

瞬时感受器电位超家族与血管平滑肌功能

刘晓如¹综述, 林默君^{1,2}审校

(福建医科大学 1. 生理学病理生理学系, 2. 神经生物学研究中心, 福建省福州市 350004)

[关键词] 病理学与病理生理学; 瞬时感受器电位; 血管平滑肌; Ca^{2+} 池操纵性 Ca^{2+} 通道; 受体操纵性 Ca^{2+} 通道

[摘要] 血管平滑肌的功能主要是通过多种机制激活 Ca^{2+} 内流使胞内 Ca^{2+} 浓度持续升高来实现的。目前的研究表明这种 Ca^{2+} 内流与一系列瞬时感受器电位超家族成员有关, 瞬时感受器电位超家族主要成员有: 瞬时感受器电位 C1、C3~6、V1、V2、V4、M4、M7 和 P2。文章概述瞬时感受器电位在血管平滑肌功能方面的作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

电生理学和荧光技术的研究已经确认哺乳动物中存在几种不同的 Ca^{2+} 内流通道。根据激活模式的不同, 它们可分为电压依赖性 Ca^{2+} 通道(voltage-dependent calcium channels, VDCC)和非 VDCC(non-VDCC)。非 VDCC 又包括: Ca^{2+} 池操纵性 Ca^{2+} 通道(store-operated Ca^{2+} -entry channels, SOCC)、受体操纵性 Ca^{2+} 通道(receptor-operated Ca^{2+} -entry channels, ROCC)、机械敏感性 Ca^{2+} 内流通道(mechanosensitive Ca^{2+} -entry channels, MSCC)和其它一些 Ca^{2+} 通道^[1]。VDCC 存在 L、T、N、P、Q 和 R 六种亚型, L-VDCC 的特异性阻断剂已被广泛应用于心血管疾病的治疗^[1]。由于缺乏特异性通道阻断剂, 对 ROCC 和 SOCC 等非选择性阳离子通道的结构和功能的研究进展缓慢。直到从属于阳离子通道大家族的瞬时感受器电位(transient receptor potential, TRP)蛋白的发现, 才使这一领域重新成为研究的热点。本文将对新出现的 TRP 蛋白在血管平滑肌功能中的作用做一个概括。

1 瞬时感受器电位超家族以及其在脉管系统中的表达

近来发现, 在可兴奋与非可兴奋细胞中, TRP 有许多的生理学功能, TRP 超家族可被分为基因序列同源的 3 个主要亚家族: 经典的 TRPC(规范性 TRP, canonical TRP)、TRPM(melastatin-related TRP)和 TRPV(野香草相关 TRP, vanilloid-related TRP)通道/蛋白, 以及基因序列相差较大的 4 个亚家族: TRPP(polycystin TRP)、TRPML(mucolipin TRP)、TRPA(锚蛋白 TRP, ankyrin TRP)和 TRPN(非机械感受器电位 TRP, non-mechanoreceptor potential TRP)的通道/蛋白^[2-4]。所有的亚家族在结构上均为 6 次跨膜蛋白, 其 N 末端和 C 末端均在胞内, 由第五和第六跨膜结构域共同构成非选择性阳离子孔

道。第一个被研究分离出的 TRP 通道蛋白为 TRPC, 现已研究发现有 7 个 TRPC 亚家族, 分别命名为 TRPC1~7, 其中 TRPC2 在人类是假基因。到目前为止, 发现 TRP 蛋白存在于很多组织当中, 参与视觉、听觉、味觉和痛觉信号传导以及血液循环、肠蠕动、矿物质吸收、体液平衡、气道和膀胱超敏反应、细胞存活/生长/死亡和外激素行为调节等^[2,3]。

