

容积调控阴离子通道在心血管疾病中的研究进展

郭睿康¹ 池江洋¹ 严格¹ 史嘉玮¹ 董念国¹

[摘要] 容积调控阴离子通道是由渗透压变化激活的一种调控细胞体积的阴离子(主要是氯离子)通道。研究显示,容积调控阴离子通道在心房和心室的心肌细胞、血管平滑肌细胞以及内皮细胞中都有充分表达。本文回顾了其在心肌肥厚、充血性心力衰竭、心肌缺血/再灌注损伤、动脉粥样硬化、高血压病血管重塑中的作用,探讨容积调控阴离子通道作为心血管疾病治疗新靶点的可行性。

[关键词] 容积调控阴离子通道;心血管疾病;作用机制

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.03.017

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A

Advances in studies of volumetric regulatory anion channels in cardiovascular diseases

GUO Ruikang CHI Jiangyang YAN Ge SHI Jiawei DONG Nianguo

(Department of Cardiac Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: DONG Nianguo, E-mail: dongnianguo@hotmail.com

Summary Volume-regulated anion channels(VRACs) are chloride channels activated in response to osmotic stress to regulate cellular volume and also participate in other cellular processes, including cell division and cell death. Studies have demonstrated the abundant expression and pleiotropy of VRACs in cardiac atrial and ventricular myocytes, vascular smooth muscle cells, and endothelial cells. This article reviewed the research process of VRACs and highlight the recent advances in the study of VRACs in the cardiovascular system and discuss their critical roles in myocardial hypertrophy and congestive heart failure, ischemia/reperfusion injury, atherosclerosis and vascular remodeling during hypertension to discuss the possibilities of VRACs as a new target to treat cardiovascular disease. We made a point that we should explore more specific molecular mechanisms of VRACs in cardiovascular disease. Meanwhile, more credible VRACs molecular could be detected in the future.

Key words volume-regulated anion channels; cardiovascular disorder; mechanism of action

活细胞需要稳定的体积以维持其正常功能,由低渗细胞外液引起的细胞肿胀可被容积调控阴离子通道(volume-regulated anion channels,VRACs)所逆转。VRAC又名容积敏感性外向整流阴离子通道(volume-sensitive outwardly rectifying anion channel,VSOR),能通过向细胞外释放KCl来调控细胞体积。由于在生理情况下,氯离子是参与转运的主要阴离子,因此VRAC/VSOR也被称为容积调控性氯离子通道(volume-regulatory chloride channels,VRCC)。自1988年首次鉴定出VRAC后的30余年里^[1-2],越来越多的研究指出该通道不仅仅是细胞上一个压力释放阀门,它在细胞增殖、分化、电活动、迁移、凋亡和胞内PH值的调控中都起到重要作用^[3]。VRACs广泛分布于哺乳动物各种细胞的细胞膜上。在心房和心室肌细胞上,VRACs维持着细胞体积的动态平衡。中国心血管

病负担沉重,2018年心血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位。因此,我们有必要关注VRACs在心血管疾病中的作用。

1 VRACs及其相关分子

1.1 VRACs的发现

1988年,Hazama等^[2]首次在体外培养的人上皮细胞中报道了调控性容积减少(regulatory volume decrease,RVD)现象,他们发现如果细胞暴露在低渗溶液中会发生肿胀,但随后细胞的体积会逐渐缩小,当给予一种氯离子通道的阻滞剂SITS后这种RVD现象被显著抑制。这是人类第一次观察到容积调控阴离子通道和调控性容积减少现象。自1990年开始,许多实验室开始对VRACs进行详尽的生物物理学和细胞生理学研究。Tilly^[4]发现VRACs在新生大鼠的心肌细胞中广泛表达,并且首次确认了VRACs在循环系统中具有生理功能。

在这段时间里,人们同时探索了VRACs相关的信号转导通路。研究证明Rho-Rho激酶途径参

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心脏大血管外科(武汉,430022)

通信作者:董念国,E-mail:dongnianguo@hotmail.com

与 VRACs 的级联激活^[5-6]。Carton 等^[7]指出 Rho 通路对小牛肺动脉内皮细胞中 VRACs 的活性发挥“许可作用”,即肿胀诱导的 VRACs 开放依赖 Rho 通路相关分子的基线水平,而无需 Rho 通路的激活。

