

## TRPV4 在纤维化中的作用机制\*

杨翠<sup>1</sup> 陈闽伟<sup>1</sup> 黄峥嵘<sup>2</sup> 杜以梅<sup>3</sup>

**[摘要]** 瞬时感受器电位离子通道香草素受体 4(TRPV4)属于瞬时感受器电位离子通道家族中的一员,是一种非选择性阳离子通道,对钙离子具有适中通透性,其广泛分布在多种组织及器官中。近几年来,越来越多的研究表明,TRPV4 与心脏、肺、胰腺、肾、肝、皮肤等多种组织及器官的纤维化发展进程关系密切,提示 TRPV4 可能成为抗纤维化治疗的潜在新靶点。本研究主要对 TRPV4 与纤维化关系的有关文献进行分析,归纳总结 TRPV4 与纤维化之间确切的信号通路及可能的潜在机制。同时也进一步讨论 TRPV4 作为抗纤维化治疗新靶点的潜力。

**[关键词]** TRPV4;纤维化;作用机制

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.005

**[中图分类号]** R965 **[文献标志码]** A

### The mechanism of TRPV4 in fibrosis

YANG Cui<sup>1</sup> CHEN Minwei<sup>1</sup> HUANG Zhengrong<sup>2</sup> DU Yimei<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>School of Medicine, Xiamen University, Xiamen, Fujian, 361005, China; <sup>2</sup>Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xiamen University; <sup>3</sup>Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical School, Huazhong University of Science and Technology)

Corresponding author: DU Yimei, E-mail: yimeidu@mail. hust. edu. cn

**Summary** The transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4), a member of the family of the transient receptor potential channels, is a non-selective cationic channel with moderate permeability to Ca<sup>2+</sup>. It is widely distributed in a variety of tissues and organs. In recent years, accumulating studies have shown that TRPV4 is closely related to the development fibrotic process of various tissues and organs, such as heart, lung, pancreas, kidney, liver, and skin, suggesting that TRPV4 may be a potential new target for anti-fibrosis therapy. In this review, we analyze the literature on the relationship between TRPV4 and fibrosis and summarize the specific signal pathways and possible mechanisms. In addition, the potential of TRPV4 as a new target for anti-fibrosis therapy is further discussed.

**Key words** TRPV4; fibrosis; mechanism

瞬时感受器电位离子通道(TRP)是非特异性阳离子通道,分为7个家族,包括TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPP、TRPN、TRPML<sup>[1]</sup>。其中TRPV4于2000年被首次描述,又称渗透敏感性瞬时电位受体通道4(OTRPC4)、香草受体相关渗透激活通道(VR-OAC)、类香草受体-2(VRL2)或TRP12,广泛表达于心脏、肺、肾脏、肝脏、皮肤、肠、胰腺、卵巢等组织器官中。其可以被温度、渗透压、机械力和花生四烯酸及代谢产物等因素激活,进而参与渗透压调节、机械转导、热调节、细胞迁移和神经性炎症等生理调节过程<sup>[2]</sup>。

纤维化是以组织和器官中成纤维细胞分泌的细胞外基质(ECM)过度沉积为特征的一种病理生

理过程。研究表明,过度的纤维化将导致组织及器官的正常结构受累,最终导致器官的功能失调或衰竭<sup>[3]</sup>。其主要见于心脏、肺、肝脏、肾、胰腺、皮肤等组织器官。

炎症对于纤维化的发生发展极其重要,被认为是纤维化的前奏,其通过介导成纤维细胞的激活、增殖和分化为肌成纤维细胞促进纤维化的发展<sup>[4]</sup>。已知成纤维细胞可被多种炎性递质激活,如转化生长因子-β(TGF-β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、血小板衍生因子(PDGF)、白细胞介素(IL)等,继而激活SMAD、Rho 相关螺旋卷曲蛋白激酶(Rho/ROCK)、细胞外调节蛋白激酶(ERK)和PI3K/AKT等信号通路,其中TGF-β是主要的促纤维化因子<sup>[5]</sup>。

本研究主要通过已有的相关研究阐述TRPV4与纤维化之间的具体作用机制,并进一步探讨TRPV4作为抗纤维化治疗新靶点的可能性。

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:81770328)