迄今为止, 通过 RT-PCR、免疫组织化学和免疫蛋白印迹等不同方法, 已经在不同种类的血管平滑肌细胞中检测出十多种 TRP 超家族成员。几乎所有的血管平滑肌细胞都表达 TRPC1 和 TRPC6。其中在肺动脉平滑肌细胞中表达较丰富的 TRPC 亚型是 TRPC1、TRPC4 和 TRPC6, TRPC3、TRPC5 和 TRPC7 则较少检测出来^[4], 而在人类 TRPC2 是一个假基因。TRPC 的表达方式及其相关的功能可能受平滑肌细胞生长状况或血管组织的重塑情况影响。Lin 等^[5]发现, 大鼠肺动脉平滑肌细胞中存在 TRPC1 和 TRPC6, 用小分子 RNA 干扰(small interfering RNA, siRNA)静默技术特异性地降低 TRPC1 和 TRPC6, 发现 SOCC 和 ROCC 分别被抑制, 认为 TRPC1 可能是 SOCC 的分子基础, 而 TRPC6 可能是 ROCC 的分子基础。

在人的肺动脉平滑肌细胞表达 TRPC4, 它受环磷酸腺苷反应元件结合蛋白介导的转录所调控, 对刺激肺动脉平滑肌细胞生长的小剂量 ATP 作出反应。A7r5 细胞中大量表达 TRPC2、3 和 6, 这些通道表现出 ROCC 的特性, 对精氨酸加压素作出应答, 而在没有这些 TRPC 亚型的细胞中这种 Ca^{2+} 通道也不存在^[6]。相反, 不同细胞群中, 只要有显著 SOCC 存在, TRPC1 表达水平就是恒定的^[7]。最近发现 TRPC1 进一步受到基质交感分子 1(stromal interaction molecule 1, STIM1)调控, STIM1 是一个内质网中常见的 Ca^{2+} 结合蛋白, 具有 Ca^{2+} 感受器的作用, STIM1 可与 TRPC1、TRPC2、TRPC4 以及 TRPC5 结合, 但不与 TRPC3、TRPC6 和 TRPC7 结合。内质网 Ca^{2+} 池耗竭可引起 STIM1 积聚并向细胞膜迁移, STIM1 的 C 末端上具有 ERM(ezrin-radixin-moesin)结构域可与 TRPC1 结合, 而赖氨酸丰富区域参与 TRPC1/SOCC 的门控过程, 进一步明确了 TRPC1 参与构成 SOCC^[8]。

TRP 家族其它成员在血管平滑肌细胞中表达的资料还较少见。近来有学者用 RT-PCR 技术做的关于 TRPM 和 TR-

[收稿日期] 2008-04-08 [修回日期] 2008-07-16

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30670772); 福建省自然科学基金资助项目(C0620002)

[作者简介] 刘晓如, 硕士研究生, E-mail 为 liuxiaoru82@gmail.com。
通讯作者林默君, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为肺动脉高压发病机制, E-mail 为 linmojunfz@gmail.com。

PV 亚型的研究表明,去内皮化的大鼠主动脉和肺动脉中存在有 TRPM2~ 4、7 和 8 以及 TRPV1~ 4^[9]。在这两种血管组织中,RT-PCR 评估出来的 TRPM 和 TRPV 相对表达水平的等级相似:TRPV4> TRPV2> TRPV1> > TRPV3;TRPM8> TRPM4> TRPM7> TRPM3> TRPM2> > TRPM5。其中,用薄荷醇和 4 α -佛波醇-12, 13-二癸酸 (4 α -phorbol 12, 13-didecanoate, 4 α -PDD) 可分别激活 TRPM8 和 TRPV4, 诱导出显著的 Ca²⁺ 反应, 这说明在肺动脉和主动脉平滑肌细胞中 TRPM 和 TRPV 蛋白起到 Ca²⁺ 内流通道的作用。但目前血管平滑肌中还没有发现关于 TRML 和 TRPA 的信息。

