

- action-oriented clinicians[J]. Prof Couns, 2011(1):92-98.
- [20] Kerr BA. Career counseling for the gifted; Assessments and interventions[J]. J Couns Dev, 1986, 64(9):602-604.
- [21] Katz E. Audio-visual aids for mental hygiene and psychiatry[J]. J Clin Psychol, 1947, 3(1):43-46.
- [22] Dumtrache SD. The effects of a cinema-therapy group on diminishing anxiety in young People[J]. Procedia Soc Behav Sci, 2014(127):717-721.
- [23] Carlson J, Watts RE, Maniaci M. Adlerian therapy: Theory and practice[M]. Washington, DC: American Psychological Association, 2006:80-89.
- [24] Hebert TP, Neumeister KL. Guided viewing of film: A strategy for counseling gifted teenagers[J]. J Gift Educ, 2001, 12(A):224-236.
- [25] Gass RH, Seiter JS. Persuasion, social influence, and compliance gaining (2nd ed.) [M]. Boston: Pearson Education, 2003:11-26.
- [26] Severin WJ, Tankard JW. Communication theories: Origins, methods, and uses in the mass media (41 ed.) [M]. White Plains, NY: Longman Publishers, 1997:55-60.
- [27] Gramaglia C, Abbate-Daga G, Amianto F, et al. Cinema-therapy in the day hospital treatment of patients with eating disorders. Case study and clinical considerations[J]. The Arts in Psychotherapy, 2011, 38(4):261-266.
- [28] Powell ML. Cinematherapy as a clinical intervention; Theoretical rationale and empirical credibility [D]. Fayetteville; University of Arkansas, 2008.
- [29] Kim HG. Effects of a cinema therapy-based group reminiscence program on depression and ego integrity of nursing home elders [J]. J Korean Acad Psychiatr Ment Health Nurs, 2014, 23(4):233-241.
- [30] Kim MS. The effects of a recall-based group counseling program on improvement of self-integration among elderly[J]. Korean J East West Mind Sci, 2010, 13(2):97-113.
- [31] Sim CS, Park MH, Kim YM, et al. The development of interactive cinema therapy program for old people's depression[J]. Stud Hum, 2011(31):389-412.
- [32] Dumtrache SD. The effects of a cinema-therapy group on diminishing anxiety in young People[J]. Procedia Soc Behav Sci, 2014(127):717-721.
- [33] Yazici E, Ulus F, Selvitop R, et al. Use of movies for group therapy of psychiatric inpatients: theory and practice[J]. Int J Group Psychother, 2014, 64(2):254-270.

(收稿日期:2015-11-12 修回日期:2016-01-06)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.17.041

## 血管内皮细胞上经典瞬时感受器阳离子通道 C 的成血管机制和作用研究进展\*

王瑜综述, 周诺<sup>△</sup>审校

(广西医科大学附属口腔医院, 南宁 530021)

[关键词] 瞬时感受器阳离子通道 C; 内皮细胞; 成血管机制

[中图分类号] R783.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)17-2146-03

### 1 瞬时感受器阳离子通道 C(transient receptor potential, TRPC)通道概述

TRPC 通道是一类在外周和中枢神经系统分布很广泛的通道蛋白,首次发现于黑腹果蝇的视觉传导系统。目前,在哺乳动物中有超过 30 个 TRP 通道家族成员被克隆。根据同源性的不同,TRP 通道可以分为 7 个亚家族。分别是 TRPC、TRPV、TRPM、TRPML、TRPP、TRPA、TRPN。这 7 个亚族又各自包含若干成员。其中 TRPC 分为 7 个亚族成员(TRPC1~7),其中 TRPC2 在人类被证实是一种伪基因。TRPC1 是最先被克隆的哺乳类 TRP,可与其他 TRPC 亚基形成异聚体。TRPC4 和 TRPC5 间约有 65% 的同源性,TRPC3、6、7 之间根据组成比例的不同可以组成许多不同功能的 TRPC3、6、7 异聚体。TRPC3、6、7 之间有大约 80% 的同源性。