1.2 相关分子的初步探索

尽管如此,由于研究技术的限制,人们并不了解 VRACs 的组成部分。Duan^[8]的研究表明电压门控氯离子通道-3(CIC-3)可能在 NIH/3T3 细胞中编码 VRACs 通道蛋白。他们还证实通道磷酸化/去磷酸化在调节 CIC-3 通道的体积敏感性中起至关重要的作用^[9]。与此相反,Gong^[10]和 Wang^[11]的研究指出小鼠心室体积敏感氯离子通道的活性不依赖于 CIC-3,而依赖于蛋白激酶 C。

Duan^[8]提出 CIC-3 可作为 VRACs 的候选分子是基于以下证据:①CIC-3 分子的异源表达可导致类似天然 VRACs 的氯离子流。②对 CIC-3 进行点突变可改变氯离子流的大小和氯离子的通透性。③CIC-3 的抗体可抑制某些细胞类型中天然 VRACs 的氯离子流。以上研究主要在豚鼠的原代心肌细胞和小鼠胚胎成纤维细胞系 NIH-3T3 完成。然而,该结论并不能在所有的细胞中重复。Gong^[10]的研究使用的是小鼠的心肌细胞,物种和细胞类型的不同可能是他们得出相反结论的原因。

P-糖蛋白和 pICln 也是 VRAC 候选蛋白之一,但之后的研究将其证伪^[8]。另外,囊性纤维跨膜电导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)可以在细胞内 cAMP 增加的条件下参与 RVD 过程。在心肌细胞中,CFTR 参与 β -肾上腺素能刺激下的 RVD 机制^[12]人们还在体外培养的大鼠肌肉细胞中发现了 ATP 诱导的大电导型阴离子通道(Maxi-Cl)活性,其电流被细胞肿胀激活,被认为可通过提供体积调节氯离子流出途径直接参与 RVD 过程^[13]。

VRACs 是一类容积敏感的阴离子通道的功能性定义。而后继发现的 VRACs 候选分子(CIC-3、CFTR 和 Maxi-Cl)则是可能存在 VRACs 活性的各种蛋白名称。他们属于各个不同的蛋白家族,但也可能具有同样的 VRACs 功能。目前,暂没有研究证实这些分子之间存在直接或间接的互作关系。由此看来,各个 VRACs 候选分子之间的关系仍是值得研究者们探究的问题。

1.3 LRRC8A 的发现

2014 年,Qiu^[14]使用全基因组 RNA 干扰进行筛选,首次提出富含亮氨酸重复序列 8A(Leucine rich repeat containing 8A,LRRC8A/SWELL1)可作为 VRACs 分子,仅干扰 LRRC8A 时低渗诱导的 VRACs 活性被显著抑制。2018 年,Kefauver 等^[15]使用低温电子显微镜和 X 射线晶体学确定了

LRRC8A 的结构,为 VRACs 的生物学功能提供了拓扑学证据。LRRC8A/SWELL1 的鉴定开启了 VRACs 研究的新纪元,2014 年后发表了许多关于 VRACs 在疾病中作用的文献,包括不孕症、免疫系统发育、葡萄糖感应和胰岛素分泌、葡萄糖稳态和肿瘤转移等^[16-21]。

如今 SWELL1(LRRC8A)已被普遍认为是 VRACs 的唯一必需成员,但遗憾的是,关于 SWELL1 在心血管疾病中的研究依旧较少,所以这应该是未来的研究方向。同时,随着实验方法的进步,一些先前的结论应该通过转基因方法和反向实验来验证。自 2014 年和 2016 年对 LRRC8A 的功能和结构进行识别之后,已有两种理论来解释 VRACs 的组成部分^[14-15,22]。第一种理论认为 LRRC8A/SWELL1 是 VRACs 的唯一分子,第二个理论认为尽管其它候选分子(CIC-3、CFTR 和 Maxi-Cl)与 VRACs 之间的关系仍然存在争议,但我们不应该放弃对它们的进一步研究,哺乳动物细胞中应该不止一种 VRACs,LRRC8A 在该领域的成功不能等同于其他分子的失败。

2 VRACs 与充血性心力衰竭

充血性心力衰竭(CHF)作为许多心脏病的常见终点。在整个病理过程中,心肌细胞膜的拉伸改变了细胞体积的稳定和细胞功能,从犬扩张型心肌病模型中发现心室肌细胞中 VRACs 存在持续激活,提示 VRACs 在 CHF 中发挥关键作用^[23]。因此,我们推测 VRACs 的激活和细胞膨胀是 CHF 所导致的常见表现。

