

# TRPC3、TRPC6分子与高血压的研究进展

邹琴 张萃\*

(广东药学院, 病原生物学与免疫学系, 广州 510006)

**摘要** 近年来, 研究发现TRPC3、TRPC6在心血管疾病中发挥重要作用。高血压作为心血管疾病中发病率和死亡率最高的疾病之一, 其发生机制与TRPC3、TRPC6表达紧密相关。细胞内钙稳态失衡是形成高血压的主要因素,  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度变化依赖于 $\text{Ca}^{2+}$ 跨膜转运、细胞内钙库释放以及再摄取 $\text{Ca}^{2+}$ 等过程的动态平衡, 而TRPC3、TRPC6分子作为细胞膜上的非选择性阳离子通道恰是参与这些过程的重要分子。该文针对TRPC3、TRPC6分子的表达在高血压形成中的作用以及二者对心肌细胞和平滑肌细胞的影响进行综述, 同时对西地那非等药物治疗高血压机制进行分析, 旨在为高血压疾病的预防和治疗提供新途径。

**关键词** TRPC3; TRPC6; 高血压;  $\text{Ca}^{2+}$

## Advances in Research of Relations Between TRPC3, TRPC6 and Hypertension

Zou Qin, Zhang Cui\*

(Guangdong Pharmaceutical University, Department of Microbiology and Immunology, Guangzhou 510006, China)

**Abstract** Recently, studies found that TRPC3 and TRPC6 played an important role in cardiovascular disease. Hypertension, as a cardiovascular disease causing the highest morbidity and mortality, has close relationship with the expressions of TRPC3 and TRPC6. Unbalanced calcium homeostasis is the major factor of pathogenesis of hypertension. Changes of intracellular calcium concentration depend on calcium transmembrane transportation, intracellular calcium store releasing and other processes. TRPC3 and TRPC6, as non-selective cation channels on the cell membranes, are involved in the processes. This review tries to analyze the function of TRPC3 and TRPC6 in the development of hypertension through the myocardial cells and smooth muscle cells, and the effects of drugs like Sildenafil to provide a new way for the prevention and treatment of hypertension.

**Key words** TRPC3; TRPC6; hypertension;  $\text{Ca}^{2+}$

高血压(hypertension)是一种以体循环动脉血压持续性增高为主要表现的临床综合征, 属于心脑血管的常见病<sup>[1]</sup>。其主要分为两大类: 原发性高血压和继发性高血压。前者病因不明, 而后者是其他疾病所引发的, 病因明确, 其治疗相对于前者而言较为简单。近年来研究发现, 原发性高血压与经典瞬时受体电位(transient receptor potential canonical, TRPC)

家族有关, 尤其与TRPC3、TRPC6的关系更为紧密。TRPC3、TRPC6是TRPC家族中七个亚型中的两个, 均属于磷脂酶C(phospholipase C, PLC)偶联受体下游激活的非选择性、非电压控制阳离子通道, 主要生理功能是调节 $\text{Ca}^{2+}$ 信号转导。TRPC3由836个氨基酸组成, TRPC6则由931个氨基酸构成, 二者均表达于细胞膜上并具有六次跨膜结构, N-端与C-端均

收稿日期: 2014-04-24 接受日期: 2014-08-05

广东药学院-附院联合自然科学基金(批准号: GYFYLH201319)和广东省华南中医药城资助项目(批准号: 20101H014)资助的课题

\*通讯作者: Tel: 020-39352196, E-mail: ccuizhang@126.com

Received: April 24, 2014 Accepted: August 5, 2014

This work was supported by the Joint Natural Science Fostering Foundation of Guangdong Pharmaceutical University and the First Affiliated Hospital (Grant No. GYFYLH201319) and Supporting Program of South China Traditional Chinese Medicine City in Guangdong Province (Grant No. 20101H014)

\*Corresponding author: Tel: +86-20-39352196, E-mail: ccuizhang@126.com

网络出版时间: 2014-12-01 10:52 URL: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.12.0141.html>

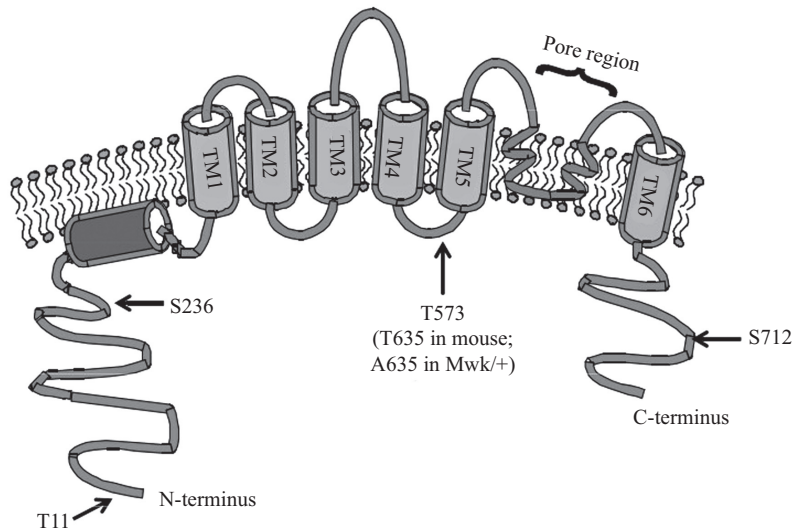


图1 TRPC3分子结构图(根据参考文献[3]修改)

