

# 瞬时受体电位香草酸亚型4通道在高血压中的作用

梁潇 黄琪 朱德育 吴小燕 李璇 鲍翠玉

**【摘要】** 瞬时受体电位香草酸亚型 4 (TRPV4) 通道与高血压密切相关, 其可能通过介导血管收缩和舒张、血管内皮功能障碍和血管重构等机制导致高血压。该文介绍 TRPV4 通道的结构和功能及其在高血压中的作用机制和治疗前景。

**【关键词】** 瞬时受体电位香草酸亚型 4 通道; 高血压; 血管重构

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2025.01.003

高血压患病率逐年升高, 其发生与血管阻力增加相关<sup>[1-2]</sup>。离子通道在细胞稳态中发挥重要作用, 其功能障碍与高血压、心肌肥大和心律失常等多种心血管疾病相关<sup>[3]</sup>。瞬时受体电位 (TRP) 通道属于非选择性阳离子通道, 参与感觉和运动的信号转导过程<sup>[4]</sup>。TRP 通道可使细胞膜发生去极化, 并激活电压依赖的离子通道, 引起细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平变化, 在细胞中发挥重要的调节作用<sup>[5]</sup>。其中, 瞬时受体电位香草酸亚型 4 (TRPV4) 通道能通过调控  $\text{Ca}^{2+}$  稳态、心肌细胞电活动和收缩力以及血管收缩和舒张等, 导致心血管疾病的发生<sup>[6]</sup>。

## 1 TRPV4通道概述

TRPV4 通道由 6 个跨膜结构域组成, 是机械敏感性离子通道, 可渗透  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Na}^{+}$  和  $\text{Mg}^{2+}$  等多种非选择性阳离子<sup>[7]</sup>。TRPV4 通道存在于血管平滑肌细胞 (SMC)、血管内皮细胞和血管周围神经中, 可被机械刺激、脂质介质、芹菜素和丁香酚等多种外界因素激活<sup>[8-11]</sup>。蛋白激酶 C 可介导 TRPV4 通道的磷酸化, 增强 TRPV4 通道功能<sup>[12]</sup>。

## 2 TRPV4通道在高血压中的作用机制

### 2.1 血管舒张

TRPV4 通道激活有利于血管舒张<sup>[13]</sup>。在高血压中, 内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 产生的一氧化氮 (NO) 减少可能是外周血管阻力增加的因素

之一<sup>[14]</sup>。Ottolini 等<sup>[15]</sup>研究发现, 内皮 TRPV4 通道失活会导致肥胖小鼠出现高血压, 而恢复肥胖小鼠内皮 TRPV4 通道活性可促进血管舒张, 降低血压。Daneva 等<sup>[16]</sup>在内皮特异性 TRPV4 敲除小鼠模型中发现, 过氧亚硝酸盐可通过作用于结构蛋白 Caveolin-1 降低 TRPV4 通道活性, Caveolin-1/TRPV4 通道信号通路受损可导致肺动脉压力升高, 提示 TRPV4 通道在过氧亚硝酸盐所致的高血压中具有关键作用。Chambers 等<sup>[17]</sup>发现脑实质小动脉的内皮依赖性舒张依赖于 TRPV4 通道的激活, 而在高血压小鼠中 TRPV4 通道激活相关通路受损, 可能导致认知障碍与神经炎症。Diaz-Otero 等<sup>[18]</sup>在雄性 TRPV4 敲除大鼠中发现, TRPV4 通道的缺失并未改变脑实质小动脉肌源性张力的发育, 但严重抑制了脑实质小动脉的内皮依赖性舒张。吴宽宽等<sup>[19]</sup>发现, 激活血管内皮细胞的 A 激酶锚定蛋白 150 (AKAP150)/TRPV4 信号通路可使胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 从而介导小鼠的血管舒张。韩锡萍<sup>[20]</sup>在高血压小鼠模型中发现, TRPV4/eNOS 的物理耦联效率下降。高血压能抑制 TRPV4 通道和 eNOS 活性, 导致 NO 生成减少, 抑制血管舒张。见图 1。

### 2.2 血管收缩

TRPV4 通道激活可引起部分血管收缩。生理状态下, TRPV4 通道参与调节 SMC 的肾上腺素能血管收缩活性<sup>[21]</sup>。Chen 等<sup>[22]</sup>发现, 肾上腺素能受体激活的 SMC 中 TRPV4 通道可提高正常小鼠的静息血压。SMC 中 TRPV4 通道通过调控蛋白激酶 C 和钙信号通路, 促进肌球蛋白轻链磷酸化, 从而介导血管平滑肌收缩, 最终导致血压升高。见图 1。

