

# Kv2.2 调控神经系统活动并参与疾病发生发展的研究现状

李姝柳 刘菊英

湖北医药学院附属太和医院,湖北 十堰 442000

通信作者:刘菊英

**【摘要】** Kv2.2 是电压门控性钾离子通道 Kv2 家族中的一员,在机体的多个器官中均有表达,是构成神经元膜兴奋性电流的分子基础,能够通过影响动作电位介导神经元的兴奋性并参与早期神经系统的发育。同时,Kv2.2 也参与了神经病理性疼痛、睡眠障碍、肠梗阻、糖尿病等疾病的发生发展,其对神经元内质网/质膜连接的影响以及该通道本身的磷酸化/去磷酸化状态的改变在神经元发挥生理作用中有核心作用。Kv2.2 表达下调时会引起动作电位波形和频率的改变,导致膜兴奋性受到影响从而引起一系列病理生理过程的变化。通过 Kv2.2 干扰病毒干预其在机体内的表达会导致神经元兴奋性的增高,诱导疾病加重,提示 Kv2.2 可能作为疾病治疗的新靶点。本文就近年来关于 Kv2.2 参与疾病发生发展过程进行综述。

**【关键词】** Kv2.2; 神经系统; 神经病理性疼痛; 睡眠障碍; 治疗靶点

**【中图分类号】** R74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 04-0503-05

## Research status of Kv2.2 regulates neural system activities and participates in the occurrence and development of diseases

LI Shuliu, LIU Juying

TaiHe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Corresponding author: LIU Juying

**【Abstract】** Kv2.2, a member of the Kv2 family of voltage-gated potassium channels, is expressed in many organs of the body and is the molecular basis of neuronal membrane excitatory currents. It can mediate neuronal excitability by affecting action potentials, also participate in the early development of nervous system. At the same time, it is also involved in the occurrence and development of neuropathic pain, sleep disorders, intestinal obstruction, diabetes and other diseases. Its effect on neuronal endoplasmic reticulum/plasma membrane junctions and the change of phosphorylation/dephosphorylation state of the channel itself play a central role in the physiological role of neurons. When the expression of Kv2.2 is down-regulated, the waveform and frequency of action potential will be changed, and the excitability of membrane will be affected, which will lead to a series of pathophysiological changes. Interfering the expression of Kv2.2 with virus will lead to the increase of neuronal excitability and aggravate the diseases, suggesting that Kv2.2 may be a new target for disease treatment. This article reviews the involvement of Kv2.2 in the occurrence and development of diseases in recent years.

**【Key words】** Kv2.2; Neural system; Neuropathic pain; Sleep disorders; Target treatment

### 1 Kv2.2 的概述

电压门控性钾离子通道(voltage-gated potassium channel, Kv)包含 12 个亚家族(Kv1 ~ 12),是由 4 个 $\alpha$

亚基组成的选择性钾离子孔道,这些孔道在介导神经元和肌肉的兴奋性上发挥作用<sup>[1]</sup>。Kv2.2 属于 Kv 中的 Kv2 家族,在机体的神经系统和多个器官(如胰

DOI: 10.12083/SYSJ.220184

收稿日期 2022-01-20 本文编辑 关慧

本文引用信息: 李姝柳,刘菊英. Kv2.2 调控神经系统活动并参与疾病发生发展的研究现状[J]. 中国实用神经疾病杂志,2022,25(4):503-507. DOI: 10.12083/SYSJ.220184

**Reference information:** LI Shuliu, LIU Juying. Research status of Kv2.2 regulates neural system activities and participates in the occurrence and development of diseases[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(4): 503-507. DOI: 10.12083/SYSJ.220184

岛、胃肠道平滑肌、心脑血管等)中均有表达,并能够通过介导细胞膜电位的改变调节机体的生理病理活动<sup>[2-3]</sup>,尤其在影响神经元的兴奋性和某些疾病的发生发展过程中发挥关键作用。