TRPC 各类亚族有相同的拓扑结构:TRPC 蛋白的 N-末端和 C-末端被 6 个跨膜区(S1~S6)分开,S5 和 S6 间有一跨膜通道,这是 TRPC 的结构基础。N-末端有 2~4 个锚蛋白重复

序列,它与通道蛋白的细胞膜锚定有关。C-末端包含一个 TRP 标志基序(EWKFFAR),与 TRPC 蛋白的自身调节有关<sup>[1]</sup>。TRPC 通道是一种无选择性 Ca<sup>2+</sup> 可通过的阳离子通道<sup>[2]</sup>。由此可见,TRPC 的结构多种多样,这与细胞功能的多样性有关。

### 2 TRPC 在血管内皮细胞上的表达

根据研究显示,TRPC 的 7 个成员均可表达于不同来源的内皮细胞。最近有文献报道:TRPC1、3、4、5、6 亚型均表达于来自人类脐静脉内皮细胞的内皮细胞链(EA.hy926 细胞株)<sup>[3]</sup>。例如,对 TRPC4 缺陷型小鼠的研究表明 TRPC4 参与了内皮细胞中激动剂诱导的钙内流过程,能够调节血管的紧张度<sup>[4]</sup>。根据 Jho 等<sup>[5]</sup>的研究显示,在人的单层汇合内皮细胞内,TRPC1 的过表达,会使由凝血酶和 VEGF 诱导的跨内皮细胞通透性增加。此外,不同血管床、不同动物种类来源的内皮细胞表达不同的 TRPC 通道。例如,TRPC1 和 TRPC3~6 在牛主动脉内皮细胞中表达<sup>[6]</sup>,但 TRPC3 不在牛肺内皮细胞中

表达<sup>[7]</sup>。TRPC4 和 TRPC6 不在人肠系膜动脉内皮细胞表达。

### 3 TRPC 的成血管作用

**3.1 TRPC 的激活机制** TRPC 通道分两种:受体操纵性离子通道(receptor-operated channel,ROC)和钙池操纵的离子通道(store-operated channel,SOC)。ROC(主要是指 TRPC3、6、7 异聚体)指当激动剂激活受体磷脂酶 C(PLC)后使磷脂酰肌醇 4,5 二磷酸(PIP<sub>2</sub>)水解产生 1,4,5 三磷酸肌醇(IP<sub>3</sub>)和二酰甘油(DAG),DAG 可直接激活 TRPC 受体<sup>[8-9]</sup>。

由于 TRPC1、4、5 和 TRPC3、7 与 SOC 在通道特性和功能上有许多相似之处,因此这些 TRPC 基因很可能就是编码 SOC 的基因或者是 SOC 的主要组成部分<sup>[10]</sup>。细胞内钙池充盈状态可调控这些 TRPC 通道的活性。PIP<sub>2</sub> 水解产生 IP<sub>3</sub>,而后 IP<sub>3</sub> 与内质网膜上的 IP<sub>3</sub> 受体结合使内质网中钙池储存的钙离子流向胞质,引起钙池衰竭。这种钙池衰竭的信号又通过某种存在争议的信号机制激活 TRPC 通道引起钙离子内流,使内质网内钙池中的钙离子得到补充。目前,至少存在 4 种假说解释这种存在争议的信号机制:(1)内质网能释放一种钙内流因子(Ca<sup>2+</sup> influx factor,CIF),钙池衰竭后,内质网释放 CIF 到胞质,CIF 扩散至胞膜与 TRPC 结合激活 TRPC 通道。(2)IP<sub>3</sub> 受体与 TRPC 通道存在结构偶联,钙池衰竭后,IP<sub>3</sub> 受体发生构象改变,通过直接的蛋白与蛋白相互作用而激发 TRPC 受体。(3)分泌 TRPC 通道蛋白转运囊泡,钙池衰竭后,自动分泌 TRPC 通道蛋白转运囊泡,囊泡与细胞膜融合会形成 TRPC 通道。(4)内质网上基质交感蛋白的转运(stromal interaction protein,STIM1),钙池衰竭后,STIM1 被转运至细胞膜激活 TRPC 通道<sup>[11]</sup>。

