论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201411015

激活 TRPV1 对自发性高血压大鼠血管平滑肌细胞增殖的影响

刘 赟,李敬诚,尹延伟,黎炳护,郭 露,廖少琼,曹小洁,张明杰,周 毅,陈 磊,龙春燕,张莉莉
(400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科)

[摘要] **目的** 探讨瞬时受体电位香草醛亚家族1(transient receptor potential vanilloid 1,TRPV1)对培养的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells,VSMCs)增殖的影响。**方法** 用组织贴块法分别培养SHR和WKY大鼠的主动脉VSMCs,采用细胞免疫荧光进行鉴定。分别用辣椒素和iRTX激活和拮抗TRPV1受体,CCK-8法检测VSMCs增殖;Western blot法检测TRPV1、磷酸化-Akt(p-Akt)和总Akt(t-Akt)的蛋白表达。**结果** ①SHR-VSMCs中TRPV1蛋白相对表达量低于WKY-VSMCs(0.32±0.05 *vs* 0.55±0.11, $P<0.05$);TRPV1激动剂辣椒素可显著上调SHR-VSMCs(0.65±0.19)和WKY-VSMCs(0.89±0.13)中TRPV1的表达($P<0.05$)。②SHR-VSMCs的增殖能力高于WKY-VSMCs(1.30±0.07 *vs* 0.88±0.23, $P<0.05$);辣椒素呈剂量依赖性地抑制SHR-VSMCs的增殖(对照组:1.30±0.07,1 μmol/L辣椒素组:0.93±0.10,10 μmol/L辣椒素组:0.83±0.16, $P<0.05$);应用iRTX拮抗TRPV1即拮抗辣椒素的抗增殖作用(1 μmol/L辣椒素组:0.93±0.10,1 μmol/L辣椒素+1 μmol/L iRTX组:1.23±0.14, $P<0.05$)。③SHR-VSMCs中Akt磷酸化水平高于WKY-VSMCs(0.44±0.02 *vs* 0.29±0.09, $P<0.05$);辣椒素激活TRPV1抑制VSMCs中Akt的磷酸化(WKY-VSMCs:0.13±0.02,SHR-VSMCs:0.23±0.03, $P<0.05$);TRPV1拮抗剂iRTX可拮抗辣椒素作用,使WKY-VSMCs(0.37±0.07)、SHR-VSMCs(0.43±0.10)中Akt磷酸化水平升高($P<0.05$)。**结论** 激活TRPV1可能通过抑制Akt的磷酸化而抑制SHR-VSMCs增殖。

[关键词] 瞬时受体电位香草醛亚家族1;自发性高血压大鼠;血管平滑肌细胞;细胞增殖
[中图法分类号] R322.12;R329.28;R544.102 [文献标志码] A

Effect of TRPV1 activation on proliferation of vascular smooth muscle cells in spontaneously hypertensive rats

Liu Yun, Li Jingcheng, Yin Yanwei, Li Binghu, Guo Lu, Liao Shaoqiong, Cao Xiaojie, Zhang Mingjie, Zhou Yi, Chen Lei, Long Chunyan, Zhang Lili (Department of Neurology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) on the proliferation of vascular smooth muscle cells (VSMCs) in spontaneously hypertensive rats (SHR). **Methods** VSMCs from aortas of SHR and corresponding age-matched Wistar Kyoto rats (WKY) were cultured using a tissue explant method, and identified by morphology and immunofluorescence assay. TRPV1 was activated by its agonist capsaicin and inhibited by its antagnosit 5'-iodo-resiniferatoxin (iRTX). Then, the proliferation of VSMCs was measured by CCK-8 assay. Western blotting was used to detect the expression of TRPV1, phosphorylated Akt (p-Akt) and total Akt. **Results** The expression of TRPV1 was lower in SHR-VSMCs(0.32±0.05) than in WKY-VSMCs(0.55±0.11, $P<0.05$). TRPV1 agonist capsaicin increased the TRPV1 protein expression in WKY-VSMCs (0.65±0.198) and SHR-VSMCs (0.89±0.13, $P<0.05$). SHR-VSMCs showed higher proliferative capability than WKY-VSMCs (1.30±0.07 *vs* 0.88±

