

- simple two-step culture method[J]. *Transfusion*, 2010, 50(11): 2413-2423.
- [20] Liu EM, Law HK, Lau YL. Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin treated human cord blood monocyte-derived dendritic cells polarize naïve T cells into a tolerogenic phenotype in newborns[J]. *World J Pediatr*, 2010, 6(2): 132-140.
- [21] Liu QL, Wang YS, Wang JX. Effect of growth hormone on the immune function of dendritic cells[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(8): 1078-1083.
- [22] Della-Bella S, Giannelli S, Taddeo A, et al. Application of six-color flow cytometry for the assessment of dendritic cell responses in whole blood assays [J]. *J Immunol Methods*, 2008, 339(2): 153-164.
- [23] 赵勇. 移植免疫耐受[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 85-104.
- [24] Lott DG, Dan O, Lu L, et al. Decoy NF-kappaB fortified immature dendritic cells maintain laryngeal allograft integrity and provide enhancement of regulatory T cells[J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(1): 44-52.
- [25] Li WM, Liu W, Gao C, et al. Antigen-specific tolerance induced by IL-10 gene modified immature dendritic cells in experimental autoimmune myocarditis in rats [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2006, 119(26): 1646-1652.
- [26] Fan H, Wang J, Zhou X, et al. Induction of antigen-specific immune tolerance by TGF- β -induced CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2009, 2(3): 212-220.
- [27] 刘红耀, 叶章群, 庞东梓, 等. F344 大鼠树突状细胞的分离与培养[J]. *山西医药杂志*, 2005, 34(5): 362-364.
- [28] 贺伟峰, 吴军, 罗高兴, 等. 大鼠树突状细胞的体外分离、纯化、扩增及鉴定[J]. *第三军医大学学报*, 2002, 24(8): 879-881.
- [29] Mytar B, Stec M, Weglarczyk K, et al. Biological activity of dendritic cells generated from cord blood CD34⁺ hematopoietic progenitors in IL-7 and IL-13-conditioned cultures[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2009, 57(1): 67-74.
- [30] Li L, Masucci MG, Levitsky V. Effect of interleukin-7 on the in vitro development and maturation of monocyte derived human dendritic cells[J]. *Scand J Immunol*, 2000, 51(4): 361-367.
- [31] 李纪鹏, 黄怡, 王为忠, 等. 大鼠未成熟树突状细胞体外扩增及功能鉴定[J]. *中国普通外科杂志*, 2007, 16(9): 859-863.
- [32] 王东海, 李新钢, 曲迅, 等. Wistar 大鼠树突状细胞的体外培养、扩增与鉴定[J]. *山东大学学报: 医学版*, 2006, 44(6): 568-571.
- [33] Banchereau J, Steinman, RM. Dendritic cells and the control of immunity[J]. *Nature*, 1998, 392: 245-252.
- [34] 侯利明, 周保国, 姜洪池. 耐受性树突状细胞延长大鼠移植脾存活时间[J]. *中华器官移植杂志*, 2007, 28(4): 232-235.
- [35] Keller AM, Xiao Y, Peperzak V, et al. Costimulatory ligand CD70 allows induction of CD8⁺ T-cell immunity by immature dendritic cells in a vaccination setting [J]. *Blood*, 2009, 113(21): 5167-5175.

(收稿日期: 2011-01-09 修回日期: 2011-03-22)

· 综 述 ·

急性肺损伤与他汀类药物的研究进展

石娅妮 综述, 王文军, 湛晓勤 审校

(泸州医学院附属医院呼吸科, 四川泸州 646000)

关键词: 急性肺损伤; 他汀类; 药物

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.25.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)25-2588-04

急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的发生机制异常复杂, 缺乏有效治疗手段。近年来研究表明, 他汀类药物除具有降低胆固醇作用之外, 还有许多非调脂作用, 包括抑制炎症介质的释放和血小板的聚集、抗凝、抗氧化、改善血管内皮功能、稳定动脉粥样硬化斑块、抑制系膜细胞增生和免疫调节反应等。他汀类药物的非调脂作用可能对 ALI 患者的治疗有更为乐观的应用前景, 本文就近年来他汀类药物多途径作用的研究作一综述。

1 ALI 的主要发病机制

迄今为止 ALI 的发病机制尚未完全阐明, 但在损伤过程中, 中性粒细胞激活与凋亡抑制、炎症反应、凝血纤溶系统的改变、氧化应激反应和内皮功能破坏等参与了 ALI 的发生、发展。中性粒细胞激活与凋亡抑制而持续活化、炎症反应与抗炎反应之间微妙的平衡与失衡关系在其发病过程起着重要作用。