**3.2 TRPC 的成血管作用** 血管的生成由多种因素调节:促血管生成因子、细胞外基质、蛋白水解酶系统、白细胞等。其中促血管生成因子是极其重要的组成部分。促血管生成因子主要包括成纤维细胞生长因子(FGFs)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、血小板源生长因子(PDGF)、转化生长因子 α(TGF-α)、白细胞介素(IL)等<sup>[12]</sup>。其中 FGFs 和 VEGFs 已被证实参与调节血管内皮细胞的迁移、增殖和形成管腔样结构。Sellke 等<sup>[13]</sup>研究表明,VEGFs 和 FGFs 可以引起和促进在体血管生成。

目前认为,TRPC 通道可能通过两种信号机制参与血管形成和重塑:(1)血管生长因子通过激活 TRPC 通道导致胞内钙离子浓度升高,从而激活成血管的信号转导通路至血管形成。(2)TRPC 通道被激活后钙离子内流至血管内皮细胞分泌生长因子(VEGF、PDGF 等)促进血管形成和重塑。

在早期的实验中发现,激动剂 VEGF 能通过各种信号机制激活 TRPC 通道从而刺激内皮细胞产生增殖和迁移,促进血管的生成和重构<sup>[10]</sup>。另有实验表明,用 TRPC 通道抑制剂 SKF-96365 阻断 TRPC 通道,发现斑马鱼躯干部分的体节间血管(intersegmental vessl,ISV)的生长受到显著的抑制,这提示 TRPC 通道的功能与血管的生长有着密不可分的关系<sup>[14]</sup>。早前,Fantozzi 等报道由缺氧引起的内皮细胞增殖与 TRPC4 通道的表达增加有关。缺氧可以上调肺动脉内皮细胞 TRPC4 的 mRNA 和蛋白的表达,钙离子内流增加,从而促使激动蛋白-1 与核蛋白的结合。二者结合可促进血管生长因子(VEGF、PDGF)的转录,内皮细胞增殖,血管重塑<sup>[15-16]</sup>。Ge 等<sup>[2]</sup>观察到 TRPC 通道抑制剂 SKF-96365 能抑制由 VEGF 诱导的人脐静脉内皮细胞的增殖,而与之相关的通道可能是 TRPC6。随后研究者通过过表达 TRPC6 发现人脐静脉内皮细胞

增殖,利用 RNA 干扰技术沉默 TRPC6 基因发现能够抑制 VEGF 诱导的细胞增殖。抑制 TRPC 通道可抑制血管的形成<sup>[2]</sup>。在体外的成血管试验中,用 Matrigel 作为人工基底薄膜已广泛应用于研究内皮细胞的血管形成<sup>[17-18]</sup>。Antigny 等<sup>[19]</sup>(2012 年)报道利用干扰 RNA 的方法敲除 TRPC3、4、5 能很大程度的减少基质胶诱导的内皮细胞血管腔形成,这与减少早期自发的 Ca<sup>2+</sup> 振荡有关。另外沉默 TRPC3、5 可以很大程度的减少内皮细胞的增殖。Yu 等<sup>[20]</sup>发现 TRPC1 在斑马鱼成血管实验中起重要作用。Song 等<sup>[21]</sup>利用干扰 RNA 技术向玻璃体内注射抑制 TRPC4 的药物,结果发现其可以抑制视网膜的血管新生。抑制 TRPC4 通道可以有效地抑制 VEGF 诱导的内皮细胞的迁移和管腔样结构的形成<sup>[21]</sup>。