<sup>1</sup>厦门大学医学院(福建厦门,361005)

<sup>2</sup>厦门大学附属第一医院心内科

<sup>3</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科离子通道实验室

通信作者:杜以梅, E-mail: yimeidu@mail. hust. edu. cn

## 1 TRPV4 与纤维化

### 1.1 TRPV4 与心肌纤维化

研究表明,心肌成纤维细胞(CFs)有功能性 TRPV4 的表达<sup>[6]</sup>,用该通道激动剂 4 $\alpha$ -PDD 刺激后可引起 Ca<sup>2+</sup> 内流,伴随着非选择性阳离子电流的升高,而此效应可被 TRPV4 非特异性抑制剂钆红或 TRPV4-siRNA 所抑制<sup>[7]</sup>,证实 TRPV4 活化可促进 Ca<sup>2+</sup> 内流增加。已知 Ca<sup>2+</sup> 内流可增强 CFs 的纤维化反应<sup>[8]</sup>,提示 TRPV4 可能参与了 CFs 介导的纤维化过程。

随后,Adapala 等<sup>[9]</sup>将 CFs 置于 TGF- $\beta$ 1 中诱导 24 h,发现 CFs 分化的标志物  $\alpha$ -SMA 以及纤维粘连蛋白 EDA 片段(EDA-FN)的表达均明显增高,而这些效应均可被 TRPV4-siRNA 或抑制剂 AB159908 所抑制,表明 TRPV4 在 TGF- $\beta$ 1 诱导的 CFs 分化过程中是必要的。有研究证实 TGF- $\beta$ 1 可能通过 PI3K/AKT 信号通路诱导 TRPV4 的活化<sup>[2,10-11]</sup>,进而参与介导皮肤、肝脏等组织器官纤维化,但该机制是否参与了 CFs 介导的心肌纤维化有待进一步研究。

TRPV4 通道还可能参与机械信号诱导 CFs 的分化过程。Adapala 等<sup>[9]</sup>将 TGF- $\beta$ 1 诱导的 CFs 置于不同硬度生物凝胶中(98~2 280 Pa),发现 CFs 的伸展面积和  $\alpha$ -SMA 表达均随着凝胶硬度的增加而增加,而用 TRPV4 抑制剂 AB159908 预孵育 30 min 仅能有效抑制在高硬度(2 280 Pa)中 CFs 的分化,提示在向肌成纤维细胞分化过程中,TRPV4 通道在 CFs 对 ECM 僵硬的机械感应中的作用至关重要,而这一过程可能还需要整合素的参与。TRPV4 通道感受 ECM 僵硬活化后可介导 Ca<sup>2+</sup>, 激活 Rho/Rock 通路,促进  $\alpha$ -SMA 与应力纤维的连接,增加肌成纤维细胞的收缩能力,活化另外的整合素<sup>[9,12-13]</sup>,同时诱导前体 TGF- $\beta$ 1 复合物的构象改变,促进 TGF- $\beta$ 1 释放<sup>[14-15]</sup>,而 TGF- $\beta$ 1 又以上调 TRPV4 功能性表达,因此,TRPV4 通道通过整合来自 ECM 僵硬产生的机械信号和 TGF- $\beta$ 1 介导的可溶性化学信号,经正反馈环路促进 CFs 的活化。

值得注意的是,与心室 CFs 不同,TRPV4 在心房 CFs 的分化中作用可能不大,而 TRPM7 可能发挥更大的作用<sup>[16]</sup>。TRPV4 在心房 CFs 和心室 CFs 分化中的作用不相同,可能是由于心房和心室所处的机械环境完全不同,而将 TRPV4 作为机械传感器的心室 CFs 拥有更强的机械活性;除此之外,心房和心室组织的胚胎起源不同<sup>[17]</sup>可能也是导致上述差异的原因之一。

另外,已知组织基质金属蛋白酶(MMPs)是 ECM 降解的主要酶系<sup>[18]</sup>,而其抑制因子组织基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)通过抑制 MMPs,阻止

ECM 的降解,因此 MMPs/TIMP 的比例调节 ECM 降解与沉积的平衡,而 Ca<sup>2+</sup> 是此平衡的关键调节因子,细胞内 Ca<sup>2+</sup> 升高抑制 MMPs 的活性,促进纤维化的发生<sup>[19]</sup>。意味着 TRPV4 介导的 Ca<sup>2+</sup> 内流还可能通过调节 MMPs 的活性参与心肌纤维化。对此,我们期待更多相关的研究去证实。