在 ALI/ARDS 时, 中性粒细胞在肺毛细血管内大量黏附、聚集, 移至肺泡腔, 并持续活化, 凋亡延迟。一方面通过释放活性氧、蛋白酶及脂类代谢产物等炎症介质直接损伤肺组织; 另一方面通过激活核因子- κ B (nuclearfactor-kappa B, NF- κ B) 诱导白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等促炎性细胞因子的释放引起瀑布效应, 在炎症部位生存周期明显延长。Perl 等^[1]发现在炎性或非感染性因素诱发的 ALI 中, 中性粒细胞的凋亡延迟能够增加肺组织的炎症反应, 从而增加肺损伤的严重程度, 降低患者的存活率。

ALI 和 ARDS 本质是肺组织失控的炎症反应, 大量促炎性细胞因子互相激活、互相作用, 使炎症反应级联放大。NF- κ B 可调节炎症相关基因, 是促炎症基因表达的枢纽之一。NF- κ B 的活化可上调促炎性细胞因子的表达, 诱发炎症反应, 导致脏器损伤^[2-3]。NF- κ B 的反义寡核苷酸能够明显减轻博来霉素

(BLM)导致的小鼠 ALI,抑制小鼠体质量减轻,降低小鼠的死亡率,这些作用可能与其抑制 NF- κ B 相关的促炎性细胞因子的转录有关^[4]。

血栓形成是 ALI/ARDS 的病理特征之一,其病理变化包括凝血系统增强与纤溶系统抑制。促凝、抗凝和纤溶系统的失衡引起血液高凝和弥漫性纤维沉积、肺泡损伤,导致微血栓形成,这可能是 ARDS 或脓毒症(sepsis)患者易于发生多器官功能衰竭(MOF)的重要原因,同时微血栓也是高效的促炎性细胞因子,可加重炎症反应。在 ALI/ARDS 中,凝血和纤溶系统平衡的破坏已经在大量的实验和临床中得到了证实。因此,适当纠正失衡的凝血系统将有助于减轻炎症反应^[5]。

2 他汀类药物药理活性

他汀类药物是 3-羟-3-甲基-戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,也是一种有效降低胆固醇的药物。它可通过多种途径发挥调脂作用,其主要作用机制是他汀类药物结构与 HMG-CoA 还原酶相似,竞争性抑制其活性,阻断肝脏内胆固醇合成^[6]。有研究表明,他汀类药物除有降低胆固醇作用之外,还有许多非调脂作用^[7]。对他汀类药物的研究主要集中在心血管系统,除了降脂作用,还可抑制心脏电生理重塑及调节心脏自主神经功能、治疗心力衰竭、抗心律失常等。有研究发现,心肌缺血-再灌注模型中,他汀类药物通过独立于降脂作用以外的离子机制,可能通过升高存活心肌细胞的钙电流、降低钠电流和钾电流,导致生物电活性改变和延长跨膜动作电位持续时间,从而抑制其诱发的室性心律失常,同时逆转电重塑^[8]。有研究还发现他汀类药物对内分泌、骨关节系统、呼吸系统等疾病也有潜在的作用^[9]。包括抗炎、调节免疫、治疗骨质疏松、抗血小板的聚集、抗凝、抗氧化、抑制系膜细胞增生、免疫调节反应和稳定动脉粥样硬化斑块等作用,并在应用指征上远远超出降脂的适用范围。