## 2 Kv2.2 调控神经系统的活动

### 2.1 Kv2.2 通过影响动作电位调节神经元的兴奋性

Kv 是神经细胞膜兴奋性的重要决定因素, K<sup>+</sup>通道表达模式和密度的不同会导致神经元 AP 波形和重复放电模式的差异。现普遍认为 Kv 通道在神经元中以异构复合体的形式存在,不同的亚基有不同的轴突运输和表面定位功能<sup>[4]</sup>。Kv2.2 亚基编码神经元的慢性延迟整流电流 I<sub>k</sub>,能使细胞膜发生去极化并调节细胞膜的静息膜电位、AP 的波形和放电模式、递质的释放、突触的强度等过程<sup>[5]</sup>。

神经元获得极性的早期事件是轴突生长和轴突始段形成,该过程对高浓度的 K<sup>+</sup>通道具有依赖性<sup>[6]</sup>。在哺乳动物脑内神经元的胞体和树突近端, Kv2.2 的累积会导致棘间电位超极化,促进电压门控性钠离子通道从失活状态中恢复,维持 AP 的振幅和频率,从而调节神经元的兴奋性<sup>[7]</sup>。同时, Kv2.2 在脑内和大细胞视前核以及 Broca 斜角带水平支的 GABA 能神经元中高度选择性表达,能为这些抑制性神经元的兴奋性提供反馈机制<sup>[8]</sup>。

### 2.2 Kv2.2 参与早期神经系统的发育

Kv2.2 在胚胎和成体的神经元中均有表达,且随着中枢神经系统的发育,表达区域会逐渐增多,这与细胞骨架标志物微管蛋白密切相关<sup>[9]</sup>。在胚胎分化早期阶段, Kv2.2 主要表达于大脑和脊髓腹外侧区的有丝分裂细胞中,尤其是与轴突生长有关的区域,在此期间,很大一部分 Kv2.2 驻留在细胞内并沿着微管蛋白细胞骨架进行运输。到发育后期,突触联系建立较为稳定后, Kv2.2 与微管蛋白的共存逐渐减少。同时,在神经元发育的早期,由 Kv2.2 介导的 I<sub>k</sub> 电流小而缓慢,但其持续时间长,并逐渐促进 Ca<sup>2+</sup> 的流入量<sup>[10]</sup>。这种小而缓慢的电流能够促进未成熟神经元的兴奋性,并诱导发育中的神经元开始转变为活跃状态。后期, I<sub>k</sub> 强度和密度增加,对神经元的发育开始产生抑制作用,促进发育中的神经元由一开始的活跃状态转变为成熟状态<sup>[11]</sup>。因为 I<sub>k</sub> 电流激活增强后, AP 间期缩短,限制了控制神经元分化的 Ca<sup>2+</sup> 内流,这一过程有助于终止神经元形态生理的发育,并帮助维持神经元内稳定的 K<sup>+</sup> 电流。也有研究提出小鼠背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)中神经元的 I<sub>k</sub> 主要

是由 Kv2.2 和 Kv5 亚基形成的异四聚体介导产生,在小鼠出生后, Kv2.2 介导的电流对 I<sub>k</sub> 的贡献分数会随着神经元的发育逐渐降低,中枢神经系统也会转变为成熟状态并完成发育<sup>[12]</sup>。

### 2.3 Kv2.2 参与形成神经元中内质网/质膜连接

Kv2.2 除具有介导 IK 的作用外,还参与神经元中内质网/质膜的连接。内质网/质膜连接是膜运输的中心,神经元内质网/质膜连接占细胞表面积的 10% 以上,是参与膜运输、调节突触放电、维持 Ca<sup>2+</sup> 稳态以及质膜脂质调控的重要角色。

Kv2.2 位于神经元胞体、近端树突和轴突始段的微米级簇中,在该区域,膜蛋白在细胞表面局部化插入,通过参与膜转运机制、调节从内质网到质膜的非囊泡性脂质运输来介导机体的生理功能<sup>[13]</sup>。内质网相关蛋白 VAMP 是普遍存在于质膜内的支架蛋白,有大量与其相互作用的因子(包括 AKAP、蛋白激酶、RABS 和脂质转移蛋白等)。Kv2.2 诱导的质膜重塑和内质网/质膜连接处的 VAMP 浓度变化在神经元发挥生理作用中起到核心作用,其聚集和内质网/质膜连接的诱导都是通过其 C 末端包含的未成熟的 VAMP 的结合序列发生的,这个序列含有磷酸化位点,这些位点的磷酸化/去磷酸化的平衡控制着 VAMP 的亲和力<sup>[14]</sup>,故 Kv2.2 参与调节内质网/质膜连接具有磷酸化依赖性。该连接也参与了离子信号的传导以及体内平衡稳态的维持,其之间的特殊接触位点在真核细胞中普遍存在<sup>[15]</sup>,这些连接位点是调节 Ca<sup>2+</sup> 稳态和信号事件的关键平台,也是内质网和质膜脂质代谢和运输的枢纽。