Fig.1 The structure of TRPC3 channel (modified from reference [3])

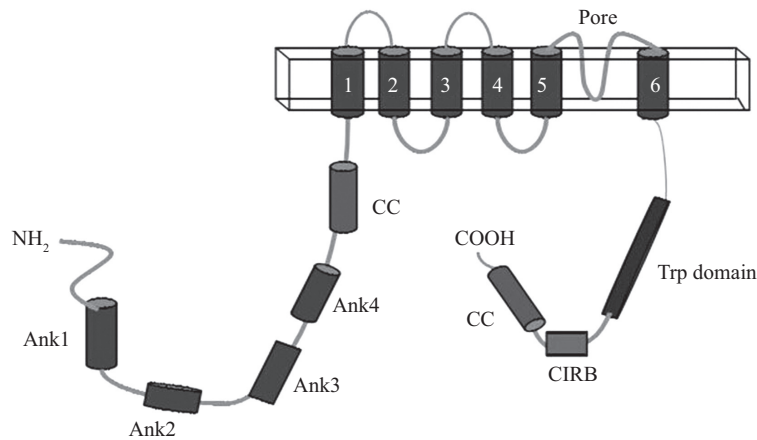


图2 TRPC6分子结构图(根据参考文献[4]修改)

Fig.2 The structure of TRPC6 channel (modified from reference [4])

位于细胞内,且膜上有假定的小孔区域,位于第五和第六跨膜区之间,由此区构成了非选择性阳离子通道<sup>[2]</sup>,两个分子的结构如图1和图2所示。

TRPC3、TRPC6分子结构有相似之处,作用却有异同。Dietrich等<sup>[5]</sup>在敲除TRPC6基因的小鼠体内发现,TRPC3调控的mRNA表达上调,推测TRPC6基因表达对TRPC3基因表达有抑制作用;之后也有研究显示,存在TRPC3/6的异聚体,并可以与同聚体相互转化,TRPC3同聚体可自身持续性激活使Ca<sup>2+</sup>内流增加,TRPC6是紧密调控通道,抑制TRPC3基础活性。二者的相似之处是共同调节Ca<sup>2+</sup>内流变化,同时参与了高血压的发生发展<sup>[6]</sup>。

TRPC3、TRPC6参与高血压作用是通过调控Ca<sup>2+</sup>浓度变化引起的,其变化的途径分三类:电压依赖性钙通道(voltage dependent calcium channel,

VDCC)、受体操纵性钙通道(receptor operated calcium channel, ROCC)和钙库操纵性钙通道(store-operated calcium channel, SOCC)。VDCC和ROCC的特性是在短时间内产生大量钙内流,SOCC则产生较小、持续的钙内流。而VDCC与ROCC又不同,VDCC对去极化刺激和Ca<sup>2+</sup>阻断剂不敏感。TRPC3、TRPC6均具有ROCC和SOCC双重特性<sup>[7]</sup>:一方面可以由受体依赖胞膜上PLC活化后的信号,如二酰甘油(diacyl glycerol, DAG)直接激活,即ROCC特性;另一方面是通过三磷酸肌醇(inositol 1,4,5-triphosphate, IP3)作用,使胞内内质网钙库释放Ca<sup>2+</sup>,储存钙耗竭而激活TRPC3、TRPC6通道,即SOCC特性。两个分子发挥特性的类型取决于其表达水平,在低表达水平时,二者具有SOCC的性质,反之则具有ROCC的性质。

除此外, TRPC3、TRPC6还可能通过其他信号分子来调节 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度。曾有报道, TRPC3可以和钙调节器钠钙交换体( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger, NCX)偶联,  $\text{Na}^+$ 通过TRPC3通道进入细胞, 激活NCX的逆向转运, 从而使胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度增加<sup>[8]</sup>; 而最新研究表明, 在人肾小球系膜细胞中, 钙感受受体(calcium-sensing receptors, CaSR)可通过提高TRPC3、TRPC6的表达来调节外钙内流<sup>[9]</sup>。以下是根据近年的实验研究, 对TRPC3、TRPC6表达与高血压形成的机制进行综述。

## 1 TRPC3、TRPC6表达与高血压

TRPC3、TRPC6主要调节细胞内钙稳态, 而这种调节作用参与了高血压的发生发展过程。通过对高血压疾病动物模型和临床患者进行研究表明, TRPC3、TRPC6过表达会促进高血压的发生, 应用相应的抑制剂能改善高血压的症状。