2 瞬时感受器电位超家族对血管张力的调节

动脉的管壁张力受神经递质和一些内分泌物的调节。其中,去甲肾上腺素、血管紧张素 ①、抗利尿激素和内皮素 1 在脉管系统中是作用最广泛的血管收缩剂,氮氧化物和内源性超极化因子也起着重要的血管舒张作用。除了这些调节因子之外,由血管内压力升高诱导的血管收缩被认为是另一个重要的维持血管张力的内在机制。目前认为至少有 6 个 TRP 亚型,TRPC1、TRPC6、TRPM4、TRPM7、TRPV1 和 TRPV4,与血管调节机制有关。几乎所有的血管平滑肌细胞都表达 TRPC1,它是人们研究最多,了解较为详尽的一种,它可能参与形成 SOCC,目前认为它可能由亚单位形成孔道,也可能是个 SOCC 调节剂^[10]。TRPC1 的过表达增加了 Ca²⁺ 池耗竭诱导的 Ca²⁺ 内流和血管收缩^[11]。相反,TRPC1 特异的 T1E3 抗体与 TRPC1 通道或 SOCC 相结合,抑制了内皮素 1 诱导的动脉收缩^[12]。在大鼠尾部动脉中, β 环糊精诱导胆固醇耗竭,引起小窝结构分离,使内皮素 1 诱导的血管收缩减弱、SOCC 活性下降以及 TRPC1 蛋白和细胞膜中的小窝蛋白 1 共区域化程度降低。这些研究表明,在大的信号复合物中,TRPC1 蛋白的小窝位置可能很大程度上决定了 SOCC 的激活以及它在血管收缩中的重要性。Thapsigargin^[5] 及环匹阿尼酸 (cyclopiazonic acid, CPA)^[13] 能够不可逆地抑制肌浆网 Ca²⁺ 泵,耗竭胞内 Ca²⁺ 池,触发 Ca²⁺ 池操纵性 Ca²⁺ 内流,引起细胞质游离 Ca²⁺ 浓度升高,导致平滑肌收缩,作为一种激动剂常用于研究 SOCC。在慢性缺氧大鼠肺动脉高压模型研究中发现,用 Thapsigargin 预处理,TRPC1 表达增强,同时 Thapsigargin 激活的 SOCC 所介导的 Ca²⁺ 内流也增强,最终引起肺动脉平滑肌细胞静息胞内游离 Ca²⁺ 浓度 ([Ca²⁺]_i) 增加,导致慢性缺氧肺动脉高压大鼠的基础肺动脉张力增加^[5]。siRNA 静默技术可通过降低 STIM1 表达和阻断 STIM1 向细胞膜的迁移过程,从而抑制 SOCC/TRPC1 功能^[8],这些研究都说明 TRPC1 在血管张力调节中的重要地位。TRPC6 是另一种在所有脉管系统中都有表达的 TRPC 亚型。异源表达的 TRPC6 参与构成 MSCC,它不受蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 或 Ca²⁺ 池耗竭所激活,而是被胞内二酰基甘油 (diacylglycerol, DAG) 激活,在这一过程中 Ca²⁺ 调蛋白依赖性激酶磷酸化作用起很重要作用^[14]。用特殊的反义寡核苷酸预处理或 siRNA 静默技术导致 TRPC6 缺失,这些通道及其相关的 Ca²⁺ 内流的激活严重受损。因此,很有可能 TRPC6 作为整体

的亚单位构成介导这些血管收缩功能的 ROCC^[15]。TRPC6 蛋白也可能对机械诱导的血管收缩有作用。在去内皮血管平滑肌标本中,血管压力升高促进内源性 DAG 和 1, 4, 5-三磷酸肌醇 (1, 4, 5-triphosphate inositol, IP3) 的产生,而磷脂酶抑制剂 U73122 有效抑制了挤压引起的血管收缩。在新鲜分离的大鼠肺基底部和冠状动脉肌细胞中,直接拉长肌细胞,激发了膜片钳中 TRPC 样的单通道活动和动脉创口的收缩,这两者都可通过 U73122 预处理而抑制^[16]。表明 TRPC6 样通道通过对血管平滑肌膜去极化以及通过 VDCC 增加 Ca²⁺ 内流来机械激活磷脂酶 C/DAG 来产生肌原性张力,在 MSCC 中起重要作用。