[基金项目] 重庆市杰出青年科学基金(CSTC2012JJJQ10003)
[通信作者] 张莉莉,E-mail:zll197312@hotmail.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150310.1648.007.html(2015-03-10)

0.23, $P<0.05$). TRPV1 agonist capsaicin inhibited the proliferation of SHR-VSMCs in a dose-dependent manner (control group: 1.30 ± 0.07; 1 μmol/L capsaicin group: 0.93 ± 0.10; 10 μmol/L capsaicin group: 0.83 ± 0.16, $P<0.05$), which was counteracted by TRPV1 antagonist iRTX (1 μmol/L capsaicin group: 0.93 ± 0.10; 1 μmol/L capsaicin + 1 μmol/L iRTX group: 1.23 ± 0.14, $P<0.05$). SHR-VSMCs showed increased expression of p-Akt in compared to WKY-VSMCs (0.44 ± 0.02 *vs* 0.29 ± 0.09, $P<0.05$). Capsaicin reduced p-Akt expression in WKY-VSMCs (0.13 ± 0.02) and SHR-VSMCs (0.23 ± 0.03) ($P<0.05$), which was counteracted by TRPV1 antagonist iRTX (WKY: 0.37 ± 0.07; SHR: 0.43 ± 0.10) ($P<0.05$). **Conclusion** Activation of TRPV1 suppresses the proliferation of VSMCs in SHR through down-regulating the expression of p-Akt.

[**Key words**] transient receptor potential vanilloid 1; spontaneously hypertensive rat; vascular smooth muscle cells; cell proliferation

Supported by the Science Foundation for Outstanding Young Scholars of Chongqing (CSTC2012JJJQ10003). Corresponding author: Zhang Lili, E-mail: zll197312@hotmail.com

高血压是危害人类健康的重大疾病。高血压血管重构是高血压靶器官损害的病理基础,也是心脑血管疾病发生的主要原因。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)异常增殖是血管重构发生、发展过程中的重要病理机制[1]。大量增殖的VSMCs直接导致动脉内膜中膜增厚,致使血管管腔缩小,壁腔比值增加,发生肥厚性内向性动脉重构[2]。因此,抑制VSMCs异常增殖是防治高血压动脉重构和靶器官损害的关键步骤。

瞬时受体电位香草醛亚家族1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)属于瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)中TRPV亚家族,是一个非选择性的阳离子通道,可被膳食辣椒素(红辣椒中的辛辣成分)强效激活[3]。研究显示TRPV1的活化可以减轻动脉粥样硬化、降低血压、改善心肌重构等[4-6]。膳食辣椒素激活TRPV1可改善易卒中型高血压大鼠血管内皮舒张功能,进而减轻脑动脉管壁肥厚,延缓脑卒中的发作[7],提示TRPV1可以改善高血压血管重构,但具体机制尚不清楚。我们推测TRPV1可能通过抑制VSMCs增殖而改善血管重构。本研究观察TRPV1对培养的自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)来源的VSMCs增殖的影响及其可能的分子机制,旨在寻找调控高血压动脉重构的新靶点。

1 材料与方法

1.1 实验动物及主要试剂

SPF级10周龄雄性SHR和正常对照Wistar Kyoto大鼠(WKY)各3只,体质量200~250 g,均购自北京维通利华实验动物中心,实验动物质量许可证号为SCXK(京)2012-0001。胎牛血清、DMEM培养基均购自美国Gibco公司。胰酶细胞消化液、青霉素-链霉素溶液(100X)均购自江苏碧云天生物技术研究所。辣椒素、5'-iodo-resiniferatoxin(iRTX)、二甲基亚砜(DMSO)均购自美国Sigma公司。CCK-8试剂盒购自日本Dojindo公司。α-SMA一抗购英国Abcam公司。p-Akt(S473)、t-Akt一抗均购自美国Cell Signaling Technology公司。TRPV1一抗体购自美国Santa Cruz公司。GAPDH一抗、山羊抗兔的二抗均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 原代VSMCs培养及鉴定

