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 宏观电流(A)和 BK_{Ca} 电流密度-电压(B)

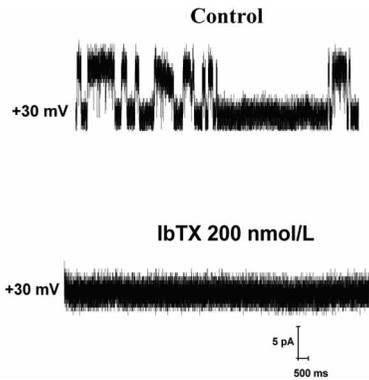
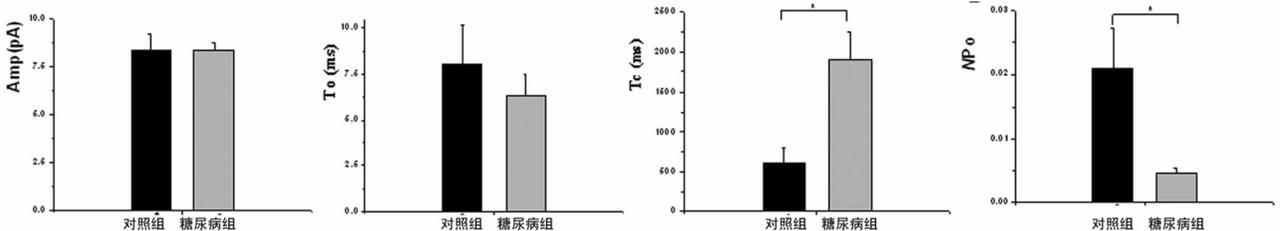


图 3 IbTX 人肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 单通道电流的鉴别图

2.3 两组患者肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 宏观电流的比较 用全细胞穿孔膜片钳模式记录两组患者的 BK_{Ca} 宏观电流,在测试的 -60~+60 mV 范围内,当电压为 -60~+40 mV 时,两组电流密度无明显差异;而电压在分别为 +50 mV 和 +60 mV 时,对照组的 BK_{Ca} 的电流密度分别为 (20.85±2.66) pA/pF 和 (27.49±2.71) pA/pF (n=10),糖尿病组分别为 (12.38±1.58) pA/pF (t=-2.308, n=6) 和 (14.87±1.63) pA/pF (t=-3.360, n=6),糖尿病组的电流密度明显低于对照组 (P<0.05),见图 5。

2.4 两组患者肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 单通道电流的比较



* : P<0.05, 与对照组比较。

图 6 两组患者肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 单通道电流比较

在内面向外式膜片下,在对称性高钾溶液 ([K⁺]_o : [K⁺]_i = 140 : 140 mmol/L, [Ca²⁺]_{free} = 0) 中,记录在 +40 mV 膜电位下两组患者肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 单通道电流,见图 6。对照组患者肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 单通道电流情况如下: Amp = 8.4±0.8 pA, To = (8.1±2.1) ms, Tc = (622.6±173.8) ms, NP0 = (0.021±0.006) (n=8),经统计分析后,糖尿病患者肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 单通道电流活性明显低于对照组,两组患者 BK_{Ca} 单通道电流幅度和通道开放时间无明显变化,糖尿病患者 Amp = (8.4±0.4) pA (t=0.012, P=0.991, n=8), To = (6.4±1.2) ms (t=-0.724, P=0.481, n=8),糖尿病患者 BK_{Ca} 单通道电流关闭时间明显延长, Tc = (1912.8±346.6) ms (t=3.327, P=0.007, n=8),而糖尿病患者组 BK_{Ca} 单通道电流平均开放概率明显减少, NP0 = 0.005±0.001 (t=-2.507, P=0.040, n=8),见图 6。

