

## 瞬时受体电位香草酸亚型 4 在心血管疾病中的研究进展

刘张弛 杨波

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室,湖北 武汉 430060)

**【摘要】** 瞬时受体电位香草酸亚型 4 (TRPV4) 是一种对渗透敏感、通过容量调节的非选择性阳离子通道。研究发现其在多种系统中均发挥重要作用。近年来越来越多的研究开始探索 TRPV4 在心血管疾病中的作用,包括动脉粥样硬化、高血压、心肌梗死、心律失常等。然而在不同的研究中,TRPV4 的作用存在一定的争议。基于此,现综述近年来关于 TRPV4 在心血管疾病中的研究进展,以期更深入地了解该通道在心血管系统中的作用,为后续研究提供理论基础。

**【关键词】** 瞬时受体电位香草酸亚型 4; 心血管疾病; 动脉粥样硬化; 高血压; 心肌梗死; 心律失常

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.09.003

## Transient Receptor Potential Vanilloid 4 in Cardiovascular Disease

LIU Zhangchi, YANG Bo

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University; Cardiovascular Research Institute, Wuhan University; Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

**【Abstract】** Transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) is a non-selective cation channel, which is sensitive to osmosis and regulated by volume. It is found that it plays an important role in many systems. In recent years, more and more studies have begun to explore the role of TRPV4 in cardiovascular diseases, including atherosclerosis, hypertension, myocardial infarction, arrhythmia, etc. However, the role of TRPV4 remains controversial in different studies. Based on this, this article reviews the research progress of TRPV4 in cardiovascular diseases in recent years, in order to better understand the role of this channel in the cardiovascular system and provide a theoretical basis for subsequent research.

**【Key words】** Transient receptor potential vanilloid 4; Cardiovascular disease; Atherosclerosis; Hypertension; Myocardial infarction; Arrhythmia

心血管疾病发病率随着中国经济的蓬勃发展逐渐增加,给社会造成了巨大的经济负担。根据中国 2021 年的心血管健康与疾病报告,心血管疾病的患病率和死亡率持续增高,现已成为中国居民死亡的首因。在中国的城市中心血管疾病占死因的 44.26%,在乡村中占 46.74%,是目前中国居民健康的头号杀手<sup>[1]</sup>。因此,对心血管疾病的防治是当务之急。

自从 1990 年瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 家族被发现,目前已证实几乎所有的哺乳动物的不同细胞中均有其分布<sup>[2]</sup>。其中瞬时受体电位香草酸亚型 (transient receptor potential vanilloid, TRPV) 最初在神经病学领域被描述为介导疼痛和拉伸刺激传递的关键通道,随后在其他领域中逐渐被证实能发挥各种各样的作用<sup>[3]</sup>。在心血管领域中目前研究最为广泛的是 TRPV1~4,它们被认为可参与心血管功能的调节及心血管结构的稳定。其中 TRPV4 是

最晚被发现的,但目前越来越多的研究证实它在心血管系统中发挥重要的作用,这说明 TRPV4 未来作为防治心血管疾病的靶点具有可靠前景。

### 1 概述

#### 1.1 TRP 家族

TRP 是一类具有相似整体结构的离子通道,根据其同源性的区别可分为 6 个亚家族——TRPV (vanilloid)、TRPC (carnical)、TRPA (ankyrin)、TRPP (polycystin)、TRPM (melastatin) 和 TRPML (mucolipin)。其中 TRPV 家族的命名源自于最早被发现的 TRPV1,因其可被天然物质辣椒素 (vanilloid) 激活,其后所发现的与 TRPV1 具有相同氨基酸序列的蛋白便沿用了这个名字<sup>[2]</sup>。

#### 1.2 TRPV4 的发现及结构

TRPV4 最早在不同的实验室中被发现并分别命名,最终这些蛋白被证实是同一种蛋白并命名为

TRPV4<sup>[4]</sup>。最早的实验<sup>[5-6]</sup>仅提供了心脏中 TRPV4 的 mRNA 的表达,而随后的研究<sup>[7]</sup>证实了心脏中存在 TRPV4 的蛋白表达,并且发现 TRPV4 与心脏的病理状态存在密切联系<sup>[8-9]</sup>。