3 他汀类药物与 ALI

3.1 促进中性粒细胞凋亡

中性粒细胞在启动炎症和 ALI 的发生、发展中起着重要的作用。他汀类药物可从多通道上调中性粒细胞凋亡,从而使中性粒细胞在炎症部位存活时间缩短,减轻中性粒细胞性肺炎,一方面抑制内皮细胞黏附(阻断白细胞,尤其是中性粒细胞向炎症区浸润、聚集)、释放炎症介质及破坏性毒性物质损伤血管及周围组织;另一方面减少发生继发性坏死,释放活性氧、自由基、溶酶体酶等毒性产物,减轻组织细胞损伤。Chello 等^[10]研究发现,辛伐他汀可能降低 LI-8 峰值以及促进中性粒细胞凋亡。也有研究发现,辛伐他汀可抑制循环血单核细胞和内皮细胞上的细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达,也同时抑制 E 选择素的表达,进而可降低炎症细胞对血管壁内皮细胞的黏附^[11]。段智变和汪梅^[12]研究表明,辛伐他汀可抑制由同型半胱氨酸(HCY)孵育 6 h 后所诱导的 ICAM-1 和 VCAM-1 mRNA 过量表达。氟伐他汀可抑制内皮细胞黏附因子(P-选择素、ICAM-1),同时抑制白细胞黏附分子而起到抗炎作用。辛伐他汀可下调大鼠中性粒细胞 CD18 表达,使 CD11b 表达降低,有效地减轻白细胞对内皮细胞的黏附。他汀类药物可下调中性粒细胞趋化因子 IL-8,减少其趋化、聚集中性粒细胞并激活中性粒细胞介导的组织细胞损害以及抑制中性粒细胞凋亡的作用。Rezaie-Majid^[13]发现,在人体实验和体外培养的脐静脉内皮细胞中,辛伐他汀通过下调细胞因子 mRNA 的表达,减少单核细胞 IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达。

以上研究证明,他汀类药物可以减轻白细胞与内皮细胞间的相互作用,上调细胞凋亡,防止中性粒细胞和单核细胞介导的损伤。因而,它有可能减轻 ALI 中的中性粒细胞持续活化所致的炎性损伤。

3.2 抗炎作用

有研究发现,ALI/ARDS 本质上是肺组织对严重感染、创伤、休克等打击后产生广泛而过度的炎症反应,炎症反应在 ALI/ARDS 中起到核心作用^[14]。炎症反应与抗炎反应的失衡在 ALI/ARDS 的发病及病情进展中起着决定性的作用,NF- κ B 是促炎反应的枢纽,可调控多种促炎性细胞因子的表达,促进 ALI/ARDS 的发生、发展。他汀类药物几乎能抑制各种因素诱发的 NF- κ B 活性增强^[15]。赵刚等^[16]研究发现,阿托伐他汀能起到抑制 NF- κ B 亚单位 p65 核移位的作用。当脂多糖(LPS)刺激人血管内皮细胞时,细胞内的 NF- κ B 抑制因子 α (I κ B α)含量急剧下降,阿托伐他汀可以减缓这种下降趋势。对 P-I κ B α 含量的分析发现阿托伐他汀可以降低细胞内 I κ B α 的磷酸化程度,呈现出剂量依赖性。阿托伐他汀是通过减少 I κ B α 的降解而不是通过增加 I κ B α 的表达来抑制 NF- κ B 的活性。有研究发现,他汀类药物还可降低 Rho 蛋白的异戊二烯化,使 Rho 蛋白不能附着于细胞膜,降低了 Rho 蛋白的生物活性,释放进入细胞核的 NF- κ B 减少,减少促炎性细胞因子的分泌而达到抗炎目的^[17]。他汀类药物可减少羟甲基戊二酰和其类异戊二烯衍生物,而异戊二烯化是信号蛋白 G 蛋白激活所必需的,因此,他汀类药物降低 NF- κ B 的活性部分与异戊二烯化 G 蛋白减少也有关^[18]。Singh 等^[19]证实,患者口服 80 mg 阿托伐他汀治疗 12 周后,不仅血脂水平明显降低,而且较 10 mg 阿托伐他汀治疗也明显降低了高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、基质金属蛋白酶(MMP)-9、NF- κ B 等炎症反应标记物水平。也有动物实验表明,辛伐他汀从 mRNA 和蛋白的水平上抑制了 LPS 对 TNF- α 和 IL-6 的诱导,进一步证明了其抗炎作用^[20]。

3.3 抑制血小板聚集和血栓形成

血栓形成是 ALI 病理特征之一,纤维蛋白微栓子形成引起肺泡毛细血管损伤。纤溶系统激活,可将纤维蛋白降解为纤维蛋白降解产物(FDP)而导致肺损伤。他汀类药物还可降低纤维蛋白含量及血黏度,抑制血小板黏附和聚集,抑制血栓形成。楚罗湘等^[21]发现,急性冠状动脉综合征患者早期使用辛伐他汀治疗,在短期内能起到抗炎和抑制血小板聚集的作用。Vasilieva 等^[22]研究发现,hs-CRP 的初始水平与他汀类药物抗血小板聚集的效果具有相关性。对支架植入术后再狭窄的研究提示,对于再狭窄组织中含有血栓和平滑肌细胞的人群,他汀类药物的使用率低于再狭窄组织中仅有平滑肌细胞的人群;回归分析提示,他汀类药物抑制血栓形成可能与纤溶酶原激活物抑制剂-1 有关^[23]。