高血压动物模型主要包括自发性高血压、诱发性高血压及基因工程高血压三种类型。其中, 自发性高血压动物模型主要是通过建立自发性高血压大鼠(spontaneous hypertension rat, SHR)模型进行研究, 该动物模型是原发性高血压疾病研究中应用最为广泛的一种。2005年, Liu等<sup>[10]</sup>首次发现在SHR中由于单核细胞内TRPC3蛋白高表达, 导致钙内流增加, 之后相关实验再次发现了TRPC3在SHR颈动脉和肠系膜动脉<sup>[11]</sup>中均有高表达。而TRPC6的表达异常也同样影响高血压的发生, 吴莹<sup>[12]</sup>的研究显示, SHR左心室TRPC6表达水平高于同周龄对照组; Wang等<sup>[13]</sup>在SHR肺动脉平滑肌细胞中同样发现TRPC6表达上调, 并推断该分子表达的上调是肺动脉高血压发展的主要原因。随后, 何杰等<sup>[14]</sup>利用破坏调节血压的颈动脉窦和主动脉弓神经的SHR来研究TRPC3、TRPC6表达对血压变化的影响, 结果显示二者表达升高的同时血压也随之升高, 推测TRPC3、TRPC6可能参与血压调控。以上动物模型实验结果证实, TRPC3、TRPC6蛋白表达的上调与高血压的发生发展密切相关。

通过对临床高血压患者的研究, 亦发现了TRPC3、TRPC6异常表达与高血压的相关性。最初, 在原发性高血压患者的外周血单核细胞中发现TRPC3表达升高, 并可增加 $\text{Ca}^{2+}$ 内流的强度, 以此加重了高血压患者的病情<sup>[15]</sup>; 此后的研究结果进一步表明, 患者体内单核细胞的迁移功能与TRPC3表达增加有

关, 抑制TRPC3分子后可阻止单核细胞的迁移<sup>[16]</sup>; Liu等<sup>[17]</sup>比较了原发性高血压患者和正常人的单核细胞中TRPC3、TRPC6的表达水平, 再一次证实了患者单核细胞内TRPC3表达是上调的, 但TRPC6表达无改变, 认为TRPC3、TRPC6分子在高血压形成中的作用并不一致, 其原因尚不明了, 有待进一步阐明。

TRPC3、TRPC6在原发性高血压机制中的作用与调控胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度有关, 而 $\text{Ca}^{2+}$ 活动异常是高血压发生的重要因素之一。 $\text{Ca}^{2+}$ 在细胞内浓度的升高可引发一系列反应。首先, 使心肌收缩力增强, 随之心输出量增加, 并可导致血管收缩增强, 从而血压升高; 其次, 增加多种钙依赖蛋白酶的活性, 以此激活多条信号转导通路, 发挥第二信使的作用。TRPC3、TRPC6参与血管生理病理过程的信号转导通路表现为: 内、外源性配体与G蛋白偶联受体结合, 激活PLC并水解为磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, IPI2), 进一步生成IP3和DAG, 前者与内质网上IP3受体结合导致钙库释放 $\text{Ca}^{2+}$ , 当钙库耗竭时则激活细胞膜上的TRPC3、TRPC6通道, 促使胞外钙内流; 此外, DAG可以直接激活细胞膜上的TRPC3、TRPC6通道使其表达升高, 引起 $\text{Ca}^{2+}$ 跨膜内流而使胞内钙稳态失衡, 细胞持续性兴奋, 最终引发高血压<sup>[18-20]</sup>。同时, TRPC3蛋白高表达可诱导平滑肌去极化, VDCC被激活, 使血管收缩性增加<sup>[21]</sup>, 最终因外周阻力升高而加剧了高血压的病理进程。因此, TRPC3、TRPC6表达失调可介导钙稳态失衡, 从而参与高血压的形成。

## 2 TRPC3、TRPC6表达对高血压病程中心肌细胞和平滑肌细胞的影响

有关TRPC3、TRPC6表达对高血压病程的影响, 主要涉及心肌细胞和平滑肌细胞中该两类分子的变化。

### 2.1 TRPC3、TRPC6表达对心肌细胞的影响

心肌细胞, 即心肌成纤维细胞, 占心脏组织细胞的90%以上。目前认为, 高血压发展过程中心肌细胞增殖特性的改变是高血压心肌肥厚的重要促进因素, 该因素与细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的变化联系紧密。心肌细胞胞外 $\text{Ca}^{2+}$ 内流主要是受VDCC和非电压依赖性阳离子通道的影响, 而TRPC3、TRPC6分子是作为非电压依赖性阳离子通道来影响心肌细胞

内Ca<sup>2+</sup>的变化,导致高血压的形成。有研究表明,当TRPC6在心肌细胞中过表达时,会诱导心肌肥大和心室重构<sup>[22]</sup>;同时,在轻度缺氧诱导的心肌细胞肥大过程中,心肌细胞内的TRPC3、TRPC6表达亦是增高的<sup>[23]</sup>。可见,TRPC3、TRPC6分子在高血压病理过程中的表达是异常的,由此所导致的心肌细胞增殖与两种分子表达失调有关。