TRPV4 是一个对渗透敏感、通过容量调节、非特异性的阳离子通道<sup>[9]</sup>。这个发现在当时被认为是不合常理的,因为由渗透激活的容量调节通道通常被认为是由专门的阴离子通道组成<sup>[10]</sup>。与其他 TRPV 通道类似,TRPV4 也由 6 个跨膜  $\alpha$  螺旋组成,在第 5 和第 6 亚基之间有 1 个孔环,  $\text{Ca}^{2+}$  及部分其他阳离子可通过这个孔环进入细胞<sup>[11]</sup>。TRPV4 通常以同四聚体的形式组装<sup>[12]</sup>,但随后的研究<sup>[13]</sup>报道 TRPV4 同样具有异四聚体结构。

## 2 TRPV4 与心血管疾病

### 2.1 TRPV4 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种进展性疾病,其特征是动脉的慢性炎症反应和纤维脂肪病变,并且是脑梗死和心肌梗死的主要原因<sup>[14]</sup>。血管内皮损伤标志着动脉粥样硬化的开始,因此维持血管内皮的稳态对延缓动脉粥样硬化有重要的作用。而  $\text{Ca}^{2+}$  的调控在血管内皮功能的维持中发挥十分重要的作用<sup>[15]</sup>。在最近的一项研究<sup>[16]</sup>中,通过特异性敲除内皮细胞中的 TRPV4 通道来探究其作用。结果显示基因敲除损害了完整血管内皮中  $\text{Ca}^{2+}$  瞬变的产生,并改变了内皮刺激引起的  $\text{Ca}^{2+}$  信号募集的正常模式。这些发现表明,内皮 TRPV4 通道在  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性血管稳态调节中起着重要作用。另外一项研究<sup>[17]</sup>发现,血管僵硬增加通过诱导内皮功能障碍加速心血管疾病的发展,而 TRPV4 在这个过程中起到了重要的调控作用,使用特异性激动剂或拮抗剂作用于 TRPV4 通道会导致血管内皮功能障碍的减少或增加。

摄取氧化或其他修饰的低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 颗粒会导致巨噬泡沫细胞形成,这是动脉粥样硬化发展的关键过程。之前的研究<sup>[18]</sup>显示,牙龈卟啉单胞菌是牙周病的主要病原体,已被报道可加速动物模型中的促动脉粥样硬化过程,并通过各种机制发挥其作用,包含促进巨噬细胞吞噬氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) 颗粒,而 TRPV4 可调控这一过程。另一研究<sup>[19]</sup>报道在机械刺激的作用下,TRPV4 是巨噬细胞内化 oxLDL 和形成巨噬泡沫细胞所必需的,TRPV4 功能丧失会减少泡沫细胞的形成。 $\text{Ca}^{2+}$  信号同样可调控多种巨噬细胞功能,包括吞噬作用、泡沫细胞形成等。在一项关于银杏黄酮(一种黄酮类物质, TRPV4 天然抑制剂)的研究<sup>[20]</sup>中,作者发现银杏黄酮阻断 TRPV4

诱导的  $\text{Ca}^{2+}$  内流进入巨噬细胞,进而抑制巨噬细胞摄取 oxLDL 诱导的泡沫细胞形成而发挥其抗动脉粥样硬化作用。结合上述研究,TRPV4 对  $\text{Ca}^{2+}$  的调控作用似乎是其发挥抗动脉粥样硬化作用的重要机制。乙酰化低密度脂蛋白 (acetylated low-density lipoprotein, acLDL) 颗粒是另一种参与动脉粥样硬化形成的 LDL 颗粒,近期的一篇报道<sup>[21]</sup>表明抑制 TRPV4 会增加巨噬细胞对 acLDL 的吞噬作用,这似乎与上面的结论相悖。而早年的一项研究<sup>[22]</sup>同样显示了 TRPV4 的动脉粥样硬化保护功能,其中 TRPV4 在内皮细胞中的功能与内皮型一氧化氮合酶的激活和抑制单核细胞与内皮细胞的黏附有关。