TRPM4 与大脑血流自我调节有关。在大脑循环中,血流量受肌原性反应调节,维持在恒定范围内。这种反应很有可能和 VDCC 的去极化激活有关,且伴随着 MSCC 的激活。研究^[17]发现,TRPM4 蛋白起到一种 MSCC 的作用,其电导为 25pS,对一价阳离子有选择性,受 Ca²⁺ 激活,被 ATP、ADP 和 AMP 所抑制,Decavanadate 通过干扰 ATP 依赖性转运蛋白的 ATP 结合位点选择性阻断 TRPM4。反义敲除大脑动脉表达的 TRPM4 蛋白,使压力诱导的去极化及其伴随的血管张力增加明显减弱。虽然这一研究尚未弄清 TRPM4 通道通过压力传导的激活机制,但有研究显示用 ryanodine 受体抑制剂、ryanodine 和地卡因预处理,能明显抑制同一血管平滑肌细胞膜上牵拉所诱导的 TRPM4 通道活化^[18]。因此,推测 TRPM4 通道的这种 ryanodine 受体依赖性激活可能与膜牵拉引起的 Ca²⁺ 火花活动增加有关。另有人提出 TRPM4 可能是由 Ca²⁺ 通过 TRPC6 内流所激活的,它的活性随管腔内压力的增加而增加。PKC 激活使 TRPM4 对胞内 Ca²⁺ 敏感。PKC 依赖的 TRPM4 激活可能是血管肌原性张力的一个重要媒介^[19]。

TRPM7 在血管平滑肌细胞中表达,它形成一个外向整流型通道,对 Ca²⁺ 和 Na⁺ 具有通透性,它的表达水平受血管紧张素 ①和醛固酮影响,而它的活性则依赖 ATP 及一定的 [Mg²⁺]_i。目前主要存在两种观点,一种认为 TRPM7 是一种磷脂酶 C 相互作用的 TRP 通道 (phospholipase C-interacting TRP channel, TRP-PLIK),它的激活主要与磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸 (phosphatidylinositol 4, 5-diphosphate, PIP2) 的浓度及磷脂酶 C 的活性相关。另一种则认为它的激活与 G 蛋白偶联受体相关,是通过 cAMP 依赖性的磷酸化作用来激活的^[20]。用 siRNA 选择性地降低 TRPM7 表达,同时也降低静息胞内 Mg²⁺ 浓度 ([Mg²⁺]_i) 水平,说明 TRPM7 在平滑肌细胞中维持 Mg²⁺ 稳态起重要作用。TRPM7 促进 Mg²⁺ 在血管平滑肌中的跨膜转运, [Mg²⁺]_i 对 TRPM7 通道活性有负性影响,随着 [Mg²⁺]_i 增加,TRPM7 活性反而下降。另外,血管紧张素 ①通过 TRPM7 敏感途径介导 Mg²⁺ 内流,从而慢性调节血管平滑肌中 [Mg²⁺]_i^[21]因此很可能 Mg²⁺ 通过 TRPM7 内流是维持血管平滑肌中 Mg²⁺ 稳态以及血管平滑肌生长和分化的决定因素。

TRPV1 是一种感觉效应器通道,参与动脉张力调节。Scotland 等人^[22]发现在小肠系膜阻力动脉中, capsaizepine 或 钌红 (ruthenium red) 可阻断肌源性反应中的重要成分——

TRPV1。这种 capsaizepine 敏感成份的存在不依赖内皮,且可被神经激肽 1 受体拮抗剂 SR140333 所阻断,在缺乏神经激肽 1 受体的转基因小鼠中显著衰减。另外,外源性药物 20-羟二十烷四烯酸(20-HETE)诱导的肠系膜阻力动脉的收缩被 capsaizepine 所抑制。因此,推测血管平滑肌中产生的 20-HETE 对血管内压力增加起反应^[23],它扩散到邻近的感觉神经末梢,激活其中的 TRPV1 通道,激活神经激肽 1 受体,使引起血管收缩的 P 物质释放。实际上,在多种动脉类型中,已表明 TRPV1 通道被外源性药物 Anadamide 所激活,释放降钙素基因相关肽导致血管舒张而不是血管收缩^[24]。在血管中 TRPV1 的作用似乎相互矛盾,可能与循环的类型和部位不同有关,TRPV1 通过释放感觉神经肽,对血流和血压可起到正性或负性调节作用。

