



TRPC3、TRPC6通道与心血管疾病的研究进展

谭慧玲, 赵士弟

引用本文:

谭慧玲, 赵士弟. TRPC3、TRPC6通道与心血管疾病的研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(2): 273-277.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.036>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

[护理风险管理在心血管科的应用效果](#)

蚌埠医学院学报. 2015, 40(12): 1745-1746 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.12.048>

[老年人长期照护人力资源的研究进展](#)

蚌埠医学院学报. 2016, 41(11): 1539-1541 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.11.046>

[门诊护理管理在糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病防治中的应用](#)

蚌埠医学院学报. 2017, 42(6): 832-834 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.06.044>

[心血管病变对多囊卵巢综合征育龄妇女糖脂代谢、胰岛素抵抗及性激素的影响](#)

Effect of cardiovascular disease on glucose and lipid metabolism, insulin resistance and sex hormone in fertile women with polycystic ovarian syndrome

蚌埠医学院学报. 2021, 46(2): 225-227,231 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.023>

[内啡肽对心血管系统作用的研究进展](#)

蚌埠医学院学报. 2016, 41(1): 132-134 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.01.043>

TRPC3、TRPC6 通道与心血管疾病的研究进展

谭慧玲, 赵士弟

[关键词] 心血管疾病; TRPC3; TRPC6; 钙通道; 结构; 激活; 综述

[中图分类号] R 735.7

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.036

随着我国人口老龄化的不断加剧, 心血管疾病患病率及死亡率仍处于上升阶段^[1]。经典瞬时受体电位 C 亚族 (canonical transient receptor potential, TRPC) 3、6 通道是哺乳动物 TRPC 通道的核心成员。近年来的研究^[2]表明, 尽管 TRPC3、TRPC6 通道在人体组织普遍表达, 但它们以高度特异的方式控制心血管系统的功能。本文就 TRPC3、TRPC6 通道及其与心血管疾病的研究进展作一综述。

1 TRPC3、TRPC6 通道

持续光刺激可诱导突变体果蝇的光感受器细胞出现瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP), 表现为细胞内钙浓度的短暂升高^[3]。这种不同于野生型果蝇胞内钙浓度持续升高的视觉传导缺陷由某种离子通道缺陷引起, 因此该类离子通道被命名为 TRP 通道。迄今已发现 30 多种 TRP 通道家族成员^[4], 被分为 7 个亚家族: TRPC (canonical)、TRPA (ankyrin)、TRPN (NOMP-C)、TRPM (melastatin)、TRPML (muco-lipin)、TRPV (vanilloid) 和 TRPP (polycystic)^[5]。根据氨基酸同源性, 人 TRPC (hTRPC) 通道亚家族分为: hTRPC4/5、hTRPC3/6/7、hTRPC1 (hTRPC2 是假基因), hTRPC3/6/7 通道有 70% ~ 80% 的氨基酸同源性, 且 hTRPC3 基因是第一个被克隆的 TRPC 家族基因^[6]。

TRPC 通道为非选择性阳离子通道, 但其对钙离子的选择性更高, 且不同的 TRPC 通道具有不同的 Ca^{2+} 、 Na^{+} 通透比值 ($\text{PCa}^{2+}/\text{PNa}^{+}$)^[7]。当受到各种外部理化因素刺激时, TRPC 通道被激活, 引发外钙内流, 同时与下游信号转导途径协调以改变基因表达, 从而调节多种不同的病理模式和机制, 如影响心血管类型细胞的增殖、分化、凋亡、迁移等生理病理过程。同时, 在心血管系统细胞 (如心肌细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞、血管平滑肌细胞) 上存在着 TRPC3、TRPC6 通道的广泛表达^[8]。因此, 相关通道包括 TRPC3、TRPC6 通道在内的 TRP 通道的发现不仅是钙离子进入通道分子基础认定的新起点, 更极大地促进了心血管疾病的研究发展^[9]。