一般情况下, Kv2.2 介导的内质网/质膜连接会与普通的质膜连接发生重叠,共同发挥生理功能。有研究提出, Kv2.2 位于肌动蛋白细胞骨架缺陷位点的内质网/质膜连接处,敲除小鼠脑内神经元中的 Kv2.2 会使连接发生改变,导致肌动蛋白骨架破坏,从而影响到其空间结构<sup>[16]</sup>。以上均说明 Kv2.2 对重塑神经元的内质网/质膜连接具有重要的作用。

## 3 Kv2.2 与疾病

### 3.1 Kv2.2 参与神经病理性疼痛的发生发展

慢性神经病理性疼痛的发生与感觉神经元的解剖和功能变化相关,神经损伤后,神经元的兴奋性增加,表现为自发性的放电和对刺激的反应增强<sup>[17]</sup>。Kv2.2 能够调节静息膜电位,并通过促进重复放电过程中 AP 复极化和棘间电位超极化在高频输入时影响 AP 的波形和频率,以此来促进 Na<sup>+</sup> 通道从失活状态中恢

复,该过程有助于膜电位的复极化。同时,它介导的  $I_k$  是兴奋性的关键调节器,对神经元兴奋性的调节具有重要的意义。 $Kv2.2$  在形成 A 纤维的中大型 NF200 阳性神经元中具有较高表达,主要包括介导机械痛和热痛的 A- $\beta$  纤维和 A- $\delta$  纤维<sup>[18]</sup>。

在感觉神经元中, $Kv2.2$  的表达受到抑制时不会影响到超极化后 AP 的幅度,但会使其间期缩短。由于轴突切断或药物导致的  $Kv2.2$  表达的下调会促进持续性输入驱动的重复放电,导致神经元的过度兴奋。THIBAULT 等<sup>[19]</sup> 使用奥沙利铂(结肠癌晚期化疗药物)诱导动物产生机械痛和热敏痛的临床神经病理理性疼痛的症状,再通过小鼠皮层注射  $Kv2.2$  慢病毒载体使其表达下调,观察到当  $Kv2.2$  表达受到抑制时, $K^+$  电流减少,AP 的长度和幅度均有所增加,且小鼠出现痛觉过敏,这可能与奥沙利铂影响离子通道的表达有关。

$Kv2.2$  是帮助微调神经元兴奋性的关键因素,开发针对  $Kv2.2$  表达的特定开放剂或可弥补神经损伤后的功能损失,从而缓解疼痛,故进一步深入此方向的研究能为神经系统的疾病,特别是药物及创伤所引起的慢性神经病理理性疼痛的治疗创造新的机会。

**3.2  $Kv2.2$  是治疗睡眠障碍的潜在靶点** 大脑皮质内不同的神经元表达不同的离子通道群体,以一种特定的方式对感觉信号和运动信号等信息的输入、处理和输出作出贡献<sup>[20]</sup>。睡眠-觉醒周期的维持需要多个大脑区域及神经元群体的共同作用,发生病变时会显著影响脑电波和睡眠周期的循环。 $Kv2.2$  存在于大脑皮质神经元内的胞体和近端树突上的簇中,在基底前脑中,60% 的  $\gamma$ -氨基丁酸能(GABA) 神经元中也有  $Kv2.2$  的表达,这些区域的神经元在觉醒状态下优先活跃,属于“觉醒活性神经元”,能够调节动物的觉醒和皮质的激活<sup>[21]</sup>。在高频放电过程中, $Kv2.2$  通过调节尖峰电位和  $Na^+$  通道的活性来维持 AP 的幅度,抑制  $Kv2.2$  的表达会减少  $Na^+$  通道的可用性并潜在的影响神经元的放电,故当  $Kv2.2$  从这些特定的神经元中移除时会导致该类神经元活性增强。NAMBA 等<sup>[22]</sup> 研究发现, $Kv2.2$  表达下调后,小鼠容易受到睡眠剥夺的干扰,在受到睡眠剥夺刺激后的黑暗周期中难以保持觉醒状态。同时,降低  $Kv2.2$  的表达也能使表达于基底前脑的表皮生长因子受体的内源性配体转化生长因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 的分布受到影响,同时降低  $I_k$  的电流密度,并平行地抑制皮层 GABA 能神经元中 AP 的产生。