因此,目前关于 TRPV4 在动脉粥样硬化中的作用仍具有争议,但不可否认的一点是,TRPV4 在动脉粥样硬化的发生发展中起到了重要的作用。并且目前所进行的研究均为体外细胞实验,因此在体内进行相关的实验探究是有必要的,载脂蛋白 E 缺陷小鼠是已建立的良好动脉粥样硬化鼠模型<sup>[23]</sup>。为了更好地理解 TRPV4 与动脉粥样硬化之间的联系,利用载脂蛋白 E/TRPV4 双敲除小鼠模型阐明该通道的体内作用并确定相关的分子机制至关重要。

### 2.2 TRPV4 与高血压

高血压是中国患病率最高的心血管疾病,其定义为体循环的动脉血压增高,可伴有心、脑、肾等器官功能或器质性损害的临床综合征。在高血压的发生与进展中,血管内皮细胞同样起到了关键的作用。越来越多的证据表明,依赖 TRPV4 内流的  $\text{Ca}^{2+}$  在血管床内皮依赖性血管舒张中发挥重要作用,并且参与了一些血管床内皮功能障碍的病理生理过程<sup>[24]</sup>。

血管内皮细胞通过细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的升高产生一氧化氮引起血管舒张<sup>[25-26]</sup>,Boudaka 等<sup>[27]</sup>发现肠系膜动脉出现内皮依赖性的血管舒张功能受损,其主要原因就是由于 TRPV4 下调所导致的一氧化氮减少。而同时内皮细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的升高通过小电导  $\text{Ca}^{2+}$  激活  $\text{K}^{+}$  通道 (small conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^{+}$  channels,  $\text{SK}_{\text{Ca}}$ ) 和中间电导  $\text{Ca}^{2+}$  激活  $\text{K}^{+}$  通道 (intermediate conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^{+}$  channels,  $\text{IK}_{\text{Ca}}$ ) 的激活产生内皮依赖性超极化 (endothelium-dependent hyperpolarization, EDH),并通过肌内皮缝隙连接扩散到邻近的平滑肌细胞,也可引起许多血管床的血管舒张。对 EDH 介导的血管舒张功能的损害极大地导致了遗传性高血压大鼠的内皮功能障碍<sup>[26]</sup>。Seki 等<sup>[28]</sup>也表明内皮 TRPV4 的开放和随后的  $\text{SK}_{\text{Ca}}$  和  $\text{IK}_{\text{Ca}}$  的激活是正常血压 Wistar-Kyoto (WKY) 大鼠肠系膜上动脉产生 EDH 的先决条件。并且证明了内皮细胞 TRPV4

和 SK<sub>Ca</sub> 的表达减少和功能降低引起了自发性高血压大鼠肠系膜上动脉 EDH 介导的舒张功能受损。这两项研究都强调内皮细胞 TRPV4 是导致遗传性高血压内皮功能障碍的关键因素。

在血管紧张素 II 诱导的高血压小鼠的肾实质小动脉中, TRPV4 和 SK<sub>Ca</sub> 的表达减少和功能降低减少了 TRPV4 激动剂所诱导的血管舒张<sup>[29]</sup>。观察到这些小鼠血浆醛固酮水平升高, 并且给予选择性盐皮质激素受体拮抗剂——依普利酮, 能在不影响血压水平的情况下恢复降低的 TRPV4 和 SK<sub>Ca</sub> 的表达及功能<sup>[29-30]</sup>, 提示醛固酮在血管紧张素 II 所致高血压中降低了肾实质小动脉 TRPV4 和 SK<sub>Ca</sub> 的表达。Zhang 等<sup>[31]</sup> 最近发现在高盐饮食引起的高血压小鼠主动脉中, 依赖 TRPV4 的 Ca<sup>2+</sup> 内流诱导内皮依赖性血管收缩, 可能与环氧合酶-2 表达增加有关。

结合上述研究, 目前大部分研究中激活 TRPV4 似乎是有益的, 对血管舒张功能起到了保护性作用, 但仍有研究发现 TRPV4 会介导血管收缩。因此, 探究更多关于 TRPV4 对血管内皮及血压的影响及其机制是必要的, 在将来似乎可将 TRPV4 作为治疗高血压的一个潜在靶点。