2 TRPC3、TRPC6 通道的结构

TRPC3、TRPC6 通道是由单个 TRPC3、TRPC6 亚基组成的具有可变钙离子渗透性的同源四聚体或异四聚体^[10]。单个 TRPC3、TRPC6 通道作为 TRPC 通道四聚体的亚基发挥作用, 它们通过同源聚合或相互异源聚合分别形成同源四聚体或异四聚体通道复合物^[10]。TRPC3 通道由全长 836 个氨基酸序列组成, 而 TRPC6 通道的氨基酸数则为 931 个。单个 TRPC3、TRPC6 亚基二者均为存在于细胞膜上的六次跨膜蛋白, 结构中的六个跨膜螺旋将形成整个四聚体通道的跨膜孔。此外, 它们还具有位于细胞质中的碳 (C) 末端卷曲螺旋基序和氮 (N) 末端, 后者含有 4 个锚蛋白重复序列^[11]。

上述结构元素如何组装成四聚体 TRPC 通道四聚体在很大程度上是未知的。2018 年, TANG 等^[12]通过低温电子显微镜 (cryo-EM) 研究, 率先确定了 TRPC3、TRPC6 通道四聚体在脂质纳米圆盘中的高分辨率 (分辨率分别为 3.8 Å、4.4 Å) 结构, 这些结构揭示了 TRP 通道系列的新架构。该团队将哺乳动物细胞过表达的 TRPC6 蛋白在洗涤剂胶束中纯化并重构成纳米圆盘用于单颗粒分析, 并利用 cryo-EM 研究抑制剂 BTDM 与 TRPC6 通道形成复合物, 以稳定闭合状态下的 TRPC6 通道。结果发现, TRPC6 通道四聚体的四个亚基对称构象, 产生了两层结构: 细胞内细胞质结构域层 (ICD) 和跨膜结构域层 (TMD)。中央四重旋转轴垂直于两个层。ICD 具有倒置的钟形形状, 并且罩于 TMD 的离子通道孔下方。C 末端的氨基酸折叠成两个长螺旋, 即 C-末端螺旋 1 (CH1) 和 C-末端螺旋 2 (CH2)。CH1 从外围水平延伸到通道中心, 并通过 90° 转弯垂直连接到 CH2。TRPC3 通道四聚体的高分辨率结构与 TRPC6 相似, 但某些结合位点存在差异, 如 TRPC3 通道四聚体的 cryo-EM 图谱中 BTDM 结合位点缺乏强密度。

3 TRPC3、TRPC6 通道的激活

最初的研究发现 TRPC3、TRPC6 通道的激活与钙库操控性钙内流 (store operated Ca^{2+} entry, SOCE) 密切相关, 但后期研究表明 TRPC3、TRPC6 通道的激活和其介导的 Ca^{2+} 信号转导的突出机制是其与二酰基甘油 (diacylglycerol, DAG) 的直接相互作用^[2], 后者与受体操控性钙内流 (receptor-operated Ca^{2+} entry, ROCE) 密切相关^[13]。

具体激活机制如下: (1) 内、外源性配体及细胞内信号分

[收稿日期] 2019-04-04 [修回日期] 2019-07-30

[作者单位] 蚌埠医学院 临床医学院, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 谭慧玲 (1998-), 女, 2016 级学生。

[通信作者] 赵士弟, 教授. E-mail: zhdsdi@126.com

子,如血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、内皮素-1 (endothelin1, ET-1)、苯肾上腺素 (phenylephrine, PE) 等与 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCR) 结合;(2) 配体受体复合物活化 G 蛋白 (G protein, GP);(3) GP 激活靶蛋白磷脂酶 C (PLC) 的酶活性;(4) PLC 水解 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇 (PIP2) 生成第二信使:4,5-三磷酸肌醇 (IP3) 和 DAG;(5) DAG 直接激活 TRPC3、TRPC6 通道,引发胞外钙内流;(6) IP3 与钙库 (内质网或肌质网) 上的 IP3 门控钙通道结合,引起钙库排空;(7) 钙库排空引起 Ca^{2+} 与内质网上基质相互作用蛋白 (stromal interaction molecule, STIM) 的 cEF 手性结构域解离,STIM1 构象变化并多聚化^[14];(8) 多聚化的 STIM1 移向内质网膜连接处,与位于细胞膜的 Orai 单体结合,使其六聚体化形成 Orai 钙离子通道,引发外钙内流^[15]。其中 1~5 构成 ROCE;1~4、6~8 构成 SOCE,研究^[16]认为 TRPC1 和 TRPC4 可能参与 SOCE 的通道组成,与 SOCE 的主要参与者 Orai 和 STIM 一致或同时发挥作用,而 TRPC3、TRPC6 通道则与 Orai 相互作用影响 SOCE^[17]。