针对这些独特神经元的放电特性、神经支配模

式和激素调节的进一步研究将为开发新的睡眠障碍治疗提供机会,而  $Kv2.2$  作为这一神经元群体潜在的分子靶点,确定其在睡眠-觉醒周期中的作用会为将来通过调控离子通道表达治疗睡眠障碍变为可能。

**3.3  $Kv2.2$  通过逆转胰岛  $\delta$  细胞受损维持内分泌稳态** 葡萄糖刺激的胰岛素分泌是控制代谢稳态所必需的途径,此途径受损是 2 型糖尿病  $\beta$  细胞衰竭的关键因素。现已知的典型模型机制认为,细胞内葡萄糖代谢会导致 ATP 介导的  $K^+$ -ATP 通道关闭,进而激活电压门控 L 型  $Ca^{2+}$  通道,使  $Ca^{2+}$  内流并促进胰岛素的分泌,而糖代谢诱导的  $K^+$ -ATP 通道的关闭可被  $Kv$  介导的复极化抵消<sup>[23]</sup>。生化过程中的丙酮酸-异柠檬酸循环途径包括线粒体柠檬酸-异柠檬酸载体、胞浆 NADP 依赖性异柠檬酸脱氢酶,该途径参与葡萄糖刺激的胰岛素分泌并能够通过控制  $Kv2.2$  在胰岛  $\delta$  细胞中的表达参与机体血糖的调节。现已有研究证实, $Kv2.2$  通道表达受到抑制会损伤胰岛  $\delta$  细胞中葡萄糖刺激的胰岛素分泌途径,且在胞浆 NADP 依赖性异柠檬酸脱氢酶表达降低的条件下恢复  $Kv2.2$  的功能可以挽救胰岛  $\delta$  细胞受损的功能。故重新激活丙酮酸-异柠檬酸循环或保证  $Kv2.2$  的正常表达均有益于逆转糖尿病中的胰岛功能障碍<sup>[24]</sup>。

糖尿病发生后不仅会影响患者血糖,还会因血糖的异常波动导致一系列的并发症。周围神经病变是糖尿病最常见的远期并发症,可能通过引起外周炎症反应的增加而导致痛觉过敏的临床表现。当外周炎症反应出现时,脑源性神经营养因子在 DRG 神经元中活性增加,这可能是通过某些脑源性受体介导的  $Kv$  通道功能下降的原因之一<sup>[25]</sup>。 $Kv2.2$  介导的  $I_k$  降低可能是糖尿病神经病变中 DRG 神经元异常兴奋的因素之一,这对于我们理解糖尿病神经病变中初级感觉神经元过度活动和脊髓背角输入增加的机制很重要。现阶段针对糖尿病引起的周围神经病变的治疗主要包括周围神经减压术、神经电刺激术等外科治疗方法,而药物疗效欠佳<sup>[26]</sup>,进一步了解  $Kv2.2$  在该过程中的作用机制可为临床治疗糖尿病及其并发症提供新的离子通道靶点。

**3.4  $Kv2.2$  磷酸化引起的电重构使胃肠道平滑肌兴奋性增强**  $Kv2.2$  表达于胃肠道所有区域的平滑肌细胞中,并通过诱导慢激活  $K^+$  电流的产生参与胃肠道平滑肌  $I_k$  的形成。平滑肌质膜通过膜电位的改变来调节通道的开放和收缩,再通过调节  $Ca^{2+}$  通道控制  $Ca^{2+}$  的内流,此过程与  $Kv2.2$  介导的  $I_k$  有关<sup>[27]</sup>。 $Kv2.2$  通道约在 220 mV 的电位下能够被激活,与其他  $Kv$