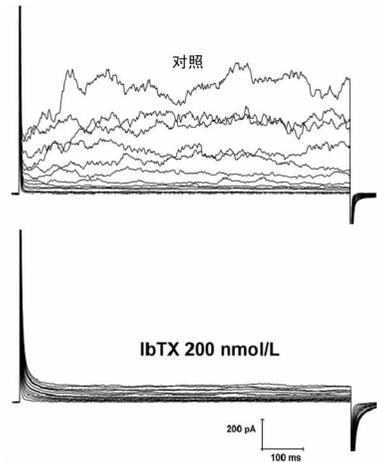
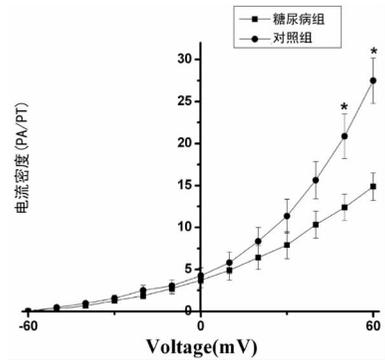


图 4 IbTX 对人肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 宏观电流的鉴别图



* : P<0.05。

图 5 两组患者 BK_{Ca} 电流密度的比较

2.5 比较 $[Ca^{2+}]_{free}$ 为 10^{-7} mol/L 两组患者肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 单通道电流的变化 在对照组加入 Ca^{2+} 使 $[Ca^{2+}]_{free}=10^{-7}$ mol/L 后,在内面向外式膜片下且膜电位为 $+40$ mV,与 $[Ca^{2+}]_{free}=0$ mol/L 时的对照组患者肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 单通道电流相比,糖尿病组通道活性明显增强, BK_{Ca} 单通道电流幅度和通道开放时间无明显变化,即 $Amp=(8.8\pm 0.4)$ PA ($t=-0.509, P=0.606, n=7$), $T_o=(9.8\pm 2.2)$ ms ($t=-0.583, P=0.570, n=7$), 通道关闭时间明显缩短,即 $T_c=(194.1\pm 40.1)$ ms ($t=-2.402, P=0.044, n=7$), 平均开放概率明显增加,即 $NP_o=0.058\pm 0.014$ ($t=-2.558, P=0.024, n=7$)。而在糖尿病组患者, $[Ca^{2+}]_{free}=10^{-7}$ mol/L 时与 $[Ca^{2+}]_{free}=0$ mol/L 时的肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 单通道电流比较(图 6),其 BK_{Ca} 单通道电流活性无明显变化,电流幅度、通道开放时间、关闭时间和通道平均开放概率均无明显变化,即 $Amp=(9.0\pm 0.5)$ PA ($t=-0.901, P=0.385, n=6$), $T_o=(5.5\pm 0.9)$ ms ($t=0.377, P=0.573, n=6$), $T_c=(1660.8\pm 346.6)$ ms ($t=0.505, P=0.622, n=6$), $NP_o=0.004\pm 0.001$ ($t=0.980, P=0.346, n=6$), 见图 7。

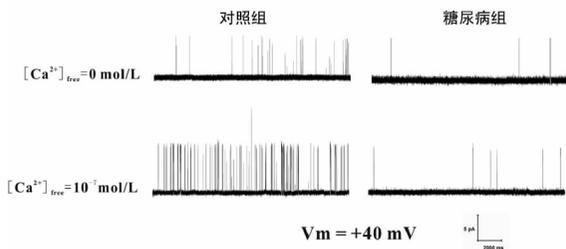


图 7 比较 $[Ca^{2+}]_{free}$ 为 10^{-7} mol/L 两组患者肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 单通道电流的变化

3 讨论

糖尿病是心脑血管疾病的独立危险因素,近年来,有研究表明其微血管和大血管的并发症发生可能与调节血管功能的离子通道变化有关^[3-5]。 BK_{Ca} 通道几乎分布于人体的所有组织,参与了许多重要生理活动,如神经兴奋、血管张力的调节和神经递质释放等^[6]。因为在正常情况下, BK_{Ca} 通道激活后 K^+ 外流增加,导致细胞膜超极化,使得电压依赖性 Ca^{2+} 通道关闭,减少 Ca^{2+} 内流,从而引起血管舒张^[7],所以 BK_{Ca} 通道是调控血管紧张度的主要离子通道,其通道活性的改变将影响血管的舒缩功能,血管舒缩的异常与 BK_{Ca} 通道功能缺陷有关。