基金项目: 咸宁市科技研发项目 (2023SFYF095); 湖北科技学院医学科研重点 (2022YKY01)

作者单位: 437199 咸宁, 湖北科技学院医学部药学院 (梁潇, 黄琪, 朱德育), 基础医学院 (吴小燕, 李璇), 糖尿病心脑血管病变湖北省重点实验室 (鲍翠玉)

通信作者: 鲍翠玉, E-mail: bcy\_tiaopi@126.com

Zhu 等<sup>[23]</sup>发现,与内皮 TRPV4 通道相比,SMC 中 TRPV4 通道具有不同的  $\text{Ca}^{2+}$  调节特性,在调节血管收缩和舒张方面作用不同。SMC 中 TRPV4 通道缺失不影响肥胖进展,但能使小鼠不出现肥胖诱导的血管收缩和高血压。此外,TRPV4 通道抑制剂可以抑制阻力动脉发生 SMC 依赖的血管收缩。Wen 等<sup>[24]</sup>在高盐诱导的高血压小鼠中发现,TRPV4 通道调节血管平滑肌收缩,机制涉及  $\text{Ca}^{2+}$  水平增加。Xia 等<sup>[25]</sup>发现,TRPV4 通道在肺血管中表达,参与 5-羟色胺诱导的肺血管收缩,并与慢性缺氧小鼠的 5-羟色胺反应增强有关。抑制肾上腺素能受体激活或降低 SMC 中 TRPV4 通道活性,可能是防治高血压的关键策略。

### 2.3 血管重构

TRPV4 通道通过影响血管生成参与调控血管重构,血管重构可导致血管狭窄和舒张功能下降,进一步加重高血压<sup>[8]</sup>。Adapala 等<sup>[26]</sup>发现,抑制内皮 TRPV4 通道活性可促进冠状动脉血管生成,减轻小鼠病理性心肌肥厚。TRPV4 通道参与肺动脉成纤维细胞的增殖和迁移,Cussac 等<sup>[27]</sup>发现,肺动脉高压诱导的 TRPV4 通道缺失可使小鼠肺动脉外膜重构减弱,推测 TRPV4 通道参与了肺动脉成纤维细胞激活导致的外膜重构。Kondapalli 等<sup>[28]</sup>发现,血管紧张素 II 通过下调 TRPV4/eNOS 信号通路诱导内皮功能障碍和血管重构,并可能进一步使

血管平滑肌收缩而导致高血压。与正常小鼠相比,TRPV4 通道缺失小鼠主动脉炎症反应和血管重构显著减轻,抑制 TRPV4 通道活性可减少炎症细胞因子产生,并阻止中性粒细胞向主动脉内皮细胞转运<sup>[29]</sup>。Negri 等<sup>[30]</sup>发现,内皮 TRPV4 通道是血管内皮细胞、内皮集落形成细胞和巨噬细胞中常见的  $\text{Ca}^{2+}$  进入途径,其门控机制特异性显著,可通过组装成异型复合物调节血管生成,在血管重构中起重要作用。

### 2.4 血管内皮功能障碍

TRPV4 通道可破坏肺动脉高压大鼠的肺微血管内皮细胞结构,引起内皮功能障碍<sup>[31]</sup>。Suresh 等<sup>[32]</sup>在肺动脉高压大鼠模型中发现,线粒体活性氧促进了 TRPV4 通道介导的  $\text{Ca}^{2+}$  增加、线粒体分裂和线粒体呼吸减少,推测线粒体活性氧在血管内皮细胞功能障碍中起重要作用。McFarland 等<sup>[33]</sup>在内皮特异性 TRPV4 敲除小鼠模型中发现,TRPV4 通道可引起内皮细胞质膜局部  $\text{Ca}^{2+}$  水平变化,这可能是介导内质网大量释放  $\text{Ca}^{2+}$  的重要机制之一。Zhu 等<sup>[34]</sup>发现, $\omega$ -3 脂肪酸可提高肥胖小鼠内皮细胞 TRPV4 通道活性,改善血管内皮功能。Song 等<sup>[35]</sup>研究表明,血管硬化通过调控 TRPV4/miR-6740/内皮素(ET)-1 信号通路,影响人脐静脉内皮细胞功能,最终导致内皮功能障碍,加速心血管病进展。