3.4 其他相关作用

ALI 患者还会出现内皮功能障碍,血管外周阻力增加。内皮功能紊乱的特征性改变是扩血管与缩血管物质的失衡,如一氧化氮(NO)生成减少,内皮素 I 和血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)生成增加,他汀类药物可以从不同途径调节扩血管与缩血管物质的平衡。Heeba 等^[24]研究发现,他汀类药物可逆转 eNOS 解偶联,通过增加 NO 浓度和降低 ONOO⁻ 水平来调整 [NO]/[ONOO⁻] 的平衡,从而改善内皮功能。Jantzen 等^[25]研究发现,其还能通过抑制 HMG-CoA 还原酶而逆转 TNF- α 对 eNOS 蛋白表达的下调,同时增强其活性。Wenzel 等^[26]研究发现,他汀类药物通过上调四氢生物喋呤从头合成关键酶,即鸟苷酸环化酶,从而抑制血管烟

酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶的激活以及防止 eNOS 解偶联实现其修复血管内皮功能的作用。

ALI 患者常合并氧化应激性增高,氧自由基如活性氧簇(ROS)通过损伤核酸、蛋白质和攻击脂质膜等对肺部组织、细胞结构具有攻击和破坏作用,能加速 ALI 的进展。HMG-CoA 还原酶抑制剂可阻断异戊二烯化和 Rho 家族的小鸟苷酸(GTP)结合蛋白活性,通过抑制产生氧自由基的酶(如 eNOS)和上调抗氧自由基酶活性,减少血管氧自由基产量;在信使 RNA 和蛋白质水平上调过氧化氢酶、对氧磷酶等抗氧化酶活性。氟伐他汀在体内、外均具有非脂依赖性净化活性氧分子和氧自由基的作用。此外,阿托伐他汀、普伐他汀具有抑制内皮细胞 NADPH 氧化酶依赖性氧自由基形成的能力^[27]。

4 展 望

他汀类药物作为高胆固醇血症和冠状动脉粥样硬化性心脏病的常用药物,在临床上有肯定的疗效。目前,对于 ALI 的治疗,国内外尚无特效药。他汀类药物具有抑制炎症介质的释放和血小板的聚集、抗凝、抗氧化、改善血管内皮功能和免疫调节反应等作用。因此,他汀类药物可能成为新一类的保护 ALI 的药物而被应用。目前还不明确是否所有他汀类药物都对 ALI 具有效应,当然,这仍然需要大量的动物实验、体外实验及临床应用数据的支持,尤其在大力提倡循证医学的今天,更需要通过不断的探索进一步明确他汀类药物的作用机制和规律、不良反应及合适的剂量,为临床治疗 ALI 提供一种崭新的治疗方法。

参考文献:

[1] Perl M, Lomas-Neira J, Chung CS, et al. Epithelial cell apoptosis and neutrophil recruitment in acute lung injury—a unifying hypothesis? What we have learned from small interfering RNAs[J]. *Mol Med*, 2008, 14(7/8):465-475.

[2] Sharif O, Bolshakov VN, Raines S, et al. Transcriptional profiling of the LPS-induced NF-kappa B response in macrophages[J]. *BMC Immunol*, 2007, 12(8):1.

[3] Li H, Lin X. Positive and negative signaling components involved in TNFalpha-induced NF-kappa B activation[J]. *Cytokine*, 2008, 41(1):1-8.

[4] 张晓晔, 焦光宇, 朱敏, 等. NF- κ B 反义寡核苷酸对博来霉素致小鼠 ALI 的保护作用[J]. *中国医科大学学报*, 2008, 37(4):158-161.

[5] 王杰, 王导新. 肺损伤/急性呼吸窘迫综合征抗凝和纤溶药物的治疗进展[J]. *重庆医学*, 2009, 38(15):1972-1974.

[6] 徐叔云, 魏伟. *临床药理学*[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2005:279-280.

[7] Ariyaratna V, Dawe DE, Khadem A. Is there a role for statins in atrial fibrillation[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2009, 32(8):1063-1072.

[8] Ding C, Fu XH, He ZS, et al. Cardioprotective effects of simvastatin on reversing electrical remodeling induced by myocardial ischemia-reperfusion in normocholesterolemic rabbits[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(6):551-555.

[9] 孔德莲, 沈霞. 他汀类药物的非降脂作用[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(40):117-120.