参与 TRPC3、TRPC6 通道激活的 ROCE 机制主要如下:内、外源性配体及细胞内信号分子等 (如 Ang II、ET-1、PE) 与 GPCR 结合形成配体受体复合物,并以此活化细胞膜的 GP。随后活化的 GP 激活其靶蛋白 PLC 的酶活性,使其水解 PIP2 生成 IP3 和 DAG。DAG 可直接激活 TRPC3、TRPC6 通道完成 ROCE 途径,而 IP3 则参与 SOCE 途径的发生。由此可见,ROCE 与 SOCE 是不同但有重叠的过程^[13]。SOCE 基本机制如下:IP3 与钙库 (内质网或肌质网) 上的 IP3 门控钙通道结合,导致钙库排空,钙库耗竭状态随即引起作为内质网钙感受器的 STIM1 构象改变并被激活^[14],活化的 STIM1 移向内质网膜连接处,与位于细胞膜的钙离子通道 Orai1 结合,共同形成 SOCE 通道复合物,引发外钙内流^[15]。研究^[16]认为 TRPC1、TRPC4 通道与 STIM1、Orai1 一同组成 SOCE 通道复合物而参与 SOCE,而 TRPC3、TRPC6 通道则通过与 Orai1 的相互作用影响 STIM1 对钙库耗竭状态的敏感性参与 SOCE^[17]。

而在 TRPC3、TRPC6 通道激活的调节方面,通道活性和膜脂组成联系紧密。除前述 DAG 的直接激活外,形成 DAG 的前体物质 PIP2 已被证实可直接激活 TRPC3、6 和 7 通道亚家族^[18]。此外,膜胆固醇亦可激活 TRPC3 通道并增强其活性^[19],均体现出 TRPC3、TRPC6 通道的激活在很大程度上受其膜脂环境调节。同时有研究^[19-20]指出其调节可通过“通道开放概率的增加”和“TRPC 通道的囊泡池募集至质膜”这两种调节机制完成。该调节机制为 DAG、PIP2 等膜脂成分与 TRPC 通道相应位点结合后,使 TRPC 通道的闭合构象不稳定,导致驻留胞膜上的 TRPC 通道开放概率增加^[19-20]。另有研究^[21]提出 TRPC 通道活性调节的另一机制是某些激活刺激可将 TRPC 通道囊泡池募集至胞膜,以增强 TRPC 通道的可用性,上调 TRPC 通道活性。

4 TRPC3、TRPC6 通道与心血管疾病

4.1 TRPC3、TRPC6 通道与肺动脉高压 (pulmonary

hypertension, PH) PH 是由肺血管收缩和舒张不平衡引起的,肺血管重塑是其主要的病理改变,肺血管平滑肌细胞 (pulmonary vascular smooth muscle cells, PVSMC) 的增殖是肺血管重塑的重要病理基础。近年研究^[22]表明 TRPC3、TRPC6 通道与 PH 关系密切,TRPC6 通道是缺氧诱导的 PH 大鼠远端 PVSMC 增殖和迁移所必需的。TRPC6 通道通过 ROCE 等途径调节细胞外钙内流,增加细胞内钙离子浓度,在 PVSMC 的增殖和凋亡中发挥作用^[23-24]。

多种体内因素通过上调、下调 TRPC3、TRPC6 通道或与其相互作用参与 PH 的调控,脂多糖由 Ca^{2+} 依赖性钙调神经磷酸酶/活化 T 细胞核因子信号通路 (Cn/NFAT 信号通路) 介导,上调 TRPC3、TRPC4 通道表达,增强 ET-1 诱导的肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary arterial smooth muscle cells, PASMC) 的增殖,刺激肺动脉狭窄^[25-26]; PASMC 体外实验^[27]表明,血管活性物质五色羟胺 (5-HT) 可能通过上调 Cn A/NFATc3 和 TRPC1、TRPC6 通道的表达促进 PASMC 增殖;针对上述过程,另一项研究^[28]则表明二十二碳六烯酸对 5-HT 刺激下 TRPC1 通道诱导的血管平滑肌细胞钙内流增加有抑制作用,而非 TRPC6 通道;二十二碳六烯酸可以抑制 5-HT 诱导的钙内流增加^[27];骨形态发生蛋白 4 通过激活 PASMC 骨形态发生蛋白受体 II/Smad (1/5/8) 信号通路上调 TRPC1、TRPC6 通道^[29];丹参酮 II A 磺酸钠通过蛋白激酶 G/过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 信号通路下调 TRPC 通道,抑制缺氧诱导的 PASMC 中 SOCE 的增强^[30];PASMC 中钙感受受体在先天性膈疝并发的 PH 中与 TRPC6 通道相互作用可能导致血管重塑异常,肺血管收缩和 PH 发展^[31-32];磷酸酶和张力蛋白同源物在缺氧性肺血管收缩中可与 TRPC6 通道相互作用,共转移至细胞膜穴样内陷,诱发胞外 Ca^{2+} 内流并随后收缩 PASMC^[33]。这些对 TRPC 通道调控、PVSMC 增殖及 PH 发展中信号通路的探究,为基于 TRPC3、TRPC6 通道的 PH 治疗策略提供了新思路。