TRPV4 在大脑动脉平滑肌细胞中表达。大脑平滑肌细胞中用 11, 12-环氧二十碳三烯酸(11, 12-epoxyeicosatrienoic acid, 11, 12-EET)激活 TRPV4 使 Ca^{2+} 火花频率及瞬时大电导的 Ca^{2+} 依赖性钾通道(BKCa)活性增加,该反应不受 VDCC 抑制的影响,但当胞外 $[Ca^{2+}]_i$ 水平很低时,则诱导不出该反应。在离体大脑动脉中通过反义 RNA 的方法使 TRPV4 下调,减弱了 11, 12-EET 诱导的 Ca^{2+} 火花和瞬时 BKCa 通道活性增加,也阻断了膜电位超极化,减弱了血管舒张。因此,在大脑动脉肌细胞中,由 11, 12-EET 刺激引起 Ca^{2+} 通过 TRPV4 内流,增加 Ca^{2+} 火花的频率和 BKCa 通道活性,导致大脑动脉肌细胞超极化,引起血管舒张^[25]。而通常 TRPV4 激活引起 $[Ca^{2+}]_i$ 的增加,导致血管收缩而不是血管舒张。似乎 TRPV4 在大脑循环中的作用是相互矛盾的,有假说认为其机制如下:11, 12-EET 激活 TRPV4 而活化 Ca^{2+} 通道 \rightarrow 增加 Ca^{2+} 从肌浆网释放(增加了 Ca^{2+} 火花的频率) \rightarrow 激活 BKCa 使膜超极化 \rightarrow 降低 VDCC 介导的 Ca^{2+} 内流,减少 $[Ca^{2+}]_i$ 和相应的血管舒张。

3 血管张力调节中瞬时感受器电位超家族其它的潜在作用

随着研究的深入,在血管张力调节中,发现了 TRPC 亚型其它的潜在作用。Bergdahl 等^[26]人发现,人乳房内动脉球囊扩张引起血管损伤后,由于血管平滑肌表型改变导致 TRPC1 和 TRPC6 表达增加,经 SOCC 的钙内流增强,引起强烈的血管收缩效应。在大鼠颈动脉中也出现类似的 TRPC1 表达上调(伴随着 VDCC 减少和 SOCC 活性增加),在这些动脉中平滑肌细胞异常增殖,可因为球囊损伤而增加。因此认为 TRPC1 与血管损伤后新内膜异常增生有关。此外,从冠状动脉旁路移植术病人中获得的隐静脉进行器官培养引起了平滑肌细胞中的新内膜生长,TRPC1 特异 TIE3 抗体能有效抑制这一过程。虽然不能排除其它 Ca^{2+} 内流通道的协同作用,但这些研究仍提示 TRPC1 对血管损伤后新内膜增生的必要作用,同时还提供了血管增生疾病一个新的治疗方向^[14]。

在大鼠大脑动脉中,已发现 TRPC3 与膜去极化和一种潜在的内皮释放血管收缩因子三磷酸尿苷(UTP)所诱发的

血管收缩有关^[27]。另有对 TRPC4 基因敲除大鼠进行研究发现,乙酰胆碱对 TRPC4 基因敲除大鼠预收缩的主动脉平滑肌的舒张能力下降,而毒蕈碱受体刺激内皮细胞导致 Ca^{2+} 内流依赖性的血管舒张因子(如一氧化氮和前列腺素)释放最终引起邻近肌细胞舒张,这提示 TRPC4 可能是重要的血管调节因子^[28]。肺动脉平滑肌细胞过度增殖被认为是引起肺动脉中膜增厚的主要原因,这种增厚引起肺动脉管腔直径狭窄、血流阻力增加,最终导致肺动脉高压。有报道原发性肺动脉高压患者中的肺动脉平滑肌细胞过度增殖,伴有明显 TRPC6(和 TRPC3)表达增加,且 TRPC6 特异性 siRNA 静默可使细胞增殖和 TRPC6 表达增加明显衰减^[29]。