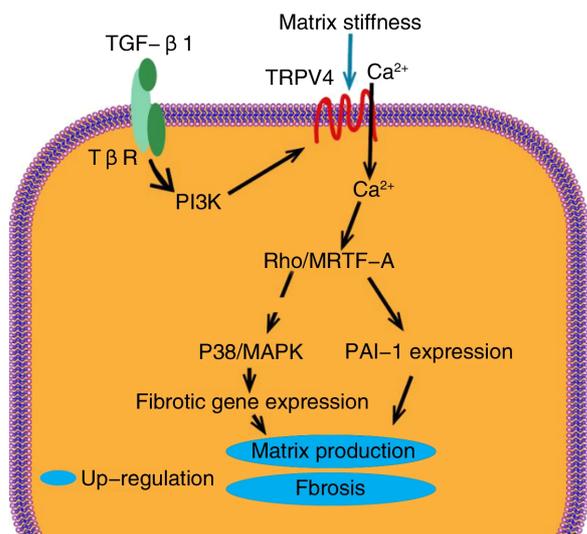
### 1.2 TRPV4 和肺纤维化

Rahaman 等<sup>[20]</sup>对 TRPV4 在肺纤维化中的作用进行了系列研究。其采用博来霉素诱导的肺纤维化的小鼠模型,发现与野生型小鼠相比,TRPV4 KO 小鼠的纤维化程度显著减轻,当进一步分离出人和小鼠肺成纤维细胞(HLFs)时,发现这 2 种细胞均有 TRPV4 的蛋白表达,使用该通道激动剂 GSK1016790A 或者拮抗剂 RN-1734 预处理后,发现 Ca<sup>2+</sup> 内流相应增加或者抑制。此外,利用膜片钳技术记录到 HLFs 上的 TRPV4 通道电流,首次证实了 TRPV4 在人和小鼠 HLFs 中均有表达和功能。随后,再将 HLFs 置于 TGF- $\beta$ 1 中诱导 24 h,发现  $\alpha$ -SMA 的表达和  $\alpha$ -SMA 与应力纤维的连接增高,而用 TRPV4 的 siRNA 和抑制剂 AB159908 则明显抑制了这种反应,不过对 TGF- $\beta$ 1 诱导的 SMAD2/3 的磷酸化/激活无明显效应,表明 TGF- $\beta$ 1 诱导的肺成纤维细胞分化需要 TRPV4,但不依赖 SMAD2/3 信号通路。Gombedza 等<sup>[11]</sup>对 TRPV4 参与 TGF- $\beta$ 1 介导的肺纤维化的信号通路进行了详细的研究,发现 PI3K 作为上游信号分子参与了 TGF- $\beta$ 1 诱导的 TRPV4 通道的活化,而 p38 MAPK 和 Rho 作为下游信号分子参与了 TRPV4 介导的成纤维细胞的分化和基质重塑,其中 p38 MAPK 活化可能主要参与了 I 型胶原蛋白(CoIIA1)和粘连蛋白(FN)等 ECM 基质蛋白的合成,而 Rho 还可以激活纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1),进而抑制 ECM 的降解,最终促进基质聚集、重塑以及成纤维细胞分化,参与肺纤维化(图 1)。

与 CFs 的研究报道一致,TRPV4 通道也参与了机械信号介导的肺纤维化(图 1)。Rahaman 等<sup>[20]</sup>将 HLFs 置于不同硬度的基质中,发现基质硬度的增加增强了 TRPV4 介导的钙内流和肌成纤维细胞的分化,其机制主要与激活 RhoA 以及 MRTF-A 核转位有关。

然而,Rahaman 等<sup>[21]</sup>研究发现用 TGF- $\beta$ 1 诱导过夜后,并未引起 HLFs 的 TRPV4 电流及  $\alpha$ -SMA 表达的任何改变,该研究结果对 TRPV4 在 TGF- $\beta$ 1 介导的 HLFs 分化中的作用提出了质疑。Rahaman 等<sup>[21]</sup>解释 2 项研究结果的差异可能源于 TGF- $\beta$ 1 诱导时间不同,但还需进一步验证。