4.2 TRPC3、TRPC6 通道与高血压 高血压是以体循环动脉压力增高为主要特征的临床综合征,TRPC3、TRPC6 通道在脉管系统中的重要性已得到明确证实^[34]。值得注意的是,TRPC 通道在高血压中的作用机制与电压门控钙通道存在区别,主要表现为引起血压波动,即短期血压变异性 (blood pressure variability, BPV)^[7]。

TRPC3 通道同高血压关系密切。44% 的总 TRPC3 通道定位于线粒体内膜^[35],线粒体 TRPC3 通道的增强可促进自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR) 脉管系统中的氧化还原信号转导和钙失调。机制在于 SHR 线粒体 TRPC3 通道表达水平上调诱导线粒体钙超载形成,继发线粒体呼吸功能受损和活性氧 (ROS) 产生增加,线粒体 ROS 通过影响血管平滑肌细胞和内皮细胞的功能增强高血压环境中的血管张力^[36]。另外,TRPC3 通道在妊娠期妇女的血压调节中也具有重要意义。ALVAREZ 等^[37]的研究发现,妊娠衍生的子宫动脉内皮细胞通过上调间隙连接蛋白 43 来加强和协调 TRPC3 通道开放,引起大量细胞外基质中的钙内

流,同时促进 NO 等血管舒张产物产生来增强血管舒张。此外,KASSAHUN 等^[38]发现补骨脂提取物可通过内皮依赖性和非依赖性机制抑制 TRPC3 通道活性,诱导大鼠动脉血管舒张。

而针对 TRPC6 通道与高血压的新近研究,已有一部分调控物质被阐述,LIANG 等^[39]研究发现氯沙坦可通过降低 BPV 和调节 TRPC6 通道表达预防主动脉去神经诱导的动脉压力不稳定大鼠的血管舒缩功能受损;利钠肽衍生物 TDT 通过持续激活鸟苷酸环化酶-A 抑制 TRPC6 通道,在盐敏感性高血压大鼠中表现出心肾保护作用^[40];骨衍生纤维细胞生长因子-23 可通过控制肾对应受体,随后调节 TRPC6 通道介导降压作用^[41];瘦素可诱导 SHR 胸主动脉和肺动脉内皮依赖性血管收缩,与 TRPC6 通道基因表达在 SHR 的动脉中上调有关^[42]。

尽管近年来的研究已经显现 TRPC3、TRPC6 通道与高血压各自关联密切,但这两个通道在高血压中表现的差异性仍值得探究。如前所述,TRPC3、TRPC6 通道可为同源四聚体或异四聚体,而它们关联模式的差异可能改变它们对血管张力贡献的可能性在很大程度上是未被探索的。基于此,ÁLVAREZ-MIGUEL 等^[43]通过观察转染的中国仓鼠卵巢细胞同源和异源四聚体的非选择性阳离子电流和肌电图研究发现,高血压小鼠血管平滑肌细胞中 TRPC3 亚基的比例较大,TRPC6 亚基表达下降。该观察结果与这些细胞中具有大量 TRPC3 通道同源四聚体和含较大比例 TRPC3 亚基的 TRPC3/6 通道异四聚体的事实一致。实际上,已有研究^[44]报道,在 TRPC6 通道基因缺失小鼠的 TRPC3 通道 mRNA 表达上调,提示 TRPC3 通道与 TRPC6 通道在基因表达方面存在潜在的相互负向调控作用^[43]。提示二者一方基因的表达可能对另一方产生潜在的负向调控作用。