除此之外,另有研究表明 TRPV2 在大鼠主动脉、肠系膜动脉和基底动脉肌细胞中表达,是大鼠血管肌细胞中 MSCC 的必要成分。用 TRPV2 反义寡核苷酸可下调 TRPV2 蛋白的表达,相应地由低张力(227 mOsm)刺激激活的 MSCC 也显著降低,同时也明显减少了由它引起的 $[Ca^{2+}]_i$ 增加,因此认为 TRPV2 受膜牵张所激活,且在平滑肌细胞中可能起机械传感器的作用^[30]。

4 结束语

到目前为止,虽然对 TRP 有一定了解,但 TRP 介导的 Ca^{2+} 内流与血管平滑肌功能之间在分子学上的确切关系还未完全弄清,仍有许多问题有待我们进一步去解决,如多种 TRP 亚型都参与了平滑肌细胞增殖的调节过程,但与平滑肌细胞增殖相关的 TRP 亚型种类还有待进一步确认。另外,TRP 蛋白是否还有其它的多功能性,以及这些功能与某些疾病的相关性仍须研究。TRP 亚型间的相互作用与血管平滑肌功能的关系等问题,都还没有明确的答案,有待对 TRP 家族各成员作更进一步的研究。

[参考文献]

- [1] Parekh AB, Putney JW Jr. Store-operated calcium channels [J]. *Physiol Rev*, 2005, 85 (2): 757-810.
- [2] Pedersen SF, Owsianik G, Nilius B. TRP channels: an overview [J]. *Cell Calcium*, 2005, 38 (3-4): 233-252.
- [3] 段波, 徐天乐. TRP 通道与信号转导[J]. *生物物理学报*, 2005, 21 (4): 245-260.
- [4] Ryuji I, Lars JJ, Juan S, et al. Transient receptor potential channels in cardiovascular function and disease [J]. *Circ Res*, 2006, 99 (2): 119-131.
- [5] Lin MJ, Leung GP, Zhang WM, et al. Chronic hypoxia-induced upregulation of store-operated and receptor-operated Ca^{2+} channels in pulmonary arterial smooth muscle cells: a novel mechanism of hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Circ Res*, 2004, 95 (5): 496-505.
- [6] Mandegar M, Remillard CV, Yuan JX. Ion channels in pulmonary arterial hypertension [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2002, 45 (2): 81-114.
- [7] Moneer Z, Pino I, Emily JA, et al. Different phospholipase C-coupled receptors differentially regulate capacitative and noncapacitative Ca^{2+} entry in A7r5 cells [J]. *Biochem J*, 2005, 389 (3): 821-829.
- [8] Worley PF, Zeng WZ, Huang GN, et al. TRPC channels as STIM1-regulated store-operated channels [J]. *Cell Calcium*, 2007, 42 (2): 205-211.
- [9] Yang XR, Lin MJ, McIntosh LS, et al. Functional expression of transient receptor potential melastatin and vanilloid-related channels in pulmonary arterial and aortic smooth muscle [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 290 (6): 1 267-276.