早前研究发现 TRPV4 可通过泛连接蛋白 1 来



注: TGF-β1 以 PI3K 依赖的方式介导 TRPV4 的激活。同时, 基质硬度的增加增强了 TRPV4 介导的 Ca<sup>2+</sup> 内流和 MAPK 依赖的纤维化基因。另一方面, 通过激活 PAI-1, 导致肺纤维母细胞的分化和机制重塑。

图 1 TRPV4 在肺纤维化中的作用机制

Figure 1 The mechanism of TRPV4 in lung fibrosis

调节 Rho 依赖的 ATP 的释放<sup>[22]</sup>, 而已知 ATP 刺激后的成纤维细胞可通过作用于 ATP 门控 P2Y 受体导致基质蛋白和 α-SMA 表达增加<sup>[23]</sup>, 提示 TRPV4 可能通过泛连接蛋白 1 调节 Rho 依赖的 ATP 的释放, 并作用于 P2Y 受体促进肺纤维化。对于这一可能机制需要进一步研究。

### 1.3 TRPV4 和肝纤维化

Song 等<sup>[24]</sup>首先采用荧光免疫组织化学、real-time PCR 以及 Western Blot 等技术, 发现肝纤维化患者和四氯化碳诱导的实验性肝纤维化大鼠的肝组织 TRPV4 表达均增高, 且主要表达于 α-SMA 阳性的纤维化区域。接着其对肝星状细胞(HSC, 已知该细胞的活化是肝纤维发生发展的关键环节) 进行培养发现, 经 TGF-β1 刺激培养 24 h 后, TRPV4、α-SMA 及 Col1A1 表达量均显著升高, 同时伴有 HSC 数量的增多, 而这些改变均可被红和 TRPV4-siRNA 所阻断。在此基础上, 其又利用生物信息学等技术证实 TGF-β1 通过下调 miR-203 表达, 进而减少 miR-203 对 TRPV4 翻译水平的负向调控, 导致 TRPV4 表达上调。总之, 该结果表明 TRPV4 可能在 HSC 活化中起重要作用, TRPV4 有望成为肝纤维化治疗新靶点。

Zhan 等<sup>[10]</sup>同样将 HSC 置于 TGF-β1 刺激培养 24 h, 也发现 TRPV4 的表达显著升高, 同时伴有 AKT 活化, 凋亡相关蛋白 capsase 3、Bcl 等表达下调, 而自噬相关因子被激活。有趣的是, 用 siRNA 敲低 TRPV4 后可显著抑制上述效应, 而过表达 TRPV4 却可以进一步增强 TGF-β1 诱导的效

应。从而证实 TRPV4 还可通过 AKT 信号通路, 激活自噬, 抑制 HSC 凋亡, 促进肝纤维化的发展。

### 1.4 TRPV4 和肾纤维化

Wei 等<sup>[25]</sup>在高血压诱导的肾纤维化的研究中, 通过免疫化学、膜片钳和荧光 Ca<sup>2+</sup> 成像检测到在肾细胞中有 TRPV4 表达, 且可被芹黄素激活。而芹黄素可显著缓解醋酸去氧皮质酮(DOCA) 盐诱导的肾脏结构和功能损伤, 伴随着 TGF-β1/Smad2/3 信号通路的抑制和细胞外基质蛋白的表达减少。重要的是, 敲除 TRPV4 消除了芹黄素在 DOCA 盐诱导的高血压大鼠身上观察到的有益作用。其发现其中主要作用机制是芹黄素通过激活 TRPV4 介导 Ca<sup>2+</sup> 内流, 活化 AMPK/SIRT1 通路, 直接抑制 TGF-β1/Smad2/3 信号通路的激活。