4.3 TRPC3、TRPC6 通道与心力衰竭 心力衰竭是心脏病发展的终末阶段,心肌肥厚、心肌纤维化、心率失常均可诱发心力衰竭,TRPC3、TRPC6 通道在心脏中高度表达,与上述心脏病的发展关系密切。抑制 TRPC3 通道可显著抑制人心肌细胞和心脏成纤维细胞中的纤维化反应^[45]。值得一提的是,TRPC3 通道不仅通过自身介导细胞外钙内流,而且通过控制 Ca_v1.2(电压门控钙通道的一种)表达来促进细胞外钙内流,是心脏病理性改变的重要介质^[46]。

TRPC3、TRPC6 通道可通过多种机制作用于心肌细胞和成纤维细胞,诱导心肌肥厚和心肌纤维化,最终导致心脏重塑的发生。TRPC3、TRPC6 通道调控心肌细胞最经典的机制是作用于 Cn/NFAT 信号通路,促进 TRPC3、TRPC6 通道基因转录,激活心肌肥厚信号;近期 ZHANG 等^[47]研究发现 TRPC3 通道通过激活磷酸二酯酶 1C,拮抗腺苷 A₂ 受体/cAMP 信号传导,促进心肌细胞凋亡;此外,TRPC3 通道可正调节由 NADPH 氧化酶 2(Nox2)产生的 ROS,驱动适应不良的心脏重塑。TRPC3 通道在特定 C 末端位点与 Nox2 相互作用,从而保护 Nox2 免于蛋白酶体依赖性降解并通过 TRPC3 通道介导的 Ca²⁺内流完成 Ca²⁺依赖性 Nox2 活化。Nox2 还

稳定 TRPC3 蛋白以增强 TRPC3 通道活性^[48]。

TRPC3、TRPC6 通道驱动心脏重塑的发生,而心脏的结构重塑和电重构是心率失常发生的基础^[49]。此外,有证据显示 TRPC3 通道可参与心脏起搏的病理生理过程。QI 等^[50]发现 TRPC3 通道可通过增加小鼠胚胎干细胞衍生的心肌细胞的钠钙交换体电流正调节自发动作电位的舒张期去极化,因此是小鼠胚胎干细胞衍生的心肌细胞起搏的重要决定因素。HOWARTH 等^[51]则发现 2 型糖尿病大鼠心脏窦房结中 TRPC6 通道 mRNA 表达下调,为进一步阐明该型糖尿病大鼠低心率的病理表现提供分子基础。

5 结语

TRPC3、TRPC6 通道在心血管系统细胞中广泛表达,涉及多条信号转导通路,影响心肌细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞、血管平滑肌细胞等的增殖、分化、凋亡、迁移,在高血压、PH、心力衰竭等多种心血管疾病中发挥重要作用。故其在心血管疾病领域具有广阔的研究前景。然而现有研究多为二者的独立研究和解释,关联研究较少;研究方法方面,多应用基因敲除、RNAi 和特异性阻断抗体进行结果观察,因而在具体机制的深入探究上存在局限。但随着光学药理学等高精度空间干预的应用,以及通道药物相互作用位点和门控过程可用结构信息的增加,TRPC3、TRPC6 通道的特异性靶向以及治疗价值是可期的。

[参 考 文 献]

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志,2018,33(1):1.
- [2] TIAPKO O, GROSCHNER K. TRPC3 as a Target of Novel Therapeutic Interventions[J]. Cells,2018,7(7):E83.
- [3] COSENS DJ, MANNING A. Abnormal electroretinogram from a Drosophila mutant[J]. Nature,1969,224(5216):285.
- [4] PEDERSEN SF, OWSIANIK G, NILIUS B. TRP channels: an overview[J]. Cell Calcium,2005,38(3/4):233.
- [5] PAN Z, YANG H, REINACH PS. Transient receptor potential (TRP) gene superfamily encoding cation channels [J]. Hum Genomics,2011,5(2):108.
- [6] TREBAK M, VAZQUEZ G, BIRD GS, et al. The TRPC3/6/7 subfamily of cation channels[J]. Cell Calcium,2003,33(5/6):451.
- [7] 金萍萍,王亚娟,王彦,等. 瞬时受体电位通道 C3、C6 在高血压发病中的作用[J]. 上海医药,2015,36(24):21.
- [8] YUE Z, XIE J, YU AS, et al. Role of TRP channels in the cardiovascular system[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2015,308(3):H157.
- [9] VASSORT G, ALVAREZ J. Transient receptor potential: a large family of new channels of which several are involved in cardiac arrhythmia[J]. Can J Physiol Pharmacol,2009,87(2):100.
- [10] HOFMANN T, SCHAEFER M, SCHULTZ G, et al. Subunit composition of mammalian transient receptor potential channels in living cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2002,99(11):7461.
- [11] FAN C, CHOI W, SUN W, et al. Structure of the human lipid-