家族的成员相比,激活的速度较慢,且大部分电流都在几秒内失活,失活后恢复的过程也非常缓慢<sup>[28]</sup>。

发生肠梗阻时,梗阻附近肠道的平滑肌细胞会明显肥大并伴运动障碍。研究表明,肥厚平滑肌细胞中丝氨酸、苏氨酸、Kv2.2的磷酸化水平明显上调,这些通道蛋白的表达变化可能与磷酸化水平改变引起的电重构相关。同时,扩张区域的肠道平滑肌的慢波明显被抑制,其振幅和频率都降低,I<sub>k</sub>的电流密度也明显降低,K<sub>v</sub>激活的电压敏感度也发生改变<sup>[29]</sup>。在该研究中,肠道肥大的平滑肌细胞中K<sub>v</sub>通道发生重构,这种电重构导致肥厚平滑肌细胞的高兴奋性,提示I<sub>k</sub>密度降低可能是由于肥厚平滑肌细胞中通道蛋白磷酸化增强所致,而Kv2.2磷酸化增强可能参与了这一过程,故逆转K2.2的磷酸化水平可能会修复磷酸化导致的通道功能受损,并通过调节肠梗阻状态下肥厚平滑肌细胞的高兴奋性克服肠梗阻时肠腔内的高压状态,对临床治疗具有重要意义。

### 3.5 Kv2.2对心脑血管疾病的治疗具有创新意义

心脑血管疾病是临床上常见的危急重症,发病急骤,病死率高,临床治愈后往往也会合并远期并发症,严重影响患者的生活质量<sup>[30]</sup>。血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)能作用于下丘脑和脑干核团中的血管紧张素Ⅰ型受体,通过诱导精氨酸加压素释放、调节细胞外液容量、增加交感血管舒缩活性等过程来调节许多与心血管相关的事件,但其调节的具体通路尚不清楚,可能涉及到交感血管活性增加和(或)AVP的释放,也可能是通过改变潜在的离子电流和蛋白通道而影响了神经元活性来完成对血压的调控。现已知Kv2.2在S4和S5跨膜片段之间有一个保守的PKC磷酸化位点,且AngⅡ对钾离子电流I<sub>k</sub>的抑制可能是通过Ca<sup>2+</sup>依赖的PKC通路介导的Kv2.2磷酸化来实现的<sup>[31]</sup>。AngⅡ能增强电压激活的Ca<sup>2+</sup>电流,也能抑制K<sup>+</sup>电流的亚型,这种抑制作用能使神经细胞膜去极化并改变其不应性,导致神经元的放电频率增加。故Kv2.2可能作为AngⅡ的一个下游分子参与了心血管活动的调节。

白藜芦醇(REV)是一种天然的植物素,能与雌激素受体GPR30结合对神经系统产生保护作用,在哺乳动物神经元中,REV在神经损伤后延迟轴突变形,抑制组织损伤因子的积累,并对脑缺血提供保护作用,可以防止急性癫痫发作进展为慢性癫痫和认知功能障碍<sup>[32]</sup>。Kv2通道决定神经元的AP频率、控制神经元之间的突触强度,并在调节神经元凋亡和存活中发挥重要作用,大脑区域的Kv2.2通道通过维

持高频AP的发射来诱导I<sub>k</sub>的缓慢激活。REV与GPR30结合后可通过激活PKC通路来干扰Kv2.2的表达,抑制I<sub>k</sub>的电流密度,从而对脑血管疾病的发病产生影响。当下针对心脑血管疾病的诊疗相对成熟,Kv2.2通道蛋白作为一个新的研究热点,探索出更多类似于REV一类针对该通道的药物能为干预心脑血管疾病的治疗提供更多可能。

## 4 总结与展望

Kv2.2在神经系统及人体内多个器官系统的表达变化可引起多种疾病的发生,当其表达下调时,会导致AP后超极化电位发生改变,延长其间期,诱导膜兴奋性发生变化。同时,Kv2.2磷酸化积累导致的通道功能受损会引起病理性效应,介导疾病的发生发展。但由于目前针对Kv2.2的研究尚不够充分,对于该通道激活和抑制的具体调节机制还不够明了,且现有的针对Kv2.2通道调控的主要研究方向是通过基因敲除和病毒干扰影响其表达,其他相关药物的研究较少,期望随着对Kv2.2分子机制的深入研究,将不断有更多有关Kv2.2分子作为疾病治疗靶点的研究成果,以研制出更有效的Kv2.2药物调控剂,为今后临床疾病的治疗和药物开发提供实验基础。