### 2.3 TRPV4 与心肌梗死

心肌梗死是常见心血管疾病中最为紧急的一种, 目前有赖于冠状动脉介入的发展而大大降低了死亡率, 然而心肌梗死后所伴随的并发症如术后心律失常或心力衰竭等仍不可忽视。缺血再灌注 (ischemia reperfusion, IR) 所引起的心肌损伤是导致术后并发症发生的重要机制。

第一个证明 TRPV4 在心肌 IR 损伤中起关键作用的研究<sup>[32]</sup> 是在心肌梗死模型——结扎左前降支的小鼠中进行的, 不管是否使用 TRPV4 特异性抑制剂, TRPV4 的 mRNA 和蛋白表达在 IR 损伤后均呈时间依赖性升高, 而在 IR 后 24 h 使用 TRPV4 拮抗剂可减少梗死面积, 增加射血分数。通过 TUNEL 染色检测, TRPV4 拮抗剂减少了 IR 诱导的心肌细胞凋亡。从该小组随后的论文中也得到了类似的结果, 这些结果在 TRPV4 基因敲除老鼠中进行了重复, 使用缺氧培养的大鼠心肌细胞系 (H9C2) 和新生大鼠心室肌细胞, 阐述了 TRPV4 参与 IR 损伤的更详细机制<sup>[33]</sup>。如前所述, TRPV4 拮抗剂改善了 IR 后的结果, 该组还证明了 TRPV4 激动剂分别对细胞和整个心脏的缺氧再灌注和 IR 损害的加剧作用。这些模型中减轻 TRPV4 依赖性缺氧再灌注和 IR 损伤的机制后来被证明与改善抗氧化能力和减少活性氧生成有关<sup>[34]</sup>。在最新的研究中, Zhang 等<sup>[35]</sup> 使用小鼠心脏和小鼠心肌细胞系

(HL-1) 分别进行了体内和体外的评估, 与前面的研究一致, 使用 TRPV4 特异性激动剂——GSK101 会加剧心脏 IR 的损伤。在 IR 期间, GSK101 可进一步增加分离出来的心脏中 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 的磷酸化。TRPV4 拮抗剂或 TRPV4 基因敲除可显著减少 GSK101 诱导的上述作用。在 HL-1 心肌细胞中, GSK101 触发 Ca<sup>2+</sup> 内流并诱发 JNK 和 CaMK II 的磷酸化, 但这些作用通过去除细胞外 Ca<sup>2+</sup> 或在 TRPV4 拮抗剂的存在下被消除。这些数据<sup>[35]</sup> 表明, TRPV4 激活通过 JNK-CaMK II 磷酸化途径加剧了心肌 IR 损伤。Peana 等<sup>[36]</sup> 在老年小鼠离体灌注心脏中检查 IR 后 TRPV4 对心肌细胞膜电位的影响。IR 后, TRPV4 导致膜电位去极化, 动作电位动力学减慢, 室性心律失常发生率增加。研究显示 TRPV4 在 IR 后衰老相关的心律失常中的作用, 提示 TRPV4 可能是老年心肌梗死后治疗靶点。

目前关于 TRPV4 与心肌梗死的相关研究均显示出 TRPV4 对 IR 后损伤的加剧作用, 这对于未来将 TRPV4 作为心肌梗死相关治疗靶点来说具有肯定的作用。但目前关于 TRPV4 对心肌梗死后心肌的具体机制探究仍较局限, 可进一步探索心肌梗死后的心脏炎症纤维化、血管生成与渗漏等相关机制, 并探索更多的相关通路以增加药物的可选择性, 促进其临床转化。

### 2.4 TRPV4 与心律失常

心律失常是指心脏电活动的起源和/或传导障碍导致心脏搏动的频率和/或节律异常, 可单独发生或与其他心血管疾病伴发。Liao 等<sup>[37]</sup> 的研究是最早明确显示 TRPV4 与心律失常关系的。用 TRPV4 特异性拮抗剂——GSK2193874 可使无菌性心包炎大鼠模型中延长的动作电位时程 (action potential duration, APD) 缩短。用拮抗剂处理模型组后, 通过起搏诱发的心房颤动 (房颤) 在频率和持续时间上均有改善, 并且离体心脏的房颤发生率也有所降低。这些结果提示 TRPV4 在房颤发生中起致心律失常作用。Chaigne 等<sup>[38]</sup> 随后对 TRPV4 在小鼠心脏电生理中的作用进行了研究, 小鼠心电图检测显示 TRPV4 依赖性 QT 间期延长。随后通过膜片钳研究了野生型和 TRPV4 基因敲除小鼠的心室肌细胞, 其中基因敲除小鼠的动作电位复极 90% 时程 (90% of duration of action potential, APD<sub>90</sub>) 显著缩短。野生型小鼠使用 TRPV4 激动剂——GSK1016790A 使 APD<sub>90</sub> 延长, 而 GSK2193874 对 TRPV4 的拮抗作用使 APD<sub>90</sub> 缩短。TRPV4 基因敲