- gated cation channel TRPC3[J]. *eLife*,2018,7:e36852.
- [12] TANG Q, GUO W, ZHENG L, *et al.* Structure of the receptor-activated human TRPC6 and TRPC3 ion channels[J]. *Cell Res*, 2018,28(7):746.
- [13] 卢敏,祝晓莹,吴太鼎. TRPC 的激活机制研究现状[J]. *农垦医学*,2014,36(4):337.
- [14] DEMAUREX N, FRIEDEN M. Measurements of the free luminal ER Ca(2+) concentration with targeted "cameleon" fluorescent proteins[J]. *Cell Calcium*,2003,34(2):109.
- [15] 郑思思,项楠,赵福宽. 内质网钙池操控钙内流研究进展[J]. *生物技术进展*,2017,7(2):121.
- [16] EDER P. Cardiac remodeling and disease; SOCE and TRPC signaling in cardiac pathology[J]. *Adv Exp Med Biol*,2017,993:505.
- [17] LIAO Y, ERXLBEN C, YILDIRIM E, *et al.* Orai proteins interact with TRPC channels and confer responsiveness to store depletion [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2007,104(11):4682.
- [18] LEMONNIER L, TREBAK M, PUTNEY JW JR. Complex regulation of the TRPC3, 6 and 7 channel subfamily by diacylglycerol and phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate[J]. *Cell Calcium*,2008,43(5):506.
- [19] GRAZIANI A, ROSKER C, KOHLWEIN SD, *et al.* Cellular cholesterol controls TRPC3 function; evidence from a novel dominant-negative knockdown strategy [J]. *Biochem J*,2006,396(1):147.
- [20] LICHTENEGGER M, TIAPKO O, SVOBODOVA B, *et al.* An optically controlled probe identifies lipid-gating fenestrations within the TRPC3 channel [J]. *Nat Chem Biol*,2018,14(4):396.
- [21] SMYTH JT, LEMONNIER L, VAZQUEZ G, *et al.* Dissociation of regulated trafficking of TRPC3 channels to the plasma membrane from their activation by phospholipase C[J]. *J Biol Chem*,2006,281(17):11712.
- [22] WANG Q, WANG D, YAN G, *et al.* TRPC6 is required for hypoxia-induced basal intracellular calcium concentration elevation, and for the proliferation and migration of rat distal pulmonary venous smooth muscle cells[J]. *Mol Med Rep*,2016,13(2):1577.
- [23] PENG G, LI S, HONG W, *et al.* Chronic hypoxia increases intracellular Ca(2+) concentration via enhanced Ca(2+) entry through receptor-operated Ca(2+) channels in pulmonary venous smooth muscle cells[J]. *Circ J*,2015,79(9):2058.
- [24] 贾旭广,郑梦晓,张晶晶,等. TRPC6 在低氧高二氧化碳肺动脉平滑肌细胞增殖、凋亡中的作用[J]. *生理学报*,2017,69(1):47.
- [25] CHEN GL, JIANG H, ZOU F. Upregulation of transient receptor potential canonical channels contributes to endotoxin-induced pulmonary arterial stenosis[J]. *Med Sci Monit*,2016,22:2679.
- [26] JIANG HN, ZENG B, CHEN GL, *et al.* Lipopolysaccharide potentiates endothelin-1-induced proliferation of pulmonary arterial smooth muscle cells by upregulating TRPC channels [J]. *Biomed Pharmacother*,2016,82:20.
- [27] JUNLI H, HONGYAN T, YA L, *et al.* 5-HT promotes pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation through the TRPC channel [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*,2018,64(13):89.
- [28] MACHIDA T, ONOGUCHI A, IIZUKA K, *et al.* Effect of docosahexaenoic acid on voltage-independent Ca²⁺ entry pathways in cultured vascular smooth muscle cells stimulated with 5-Hydroxytryptamine [J]. *Biol Pharm Bull*,2017,40(6):916.
- [29] 李晓岩,冉丕鑫,王健. 骨形态形成蛋白4 通过受体 II/Smad 信号通路对瞬时受体电离子通道蛋白表达的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*,2016,39(7):539.
- [30] JIANG Q, LU W, YANG K, *et al.* Sodium tanshinone II A sulfonate inhibits hypoxia-induced enhancement of SOCE in pulmonary arterial smooth muscle cells via the PKG-PPAR-γ signaling axis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*,2016,311(1):C136.
- [31] NAKAMURA H, ZIMMER J, LIM T, *et al.* Increased CaSR and TRPC6 pulmonary vascular expression in the nitrofen-induced model of congenital diaphragmatic hernia [J]. *Pediatr Surg Int*, 2018,34(2):211.
- [32] TANG H, YAMAMURA A, YAMAMURA H, *et al.* Pathogenic role of calcium-sensing receptors in the development and progression of pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016,310(9):L846.
- [33] KRAUSZMAN A, MAK TW, SZASZI K, *et al.* Role of phosphatase and tensin homolog in hypoxic pulmonary vasoconstriction [J]. *Cardiovasc Res*,2017,113(8):869.
- [34] EARLEY S, BRAYDEN JE. Transient receptor potential channels in the vasculature [J]. *Physiol Rev*,2015,95(2):645.
- [35] FENG S, LI H, TAI Y, *et al.* Canonical transient receptor potential 3 channels regulate mitochondrial calcium uptake [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2013,110(27):11011.
- [36] WANG B, XIONG S, LIN S, *et al.* Enhanced mitochondrial transient receptor potential channel, canonical Type 3-mediated calcium handling in the vasculature from hypertensive rats [J]. *J Am Heart Assoc*,2017,6(7):e005812.
- [37] ALVAREZ RE, BOELDT DS, PATTAIK BR, *et al.* Pregnancy-adapted uterine artery endothelial cell Ca²⁺ signaling and its relationship with membrane potential [J]. *Physiol Rep*,2017,5(21):e13452.
- [38] KASSAHUN GEBREMESKEL A, WIJERATHNE TD, KIM JH, *et al.* Psoralea corylifolia extract induces vasodilation in rat arteries through both endothelium-dependent and -independent mechanisms involving inhibition of TRPC3 channel activity and elaboration of prostaglandin [J]. *Pharm Biol*,2017,55(1):2136.
- [39] LIANG M, ZHONG W, MIAO F, *et al.* Effects of losartan on vasomotor function and canonical transient receptor potential channels in the aortas of sinoaortic denervation rats [J]. *Clin Exp Hypertens*,2018,40(1):39.
- [40] OISHI S, SUZUKI N, HASUI Y, *et al.* Sustained activation of guanylate cyclase-A with TDT, a natriuretic peptide derivative, exhibits cardiorenal protection in dahl salt-sensitive hypertensive rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*,2017,363(3):402.