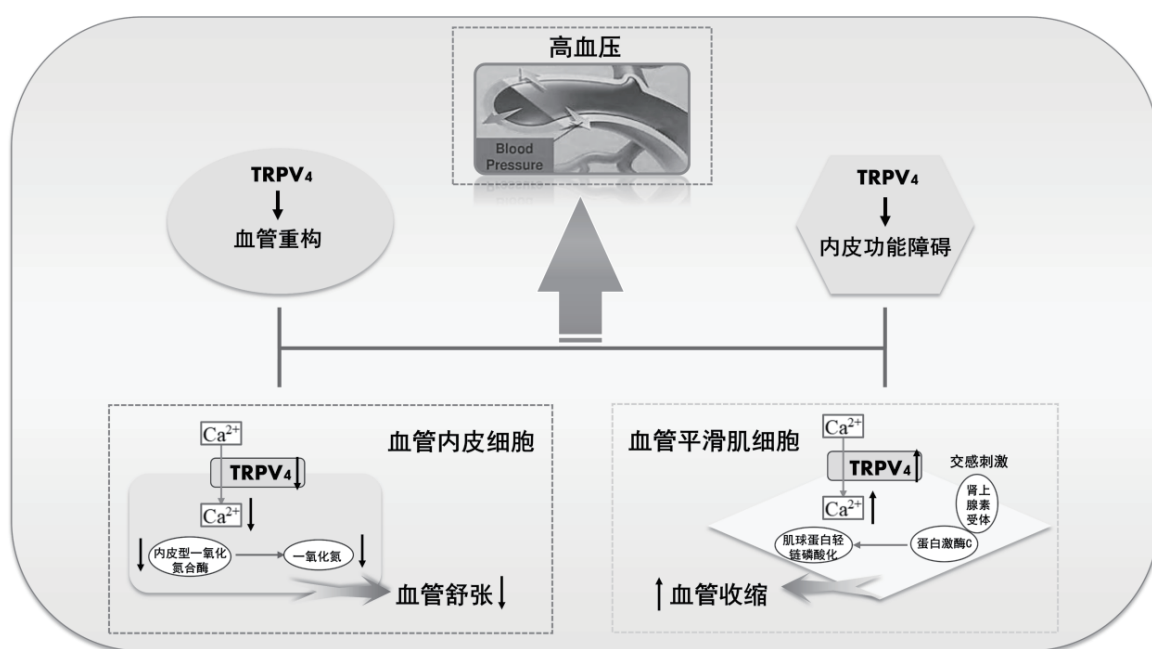


图1 TRPV4通道影响血管舒张和收缩的作用机制

### 3 靶向TRPV4通道治疗高血压

TRPV4 通道参与调节血管反应性和心血管稳态。Mao 等<sup>[36]</sup>研究发现,小分子药物 JNc-463 可增强 TRPV4/eNOS 的相互作用,促进小鼠血管舒张,发挥降压作用。Wen 等<sup>[37]</sup>研究表明,水飞蓟宾可通过 TRPV4 通道诱导高血压小鼠肠系膜内皮依赖性血管舒张,进而降低血压。Yang 等<sup>[38]</sup>发现,羟基红花黄素 A 通过 TRPV4 通道依赖的  $\text{Ca}^{2+}$  内流、蛋白激酶 A 依赖的 eNOS 磷酸化和 NO 产生,发挥舒张血管作用。Zhang 等<sup>[39]</sup>在 eNOS 抑制剂 L-NAME 诱导的高血压大鼠中发现,桑皮素通过作用于 TRPV4 通道介导  $\text{Ca}^{2+}$  内流,从而诱导大鼠肠系膜动脉内皮依赖性舒张,发挥降血压作用。Zhou 等<sup>[40]</sup>研究表明,TRPV4 通道激动剂葛根素能诱导小鼠肠系膜动脉内皮依赖性血管舒张,降低高盐诱导的高血压小鼠的血压。综上所述,TRPV4 通道可能成为治疗高血压的潜在关键靶点。

### 4 小结

在血管内皮细胞中,激活 TRPV4 通道有利于血管舒张,但在血管 SMC 中,激活 TRPV4 通道可能会导致血管收缩,这与激活 TRPV4 通道的外界条件和作用靶点有关。未来还需进一步探索 TRPV4 通道在血管内皮细胞和 SMC 中的相互作用,以便更加精准地针对 TRPV4 通道相关靶点治疗高血压。

### 参 考 文 献

[1] 姚溪,裴晓婷,曲哲. 1991—2015年中国成人高血压患病率、知晓率、治疗率、控制率的变化趋势及其影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(7):803-814.