1.2.1.1 VSMCs的培养 应用组织贴块法取大鼠胸主动脉进行VSMCs原代培养。大鼠用戊巴比妥钠麻醉消毒后,迅速取出胸主动脉,剪开血管,刮去内膜,剪碎约1 mm×1 mm×1 mm大小,均匀贴在细胞培养瓶底,加入含有20%胎牛血清和1%双抗的DMEM培养液,培养4~10 d可见VSMCs爬出组织块,约2周可用胰酶细胞消化液传代。在倒置相差显微镜下观察细胞形态。取3~10代细胞用于实验。

1.2.1.2 VSMCs鉴定 取培养的第3代VSMCs,接种到预先放置有盖玻片的24孔板中培养,细胞贴壁过夜后,用4%的多聚甲醛固定30 min,PBS洗5min×3次;加入0.3% Triton X-100打孔破膜15 min,PBS洗5 min×3次;山羊血清室温下封闭30 min;加入兔抗α-SMA一抗(稀释浓度为1∶200),放入湿盒,4 ℃过夜。次日,PBS洗5 min×3次,加入驴抗兔荧光标记二抗(稀释度为1∶200),37 ℃避光孵育1 h,PBS洗5 min×3次;Hochest33342室温避光染核5 min,PBS洗5 min×3次;封片用抗荧光淬灭封片剂,激光共聚焦显微镜下观察并拍照。

1.2.2 实验分组

将SHR大鼠、WKY大鼠来源的VSMCs分别命名为SHR-VSMCs、WKY-VSMCs。细胞增殖实验:细胞分为对照组、辣椒素(TRPV1激动剂)浓度梯度组(0.1、1、10 μmol/L)、辣椒素(1 μmol/L)+

iRTX 组(TRPV1 拮抗剂 1 μmol//L),分别干预两种来源的细胞。对于第 1 个 Western blot 实验,细胞分为对照组、辣椒素组(1 μmol/L),分别干预两种来源细胞,对于第 2 个 Western blot 实验,细胞分对照组、辣椒素组(1 μmol/L)、辣椒素(1 μmol/L)+ iRTX 组(1 μmol/L),分别干预两种来源的细胞。

1.2.3 CCK-8 法检测细胞增殖 按照说明书操作,取对数生长期 VSMCs,常规消化后制成细胞悬液,以每孔 5 000 个细胞接种至 96 孔板中,待细胞贴壁,换用无血清培养液饥饿细胞 24 h 后,分别加入不同浓度的辣椒素或者辣椒素 + iRTX 继续培养,每组设置 3 个复孔。培养 24 h 后,每孔加入 10 μL CCK-8 溶液,继续培养 1 h 后,用酶标仪测定各组样品的 $D(450)$ 值。实验重复 3 次。

1.2.4 Western blot 检测 TRPV1、p-Akt、t-Akt 蛋白表达 药物干预后收集细胞,常规方法提取细胞总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度。蛋白上样后行 SDS-PAGE 凝胶电泳,将蛋白转移到经甲醇激活的 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉室温摇床封闭 2 h,加入 TRPV1、p-Akt、t-Akt、GAPDH 一抗(稀释度分别为 1∶500,1∶1 000,1∶1 000,1∶1 000),4 ℃孵育过夜。次日用 TBST 洗膜 10 min × 3 次,用山羊抗兔的二抗(稀释度为 1∶2 000)室温孵育 2 h,再次用 TBST 洗膜 10 min × 3 次,光化学发光,显影。LabWorks46 软件分析蛋白条带灰度值。实验重复 3 次。

1.3 统计学分析

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用 SPSS 17.0 统计软件。多组之间比较用单因素方差分析,2 组间的比较用 t 检验。