- [41] HAN X, ROSS J, KOLUMAM G, *et al.* Cardiovascular effects of renal distal tubule deletion of the FGF receptor 1 gene[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 29.
- [42] GOMART S, GAUDREAU-MÉNARD C, JESPER S, *et al.* Leptin-Induced Endothelium-Independent vasoconstriction in thoracic aorta and pulmonary artery of spontaneously hypertensive rats; role of calcium channels and stores [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169205.
- [43] ÁLVAREZ-MIGUEL I, CIDAD P, PÉREZ-GARCÍA MT, *et al.* Differences in TRPC3 and TRPC6 channels assembly in mesenteric vascular smooth muscle cells in essential hypertension [J]. *J Physiol*, 2017, 595(5): 1497.
- [44] LIU FF, MA ZY, LI DL, *et al.* Differential expression of TRPC channels in the left ventricle of spontaneously hypertensive rats [J]. *Mol Biol Rep*, 2010, 37(6): 2645.
- [45] NUMAGA-TOMITA T, KITAJIMA N, KURODA T, *et al.* TRPC3-GEF-H1 axis mediates pressure overload-induced cardiac fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39383.
- [46] HAN JW, LEE YH, YOEN SI, *et al.* Resistance to pathologic cardiac hypertrophy and reduced expression of CaV1.2 in Trpc3-depleted mice [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 421(1/2): 55.
- [47] ZHANG Y, KNIGHT W, CHEN S, *et al.* Multiprotein complex with TRPC (transient receptor potential-canonical) channel, PDE1C (phosphodiesterase 1C), and A2R (adenosine A2 Receptor) plays a critical role in regulating cardiomyocyte cAMP and survival [J]. *Circulation*, 2018, 138(18): 1988.
- [48] KITAJIMA N, NUMAGA-TOMITA T, WATANABE M, *et al.* TRPC3 positively regulates reactive oxygen species driving maladaptive cardiac remodeling [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37001.
- [49] HAN L, LI J. Canonical transient receptor potential 3 channels in atrial fibrillation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 837: 1.
- [50] QI Z, WONG CK, SUEN CH, *et al.* TRPC3 regulates the automaticity of embryonic stem cell-derived cardiomyocytes [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 169.
- [51] HOWARTH FC, QURESHI MA, JAYAPRAKASH P, *et al.* The pattern of mRNA expression is changed in sinoatrial node from Goto-Kakizaki type 2 diabetic rat heart [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 8454078.