衰竭心肌细胞中 VRACs 被激活的机制尚不清楚。研究发现在糖尿病小鼠的心肌细胞中,低渗灌注诱导的 VRACs 电流密度较正常对照的小鼠显著降低^[24-25]。2017 年,Wang 等^[17]的结果表明,高糖可以激活心肌细胞中的 VRACs,而 VRACs 阻滞剂可逆转细胞凋亡并促进高糖暴露心肌细胞的自噬。Xiong^[26]提出心脏特异性 CIC-3 基因缺失可导致成年小鼠心肌肥大,CIC-3 特异性诱导敲除完全消除了新鲜分离心房肌细胞中的 VRACs 电流。这些证据揭示了内源性 CIC-3 在心脏自然 VRACs 功能中的重要作用,提示 VRACs 电流可能参与心肌的病变过程。同时,Shen 等^[27]的结果表明,内质网应激诱导剂可迅速激活心肌细胞中的 VRACs,VRACs 阻滞剂能通过 CHOP-Wnt 通路抵消内质网应激引发的心肌细胞凋亡并由此改善心脏功能。以上表明 VRACs 可能在维持哺乳动物心脏正常结构和功能方面发挥重要作用。

3 VRACs 与心肌缺血/再灌注损伤

再灌注使缺血心肌发生进一步损伤,即心肌缺血/再灌注(I/R)损伤。导致再灌注损伤的因素包括线粒体功能障碍、心肌细胞过度收缩、自由基、白

细胞聚集以及血小板和补体激活等。缺血/再灌注或缺氧/再氧合广泛存在于许多心肌疾病、常规心脏外科手术和心脏移植相关损伤中。

3.1 VRACs 与心肌缺血/再灌注中的细胞凋亡

2004年,Chen^[28]通过冠状动脉流出液中磷酸肌酸激酶(CPK)水平和心室梗死面积评估心肌组织损伤,发现CFTR敲除可改善预缺血处理引起的心肌损伤。

Xiang等^[29]研究表明,预缺血处理可显著改善野生型小鼠心肌梗死,而CFTR敲除后这种效应消失。在离体I/R模型中,CFTR基因的靶向失活消除了预缺血预处理对I/R介导细胞凋亡的保护作用。与此类似,Bozeat等^[30]通过记录小鼠的无线电遥测心电图和测量细胞凋亡标记,发现激活VRACs可保护心肌免受第二窗口缺血预处理中的I/R损伤;而Wang^[31]研究发现使用根皮素抑制VSOR/VRACs可防止I/R诱导的ROS依赖性细胞凋亡。这些结果为CFTR通道在心肌I/R损伤保护中的关键作用提供了令人信服的证据。以上研究提示VRACs可能通过影响细胞凋亡的通路参与心肌I/R损伤。

3.2 VRACs 与心肌缺血/再灌注损伤中的细胞自噬

Xia^[32]的结果表明,与假手术组相比,缺血/再灌注组心肌组织的氧化应激、LC3-II染色和炎症水平均显著增加,溶酶体相关膜蛋白-2(LAMP2)显著降低。因此VRACs通道的激活可被视为引发自噬相关死亡的关键事件。以上研究提示VRACs可能通过影响细胞自噬的通路参与心肌I/R损伤。

4 VRACs 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化最具特征性的病变是血管壁存在由脂质和纤维帽组成的纤维粥样斑块^[33-34]。人们普遍认为高脂血症是动脉粥样硬化发展的主要危险因素,在没有其他危险因素的情况下足以诱发病变^[34]。

4.1 胆固醇含量可影响VRACs的活性

研究证明了细胞内膜结构胆固醇的含量可影响VRACs通道关闭和打开之间的平衡^[35],并且质膜的脂质环境在VRACs的调节中起关键作用,即胆固醇对VRACs具有特异性激活作用。进一步的研究发现,膜胆固醇的变化可影响膜变形能量来调节VRACs的开放与活性。

4.2 VRACs 在泡沫细胞生成中的作用

泡沫细胞是一种含有胆固醇的细胞。这些细胞会形成粥样斑块,导致动脉粥样硬化并引发心脏病和卒中。2011年,Hong^[36]研究了VRACs在巨噬细胞形成泡沫细胞过程中的作用,发现VRACs的活性该过程中逐渐增强。VRACs的激活加速了ox-LDL诱导的巨噬细胞中脂质的堆积,抑制