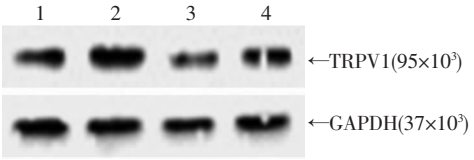
2 结果

2.1 VSMCs 鉴定

倒置相差显微镜下观察细胞从组织块周边爬出,为长梭形,放射性生长(图 1A)。细胞免疫荧光检测结果显示,α-SMA 在细胞质中丰富表达,证实原代培养出来细胞的为 VSMCs(图 1B、C),符合实验要求。

2.2 TRPV1 蛋白在 VSMCs 中的表达

Western blot 结果显示:SHR-VSMCs 对照组 TRPV1 蛋白相对表达量较 WKY-VSMCs 对照组显著降低(0.32 ± 0.05 *vs* 0.55 ± 0.11,$P < 0.05$);辣椒素干预两种来源的细胞后,TRPV1 蛋白相对表达量(WKY-VSMCs:0.65 ± 0.19,SHR-VSMCs:0.89 ± 0.13)均较对照组显著升高($P < 0.05$,图 2)。



1:WKY-VSMCs 对照组;2:WKY-VSMCs 辣椒素组(1 μmol/L);3:SHR-VSMCs 对照组;4:SHR-VSMCs 辣椒素组(1 μmol/L)

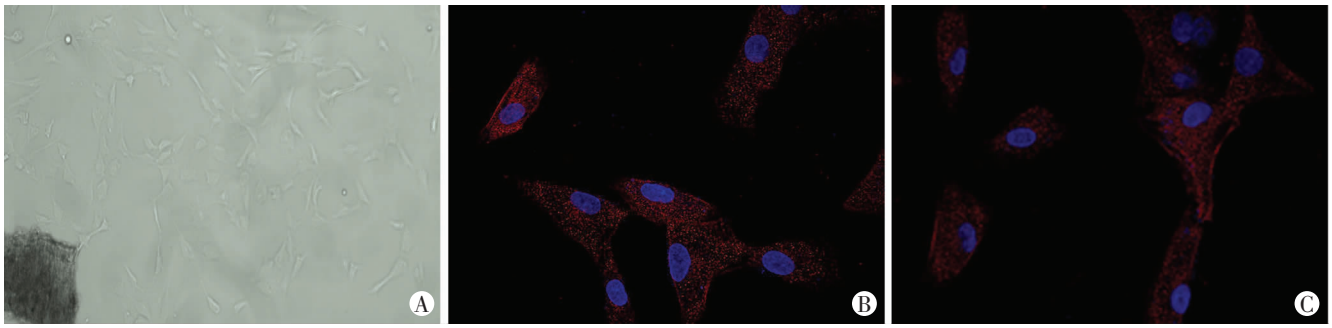
图 2 Western blot 检测 VSMCs 中 TRPV1 蛋白表达

2.3 TRPV1 对 VSMCs 增殖的影响

CCK-8 实验结果显示:SHR-VSMCs 对照组的 $D(450)$ 值大于 WKY-VSMCs 对照组($P < 0.05$)。梯度浓度的 TRPV1 激动剂辣椒素(0.1、1、10 μmol/L)分别作用于培养的 VSMCs,结果发现 1、10 μmol/L 辣椒素组的 $D(450)$ 值均小于对照组($P < 0.05$)。辣椒素对 WKY-VSMCs 细胞增殖具有轻度的抑制作用,但差异没有统计学意义($P > 0.05$)。在辣椒素(1 μmol/L)作用的同时,加用 TRPV1 拮抗剂 iRTX(1 μmol/L),结果发现:对于 SHR-VSMCs,1 μmol/L 辣椒素组的 $D(450)$ 值小于 1 μmol/L 辣椒素 +1 μmol/L iRTX 组($P < 0.05$,图 3)。