[2] Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension[J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(4):529-539.

[3] Yan ZZ, Zhong L, Zhu WD, et al. Chinese herbal medicine for the treatment of cardiovascular diseases-targeting cardiac ion channels[J]. Pharmacol Res, 2023, 192:106765.

[4] Zhang M, Ma YM, Ye XL, et al. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1):261.

[5] Mao AQ, He DX, Zhang K, et al. Functional role of coupling the endothelial TRPV4 and  $\text{KCa} 3.1$  channels in regulating coronary vascular tone[J]. Br J Pharmacol, 2023, 180(17):2266-2279.

[6] Chaigne S, Barbeau S, Ducret T, et al. Pathophysiological roles of the TRPV4 channel in the heart[J]. Cells, 2023, 12(12):1654.

[7] Zhen WX, Zhao ZJ, Chang SH, et al. Structural basis of ligand activation and inhibition in a mammalian TRPV4 ion channel[J].

Cell Discov, 2023, 9(1):70.

[8] Matsumoto T, Taguchi K, Kobayashi T. Role of TRPV4 on vascular tone regulation in pathophysiological states[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 959:176104.

[9] Piciu F, Balas M, Badea MA, et al. TRP channels in tumoral processes mediated by oxidative stress and inflammation[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(7):1327.

[10] Wei X, Gao P, Pu YF, et al. Activation of TRPV4 by dietary apigenin antagonizes renal fibrosis in deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt-induced hypertension[J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(7):567-581.

[11] Peixoto-Neves D, Wang Q, Leal-Cardoso JH, et al. Eugenol dilates mesenteric arteries and reduces systemic BP by activating endothelial cell TRPV4 channels[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(14):3484-3494.

[12] Liao WH, Hsiao MY, Kung Y, et al. TRPV4 promotes acoustic wave-mediated BBB opening via  $\text{Ca}^{2+}$ /PKC- $\delta$  pathway[J]. J Adv Res, 2020, 26:15-28.

[13] Liu LL, Guo MT, Lv XW, et al. Role of transient receptor potential vanilloid 4 in vascular function[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8:677661.

[14] Lu Q, Zemskov EA, Sun XT, et al. Activation of the mechanosensitive  $\text{Ca}^{2+}$  channel TRPV4 induces endothelial barrier permeability via the disruption of mitochondrial bioenergetics[J]. Redox Biol, 2021, 38:101785.

[15] Ottolini M, Hong K, Cope EL, et al. Local peroxynitrite impairs endothelial transient receptor potential vanilloid 4 channels and elevates blood pressure in obesity[J]. Circulation, 2020, 141(16):1318-1333.

[16] Daneva Z, Marziano C, Ottolini M, et al. Caveolar peroxynitrite formation impairs endothelial TRPV4 channels and elevates pulmonary arterial pressure in pulmonary hypertension[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(17):e2023130118.

[17] Chambers LC, Yen M, Jackson WF, et al. Female mice are protected from impaired parenchymal arteriolar TRPV4 function and impaired cognition in hypertension[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2023, 324(5):H581-H597.

[18] Diaz-Otero JM, Yen TC, Ahmad A, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 channels are important regulators of parenchymal arteriole dilation and cognitive function[J]. Microcirculation, 2019, 26(6):e12535.

[19] 吴宽宽, 贾石. 肥胖时局部增多的过氧亚硝酸盐损伤内皮细胞TRPV4离子通道功能引起高血压[J]. 生理科学进展, 2021, 52(3):240.

[20] 韩锡萍. 高血压模型中TRPV4-eNOS复合体对血管功能的影响[D]. 无锡: 江南大学, 2019.

[21] Norton CE, Shaw RL, Mittler R, et al. Endothelial cells promote smooth muscle cell resilience to  $\text{H}_2\text{O}_2$ -induced cell death in mouse cerebral arteries[J]. Acta Physiol (Oxf), 2022, 235(2):e13819.

[22] Chen YL, Daneva Z, Kuppusamy M, et al. Novel smooth muscle  $\text{Ca}^{2+}$ -signaling nanodomains in blood pressure regulation[J].