VRACs后这种脂质堆积得到减轻。因此,VRACs可能参与调节泡沫细胞形成。此外,Tao等^[37]发现CIC-3的缺失可使动脉粥样硬化的病变发展受到抑制,这种抑制作用可能通过抑制JNK/p38-MAPK依赖的巨噬细胞清道夫受体-1(SR-A)表达和泡沫细胞形成来实现。以上研究提示靶向VRACs的治疗可能通过抑制泡沫细胞的形成来对抗动脉粥样硬化的病变过程。

5 VRACs 与高血压血管重塑

高血压是世界上的主要健康问题。除了增加卒中和动脉粥样硬化性冠心病的风险外,高血压还可导致心肌肥厚、心力衰竭、主动脉夹层、多发梗死性痴呆和肾功能衰竭等。

5.1 VRACs 与血管平滑肌细胞的增殖

有研究表明VRACs在血管平滑肌细胞(VSMC)中表达^[38]。数据表明,VRACs在静态压力诱导的细胞增殖和细胞周期进程中起着关键作用^[39],这可能与促有丝分裂因子诱导的细胞增殖有关,当VRACs被其特异性抑制剂DIDS或DPI阻断时,压力相关的细胞增殖和细胞周期进程均发生改变。因此,细胞体积增加和VRACs的激活可能参与VSMCs的结构和功能重塑。2010年学者提出辛伐他汀可通过抑制VRACs阻断VSMC的增殖,进而改善高血压大鼠的脑血管重构^[40-41]。

5.2 VRACs 与血管内皮细胞

有报道指出,低渗介导的细胞肿胀会刺激活性氧的产生,进而激活VRACs^[42-44]。多项研究已经证明了内皮细胞和VSMC中VRACs与活性氧之间的关系^[45]。Bcl-2作为一种关键的抗凋亡标志物,已被证实能通过激活VRACs/CIC-3相关的氯离子通道参与调节前列腺癌上皮细胞增殖和凋亡^[46]。这些发现表明,CIC-3氯离子通道可能是预防高血压发展过程中发生的脑血管重构的潜在新靶点。与之类似,Zhou^[47]发现CIC-3敲低可有效阻止大鼠平滑肌细胞增殖。在2021年,长期关注CIC-3的Duan等人将目光转向了CFTR在高血压病中的作用:其研究组发现,CFTR在体内可通过影响内皮细胞调节外周阻力和血压,高盐饮食所导致的CFTR下调可能是高血压病发病的新机制^[48]。

VSMC体积变化是发生高血压血管重塑的必要条件,并且与血管重塑的发展密切相关。现有研究证据表明,VRACs既可以通过影响血管平滑肌的增殖,也可以通过影响血管内皮细胞活性氧生成和细胞凋亡来调控高血压相关的血管病变。同时,VRACs在高血压血管重塑病变中既可以作为治疗靶点,也可以作为观测指标。如何发掘其药理学作用并最终使患者获益,需要我们更深一步的思考。

6 小结

事实上,在引入 LRRC8A 之后,在 VRACs 研究领域做出突出贡献的一些科学家们^[8,9,49-50]已经将兴趣转移到了其他领域,这不能不说是一种遗憾。因此,应鼓励以前关注其他 VRACs 候选者的研究人员继续在该领域进行研究。如今对于特定基因进行干预的方法已经非常成熟,因此实验结论可能会与 10 年前有所不同。