2.4 TRPV1 对 VSMCs 增殖影响的机制

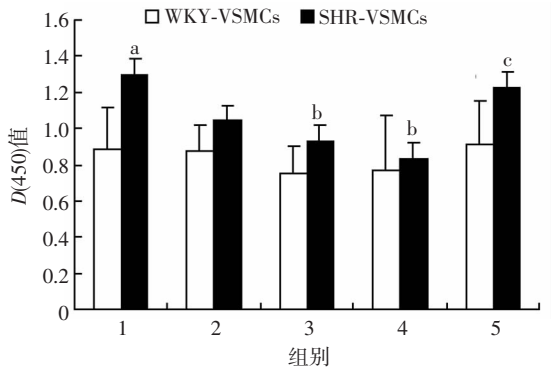
Western blot 结果显示:SHR-VSMCs 对照中 Akt 磷酸化水平较 WKY-VSMCs 对照组显著升高(0.44 ± 0.02 *vs* 0.29 ± 0.09,$P < 0.05$);应用辣椒素激活 TRPV1 受体后,发现 Akt 的磷酸化水平在 WKY-VSMCs 和 SHR-VSMCs 中均显著降低(WKY-VSMCs:



A:VSMCs 原代培养第 10 天(×100);B:细胞免疫荧光鉴定 WKY-VSMCs(×400);C:细胞免疫荧光鉴定 SHR-VSMCs(×400)

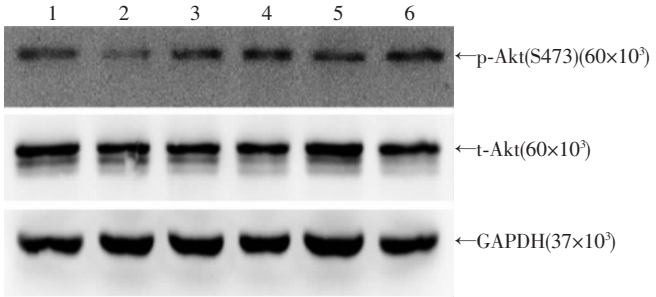
图 1 原代 VSMCs 培养及鉴定

0.13±0.02,SHR-VSMCs:0.23±0.03,$P<0.05$);而TRPV1拮抗剂iRTX(1 μmol/L)则显著拮抗辣椒素的作用,使得WKY-VSMCs、SHR-VSMCs中Akt的磷酸化水平较各自的对照组升高(分别为0.37±0.07,0.43±0.10,$P<0.05$,图4)。



1:对照组;2~4组分别为辣椒素0.1、1、10 μmol/L组;5:辣椒素1 μmol/L+iRNX 1 μmol/L组;a:$P<0.05$,与WKY-VSMCs对照组比较;b:$P<0.05$,与SHR-VSMCs对照组比较;c:$P<0.05$,与辣椒素1 μmol/L组比较

图3 CCK-8法检测TRPV1对VSMCs增殖的影响



1:WKY-VSMCs对照组;2:WKY-VSMCs辣椒素1 μmol/L组;3:WKY-VSMCs辣椒素1 μmol/L+iRTX 1 μmol/L组;4:SHR-VSMCs对照组;5:SHR-VSMCs辣椒素1 μmol/L组;6:SHR-VSMCs辣椒素1 μmol/L+iRTX 1 μmol/L组

图4 Western blot检测VSMCs中p-Akt(S473)、t-Akt蛋白的表达

3 讨论

对于中小动脉而言,高血压引起的血管重构多以内向性和肥厚性重构为主,造成管壁增厚和管腔狭窄,直接影响组织器官的血液供应[8]。在此过程中,VSMCs增殖既是重要的始动因素,也是增厚管壁的最主要的原因。因此,抑制VSMCs异常增殖,对于防治高血压动脉重构具有重要的意义。抑制VSMCs增殖是近年来的研究热点,过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(peroxisome proliferator-activated receptor gamma,PPAR-γ)、核受体相关因子(Nurr1)、miR-145等均显示对VSMCs增殖具有一定的抑制作用[9-11]。但是,目前仍需探索能够抑制VSMCs增殖的有效靶点。