### 4 问题与展望

综上所述,TRPC 确实影响了内皮细胞的成血管作用。上述多个文献报道若沉默 TRPC 通道可显著影响内皮细胞管腔样结构的形成。随着研究的深入,从早期的 TRPC 通道的个别亚族到现在的 TRPC1、3、4、5、6 均有报道涉及。对于 TRPC 是如何影响内皮细胞的成血管作用及其作用机制这个问题,可以概括为两种信号机制,上文均有阐述。这两种机制均与 VEGF 有关,可以看出 VEGF 在其中起到重要作用。但是否还有其他促血管生长因子受到影响或参与其中少见报道。因此,这个问题的机制到目前为止并没有被解释清楚,未来还需要对其影响机制及所涉及的因子、信号通道进行更加完善的研究,使其能够为临床治疗提供新的途径。目前,许多疾病伴有血管结构及其功能的改变,因而了解血管生长机制会为治疗及缓解这些疾病提供线索。TRPC 通道对血管形成的影响涉及的研究有很多,比如:颌面部上下颌骨牵张成骨中新骨及其牵张区域血管供应的形成机制;肿瘤生长的血管供应;TRPC 的异常调节可导致心肌肥厚等。因此对于 TRPC 通道激活成血管机制及作用这个问题的研究有很大的临床意义,还需做出更大的努力来为临床治疗作出贡献。

### 参考文献

- [1] Huang H, Kamm RD, Lee RT. Cell mechanics and mechanotransduction: pathways, probes, and physiology[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287(1): C1-11.
- [2] Ge RL, Tai YL, Sun YY, et al. Critical role of TRPC6 channels in VEGF-mediated angiogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2009, 283(1): 43-51.
- [3] Antigny F, Jousset H, Konig S, et al. Thapsigargin activates Ca<sup>2+</sup> entry both by store-dependent, STIM1/Orai1-mediated, and store-independent, TRPC3/PLC/PKC-mediated pathways in human endothelial cells[J]. *Cell Calcium*, 2011(49): 115-127.
- [4] Freichel M, Suh SH, Pfeifer A, et al. Lack of an endothelial store-operated Ca<sup>2+</sup> current impairs agonist-dependent vasorelaxation in TRP4<sup>-/-</sup> mice[J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(2): 121-127.
- [5] Jho D, Mehta D, Ahmed G, et al. Angiopoietin-1 opposes VEGF-induced increase in endothelial permeability by inhibiting TRPC1-dependent Ca<sup>2+</sup> influx [J]. *Circ Res*, 2005, 96(12): 1282-1290.
- [6] Garcia RL, Schilling WP. Differential expression of mammalian TRP homologues across tissues and cell lines[J].

- Biochem Biophys Res Commun, 1997, 239(1):279-283.
- [7] Kamouchi M, Philipp S, Flockner V, et al. Properties of heterologously expressed hTRP3 channels in bovine pulmonary artery endothelial cells [J]. J Physiol, 1999, 518 (Pt 2):345-358.
- [8] Dietrich A, Kalwa H, Rost BR, et al. The diacylglycerol-sensitive TRPC3/6/7 subfamily of cation channels: functional characterization and physiological relevance [J]. Pflügers Archiv - Eur J Physiol, 2005, 451(1):72-80.
- [9] Selvaraj D, Sun Y, Singh BB. TRPC channels and their implications for neurological diseases [J]. Drug Targets, 2010(9):94-104.
- [10] 顾明, 李芳萍, 张雪梅. 规范瞬时受体电位离子通道对血管重构的作用机制及研究进展 [J]. 复旦学报(医学版), 2009, 36(2):243-247.
- [11] Dietrich A, Chubakov V, Kalwa H, et al. Cation channels of the transient receptor potential superfamily: their role in physiological and pathophysiological processes of smooth muscle cells [J]. Pharmacol Ther, 2006, 112(3):744-760.
- [12] 刘秀华, 田牛. 血管生成机制的研究进展 [J]. 中华创伤杂志, 2002, 18(1):56-58.
- [13] Sellke FW, Simons M. Angiogenesis in cardiovascular disease: current status and therapeutic potential [J]. Drugs, 1999, 58(3):391-396.
- [14] 于蓬春, 杜久林. 活体研究血管的生长以及 TRPC 通道的
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.17.042
- 作用 [J]. 基础医学与临床, 2007, 27(增刊):73-74.
- [15] 彭妙茹, 刘筱蔼, 李建华. 经典瞬时受体电位通道与细胞增殖 [J]. 生理科学进展, 2011, 42(4):299-302.
- [16] 游云, 杨洪军. 血管内皮细胞瞬时感受器电位阳离子通道研究进展 [J]. 中国药物与临床, 2008, 8(10):760-763.
- [17] Arnaoutova I, George J, Kleinman HK, et al. The endothelial cell tube formation assay on basement membrane turns 20 state of the science and the art [J]. Angiogenesis, 2009, 12(3):267-274.
- [18] Arnaoutova I, Kleinman HK. In vitro angiogenesis: endothelial cell tube formation on gelled basement membrane extract [J]. Nat Protoc, 2010, 5(4):628-635.
- [19] Antigny F, Girardin N, Frieden M. Transient receptor potential canonical channels are required for in vitro endothelial tube formation [J]. J Biol Chem, 2012, 287(8):5917-5927.
- [20] Yu PC, Gu SY, Bu JW, et al. TRPC1 is essential for in vivo angiogenesis in zebrafish [J]. Circ Res, 2010, 106(7):1221-1232.
- [21] Song HB, Jun HO, Kim JH, et al. Suppression of transient receptor potential canonical Channel 4 inhibits vascular endothelial growth factor-induced retinal neovascularization [J]. Cell Calcium, 2015, 57(2):101-108.