在血压升高过程中心肌细胞变化同样与Ca<sup>2+</sup>稳态失衡有关,机制之一是TRPC3、TRPC6过表达,引起钙调磷酸酶-NFAT信号通路调节失控,NFAT(nuclear factor of activated T cells)即活化T细胞核因子,是钙调磷酸酶最重要的底物。2005年最早发现,TRPC3可以激活NFAT信号通路;之后研究结果显示,TRPC6表达增加同样可激活钙调磷酸酶-NFAT信号通路<sup>[24-25]</sup>。分析两个过程的机制是由于TRPC3、TRPC6分子均可作用于钙调磷酸酶-NFAT信号转导通路的上游,活化的钙调磷酸酶能使NFAT去磷酸化激活后转位进入细胞核,进一步促进TRPC3、TRPC6基因转录使其表达持续性增加,此时胞内Ca<sup>2+</sup>浓度过高,使心肌细胞持续收缩、并过度增殖而使得外周阻力增加,故血压升高。但是,在此过程中是否有其他信号转导机制的参与,尚需要进一步深入研究。

## 2.2 TRPC3、TRPC6表达对平滑肌细胞的影响

平滑肌细胞的功能包括收缩、舒张以及增殖,其收缩、舒张功能变化及异常增殖都可使外周血管阻力增大,促进高血压的形成<sup>[26]</sup>。在平滑肌细胞中,TRPC3、TRPC6表达过高就会使细胞异常增殖,从而影响高血压的发生发展。SHR模型中颈动脉平滑肌细胞内TRPC3的表达升高可能导致平滑肌去极化,进而使得血管收缩性增加<sup>[21]</sup>;TRPC6在肺动脉高血压平滑肌细胞中的表达亦上调,而且是缺氧性肺动脉高血压形成因素中必不可少的分子<sup>[27]</sup>,抑制TRPC6表达可降低胞内Ca<sup>2+</sup>浓度,从而改善平滑肌细胞增殖以达到控制血压的目的<sup>[28]</sup>。由此说明,TRPC3、TRPC6在平滑肌细胞中的表达变化会影响高血压的形成。

迄今为止,在研究TRPC3、TRPC6对平滑肌细胞的影响过程时还认为与细胞内氧分子浓度有关。在慢性低氧条件下,患肺动脉高血压大鼠的平滑肌细胞中TRPC3、TRPC6表达均上升,使血管紧张度增强,从而导致肺动脉高血压的发生<sup>[29]</sup>;在轻

度缺氧的情况下,低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)的过表达同样可使TRPC3、TRPC6表达上调,当使用HIF-1抑制剂后,二者表达也随之被抑制,进而改善心血管疾病的症状<sup>[23]</sup>。此外,Ding等<sup>[30]</sup>发现,活性氧如过氧化氢,可以激活TRPC6在血管平滑肌细胞的跨膜运输作用,通过调节血管紧张度而使血管收缩、血压升高。

近期研究还发现,TRPC3、TRPC6均参与了内皮素-1(endothelin-1, ET-1)诱导的肺动脉平滑肌细胞的增殖<sup>[31]</sup>,且TRPC3还参与了血管紧张素II(angiotensin II, AngII)诱导的钙内流作用<sup>[32]</sup>,而AngII、ET-1都与高血压微血管重构有关。Weissmann等<sup>[33]</sup>敲除小鼠TRPC6基因发现,此时的结果与使用DAG抑制剂的结果一致,推测TRPC6可通过DAG通路激活ROCC而调控急性缺氧肺血管收缩机制,以此影响肺动脉高血压的形成。由此分析,TRPC3、TRPC6分子可能通过参与AngII、ET-1及DAG等的信号通路影响平滑肌细胞,进而导致血压的变化,但具体的作用机制、条件等还有待于深入研究。

## 3 药物干预TRPC3、TRPC6表达的研究

治疗高血压疾病的药物很多,但针对TRPC3、TRPC6的表达来治疗高血压的药物并不多见,像西地那非和一些降压类药物可以影响TRPC3、TRPC6表达,从而改善高血压疾病的发展。

### 3.1 西地那非对TRPC3、TRPC6表达的影响

西地那非,一种强效5型磷酸二酯酶(phosphodiesterase 5, PDE5)抑制剂,已被提议作为肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)治疗剂。在PAH患者的肺动脉平滑肌细胞中,细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度的变化由TRPC3、TRPC6通道调控。Koitabashi等<sup>[34]</sup>首次报道了西地那非可以阻滞TRPC6基因和蛋白的表达,其阻滞作用依赖于激活蛋白激酶G(protein kinases G, PKG)及参与调节NFAT信号通路;Kiso等<sup>[35]</sup>在乳鼠心肌细胞内,通过ET-1刺激再与西地那非联合治疗发现,西地那非可抑制TRPC3、TRPC6分子的表达,从而抑制心肌细胞增生,以达到治疗肺动脉高压的目的;Wang等<sup>[36]</sup>进一步利用西地那非对TRPC6在肺动脉平滑肌细胞中的表达进行调控,结果显示该药物是依赖cGMP-PKG信号通路调控TRPC6表达的;还有研究结果显示,该药物可直接抑制TRPC3和TRPC6的mRNA转录,或者通过激活PKG使得