与阳离子通道的研究相比,阴离子通道的研究相对滞后。自从 LRRC8A 在 2014 年被发现以来,针对其研究的数量呈逐年上升的趋势,但研究的总数仍较少。研究表明,LRRC8A 不仅仅参与心血管疾病的发生发展,更在神经、生殖和免疫系统方面起到重要作用,尽管如此,其具体的作用机制却不是十分清楚。由于许多有关 LRRC8A 发挥作用的机制以及其与 VRACs 和 LRRC8 家族其他成员的相互作用都还不明确,故针对 LRRC8A 这个分子,我们需要更多的基础性研究来揭开它的神秘面纱。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cahalan MD, Lewis RS. Role of potassium and chloride channels in volume regulation by T lymphocytes [J]. *Soc Gen Physiol Ser*, 1988, 43: 281-301.
- [2] Hazama A, Okada Y. Ca^{2+} sensitivity of volume-regulatory K^+ and Cl^- channels in cultured human epithelial cells [J]. *J Physiol*, 1988, 402: 687-702.
- [3] Strange K, Yamada T, Denton JS. A 30-year journey from volume-regulated anion currents to molecular structure of the LRRC8 channel [J]. *J Gen Physiol*, 2019, 151(2): 100-117.
- [4] Tilly BC. Expression and regulation of chloride channels in neonatal rat cardiomyocytes [J]. *Mol Cell Biochem*, 1996, 157(1-2): 129-135.
- [5] Nilius B. Role of Rho and Rho kinase in the activation of volume-regulated anion channels in bovine endothelial cells [J]. *J Physiol*, 1999, 516(Pt 1): 67-74.
- [6] Nilius B. Myosin light chain phosphorylation-dependent modulation of volume-regulated anion channels in macrovascular endothelium [J]. *FEBS Lett*, 2000, 466(2-3): 346-350.
- [7] Carton I, Trouet D, Hermans D, et al. RhoA exerts a permissive effect on volume-regulated anion channels in vascular endothelial cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 283(1): C115-125.
- [8] Duan D. Molecular identification of a volume-regulated chloride channel [J]. *Nature*, 1997, 390(6658): 417-421.
- [9] Duan D. A serine residue in ClC-3 links phosphorylation-dephosphorylation to chloride channel regulation by cell volume [J]. *J Gen Physiol*, 1999, 113(1): 57-70.
- [10] Gong W. ClC-3-independent, PKC-dependent activity of volume-sensitive Cl channel in mouse ventricular cardiomyocytes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2004, 14(4-6): 213-224.
- [11] Wang GX. Functional effects of novel anti-ClC-3 antibodies on native volume-sensitive osmolyte and anion channels in cardiac and smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(4): H1453-1463.
- [12] Okada Y. Cell volume-activated and volume-correlated anion channels in mammalian cells: their biophysical, molecular, and pharmacological properties [J]. *Pharmacol Rev*, 2019, 71(1): 49-88.
- [13] Okada Y. Roles of volume-regulatory anion channels, VSOR and Maxi-Cl, in apoptosis, cisplatin resistance, necrosis, ischemic cell death, stroke and myocardial infarction [J]. *Curr Top Membr*, 2019, 83: 205-283.
- [14] Qiu Z. SWELL1, a plasma membrane protein, is an essential component of volume-regulated anion channel [J]. *Cell*, 2014, 157(2): 447-458.
- [15] Kefauver JM, Saotome K, Dubin AE, et al. Structure of the human volume regulated anion channel [J]. *Elife*, 2018, 100: 7.
- [16] Syeda R. LRRC8 proteins form volume-regulated anion channels that sense ionic strength [J]. *Cell*, 2016, 164(3): 499-511.
- [17] Wang L, Shen M, Guo X, et al. Volume-sensitive outwardly rectifying chloride channel blockers protect against high glucose-induced apoptosis of cardiomyocytes via autophagy activation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44265.
- [18] Gradogna A, Gavazzo P, Boccaccio A, et al. Subunit-dependent oxidative stress sensitivity of LRRC8 volume-regulated anion channels [J]. *J Physiol*, 2017, 595(21): 6719-6733.
- [19] Xie L. Induction of adipose and hepatic SWELL1 expression is required for maintaining systemic insulin-sensitivity in obesity [J]. *Channels (Austin)*, 2017, 11(6): 673-677.
- [20] Zhang Y. SWELL1 is a regulator of adipocyte size, insulin signalling and glucose homeostasis [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(5): 504-517.
- [21] Ghosh A. Leucine-rich repeat-containing 8B protein is associated with the endoplasmic reticulum Ca^{2+} leak in HEK293 cells [J]. *J Cell Sci*, 2017, 130(22): 3818-3828.
- [22] Voss FK. Identification of LRRC8 heteromers as an essential component of the volume-regulated anion channel VRAC [J]. *Science*, 2014, 344(6184): 634-638.
- [23] Clemo HF, Stambler BS, Baumgarten CM. Swelling-activated chloride current is persistently activated in ventricular myocytes from dogs with tachycardia-induced congestive heart failure [J]. *Circ Res*, 1999, 84(2): 157-165.