## 5 参考文献

- [1] 胡长龙,刘翠云. 孔道关键氨基酸残基对电压门控钾离子通道Kv2.1和Kv2.2离子选择性的调控[J]. 复旦学报(自然科学版), 2019,58(5):596-604.
- [2] SÁNCHEZ-PONCE D, DEFELIPE J, GARRIDO J J, et al. Developmental expression of Kv potassium channels at the axon initial segment of cultured hippocampal neurons[J]. PLoS One, 2012,7(10):e48557.
- [3] LIM S T, ANTONUCCI D E, SCANNEVIN R H, et al. A novel targeting signal for proximal clustering of the Kv2.1 K<sup>+</sup> channel in hippocampal neurons[J]. Neuron, 2000,25(2):385-397.
- [4] JENKINS P M, MCINTYRE J C, ZHANG L, et al. Subunit-dependent axonal trafficking of distinct alpha heteromeric potassium channel complexes[J]. J Neurosci, 2011,31(37):13224-13235.
- [5] MALIN S A, NERBONNE J M. Delayed rectifier K<sup>+</sup> currents, IK, are encoded by Kv2 alpha-subunits and regulate tonic firing in mammalian sympathetic neurons[J]. J Neurosci, 2002,22(23):10094-10105.
- [6] MALETIC-SAVATIC M, LENN N J, TRIMMER J S. Differential spatiotemporal expression of K<sup>+</sup> channel polypeptides in rat hippocampal neurons developing in situ and in vitro [J]. J Neurosci, 1995,15(5 Pt 2):3840-3851.
- [7] JOHNSTON J, GRIFFIN S J, BAKER C, et al. Initial segment Kv2.2 channels mediate a slow delayed rectifier and maintain high frequency action potential firing in medial nucleus of the trapezoid body neurons[J]. J Physiol, 2008,586(14):3493-3509.
- [8] HERMANSTYNE T O, KIHIRA Y, MISONO K, et al. Immunolocalization of the voltage-gated potassium channel Kv2.2