TRPC3、TRPC6磷酸化,从而抑制Ca<sup>2+</sup>内流而发挥调控肺动脉高压的作用<sup>[37-38]</sup>。

由此推断,西地那非治疗肺动脉高压的机制可能是通过cGMP-PKG信号通路对TRPC3、TRPC6分子进行调控而实现的:西地那非作为强效PDE5抑制剂可阻滞PDE对cGMP的分解作用,使PKG活性增加,进而使TRPC3、TRPC6磷酸化而失去活性,胞外Ca<sup>2+</sup>内流减少,持续性兴奋作用降低,血压也随之恢复正常。

### 3.2 降压类药物对TRPC3、TRPC6表达的影响

常用的降压类药物有血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers, ARB)以及钙通道阻滞剂(calcium channel blockers, CCB),这些药物均能改善高血压的症状。ACEI以雷米普利为代表,ARB多用血管紧张素受体1(angiotensin type 1 receptor, AT1)拮抗剂,以缬沙坦为代表,CCB多为L型电压依赖性钙通道(L-type voltage dependent calcium channel, L-VDCC)阻滞剂,以氨氯地平为代表,相关研究主要是探讨此类药物对高血压过程中TRPC3、TRPC6表达的影响。

采用雷米普利和缬沙坦治疗SHR后,发现二者能显著降低SHR模型中主动脉平滑肌细胞内TRPC3的蛋白表达<sup>[39]</sup>;另有研究表明,在SHR的心肌细胞内,两种药物均能显著减少TRPC3、TRPC6分子的表达<sup>[40]</sup>。该抑制作用是通过阻止AngII与AT1结合,以此阻滞信号通路。因为在用AngII诱导形成高血压的小鼠体内TRPC6表达上调,提示AngII与TRPC6的表达有关<sup>[41]</sup>;而AngII可激活TRPC3、TRPC6通道,从而启动胞外Ca<sup>2+</sup>内流及胞内钙库Ca<sup>2+</sup>的释放。Naoya等<sup>[42]</sup>证明了经由TRPC3、TRPC6通道进入的Ca<sup>2+</sup>是AngII诱导的NFAT活化必不可少的因素;Nijenhuis等<sup>[43]</sup>又进一步证实,AngII通过NFAT调节的正向反馈信号通路而增加TRPC6的表达,使得Ca<sup>2+</sup>稳态失衡而导致高血压的发生。以上研究均说明,TRPC3、TRPC6的表达受AngII的调控,其机制可能为:AngII通过与AT1受体结合,激活PLC-钙调磷酸酶-NFAT信号通路,由此上调TRPC3、TRPC6表达而引发高血压。

采用氨氯地平治疗高血压对TRPC3、TRPC6表达几乎没有影响,也许是因为二者属于ROCC而非VDCC,所以作为L-VDCC通道阻滞剂的氨氯地平

无法抑制TRPC3、TRPC6的表达。但仍有研究表明,氨氯地平可以对TRPC3、TRPC6产生较弱的抑制作用<sup>[39]</sup>,其具体的调控机制还有待于进一步研究。

## 4 结语

目前的研究大多是将TRPC3、TRPC6分开,作为独立的分子来研究其对某一种疾病的影响,很少把二者联系起来进行系统的探讨。实际上任何疾病的形成均涉及到多种分子机制的参与,这是现阶段研究的欠缺之处。虽然,TRPC3、TRPC6分子在SHR与高血压患者中的表达水平是否一致、氨氯地平是否对TRPC3、TRPC6的表达有影响等问题还存在争议,但通过以上综合分析已经明确,TRPC3、TRPC6两种分子共同参与了高血压的形成及高血压导致的心血管系统病理改变的过程。由于二者表达的失调,导致胞内Ca<sup>2+</sup>稳态失衡而发生高血压。由此也使人们关注到药物作用靶位的改变以及与传统降压作用机制的异同点问题,若把TRPC3、TRPC6通道作为针对性的靶向治疗分子,有可能为治疗高血压疾病提供一条新的路径。同时,高血压形成过程中分子机制的不断明确,可寻找TRPC3、TRPC6通道特异性阻断剂,以用于高血压疾病的预防和治疗,该项研究将具有重要的现实意义和广阔的应用前景。