除小鼠的离体心室  $\text{Ca}^{2+}$  瞬时振幅也减弱,证实 TRPV4 参与调节心室肌细胞  $\text{Ca}^{2+}$  通量。QT 间期和  $\text{APD}_{90}$  在体内和体外的延长提示 TRPV4 可能在介导室性心律失常中起到一定的作用。

上文所述的 Peana 等<sup>[36]</sup> 的研究同样提示了 TRPV4 在心律失常中的作用,对于 TRPV4 与心律失常的研究,目前主要局限于房性和室性心律失常,并且局限于啮齿动物中,未外推到哺乳动物类进行相关研究,TRPV4 与人类房颤发生发展的关系目前的证据尚且不足。因此,仍需更多的研究探索 TRPV4 与房/室性心律失常的关系以增加其可信度,并且可探索其他心律失常的类型如传导阻滞等,扩展相关的动物模型并增加心律失常患者的相关研究。

### 3 总结与展望

关于 TRPV4 在心血管疾病中的研究在近几年越来越多,因为  $\text{Ca}^{2+}$  的调控在心血管系统中具有不可忽视的作用,而 TRPV4 作为具有  $\text{Ca}^{2+}$  高通量的阳离子通道自然成为了关注的热点。从目前的研究来看,TRPV4 参与了多种心血管疾病,并通过使用拮抗剂或激动剂均能取得一定的保护效应,但其具体的作用机制仍需进一步的探究。心血管疾病的发生发展是紧密联系的,因此在一种疾病中无论是使用激动剂还是拮抗剂均需衡量其对其他心血管疾病存在的可能影响。而且目前对于 TRPV4 的相关药物研究的安全性及不良反应知之甚少,使用天然药物如银杏黄素可能是将来可行的药物研究方向之一。并且因为目前所进行的相关研究均为基础研究,多局限于啮齿动物类,因此仍需开展相关的临床研究来探究 TRPV4 在心血管疾病中的作用以及相关药物的安全性。但不可否认的是,目前看来 TRPV4 在心血管系统中具有重要的地位,并且在未来是一个很有潜力的心血管疾病的干预靶点。