(收稿日期:2015-12-12 修回日期:2016-02-06)

## 多发性骨髓瘤患者肾功能不全治疗进展

曾治民<sup>1</sup>综述, 何燕青<sup>2△</sup>, 钟 琼<sup>1</sup>审校

(1. 江西省赣州市人民医院肿瘤科 341000; 2. 赣南医学院第一附属医院肾内科, 江西赣州 341000)

【关键词】 多发性骨髓瘤; 肾功能不全; 治疗

【中图分类号】 R733.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2016)17-2148-04

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性肿瘤,骨髓中浆细胞克隆性增殖并积聚,分泌单克隆免疫球蛋白或免疫轻链(M蛋白),以广泛溶骨病变、贫血、感染、肾功能损害等为特征<sup>[1]</sup>。肾功能不全是MM常见的一种并发症,在初治MM患者中20%~40%表现中重度肾功能不全,10%的患者依赖透析,肾损害中位恢复期与中位生存期分别为4.0个月与43.0个月,而肾功能无法逆转的患者生存期只有3.8个月左右<sup>[1]</sup>。因而及时有效的治疗使肾功能得到改善显得非常重要。MM患者常因肾功能不全就诊,并且许多患者因急性肾功能不全住院。本文对肾功能不全治疗的最新研究,一些新药如硼替佐米、免疫抑制药物、常规化疗、大剂量化疗联合自体干细胞移植的使用,及血浆置换、高截流量血液透析(high cut-off hemodialysis, HCO)、肾移植的临床价值进行综述。

### 1 MM 肾功能不全发病机制与病理

MM患者肾功能不全的发病机制理论上可分为由单克隆免疫球蛋白(Ig)引起和其他因素引起的肾损害,但在一些特殊的患者中多个致病因素可同时存在。与单克隆Ig相关肾病最

常见以下3种:管型肾病约占33%、单克隆免疫球蛋白沉积病(MIDD)约占22%,轻链淀粉样变性约占21%<sup>[2]</sup>。其他较常见还包括轻链沉积病(LCDD)与获得性成人范可尼综合征。基于以上3种主要形式,有活性尿沉淀的肾小球肾炎可引起膜性增生,弥漫增生,系膜血管性增生与新月体形成<sup>[3]</sup>。微小病变或膜性肾病也可见于肾炎患者。

循环中的轻链通过肾小球滤过,到达近端小管最终经溶酶体分解。MM患者体内存在大量血清游离轻链(FLC),当轻链的产生超过小管细胞对其的吞噬与分解时就会在远端肾小管形成堆积,并与Tamm-Horsfall蛋白结合形成肾小管结晶,最终导致肾小管阻塞,引起肾小管间质炎<sup>[4-5]</sup>。轻链对肾脏的损害还有直接毒性作用,轻链蛋白聚集在肾小管上皮细胞内,抑制小管细胞的代谢过程,影响正常离子、氨基酸、磷酸盐等转运。轻链也分泌炎症细胞因子,如白细胞介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1),这些因子通过炎症细胞和纤维症加速渗入来调整肾脏自我修复能力。