## 参考文献 (References)

- 1 Wang P, Liu D, Tepel M, Zhu Z. Transient receptor potential canonical type 3 channels—their evolving role in hypertension and its related complications. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013; 61(6): 455-60.
- 2 Rowell J, Koitabashi N, Kass DA. TRP-ing up heart and vessels: Canonical transient receptor potential channels and cardiovascular disease. *J Cardiovasc Transl Res* 2010; 5(3): 516-24.
- 3 Trebak M. The puzzling role of TRPC3 channels in motor coordination. *Pflugers Arch* 2010; 459(3): 369-75.
- 4 Dryer SE, Reiser J. TRPC6 channels and their binding partners in podocytes: Role in glomerular filtration and pathophysiology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299(4): F689-701.
- 5 Dietrich A, Mederos YS, Gollasch M, Gross V, Storch U, Dubrovska G, *et al.* Increased vascular smooth muscle contractility in TRPC6<sup>-/-</sup> mice. *Mol Cell Biol* 2005; 25(16): 6980-9.
- 6 Lu W, Ran P, Zhang D, Peng G, Li B, Zhong N, *et al.* Sildenafil inhibits chronically hypoxic upregulation of canonical transient receptor potential expression in rat pulmonary arterial smoothmuscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298(1): 114-23.
- 7 Yuan JP, Kim MS, Zeng W, Shin DM, Huang G, Worley PF, *et al.* TRPC channels as STIM1-regulated SOCs. *Channels (Austin)*