### 1.5 TRPV4 和皮肤纤维化

研究表明 TRPV4 通道参与了 TGF-β1 和基质硬度诱导的真皮成纤维细胞分化<sup>[26]</sup>。该研究发现在人和鼠真皮成纤维细胞(HDFs、MDFs) 中有 TRPV4 表达。使用 TRPV4 激动剂 GSK101 或抑制剂 GSK219 后, 发现 TRPV4 表达和 Ca<sup>2+</sup> 内流相应地增高或降低, 且在 TRPV4 KO 鼠中未见 Ca<sup>2+</sup> 内流增加, 从而确定了 MDFs 中功能性 TRPV4 通道的存在。使用特定的小分子抑制剂 TGFβRI、肌醇 1, 4, 5-三磷酸受体(IP3R)、ryanodine 受体(RyR) 抑制剂或肌浆/内质网钙转运 ATP 酶(SERCA) 抑制剂证实 TRPV4 诱导的 Ca<sup>2+</sup> 内流并不需要内部释放 Ca<sup>2+</sup> 的动员。用 TGF-β1 诱导 HDFs 和 MDFs 48 h 后, 和 WT 组相比, TRPV4 拮抗剂 GSK219 组和 TRPV4 KO 组均显示 α-SMA 和 I 型胶原蛋白的表达减少。从而证实 TGF-β1 诱导的真皮成纤维细胞分化需要 TRPV4 通道。其还观察到在 TGF-β1 诱导的 MDFs 或 HDFs 中, TRPV4 KO MDFs 降低了 PI3K 的激活, 使用 PI3K 抑制剂 LY 或 WO 使 α-SMA 和 Col1A1 的表达降低。阐明 TRPV4 可能通过 PI3K 信号通路调节 TGFβ1 依赖的肌成纤维细胞分化。随后, 将 MDFs 和 HDFs 置于不同硬度的胶原包裹的水凝胶中, 发现硬度的增加使 α-SMA、Col1A1 的表达增多。在 HDFs 或 MDFs 中阻断 TRPV4 通道, 硬基质诱导肌成纤维细胞分化的能力减弱。表明依赖 TRPV4 的 Ca<sup>2+</sup> 内流是基质硬度依赖性肌成纤维细胞分化所必需的。

在皮肤纤维化中, 上皮间充质转化(EMT) 是一个与纤维化密切相关的过程<sup>[27]</sup>。最新研究发现功能性 TRPV4 通道在野生型小鼠的原代表皮角质形成细胞(NMEKs) 中也有表达, 并提出 TRPV4 对基质硬度和 TGFβ1 诱导的 EMT 是必需的。通过加或不加 TGF-β1 诱导 NMEKs 细胞 24 h, 发现 TRPV4 KO NMEKs 无论经或不经 TGF-β1 诱导

均显示  $\alpha$ -SMA 的减少,而 TGF- $\beta$ 1 的诱导没有改变 E 钙黏蛋白和 N 钙黏蛋白表达。表明 TGF- $\beta$ 1 诱导 NMEKs 的 EMT 过程需要 TRPV4。同样,利用不同硬度的生物凝胶,观察到硬性基质和 TGF- $\beta$ 1 诱导并没有引起 TRPV4 KO NMEKs 的细胞形态学和 EMT 标志物表达水平的改变,且 TRPV4 缺失抑制了 YAP/TAZ 蛋白表达和 AKT 信号通路的激活,从而提出 TRPV4 对基质硬度和 TGF $\beta$ 1 诱导的 EMT 是必需的<sup>[2]</sup>。