### 参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2021》编写组,王增武,胡盛寿.《中国心血管健康与疾病报告 2021》要点解读[J]. 中国心血管杂志,2022,27(4):305-318.
- [2] Nilius B, Szallasi A. Transient receptor potential channels as drug targets: from the science of basic research to the art of medicine[J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(3):676-814.
- [3] Moran MM. TRP channels as potential drug targets[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58:309-330.
- [4] Montell C, Birbaumer L, Flockerzi V, et al. A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels[J]. *Mol Cell*, 2002, 9(2):229-231.
- [5] Strotmann R, Harteneck C, Nunnenmacher K, et al. OTRPC4, a nonselective cation channel that confers sensitivity to extracellular osmolarity[J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(10):695-702.
- [6] Wissenbach U, Bødding M, Freichel M, et al. Trp12, a novel Trp related protein from kidney[J]. *FEBS Lett*, 2000, 485(2-3):127-134.
- [7] Shenton FC, Pyner S. Expression of transient receptor potential channels TRPC1 and TRPV4 in venoatrial endocardium of the rat heart[J]. *Neuroscience*, 2014, 267:195-204.
- [8] Jia X, Yu T, Xiao C, et al. Expression of transient receptor potential vanilloid genes and proteins in diabetic rat heart[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(2):1217-1223.
- [9] Strotmann R, Schultz G, Plant TD.  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent potentiation of the nonselective cation channel TRPV4 is mediated by a C-terminal calmodulin binding site[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(29):26541-26549.
- [10] Nilius B, Prenen J, Wissenbach U, et al. Differential activation of the volume-sensitive cation channel TRP12 (OTRPC4) and volume-regulated anion currents in HEK-293 cells[J]. *Pflügers Arch*, 2001, 443(2):227-233.
- [11] Deng Z, Paknejad N, Maksaei G, et al. Cryo-EM and X-ray structures of TRPV4 reveal insight into ion permeation and gating mechanisms[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2018, 25(3):252-260.
- [12] Stewart AP, Smith GD, Sandford RN, et al. Atomic force microscopy reveals the alternating subunit arrangement of the TRPP2-TRPV4 heterotetramer[J]. *Biophys J*, 2010, 99(3):790-797.
- [13] Greenberg HZE, Carlton-Carew SRE, Khan DM, et al. Heteromeric TRPV4/TRPC1 channels mediate calcium-sensing receptor-induced nitric oxide production and vasorelaxation in rabbit mesenteric arteries[J]. *Vascul Pharmacol*, 2017, 96-98:53-62.
- [14] Zhu Y, Xian X, Wang Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3):80.
- [15] Murphy TV, Sandow SL. Agonist-evoked endothelial  $\text{Ca}^{2+}$  signalling microdomains[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2019, 45:8-15.
- [16] 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.
- [17] Song X, Sun Z, 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.
- [18] Gupta N, Goswami R, Alharbi MO, et al. TRPV4 is a regulator in P. gingivalis lipopolysaccharide-induced exacerbation of macrophage foam cell formation[J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(7):e14069.
- [19] Goswami R, Merth M, Sharma S, et al. TRPV4 calcium-permeable channel is a novel regulator of oxidized LDL-induced macrophage foam cell formation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 110:142-150.
- [20] Alharbi MO, Dutta B, Goswami R, et al. Identification and functional analysis of a biflavone as a novel inhibitor of transient receptor potential vanilloid 4-dependent atherogenic processes[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):8173.
- [21] Gruber EJ, Aygun AY, Leifer CA. Macrophage uptake of oxidized and acetylated low-density lipoproteins and generation of reactive oxygen species are regulated by linear stiffness of the growth surface[J]. *PLoS One*, 2021, 16(12):e0260756.
- [22] Xu S, Liu B, Yin M, et al. A novel TRPV4-specific agonist inhibits monocyte adhesion and atherosclerosis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(25):37622-37635.
- [23] Jawien J. The role of an experimental model of atherosclerosis: apoE-knockout mice in developing new drugs against atherogenesis[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13(13):2435-2439.
- [24] Earley S, Brayden JE. Transient receptor potential channels in the vasculature[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(2):645-690.
- [25] Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease—A 30th anniversary update[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(1):22-96.
- [26] Goto K, Ohtsubo T, Kitazono T. Endothelium-dependent hyperpolarization (EDH) in hypertension: the role of endothelial ion channels[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1):315.
- [27] Boudaka A, Al-Suleimani M, Al-Lawati I, et al. Downregulation of endothelial transient receptor potential vanilloid type 4 channel underlines impaired endothelial nitric oxide-mediated relaxation in the mesenteric arteries of hypertensive rats[J]. *Physiol Res*, 2019, 68(2):219-231.