- 2009; 3(4): 221-5.
- 8 Rosker C, Graziani A, Lukas M, Eder P, Zhu MX, Romanin C, *et al.* Ca<sup>2+</sup> signaling by TRPC3 involves Na<sup>+</sup> entry and local coupling to the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger. *J Bio Chem* 2004; 279(14): 13696-704.
- 9 Meng K, Xu J, Zhang C, Zhang R, Yang H, Liao C, *et al.* Calcium sensing receptor modulates extracellular calcium entry and proliferation via TRPC3/6 channels in cultured human mesangial cells. *PLoS One* 2014; 9(6): e98777.
- 10 Liu D, Scholze A, Zhu Z, Kreutz R, Wehland-von-Trebra M, Zidek W, *et al.* Increased transient receptor potential channel TRPC3 expression in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2005; 18(11): 1503-7.
- 11 Chen XP, Yang DC, Ma ST, He H, Luo Z, Feng X, *et al.* Increased rhythmicity in hypertensive arterial smooth muscle is linked to transient receptor potential canonical channels. *Cell Mol Med* 2010; 14(10): 2483-94.
- 12 吴 莹. TRPC6在SHR左室肥厚中的作用——TRPC6与BNP关系的研究(硕士论文). 福建医科大学(Wu Ying. The effect of TRPC6 on left ventricular hypertrophy in SHR—The study of the relationship between TRPC6 and BNP. Fujian Medical University), 2013.
- 13 Wang J, Chen Y, Lin C, Jia J, Tian L, Yang K, *et al.* Effects of chronic exposure to cigarette smoke on canonical transient receptor potential expression in rat pulmonary arterial smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014; 306(4): C364-73.
- 14 何 杰, 陈 明. 去窦弓神经对自发性高血压大鼠主动脉TRPC3及TRPC6表达的影响. 重庆医科大学学报(He Jie, Chen Ming. Effects of sinoaortic denervated on expressions of TRPC3 and TRPC6 in the aorta of spontaneous hypertensive rats. *Journal of Chongqing Medical University*) 2012; 37(12): 1037-40.
- 15 Liu D, Scholze A, Zhu Z, Krueger K, Thilo F, Burkert A, *et al.* Transient receptor potential channels in essential hypertension. *Hypertension* 2006; 24(6): 1105-14.
- 16 Zhao Z, Ni Y, Chen J, Zhong J, Yu H, Xu X, *et al.* Increased migration of monocytes in essential hypertension is associated with increased transient receptor potential canonical type 3 channels. *PLoS One* 2012; 7(3): e32628.
- 17 Liu DY, Thilo F, Scholze A, Wittstock A, Zhao ZG, Harteneck C, *et al.* Increased store-operated and 1-oleoyl-2-acetyl-sn-glycerol-induced calcium influx in monocytes is mediated by transient receptor potential canonical channels in human essential hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(4): 799-808.
- 18 Imai Y, Itsuki K, Okamura Y, Inoue R, Mori MX. A self-limiting regulation of vasoconstrictor-activated TRPC3/C6/C7 channels coupled to PI(4,5)P2-diacylglycerol signaling. *J Physiol* 2012; 590(5): 1101-19.
- 19 Itsuki K, Imai Y, Hase H, Okamura Y, Inoue R, Mori MX. PLC-mediated PI(4,5)P2 hydrolysis regulates activation and inactivation of TRPC6/7 channels. *J Gen Physiol* 2014; 143(2): 183-201.
- 20 Adebisi A, Thomas-Gatewood CM, Leo MD, Kidd MW, Neeb ZP, Jaggar JH. An elevation in physical coupling of type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) receptors to transient receptor potential 3(TRPC3) channels constricts mesenteric arteries in genetic hypertension. *Hypertension* 2012; 60(5): 1213-9.
- 21 Noorani MM, Noel RC, Marrelli SP. Upregulated TRPC3 and downregulated TRPC1 channel expression during hypertension is associated with increased vascular contractility in rat. *Front Physiol* 2011; 2(42): 1-8.
- 22 Xie J, Cha SK, An SW, Kuro OM, Birnbaumer L, Huang CL. Cardioprotection by Klotho through down-regulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat Commun* 2012; 3: 1238.
- 23 Chu W, Wan L, Zhao D, Qu X, Cai F, Huo R, *et al.* Mild hypoxia-induced cardiomyocyte hypertrophy via up-regulation of HIF-1 $\alpha$ -mediated TRPC signaling. *J Cell Mol Med* 2012; 16(9): 2022-34.
- 24 Nakayama H, Wilkin BJ, Bodi I, Molkenin JD. Calcineurin-dependent cardiomyopathy is activated by TRPC in the adult mouse heart. *FASEB J* 2006; 20(10): 1660-70.
- 25 Chigurupati S, Venkataraman R, Barrera D, Naganathan A, Madan M, Paul L, *et al.* Receptor channel TRPC6 is a key mediator of notch-driven glioblastoma growth and invasiveness. *Cancer Res* 2010; 70(1): 418-27.
- 26 Gouloupoulou S, Webb RC. Symphony of vascular contraction: How smooth muscle cells lose harmony to signal increased vascular resistance in hypertension. *Hypertension* 2014; 63(3): e33-9.
- 27 Xia Y, Yang XR, Fu Z, Paudel O, Abramowitz J, Birnbaumer L, *et al.* Classical transient receptor potential 1 and 6 contribute to hypoxic pulmonary hypertension through differential regulation of pulmonary vascular functions. *Hypertension* 2014; 63(1): 173-80.
- 28 Zhang Y, Lu W, Yang K, Xu L, Lai N, Tian L, *et al.* Bone morphogenetic protein 2 decreases TRPC expression, store-operated Ca<sup>2+</sup> entry, and basal [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in rat distal pulmonary arterial smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; 304(9): C833-43.
- 29 Lin MJ, Leung GP, Zhang WM, Yang XR, Yip KP, Tse CM, *et al.* Chronic hypoxia-induced upregulation of store-operated and receptor-operated Ca<sup>2+</sup> channels in pulmonary arterial smooth muscle cells: A novel mechanism of hypoxic pulmonary hypertension. *Circ Res* 2004; 95(5): 496-505.
- 30 Ding Y, Winters A, Ding M, Graham S, Akopova I, Muallem S, *et al.* Reactive oxygen species-mediated TRPC6 protein activation in vascular myocytes, a mechanism for vasoconstrictor regulated vascular tone. *J Biol Chem* 2011; 286(36): 31799-809.
- 31 王小闯, 李满祥, 党晓燕, 李 萍, 彭 卓, 高彦霞, 等. Calcineurin和TRPC6参与ET-1诱导的肺动脉平滑肌细胞增殖. 南京医科大学学报(自然科学版)(Wang Xiaochuang, Li Manxiang, Dang Xiaoyan, Li Ping, Peng Zhuo, Gao Yanxia, *et al.* Calcineurin and TRPC6 are involved in ET-1-induced proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing (Natural Science)*) 2013; 33(9): 1191-5.
- 32 Liu D, Yang D, He H, Chen X, Cao T, Feng X, *et al.* Increased transient receptor potential canonical type 3 channels in vasculature from hypertensive rats. *Hypertension* 2009; 53(1): 70-6.
- 33 Weissmann N, Dietrich A, Fuchs B, Kalwa H, Mahmut A, Dumitrescu R, *et al.* Classical transient receptor potential channel 6 (TRPC6) is essential for hypoxic pulmonary vasoconstriction and alveolar gas exchange. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(50): 19093-8.
- 34 Koitabashi N, Aiba T, Hesketh GG, Rowell J, Zhang M, Takimoto E, *et al.* Cyclic GMP/PKG-dependent inhibition