[10] Chello M, Anselmi A, Spadaccio C, et al. Simvastatin in-

creases neutrophil apoptosis and reduces inflammatory reaction after coronary surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(4):1374-1380.

[11] Mehran M, Collinge SM, Pardi R, et al. Simvastatin modulates cytokine-mediated endothelial cell adhesion molecule induction: involvement of an inhibitory G protein[J]. *Vitro Cell Dev Biol Anim*, 1997, 33(2):118-128.

[12] 段智变, 汪海. 血管内皮细胞活性化合物对同型半胱氨酸致内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2006, 22(5):537-542.

[13] Rezaie-Majd A. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(3):397-403.

[14] ALI/急性 ARDS 诊断和治疗指南(2006)[J]. *中华急诊医学杂志*, 2007, 16(4):343-349.

[15] Wagner AH, Gebauer M, Guldenzoph B, et al. 3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase-independent inhibition of CMO expression by atorvastatin in human endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(11):1784-1789.

[16] 赵钢, 刘国男, 李志明. 阿托伐他汀对 LPS 诱导人血管内皮细胞 I κ B α 表达的影响[J]. *中国药理学通报*, 2007, 23(3):395-398.

[17] van Aelst LD, Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks[J]. *Genes Dev*, 1997, 11(18):2295-2322.

[18] Hernandez-presa MA, Ortgu M, Tunon J, et al. Simvastatin reduces NF-KB activity in peripheral mononuclear and in plaque cells of rabbit atheroma more markedly than lipid lowering diet[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 57(1):168-177.

[19] Singh U, Devaraj S, Jialal I, et al. Comparison effect of atorvastatin (10 versus 80 mg) on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(3):321-325.

[20] Kagami S, Kanari H, Suto A, et al. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin inhibits proinflammatory cytokine production from murine mast cells[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2008, 146(1):61-66.

[21] 楚罗湘, 赖沙毅, 谢剑. 早期辛伐他汀强化治疗对急性冠脉综合征患者血小板聚集功能的影响[J]. *重庆医学*, 2010, 39(12):1602-1604.

[22] Vasilieva E, Kasyanova O, Shpektor A. The antiplatelet effect of atorvastatin in patients with acute coronary syndrome depends on the hs-CRP level[J]. *Acute Card Care*, 2008, 10(3):181-184.

[23] Nashino M, Hoshida S, Kato H, et al. Preprocedural statin administration can reduce thrombotic reaction after stent implantation[J]. *Circ J*, 2008, 72(2):232-237.

[24] Heeba G, Hassan MK, Khalifa M, et al. Adverse balance of oxide/peroxynitrite in the dysfunctional endothelium can be reversed by statins [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*,

2007,50(4):391-398.

[25] Jantzen F, Kunemann S, Wolff B, et al. Isoprenoid depletion by statins antagonizes cytokine-induced down-regulation of endothelial nitric oxide expression and increases NO synthase activity in human umbilical vein endothelial cells[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2007, 58(3):503-514.

[26] Wenzel P, Daiber A, Oelze M, et al. Mechanisms underlying

ing recoupling of eNOS by HMG-CoA reductase inhibition in a rat model of streptozotocin-induced diabetes mellitus[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 198(1):65-76.

[27] 安芳, 王林. 他汀药非调脂作用及在心血管疾病中的应用[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2007, 15(6):474-477.

(收稿日期:2011-04-26 修回日期:2011-05-29)

经典瞬时感受器阳离子通道研究进展

余冬梅 综述, 陈 明[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院心内科 400016)

关键词: TRPC 阳离子通道; 钙离子; 研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.25.045

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)25-2591-03

瞬时感受器阳离子通道(transient receptor potential, TRP)是位于细胞膜上的一种非选择性阳离子通道跨膜蛋白质,当其被激活时,允许包括钙离子在内的阳离子进行跨膜运输。哺乳类 TRP 是在 1995~1996 年在研究由刺激磷脂酶-C (PLC)受体信号通道引起的细胞内持续增加的钙离子流发生机制时被发现。到目前为止,在哺乳动物中已克隆了 33 个 TRP 亚型,根据同源性不同,TRP 分为 7 个亚族,分别是 TRPC、TRPV、TRPM、TRPP、TRPA、TRPML 及 TRPN。TRPC 与果蝇的 TRP 同源性最高。TRPC 家族包括 7 个亚族成员(TRPC1~7),广泛表达,涉及功能广泛,参与多种疾病的病理生理过程。TRPC 功能异常可能会导致人类各系统功能的异常。现将 TRPC 的最新研究进展综述如下。