## 2 结语

在过去的几年里关于 TRPV4 的研究已逐步成熟,但有关 TRPV4 与纤维化的研究仍处于初步阶段。目前收集到的证据充分说明 TRPV4 与纤维化有密切相关性,但 TRPV4 与纤维化之间的作用机制了解相对较少。目前有关 TRPV4 与纤维化关系的研究大部分来源于体外实验,关于体内以及基因敲除方面的研究极少。此外,近年来 TRPV4 激动剂和拮抗剂的研发越来越多。这些因素都将有利于更好地研究 TRPV4 与纤维化之间的关系,确定能否通过调节 TRPV4 的活性作为抗纤维化治疗的新手段。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Sharma S, Goswami R, Zhang DX, et al. TRPV4 regulates matrix stiffness and TGF $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2):761-774.
- [3] Wynn TA, Ramalingam TR. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease[J]. *Nat Med*, 2012, 18(7):1028-1040.
- [4] Lopez-de la Mora DA, Sanchez-Roque C, Montoya-Buelna M, et al. Role and New Insights of Pirfenidone in Fibrotic Diseases[J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(11):840-847.
- [5] Fang L, Zhan S, Huang C, et al. TRPM7 channel regulates PDGF-BB-induced proliferation of hepatic stellate cells via PI3K and ERK pathways[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(3):713-725.
- [6] 王斌斌, 吴琼峰, 廖杰, 等. TRPV4 通道与缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(7):636-639.
- [7] Hatano N, Itoh Y, Muraki K. Cardiac fibroblasts have functional TRPV4 activated by 4 $\alpha$ -phorbol 12, 13-didecanoate[J]. *Life Sci*, 2009, 85(23-26):808-814.
- [8] Zhang B, Jiang J, Yue Z, et al. Store-Operated Ca(2+) Entry (SOCE) contributes to angiotensin II-induced cardiac fibrosis in cardiac fibroblasts[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 132(3):171-180.
- [9] Adapala RK, Thoppil RJ, Luther DJ, et al. TRPV4 channels mediate cardiac fibroblast differentiation by integrating mechanical and soluble signals[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 54:45-52.
- [10] Zhan L, Yang Y, Ma TT, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 inhibits rat HSC-T6 apoptosis through induction of autophagy[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 402(1-2):9-22.
- [11] Gombedza F, Kondeti V, Al-Azzam N, et al. Mechanosensitive transient receptor potential vanilloid 4 regulates Dermatophagoides farinae-induced airway remodeling via 2 distinct pathways modulating matrix synthesis and degradation[J]. *FASEB J*, 2017, 31(4):1556-1570.
- [12] Carracedo S, Lu N, Popova SN, et al. The fibroblast integrin  $\alpha$ 11 $\beta$ 1 is induced in a mechanosensitive manner involving activin A and regulates myofibroblast differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(14):10434-10445.
- [13] Thodeti CK, Matthews B, Ravi A, et al. TRPV4 channels mediate cyclic strain-induced endothelial cell re-orientation through integrin-to-integrin signaling[J]. *Circ Res*, 2009, 104(9):1123-1130.
- [14] Hinz B. Tissue stiffness, latent TGF- $\beta$ 1 activation, and mechanical signal transduction: implications for the pathogenesis and treatment of fibrosis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2009, 11(2):120-126.
- [15] Buscemi L, Ramonet D, Klingberg F, et al. The single-molecule mechanics of the latent TGF- $\beta$ 1 complex[J]. *Curr Biol*, 2011, 21(24):2046-2054.
- [16] Du J, Xie J, Zhang Z, et al. TRPM7-mediated Ca<sup>2+</sup> signals confer fibrogenesis in human atrial fibrillation[J]. *Circ Res*, 2010, 106(5):992-1003.
- [17] Mikawa T, Fischman DA. The polyclonal origin of myocyte lineages[J]. *Annu Rev Physiol*, 1996, 58:509-521.
- [18] Schwab A, Fabian A, Hanley PJ, et al. Role of ion channels and transporters in cell migration[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(4):1865-1913.
- [19] Zhang W, Chen DQ, Qi F, et al. Inhibition of calcium-calmodulin-dependent kinase II suppresses cardiac fibroblast proliferation and extracellular matrix secretion[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 55(1):96-105.
- [20] Rahaman SO, Grove LM, Paruchuri S, et al. TRPV4 mediates myofibroblast differentiation and pulmonary fibrosis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(12):5225-5238.
- [21] Rahman M, Mukherjee S, Sheng W, et al. Electrophysiological characterization of voltage-dependent calcium currents and TRPV4 currents in human pulmonary fibroblasts[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 310(7):L603-614.
- [22] Seminario-Vidal L, Okada SF, Sesma JJ, et al. Rho signaling regulates pannexin 1-mediated ATP release from airway epithelia[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(30):26277-26286.
- [23] Janssen LJ, Farkas L, Rahman T, et al. ATP stimulates Ca(2+)-waves and gene expression in cultured human pulmonary fibroblasts[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(12):2477-2484.
- [24] Song Y, Zhan L, Yu M, et al. TRPV4 channel inhibits TGF- $\beta$ 1-induced proliferation of hepatic stellate cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e101179.