- structural and electrical remodeling in a chronic heart failure rabbit model[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(10):300060520962910.
- [19] Hao Q, Zhang F, Wang Y, et al. Cardiac contractility modulation attenuates chronic heart failure in a rabbit model via the PI3K/AKT pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:1625362.
- [20] Chen H, Liu S, Zhao C, et al. Cardiac contractility modulation improves left ventricular systolic function partially via miR-25 mediated SERCA2A expression in rabbit trans aortic constriction heart failure model[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(6):3899-3908.
- [21] Butter C, Rastogi S, Minden HH, et al. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(18):1784-1789.
- [22] Neelagaru SB, Sanchez JE, Lau SK, et al. Nonexcitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses: feasibility study for advanced heart failure in patients with normal QRS duration [J]. *Heart Rhythm*, 2006, 3(10):1140-1147.
- [23] Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(8):1019-1028.
- [24] Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure[J]. *Am Heart J*, 2011, 161(2):329-337. e1-2.
- [25] Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure[J]. *J Card Fail*, 2011, 17(9):710-717.
- [26] Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation; long-term single center experience in 81 patients[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 183:76-81.
- [27] Liu M, Fang F, Luo XX, et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients; a case-control study[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 206:122-126.
- [28] Röger S, Rudic B, Akin I, et al. Long-term results of combined cardiac contractility modulation and subcutaneous defibrillator therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(4):518-524.
- [29] Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation [J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(10):874-883.
- [30] Anker SD, Borggrefe M, Neuser H, et al. Cardiac contractility modulation improves long-term survival and hospitalizations in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(9):1103-1113.
- [31] Wiegand P, Chan R, Jost C, et al. Safety, performance, and efficacy of cardiac contractility modulation delivered by the 2-lead Optimizer Smart system; the FIX-HF-5C2 study[J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(4):e006512.
- [32] Kuschyk J, Falk P, Demming T, et al. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(7):1160-1169.
- [33] Fastner C, Yucecel G, Rudic B, et al. Cardiac contractility modulation in patients with ischemic versus non-ischemic cardiomyopathy: results from the MAINTAINED observational study [J]. *Int J Cardiol*, 2021, 342:49-55.
- [34] Linde C, Grabowski M, Ponikowski P, et al. Cardiac contractility modulation therapy improves health status in patients with heart failure with preserved ejection fraction; a pilot study (CCM-HFpEF) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(12):2275-2284.
- [35] Dulai R, Chilmeran A, Hassan M, et al. How many patients with heart failure are eligible for cardiac contractility modulation therapy? [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(1):e13646.
- [36] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会. 植入型心律转复除颤器临床应用中国专家共识(2021) [J]. *中华心律失常学杂志*, 2021, 25(4):280-299.
- [37] Röger S, Schneider R, Rudic B, et al. Cardiac contractility modulation: first experience in heart failure patients with reduced ejection fraction and permanent atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2014, 16(8):1205-1209.

收稿日期:2023-05-15

(上接第 780 页)

- [28] Seki T, Goto K, Kiyohara K, et al. Downregulation of endothelial transient receptor potential vanilloid type 4 channel and small-conductance of  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channels underpins impaired endothelium-dependent hyperpolarization in hypertension [J]. *Hypertension*, 2017, 69(1):143-153.
- [29] Diaz-Otero JM, Yen TC, Fisher C, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism improves parenchymal arteriole dilation via a TRPV4-dependent mechanism and prevents cognitive dysfunction in hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(5):H1304-H1315.
- [30] Chambers L, Dorrance AM. Regulation of ion channels in the microcirculation by mineralocorticoid receptor activation [J]. *Curr Top Membr*, 2020, 85:151-185.
- [31] Zhang P, Sun C, Li H, et al. TRPV4 (transient receptor potential vanilloid 4) mediates endothelium-dependent contractions in the aortas of hypertensive mice [J]. *Hypertension*, 2018, 71(1):134-142.
- [32] Dong Q, Li J, Wu QF, et al. Blockage of transient receptor potential vanilloid 4 alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:42678.
- [33] Wu QF, Qian C, Zhao N, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid 4 involves in hypoxia/reoxygenation injury in cardiomyocytes [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5):e2828.
- [34] Wu Q, Lu K, Zhao Z, et al. Blockade of transient receptor potential vanilloid 4 enhances antioxidant after myocardial ischemia/reperfusion [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:7283683.
- [35] Zhang S, Lu K, Yang S, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid 4 exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury via JNK-CaMK II phosphorylation pathway in isolated mice hearts [J]. *Cell Calcium*, 2021, 100:102483.
- [36] Peana D, Polo-Parada L, Domeier TL. Arrhythmogenesis in the aged heart following ischaemia-reperfusion: role of transient receptor potential vanilloid 4 [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(4):1126-1137.
- [37] Liao J, Wu Q, Qian C, et al. TRPV4 blockade suppresses atrial fibrillation in sterile pericarditis rats [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(23):e137528.
- [38] Chaigne S, Carouat G, Louradour J, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 channel participates in mouse ventricular electrical activity [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(3):H1156-H1169.

收稿日期:2022-11-09