- [24] Yamamoto S, Ichishima K, Ehara T. Reduced volume-regulated outwardly rectifying anion channel activity in ventricular myocyte of type 1 diabetic mice[J]. *J Physiol Sci*, 2009, 59(2):87-96.
- [25] Yamamoto S, Ichishima K, Ehara T. Regulation of volume-regulated outwardly rectifying anion channels by phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate in mouse ventricular cells[J]. *Biomed Res*, 2008, 29(6):307-315.
- [26] Xiong D. Cardiac-specific, inducible ClC-3 gene deletion eliminates native volume-sensitive chloride channels and produces myocardial hypertrophy in adult mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(1):211-219.
- [27] Shen M, Wang L, Wang B, et al. Activation of volume-sensitive outwardly rectifying chloride channel by ROS contributes to ER stress and cardiac contractile dysfunction: involvement of CHOP through Wnt[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5:e1528.
- [28] Chen H. Targeted inactivation of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel gene prevents ischemic preconditioning in isolated mouse heart[J]. *Circulation*, 2004, 110(6):700-704.
- [29] Xiang SY, Ye LL, Duan LL, et al. Characterization of a critical role for CFTR chloride channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(6):824-833.
- [30] Bozeat ND, Xiang SY, Ye LL, et al. Activation of volume regulated chloride channels protects myocardium from ischemia/reperfusion damage in second-window ischemic preconditioning[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 28(6):1265-1278.
- [31] Wang X. Chloride channel inhibition prevents ROS-dependent apoptosis induced by ischemia-reperfusion in mouse cardiomyocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2005, 16(4-6):147-154.
- [32] Xia Y. Activation of volume-sensitive Cl-channel mediates autophagy-related cell death in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26):39345-39362.
- [33] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2011, 473(7347):317-325.
- [34] Zhang S, Li L, Chen W, et al. Natural products: The role and mechanism in low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(6):2945-2967.
- [35] Romanenko VG, Davies PF, Levitan I. Dual effect of fluid shear stress on volume-regulated anion current in bovine aortic endothelial cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282(4):C708-718.
- [36] Hong L. Alteration of volume-regulated chloride channel during macrophage-derived foam cell formation in atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 216(1):59-66.
- [37] Tao J, Liu CZ, Yang J, et al. ClC-3 deficiency prevents atherosclerotic lesion development in ApoE^{-/-} mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 87:237-247.
- [38] Kang XL. Differences between femoral artery and vein smooth muscle cells in volume-regulated chloride channels[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2012, 90(11):1516-1526.
- [39] Tang YB, Zhou JG, Guan YY. Volume-regulated chloride channels and cerebral vascular remodeling[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(2):238-242.
- [40] Liu CZ. Endophilin A2 Influences Volume-Regulated Chloride Current by Mediating ClC-3 Trafficking in Vascular Smooth Muscle Cells[J]. *Circ J*, 2016, 80(11):2397-2406.
- [41] Liu YJ. Simvastatin ameliorates rat cerebrovascular remodeling during hypertension via inhibition of volume-regulated chloride channel[J]. *Hypertension*, 2010, 56(3):445-452.
- [42] Browe DM, Baumgarten CM. Angiotensin II (AT1) receptors and NADPH oxidase regulate Cl-current elicited by beta1 integrin stretch in rabbit ventricular myocytes[J]. *J Gen Physiol*, 2004, 124(3):273-287.
- [43] Shimizu T, Numata T, Okada Y. A role of reactive oxygen species in apoptotic activation of volume-sensitive Cl(-) channel[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(17):6770-6773.
- [44] Varela D. NAD(P)H oxidase-derived H(2) O(2) signals chloride channel activation in cell volume regulation and cell proliferation[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(14):13301-13304.
- [45] Friard J, Laurain A, Rubera I, et al. LRRC8/VRAC Channels and the Redox Balance: A Complex Relationship[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2021, 55(S1):106-118.
- [46] Lemonnier L, Shuba Y, Crepin A, et al. Bcl-2-dependent modulation of swelling-activated Cl-current and ClC-3 expression in human prostate cancer epithelial cells[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(14):4841-4848.
- [47] Zhou JG. Regulation of intracellular Cl-concentration through volume-regulated ClC-3 chloride channels in A10 vascular smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(8):7301-7308.
- [48] Zhang YP, Ye LL, Yuan H, et al. CFTR plays an important role in the regulation of vascular resistance and high-fructose/salt-diet induced hypertension in mice[J]. *J Cyst Fibros*, 2021, 20(3):516-524.
- [49] Duan DD. Volume matters: novel roles of the volume-regulated ClC-3 channels in hypertension-induced cerebrovascular remodeling[J]. *Hypertension*, 2010, 56(3):346-348.
- [50] Duan DD. The ClC-3 chloride channels in cardiovascular disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(6):675-684.

(收稿日期:2021-10-11)