## 增强支链氨基酸氧化代谢改善心力衰竭患者心功能\*

付阳<sup>1</sup> 李梦<sup>1</sup> 孙小沛<sup>1</sup> 胡阳<sup>1</sup> 吴延庆<sup>1</sup>

**[摘要]** 心力衰竭(HF)是指由于心脏的收缩功能和(或)舒张功能发生障碍,不能将静脉回心血量充分排出心脏,导致静脉系统血液淤积,动脉系统血液灌注不足,从而引起心脏循环障碍的临床综合征,此种心脏综合征会引起循环肺淤血、体循环淤血和组织血液灌注不足。HF的病理生理机制一直是研究的重点,旨在寻找更有效的预防和治疗手段。支链氨基酸是重要的必需氨基酸,其与心血管疾病的相关性研究越来越多。本文主要针对支链氨基酸代谢与HF的研究进展作一综述。

**[关键词]** 心力衰竭;支链氨基酸;支链氨基酸代谢

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.006

**[中图分类号]** R541.6 **[文献标志码]** A

### Enhancing oxidative metabolism of branched chain amino acids can improve cardiac function in patients with heart failure

FU Yang LI Meng SUN Xiaopei HU Yang WU Yanqing

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, 330006, China)

Corresponding author: WU Yanqing, E-mail: wuyanqing01@sina.com

**Summary** Heart failure is abbreviated as HF, which refers to the cardiac circulation disorder syndrome caused by insufficient blood perfusion in the arterial system and congestion of the venous system due to the obstruction of the systolic and/or diastolic functions of the heart. The main manifestations were pulmonary congestion, systemic congestion and insufficient tissue blood perfusion. The pathophysiological mechanism of heart failure has always been the focus of research, in order to find more effective means of prevention and treatment, Branched chain amino acids (BCAAs) are important essential amino acids, and their relationship with cardiovascular diseases has been studied more and more. This article reviews the research progress of branched chain amino acid metabolism and heart failure.

**Key words** heart failure; branch chain amino acid; branch chain amino acid metabolism

心力衰竭(heart failure, HF)是一种临床综合征,各种心血管疾病的终末阶段大多会发展为HF,如冠心病、扩张型心肌病、高血压、病毒性心肌炎等,均可造成心脏结构和功能损伤,导致心脏泵血和充盈功能低下,最终使患者发生HF<sup>[1]</sup>。根据HF发生的缓急,可将其分为急性HF和慢性HF。急性HF是指急性心肌损害或心脏负荷骤然加重,使心脏排血量骤降、肺循环压力升高、周围循环阻力增加,引起急性肺淤血、肺水肿,并可伴组织、器官血液灌注不足和心源性休克等的临床综合征,如肾病综合征等<sup>[2]</sup>。慢性HF是各种病因所致心脏

疾病的终末阶段,是一种复杂的临床综合征,主要表现为劳力性呼吸困难,全身乏力、水肿等。一般均有代偿性心肌肥厚及其他代偿机制发生,常伴有静脉压增高所致的器官充血性病理性改变,可有心房、心室附壁血栓和静脉血栓形成<sup>[3]</sup>。HF是多种心血管疾病严重的终末阶段,是全球慢性心血管疾病的重点防治项目<sup>[4]</sup>。目前中国流行病学调查发现中国成人HF患病人数约为450万,《中国心血管病报告2016》提出我国心血管病患病率正处于持续上升阶段,并且由于我国人口老龄化使未来发展为HF的人群更为庞大<sup>[5]</sup>。目前HF的分子机制仍然不是十分清楚。有研究报道,支链氨基酸氧化代谢与HF密切相关<sup>[6]</sup>。因此,把支链氨基酸氧化代谢异常作为HF预防和治疗的靶点非常有

\* 基金项目:国家自然科学基金(No:81660062)

<sup>1</sup>南昌大学第二附属医院心血管内科(南昌,330006)

通信作者:吴延庆, E-mail: wuyanqing01@sina.com

[25] Wei X, Gao P, Pu Y, 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.

[26] Sharma S, Goswami R, Merth M, et al. TRPV4 ion channel is a novel regulator of dermal myofibroblast differentiation[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2017,

312(5): C562-C572.

[27] Nikitorowicz-Buniak J, Denton CP, Abraham D, et al. Partially Evoked Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) Is Associated with Increased TGFbeta Signaling within Lesional Scleroderma Skin[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0134092.

(收稿日期:2019-07-09)