- of TRPC6 channel activity and expression negatively regulates cardiomyocyte NFAT activation novel mechanism of cardiac stress modulation by PDE5 inhibition. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 48(4): 713-24.
- 35 Kiso H, Ohba T, Iino K, Sato K, Terata Y, Murakami M, *et al.* Sildenafil prevents the up-regulation of transient receptor potential canonical channels in the development of cardiomyocyte hypertrophy. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 436(3): 514-8.
- 36 Wang J, Yang K, Xu L, Zhang Y, Lai N, Jiang H, *et al.* Sildenafil inhibits hypoxia-induced transient receptor potential canonical protein expression in pulmonary arterial smooth muscle via cGMP-PKG-PPAR $\gamma$  axis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 49(2): 231-40.
- 37 Peter Rainer, Kinya Seo, Dong Lee. Abstract 17626: Sildenafil prevents progressive hypertrophy and normalizes the enhanced slow force response in dystrophic myocardium. *Circulation* 2012; 126: A17626.
- 38 刘若飞, 张萃. 瞬时受体电位阳离子通道6作为疾病治疗靶点研究进展. *国际药学研究杂志*(Liu Ruofei, Zhang Cui. Transient receptor potential channel 6 as disease treatment target: Research advances. *J Int Pharm Res*) 2012; 39(6): 474-7.
- 39 廖雪艳, 陈明, 余冬梅. 不同降压药物干预对自发性高血压大鼠主动脉瞬时受体电位通道C亚族表达的影响. *中国循环杂志*(Liao Xueyan, Chen Ming, Yu Dongmei. Effect of anti-hypertensive medication on expression of TRPC3 and TRPC6 in the aorta of spontaneous hypertensive rats. *Chinese Circulation Journal*) 2011; 26(1): 65-8.
- 40 余冬梅, 陈明, 廖雪艳. 不同降压药物对自发性高血压大鼠模型左室心肌细胞中TRPC3及TRPC6表达的影响. *心脏杂志*(Yu Dongmei, Chen Ming, Liao Xueyan. Effects of antihypertensive drugs on expression of TRPC3 and TRPC6 in left ventricle of spontaneously hypertensive rats. *Chin Heart J*) 2011; 23(4): 459-64.
- 41 Toth P, Tucsek Z, Sosnowska D, Gautam T, Mitschelen M, Tarantini S, *et al.* Age-related autoregulatory dysfunction and cerebrovascular injury in mice with angiotensin II-induced hypertension. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33(11): 1732-42.
- 42 Naoya Onohara, Motohiro Nishida, Ryuji Inoue, Kobayashi H, Sumimoto H, Sato Y, *et al.* TRPC3 and TRPC6 are essential for angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *EMBO J* 2006; 25(22): 5305-16.
- 43 Nijenhuis T, Sloan AJ, Hoenderop JG, Flesche J, Goor H, Kistler AD, *et al.* Angiotensin II contributes to podocyte injury by increasing TRPC6 expression via an NFAT-mediated positive feedback signaling pathway. *Am J Pathol* 2011; 179(4): 1719-32.

(上接1709页)

- 56 Xiong Y, Fang JH, Yun JP, Yang J, Zhang Y, Jia WH, *et al.* Effects of microRNA-29 on apoptosis, tumorigenicity, and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51(3): 836-45.
- 57 Hou J, Lin L, Zhou W, Wang Z, Ding G, Dong Q, *et al.* Identification of miRNomes in human liver and hepatocellular carcinoma reveals miR-199a/b-3p as therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2011; 19(2): 232-43.
- 58 Chen L, Zheng J, Zhang Y, Yang L, Wang J, Ni J, *et al.* Tumor-specific expression of microRNA-26a suppresses human hepatocellular carcinoma growth via cyclin-dependent and -independent pathways. *Mol Ther* 2011; 19(8): 1521-8.
- 59 Xia H, Ooi LL, Hui KM. MiR-214 targets beta-catenin pathway to suppress invasion, stem-like traits and recurrence of human hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7(9): e44206.
- 60 Liang L, Wong CM, Ying Q, Fan DN, Huang S, Ding J, *et al.* MicroRNA-125b suppressed human liver cancer cell proliferation and metastasis by directly targeting oncogene LIN28B2. *Hepatology* 2010; 52(5): 1731-40.
- 61 Bi Q, Tang S, Xia L, Du R, Fan R, Gao L, *et al.* Ectopic expression of MiR-125a inhibits the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting MMP11 and VEGF. *PLoS One* 2012; 7(6): e40169.
- 62 Hsu SH, Wang B, Kota J, Yu J, Costinean S, Kutay H, *et al.* Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver. *J Clin Invest* 2012; 122(8): 2871-83.
- 63 Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: Artefacts no more. *Trends Cell Biol* 2009; 19(2): 43-51.
- 64 Lee Y, El Andaloussi S, Wood MJ. Exosomes and microvesicles: Extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy. *Hum Mol Genet* 2012; 21(R1): R125-34.
- 65 Fonsato V, Collino F, Herrera MB, Cavallari C, Deregibus MC, Cisterna B, *et al.* Human liver stem cell-derived microvesicles inhibit hepatoma growth in SCID mice by delivering antitumor microRNAs. *Stem Cells* 2012; 30(9): 1985-98.
- 66 Sun BS, Dong QZ, Ye QH, Sun HJ, Jia HL, Zhu XQ, *et al.* Lentiviral-mediated miRNA against osteopontin suppresses tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48(6): 1834-42.
- 67 Xiangji L, Feng X, Qingbao C, Weifeng T, Xiaoqing J, Baihe Z, *et al.* Knockdown of HBV surface antigen gene expression by a lentiviral microRNA-based system inhibits HBV replication and HCC growth. *J Viral Hepat* 2011; 18(9): 653-60.