- in GABAergic neurons in the basal forebrain of rats and mice [J]. *J Comp Neurol*, 2010, 518(21):4298–4310.
- [9] GRAVAGNA N G, KNOECKEL C S, TAYLOR A D, et al. Localization of Kv2.2 protein in *Xenopus laevis* embryos and tadpoles [J]. *J Comp Neurol*, 2008, 510(5):508–524.
- [10] MOODY W J. Subtype-specific mechanisms for regulating K<sup>+</sup> channel density during development. Focus on “The carboxyl tail region of the Kv2.2 subunit mediates novel developments of channel density” [J]. *J Neurophysiol*, 2004, 92(6):3169–3170.
- [11] GURANTZ D, RIBERA A B, SPITZER N C. Temporal regulation of Shaker-and Shab-like potassium channel gene expression in single embryonic spinal neurons during K<sup>+</sup> current development [J]. *J Neurosci*, 1996, 16(10):3287–3295.
- [12] REGNIER G, BOCKSTEINS E, VAN DE VIJVER G, et al. The contribution of Kv2.2-mediated currents decreases during the postnatal development of mouse dorsal root ganglion neurons [J]. *Physiol Rep*, 2016, 4(6):e12731. DOI:10.14814/phy2.12731.
- [13] JOHNSON B, LEEK A N, SOLÉ L, et al. Kv2 potassium channels form endoplasmic reticulum/plasma membrane junctions via interaction with VAPA and VAPB [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(31):E7331–E7340.
- [14] JOHNSON B, LEEK A N, TAMKUN M M. Kv2 channels create endoplasmic reticulum / plasma membrane junctions; a brief history of Kv2 channel subcellular localization [J]. *Channels (Austin, Tex.)*, 2019, 13(1):88–101.
- [15] KIRMIZ M, VIERRA N C, PALACIO S, et al. Identification of VAPA and VAPB as Kv2 Channel-Interacting Proteins Defining Endoplasmic Reticulum-Plasma Membrane Junctions in Mammalian Brain Neurons [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(35):7562–7584.
- [16] KIRMIZ M, PALACIO S, THAPA P, et al. Remodeling neuronal ER-PM junctions is a conserved nonconducting function of Kv2 plasma membrane ion channels [J]. *Mol Biol Cell*, 2018, 29(20):2410–2432.
- [17] LEIBOVICH H, BUZAGLO N, TSURIEL S, et al. Abnormal Reinnervation of Denervated Areas Following Nerve Injury Facilitates Neuropathic Pain [J]. *Cells*, 2020, 9(4):1007.
- [18] TSANTOULAS C, ZHU L, YIP P, et al. Kv2 dysfunction after peripheral axotomy enhances sensory neuron responsiveness to sustained input [J]. *Exp Neurol*, 2014, 251(100):115–126.
- [19] THIBAUT K, CALVINO B, DUBACQ S, et al. Cortical effect of oxaliplatin associated with sustained neuropathic pain: Exacerbation of cortical activity and down-regulation of potassium channel expression in somatosensory cortex [J]. *Pain (Amsterdam)*, 2012, 153(8):1636–1647.
- [20] BISHOP H I, GUAN D, BOCKSTEINS E, et al. Distinct Cell- and Layer-Specific Expression Patterns and Independent Regulation of Kv2 Channel Subtypes in Cortical Pyramidal Neurons [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(44):14922–14942.
- [21] HERMANSTYNE T O, SUBEDI K, LE W W, et al. Kv2.2; a novel molecular target to study the role of basal forebrain gabaergic neurons in the sleep-wake cycle [J]. *Sleep*, 2018, 36(12):1839–1848.
- [22] NAMBA H, TAKEI N, NAWA H. Transforming growth factor- $\alpha$  changes firing properties of developing neocortical GABAergic neurons by down-regulation of voltage-gated potassium currents [J]. *Neuroscience*, 2003, 122(3):637–646.
- [23] LI X N, HERRINGTON J, PETROV A, et al. The role of voltage-gated potassium channels Kv2.1 and Kv2.2 in the regulation of insulin and somatostatin release from pancreatic islets [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 344(2):407–416.
- [24] JENSEN M V, HALDEMAN J M, ZHANG H, et al. Control of voltage-gated potassium channel Kv2.2 expression by pyruvate-isocitrate cycling regulates glucose-stimulated insulin secretion [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(32):23128–23140.
- [25] CAO X H, BYUN H S, CHEN S R, et al. Reduction in voltage-gated K<sup>+</sup> channel activity in primary sensory neurons in painful diabetic neuropathy: role of brain-derived neurotrophic factor [J]. *J Neurochem*, 2010, 114(5):1460–1475.
- [26] 李骏驰, 舒伟. 糖尿病性周围神经病理性疼痛的外科治疗研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(10):725–729.
- [27] 熊丹平, 曾翠, 白涛, 等. 炎症性肠病肠壁纤维化机制的研究进展 [J]. *临床消化病杂志*, 2021, 33(3):216–219.
- [28] SCHMALZ F, KINSELLA J, KOH S D, et al. Molecular identification of a component of delayed rectifier current in gastrointestinal smooth muscles [J]. *Am J Physiol*, 1998, 274(5):G901–G911.
- [29] LIU D, HUANG X, GUO X, et al. Voltage dependent potassium channel remodeling in murine intestinal smooth muscle hypertrophy induced by partial obstruction [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e86109.
- [30] 任川, 陈少敏, 祖凌云, 等. 高血压患者血管生成素 2 与血管内皮因子及血管舒张功能的关系分析 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(12):934–938.
- [31] GELBAND C H, WARTH J D, MASON H S, et al. Angiotensin II type 1 receptor-mediated inhibition of K<sup>+</sup> channel subunit kv2.2 in brain stem and hypothalamic neurons [J]. *Circ Res*, 1999, 84(3):352–359.
- [32] DONG W H, CHEN J C, HE Y L, et al. Resveratrol inhibits K(v)2.2 currents through the estrogen receptor GPR30-mediated PKC pathway [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 305(5):C547–C557.