TRPV1是TRPV亚家族中研究最多的一个,能被辣椒素高效激活,介导钙离子内流,从而使细胞内的钙离子浓度升高,参与疼痛、免疫和炎症、胃肠运动、咳嗽、血压调节、脂肪代谢、糖代谢、肿瘤、心肌肥厚和纤维化多种疾病的病理过程[3,12-13]。TRPV1在多种组织细胞中广泛表达。我们既往的研究发现TRPV1存在于脂肪前体细胞中,TRPV1受体活化可抑制细胞内成脂过程和成熟脂肪细胞的分化[14]。TRPV1在VSMCs中也有表达。研究发现辣椒素激活TRPV1可能通过上调ABCA1蛋白表达和下调LRP1蛋白表达,减少VSMCs内脂质沉积,减少高脂饮食小鼠主动脉中的动脉粥样斑块形成[4]。我们的前期研究发现辣椒素激活TRPV1通过诱导自噬减轻氧化低密度脂蛋白诱导的VSMCs泡沫化,进而减少动脉粥样硬化斑块形成[15]。Wang等[13]发现辣椒素激活TRPV1可抑制血管紧张素Ⅱ诱导的小鼠心肌成纤维细胞增殖,改善心肌纤维化,发挥心血管保护作用。该研究提示TRPV1对细胞增殖具有抑制作用。但目前TRPV1对于VSMCs增殖,尤其是高血压时的VSMCs增殖的作用尚不清楚。本项研究重点探讨TRPV1对高血压时的VSMCs增殖的影响及其分子机制。

本研究原代培养SHR和WKY来源的主动脉VSMCs,发现与对照组的WKY-VSMCs相比较,SHR-VSMCs的增殖能力显著升高,这与以往的研究报道相一致[9],提示慢性高血压可促进VSMCs的增殖能力,这可能是高血压诱导动脉重构的一个重要机制。蛋白定量检测发现TRPV1在2组VSMCs中均有丰富表达,且SHR来源的VSMCs中TRPV1的表达较WKY组显著降低,提示TRPV1不仅在VSMCs中表达,还可能参与了高血压时VSMCs功能改变的调控过程。应用TRPV1激动剂辣椒素可显著上调培养的VSMCs中TRPV1的表达,这为我们下一步的干预实验提供了条件。为了明确TRPV1在VSMCs增殖中的作用,本研究应用梯度浓度的辣椒素对培养的VSMCs进行干预。结果发现辣椒素可呈剂量依赖性地抑制SHR-VSMCs的增殖,但对WKY-VSMCs增殖的抑制作用并不显著;应用TRPV1拮抗剂iRTX可减弱辣椒素的抗增殖能力。上述结果提示,高血压导致的VSMCs增殖活跃可能与TRPV1的表达减少有关,TRPV1在VSMCs增殖过程中起到重要的调控作用,其表达上调可有效抑制高血压时的VSMCs增殖,这可能是TRPV1发挥其心血管保护作用的一个重要机制。

为了进一步探讨TRPV1调控VSMCs增殖的胞内信号机制,我们对磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(phosphoinositide 3-kinase/serine-threonine kinase,PI3K/Akt)通路的表达改变进行研究。PI3K/Akt信号