- [10] Beech DJ, Xu SZ, McHugh D, et al. TRPC1: store-operated cationic channel subunit [J]. *Cell Calcium*, 2003, **33** (5-6): 433-440.
- [11] Kunichika N, Yu Y, Remillard CV, et al. Overexpression of TRPC1 enhances pulmonary vasoconstriction induced by capacitative Ca^{2+} entry [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, **287** (5): L962-L969.
- [12] Xu SZ, Beech DJ. TRPC1 is a membrane-spanning subunit of store-operated Ca^{2+} channels in native vascular smooth muscle cells [J]. *Circ Res*, 2001, **88** (1): 84-87.
- [13] 林默君, 关永源, 贺华. 巯亚硝基卡托普利对环匹阿尼酸引起的平滑肌细胞胞浆游离 Ca^{2+} 浓度升高作用的影响[J]. *中国药理学通报*, 2001, **17** (6): 632-637.
- [14] Trebak M, Vazquez G, Bird GS, et al. The TRPC3/6/7 subfamily of cation channels [J]. *Cell Calcium*, 2003, **33** (5-6): 451-461.
- [15] Soboloff J, Spassova M, Xu W, et al. Role of endogenous TRPC6 channels in Ca^{2+} signal generation in A7r5 smooth muscle cells [J]. *Biol Chem*, 2005, **280** (48): 39 786-794.
- [16] Park KS, Kim Y, Lee YH, et al. Mechanosensitive cation channels in arterial smooth muscle cells are activated by diacylglycerol and inhibited by phospholipase C inhibitor [J]. *Circ Res*, 2003, **93** (6): 557-564.
- [17] Fleig A, Penner R. The TRPM ion channel subfamily: molecular, biophysical and functional features [J]. *Trend Pharmacol Sci*, 2004, **25** (12): 633-639.
- [18] Morita H, Honda A, Inoue R, et al. Membrane stretch-induced activation of a TRPM4-like nonselective cation channel in cerebral artery myocytes [J]. *Pharmacol Sci*, 2007, **103** (4): 417-426.
- [19] Sharif-Naeimi R, Dedman A, Folgering JHA, et al. TRP channels and mechanosensory transduction: insights into the arterial myogenic response [J]. *Eur J Physiol*, 2008, **456** (3): 529-540.
- [20] Harteneck C. Function and pharmacology of TRPM cation channels [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2005, **371** (4): 307-314.
- [21] He Y, Yao G, Savoia C, et al. Transient receptor potential melastatin 7 ion channels regulate magnesium homeostasis in vascular smooth muscle cells: role of angiotensin II [J]. *Circ Res*, 2005, **96** (2): 207-215.
- [22] Scotland RS, Chauhan S, Davis C, et al. Vanilloid receptor TRPV1, sensory C-fibers, and vascular autoregulation: a novel mechanism involved in myogenic constriction [J]. *Circ Res*, 2004, **95** (10): 1 027-034.
- [23] Harder DR, Lange AR, Gebremedhin D, et al. Cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid as intracellular signaling molecules in vascular tissue [J]. *Vasc Res*, 1997, **34** (3): 237-243.
- [24] Hogestatt ED, Zymunt PM. Cardiovascular pharmacology of anandamide [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2002, **66** (2-3): 343-351.
- [25] Earley S, Heppner TJ, Nelson MT, et al. TRPV4 forms a novel Ca^{2+} signaling complex with ryanodine receptors and BKCa channels [J]. *Circ Res*, 2005, **97** (12): 1 270-279.
- [26] Bergdahl A, Gomez MF, Wihlborg AK, et al. Plasticity of TRPC expression in arterial smooth muscle: correlation with store-operated Ca^{2+} entry [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005, **288** (4): C872-C880.
- [27] Reading SA, Earley S, Waldron BJ, et al. TRPC3 mediates pyrimidine receptor-induced depolarization of cerebral arteries [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, **288** (5): H2 055-H061.
- [28] Freichel M, Suh SH, Pfeifer A, et al. Lack of an endothelial store-operated Ca^{2+} current impairs agonist-dependent vasorelaxation in TRPC4^{-/-} mice [J]. *Nature Cell Biol*, 2001, **3** (2): 121-127.
- [29] Kunichika N, Landsberg JW, Yu Y, et al. Bosentan inhibits transient receptor potential channel expression in pulmonary vascular myocytes [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, **170** (10): 1 101-107.
- [30] Muraki K, Iwata Y, Yuki K, et al. TRPV2 is a component of osmotically sensitive cation channels in murine aortic myocytes [J]. *Circ Res*, 2003, **93** (9): 829-838.

(此文编辑 许雪梅)