- Circulation, 2022, 146(7):548-564.
- [23] Zhu Y, Chu Y, Wang S, et al. Vascular smooth muscle TRPV4 (transient receptor potential vanilloid family member 4) channels regulate vasoconstriction and blood pressure in obesity[J]. Hypertension, 2023, 80(4):757-770.
- [24] Wen X, Peng YD, Peng YF, et al. Aortic smooth muscle TRPV4 channels regulate vasoconstriction in high salt-induced hypertension[J]. Hypertens Res, 2023, 46(10):2356-2367.
- [25] Xia Y, Xia LX, Jin Z, et al. Cytochrome P450 epoxygenase-dependent activation of TRPV4 channel participates in enhanced serotonin-induced pulmonary vasoconstriction in chronic hypoxic pulmonary hypertension[J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2020, 2020:8927381.
- [26] Adapala RK, Katari V, Kanugula AK, et al. Deletion of endothelial TRPV4 protects heart from pressure overload-induced hypertrophy[J]. Hypertension, 2023, 80(11):2345-2356.
- [27] Cussac LA, Cardouat G, Tiruchellvam Pillai N, et al. TRPV4 channel mediates adventitial fibroblast activation and adventitial remodeling in pulmonary hypertension[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2020, 318(1):L135-L146.
- [28] Kondapalli NB, Katari V, Dalal K, et al. Angiotensin II induces endothelial dysfunction and vascular remodeling by downregulating TRPV4 channels[J]. J Mol Cell Cardiol Plus, 2023, 6:100055.
- [29] Shannon AH, Elder CT, Lu G, et al. Pharmacologic inhibition of transient receptor channel vanilloid 4 attenuates abdominal aortic aneurysm formation[J]. FASEB J, 2020, 34(7):9787-9801.
- [30] Negri S, Faris P, Berra-Romani R, et al. Endothelial transient receptor potential channels and vascular remodeling: extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  entry for angiogenesis, arteriogenesis and vasculogenesis[J]. Front Physiol, 2020, 10:1618.
- [31] 焦海霞, 袁胜霞, 黄燕珍, 等. TRPV4通道介导慢性低氧肺高压大鼠肺微血管内皮通透性增加[J]. 生理学报, 2021, 73(6):867-877.
- [32] Suresh K, Servinsky L, Jiang HY, et al. Regulation of mitochondrial fragmentation in microvascular endothelial cells isolated from the SU5416/hypoxia model of pulmonary arterial hypertension[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2019, 317(5):L639-L652.
- [33] McFarland SJ, Weber DS, Choi CS, et al. Ablation of endothelial TRPV4 channels alters the dynamic  $\text{Ca}^{2+}$  signaling profile in mouse carotid arteries[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6):2179.
- [34] Zhu YF, Wen L, Wang S, et al. Omega-3 fatty acids improve flow-induced vasodilation by enhancing TRPV4 in arteries from diet-induced obese mice[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(12):2450-2458.
- [35] Song X, Sun ZW, Chen G, et al. Matrix stiffening induces endothelial dysfunction via the TRPV4/microRNA-6740/endothelin-1 mechanotransduction pathway[J]. Acta Biomater, 2019, 100:52-60.
- [36] Mao AQ, Zhang P, Zhang K, et al. Endothelial TRPV4-eNOS coupling as a vital therapy target for treatment of hypertension[J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(10):2297-2312.
- [37] Wen X, Peng YD, Zheng BH, et al. Silybin induces endothelium-dependent vasodilation via TRPV4 channels in mouse mesenteric arteries[J]. Hypertens Res, 2022, 45(12):1954-1963.
- [38] Yang JF, Wang R, Cheng XH, et al. The vascular dilatation induced by Hydroxysafflor yellow A (HSYA) on rat mesenteric artery through TRPV4-dependent calcium influx in endothelial cells[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 256:112790.
- [39] Zhang XD, Mao AQ, Xiao W, et al. Morin induces endothelium-dependent relaxation by activating TRPV4 channels in rat mesenteric arteries[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 859:172561.
- [40] Zhou TT, Wang ZW, Guo MT, et al. Puerarin induces mouse mesenteric vasodilation and ameliorates hypertension involving endothelial TRPV4 channels[J]. Food Funct, 2020, 11(11):10137-10148.

( 收稿:2024-05-20 修回:2024-11-25 )

( 本文编辑:王群 )