(本文编辑 周洋)

[文章编号] 1000-2200(2021)02-0277-04

· 综述 ·

血管生成拟态生物学特性及在肿瘤治疗中的研究进展

周子墨, 武世伍

[关键词] 肿瘤/治疗; 血管生成拟态; 综述

[中图分类号] R 73 [文献标志码] A DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.02.037

肿瘤血管和肿瘤的生长、转移等有着密切联系。大多数实体肿瘤都起源于没有血管的恶性细胞的聚集。虽然无血管的三维聚集的肿瘤细胞可以通过单纯扩散作用和周围环境进行营养物质和代谢产物的交换,但其生长具有自限性(直径最多为 1~2 mm)。只有在富含营养的血液流动引发时,肿瘤快速生长、浸润以及向其他器官转移才成为可能^[1]。血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)是由 MANIOTIS 等^[2]在研究高侵袭性葡萄膜黑色素瘤微循环时发现的一种与胚胎发育中的血管新生类似的特殊的肿瘤微环境模式。随后,各项研究^[3-5]证实在许多实体肿瘤中都有 VM 的存在。这一理论的提出是对以往的肿瘤微环境模式的挑战,也是其一个重要的补充。在研究中还发现晚期癌症病人的预后与肿瘤组织中的血管拟态具有明显的相关性^[6],这为肿瘤的转移评估和预后提供了更多的方法,也为肿瘤的抗血管治疗提供了新的视野。本文就 VM 的生物学特性和 VM 在肿瘤治

疗的最新研究作一综述。

1 VM 生物学特性

1.1 VM 的结构和功能 FOLBERG 等^[7]对 VM 的定义为由侵袭性肿瘤细胞而非内皮细胞连接、以细胞外基质成分为分界而形成的微循环管道。研究^[2]发现 VM 管壁呈高碘酸-希夫(periodic acid-Schiff, PAS)染色阳性,CD31、CD34 等内皮细胞标志物染色为阴性,表明 VM 管壁不是由内皮细胞而是直接由肿瘤细胞构成,这种管道模式为恶性肿瘤提供充足的血供,在肿瘤的生长中起着重要作用。研究^[1]显示 VM 与宿主血管存在连接点,这使肿瘤细胞能够更容易地通过基底膜样物进入血液,从而有利于肿瘤的侵袭和转移。VM 的形态具有多样性, FOLBERG 等^[8]首先将 PAS 阳性图案分为大约 7 种,并归纳为两类:管状和图纹状^[7]。

1.2 VM 的起源 对于 VM 这一概念提出,尚存在一些争议。FOSS 等^[9]认为 VM 是肿瘤组织内红细胞外渗后的反应性表现。而在后来的一系列研究结果提示, VM 可能是侵袭性肿瘤的一种特殊的特性^[4],为这一学说提供了强有力的证据。VM 的形成包括恶性肿瘤细胞的可塑性、细胞外基质的重构和 VM 与宿主循环系统的链接 3 个因素^[10]。VM 是肿

[收稿日期] 2017-12-10 [修回日期] 2018-07-19

[基金项目] 安徽省自然科学基金项目(1708085MH230)

[作者单位] 蚌埠医学院 临床医学院, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 周子墨(1997-),男,2015 级学生。

[通信作者] 武世伍, 硕士, 教授。E-mail: 1239459880@qq.com