1 TRPC 的结构

TRPC 蛋白由 6 个跨膜 α 螺旋组成,第 5、6 跨膜结构域共同构成发卡通道结构,这是 TRPC 蛋白的结构基础,其氨基端和羧基端均在细胞内。氨基端同源性较高,多含有 2~4 个保守的锚蛋白(ankyrin)样重复,与通道蛋白的细胞膜锚定有关,锚蛋白与 TRPC 相互作用可形成功能性的同聚或异聚四聚体,从而在信号转导中发挥作用。羧基端变异性较大,与 TRPC 的自身调节有关^[1]。TRPC 结构的多样性表明,它们与细胞功能的多样性相关。

2 TRPC 的激活机制

TRPC 的激活受渗透压、pH 值、机械力及一些内、外源性配体和细胞内信号分子等多种因素的调节。尽管 TRPC 的激活机制存在争议,但目前,有研究认为,被 PLC 耦联的膜受体激活 TRPC 是其主要的激活机制。受体操控理论认为,神经递质和生长因子等分别作用于 G 蛋白耦联受体和受体酪氨酸激酶,激活磷脂酰肌醇信号通路,产生两个第 2 信使:肌醇三磷酸(IP₃)和二酰甘油(DAG)。IP₃ 作用于内质网 IP₃ 受体引起钙库钙释放和钙库清空,而 DAG 可被代谢为花生四烯酸和亚麻酸等。目前认为,这两个信号通路都可以激活 TRP。钙库清空诱发 TRP 激活所导致的钙离子内流为钙库依赖性钙内流(SOCE),负载的通道为钙库操纵性钙离子通道(SOCC);而

DAG 及其脂质代谢物激活 TRP 所导致的钙离子内流为受体操纵性钙离子流(ROCE),负载的通道为受体操纵性钙离子通道(ROCC)。

3 TRPC 的功能

TRPC 家族的细胞功能具有普遍性和多样性。TRPC 作为非选择性阳离子通道,参与转录因子的激活、细胞凋亡、血管收缩、血小板激活以及心肌肥厚等多种生理病理过程。因此,TRPC 也可能是许多药理干预的作用靶点。

3.1 TRPC1 TRPC1 是第 1 个被克隆的最短的哺乳类 TRP,与果蝇 TRP 有 40% 左右的同源性,广泛分布于脑、心脏、肾、肺、骨骼肌、睾丸、卵巢、唾液腺,少量分布于肝脏和肾上腺。TRPC1 能够和其他的 TRPC 亚基形成异聚体。有研究表明,在海马细胞上,TRPC1 和 TRPC5 形成一种异聚体通道,该通道的激活不依赖胞内钙库的耗竭。提示 TRPC 结构的多样性与细胞功能的多样性相关。

TRPC1 与心肌肥厚有一定联系,可能是心肌肥厚病理生理过程的一种重要的调节剂。Ohba 等^[2]发现,大鼠心肌细胞表达 TRPC1、3、5、6,而肥大心肌细胞仅 TRPC1 蛋白表达显著增加。用内皮素-I (ET-I)、血管紧张素 II (Ang II)和去甲肾上腺素诱导大鼠心肌细胞肥大,心肌细胞 TRPC1 高表达及 SOC 开放,采用 siRNA 抑制 TRPC1 基因的表达,能明显减弱上述方法诱导的心肌肥大。用膜片钳技术发现,压力负荷过重时大鼠心肌细胞 TRPC1 的表达上调,而 TRPC1(-/-)小鼠在压力负荷过重和神经激素刺激下,并未显示心肌肥大的证据^[3];小干扰 RNA 敲除 TRPC1 基因可以抑制活化 T 细胞核因子(NFAT)的激活,并且抑制 5-羟色胺(5-HT)诱导的心肌肥厚反应^[4]。提示 TRPC1 调节异常可能导致心肌肥厚。

3.2 TRPC2 TRPC2 在人类是伪基因,在小鼠可能作为信息素感受体以及参与精子顶体反应。敲除此基因导致小鼠的性别识别障碍和雄性攻击行为消失,提示该基因可能对动物的性和社会行为有特殊影响^[5]。

3.3 TRPC3 TRPC3 在脑、卵巢、结肠、小肠、前列腺、胎盘和睾丸中广泛分布。TRPC3 在调节血管内皮细胞钙离子浓度及