糖尿病和代谢综合征(糖尿病前期)时, BK_{Ca} 通道介导的血管扩张功能受损^[8-9]。Wang 等^[10]的研究表明, BK_{Ca} 通道是决定大鼠冠状动脉血管张力的关键因素,糖尿病中 BK_{Ca} 通道功能受损,这与 BK_{Ca} 通道 β_1 亚基单位的表达下调有关,而且 β_1 亚基单位介导的 BK_{Ca} 通道的激活效应降低。在本研究中联合应用全细胞穿孔膜片钳模式和单通道膜片钳模式揭示糖尿病发生的细胞电生理机制。本研究发现糖尿病患者人肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 通道电流密度明显降低,并且通过延长通道的关闭时间,进而减少通道的开放概率,这可能就是糖尿病肠系膜动脉损伤的细胞电生理机制。

在内面向外式膜片钳模式下,可以排除胞内信使物质的影响,且可随意改变胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 。作者研究胞内 $[Ca^{2+}]_{free}=10^{-7}$ mol/L 时对人肠系膜动脉 VSMCs BK_{Ca} 的直接作用发现糖尿病组的 BK_{Ca} 对胞内 Ca^{2+} 反应性降低,这可能导致其

活动减弱,血管平滑肌复极化过程不完全,进而使静息膜电位上移,这样细胞兴奋性增加而易于收缩。 BK_{Ca} 通道电流密度和 NP_o 减少,进而细胞膜复极化减慢,导致 Ca^{2+} 内流增加。糖尿病患者冠状动脉张力强于非糖尿病患者,血管加强收缩^[11]。所以作者认为糖尿病肠系膜动脉损伤的细胞电生理机制也会导致其血管收缩的增强。阻力动脉的张力持续增加是高血压最基本的病理特征,在糖尿病时,肠系膜动脉血管张力的持续增加,这可能是导致糖尿病易患高血压疾病的原因。

总之,随着对糖尿病及其离子通道功能异常认识的深入,人们可能对糖尿病易患高血压疾病的机制有新的认识,这将为预防糖尿病的心血管并发症提供新的策略和方法,为糖尿病的防治找到新的作用靶点。

参考文献:

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2007 年版) [J]. 中华医学杂志, 2008, 88 (14): 1227-1245.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 579-615.
- [3] 程俊, 曾晓荣, 刘智飞, 等. 一种有效记录人肠系膜动脉平滑肌细胞大电导钙激活钾通道的穿孔全细胞膜片钳方法 [J]. 泸州医学院学报, 2010, 33(3): 225-228.
- [4] 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.
- [5] Lu T, He Tongrong, Katusic ZS, et al. Molecular Mechanisms Mediating Inhibition of Human Large Conductance Ca^{2+} -Activated K^+ Channels by High Glucose [J]. Circ Res, 2006, 99(6): 607-616.
- [6] Hou S, Heinemann SH, Hoshi T. Modulation of BK_{Ca} channel gating by endogenous signaling molecules [J]. Physiology, 2009, 24(1): 26-35.
- [7] 陈威, 颜光烈. 钙激活的钾离子通道与血管性疾病 [J]. 心血管康复医学杂志, 2005, 14(2): 183-186.
- [8] Borbouse L, Dick CM, Asano S, et al. Impaired function of coronary BK_{Ca} channels in metabolic syndrome [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297(5): H1629-1637.
- [9] 王如兴, 李肖蓉, 羊镇宇, 等. 大电导钙离子激活钾通道对糖尿病大鼠冠状动脉血管张力的调节 [J]. 中华医学杂志, 2010, 90(36): 2575-2578.
- [10] Wang RX, Shi HF, Chai Q, et al. Molecular mechanisms of diabetic coronary dysfunction due to large conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel impairment [J]. Chin Med J 2012, 125(14): 2548-2555.
- [11] Chung AW, Au Yeung K, Chum E, et al. Diabetes modulates capacitative calcium entry and expression of transient receptor potential canonical channels in human saphenous vein [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 613(1): 114-118.