通路是经典的参与调节细胞增殖、迁移、分化等的信号途径。大量研究发现 PI3K/Akt 在 VSMCs 增殖中发挥着重要作用。Choi 等[16]发现,白皮杉醇通过 PI3K/Akt 信号通路抑制血小板衍生生长因子诱导的 VSMCs 增殖和迁移。我们以往的研究发现 PPAR-γ 通过抑制 Akt 磷酸化过程抑制 SHR-VSMCs 增殖、迁移和表型转化[10]。文献报道 TRPV1 同家族成员 TRPV5/6 能在正常的 Ca^{2+} 浓度情况下降低 Akt 磷酸化水平,抑制 IGF1R-PI3K-Akt 信号通路,阻止细胞进入细胞周期进而抑制异常上皮细胞增殖[17]。Li 等[18]的研究发现 TRPV1 拮抗剂 AMG9810 可促进表皮细胞中 Akt 的磷酸化并激活下游的 mTOR 信号途径,促进皮肤肿瘤生成。与前述研究类似,本研究发现,与 WKY-VSMCs 对照组比较,SHR-VSMCs 对照组的 Akt 磷酸化水平升高,提示激活的 Akt 通路参与了高血压 VSMCs 的增殖过程;辣椒素激活 TRPV1 可显著降低 SHR-VSMCs 中 Akt 的磷酸化水平,而应用 TRPV1 拮抗剂 iRTX 则拮抗辣椒素的作用,使得 SHR-VSMCs 中 Akt 的磷酸化水平升高。提示 Akt 信号通路参与了 TRPV1 抑制 VSMCs 增殖的过程,TRPV1 可能通过抑制 Akt 的磷酸化而抑制高血压时的 VSMCs 增殖。

综上所述,本研究发现高血压时的 VSMCs 的增殖活跃与 TRPV1 表达减少有关,应用辣椒素激活 TRPV1 可能通过抑制 Akt 信号通路而抑制高血压时的 VSMCs 增殖。本研究为进一步探讨 TRPV1 的心血管保护机制提供了思路,并提示 TRPV1 可能成为防治高血压血管重构的新的干预靶点。

参考文献:

[1] Owens G K, Kumar M S, Wamhoff B R. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease [J]. Physiol Rev, 2004, 84(3): 767 - 801.

[2] Schiffrin E L. Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatement [J]. Hypertension, 2012, 59(2): 367 - 374.

[3] Zhu Z, Luo Z, Ma S, *et al*. TRP channels and their implications in metabolic diseases [J]. Pflugers Arch, 2011, 461(2): 211 - 223.

[4] Ma L, Zhong J, Zhao Z, *et al*. Activation of TRPV1 reduces vascular lipid accumulation and attenuates atherosclerosis [J]. Cardiovasc Res, 2011, 92(3): 504 - 513.

[5] Yang D, Luo Z, Ma S, *et al*. Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension [J]. Cell Metab, 2010, 12(2): 130 - 141.

[6] Huang W, Rubinstein J, Prieto A R, *et al*. Transient receptor potential vanilloid gene deletion exacerbates inflammation and atypical cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. Hypertension, 2009, 53(2): 243 - 250.

[7] Xu X, Wang P, Zhao Z, *et al*. Activation of transient receptor potential vanilloid 1 by dietary capsaicin delays the onset of stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. Stroke, 2011, 42(11): 3245 - 3251.

[8] Savoia C, Burger D, Nishigaki N, *et al*. Angiotensin II and the vascular phenotype in hypertension [J]. Expert Rev Mol Med, 2011, 13: e11.

[9] Zhang L, Xie P, Wang J, *et al*. Impaired peroxisome proliferator-activated receptor-gamma contributes to phenotypic modulation of vascular smooth muscle cells during hypertension [J]. J Biol Chem, 2010, 285(18): 13666 - 13677.

[10] Bonta P I, Pols T W, van-Tiel C M, *et al*. Nuclear receptor Nurr1 is expressed in and is associated with human restenosis and inhibits vascular lesion formation in mice involving inhibition of smooth muscle cell proliferation and inflammation [J]. Circulation, 2010, 121(18): 2023 - 2032.

[11] 皮燕, 张莉莉, 胡子成, 等. miR-145 表达状态对大鼠高血压动脉内膜增生的影响[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(8): 707 - 711.

[12] 李魁君, 李春刚, 刘兴君. 辣椒素受体(TRPV1)的生物学作用及其作为药物靶点的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(11): 917 - 927.

[13] Wang Q, Ma S, Li D, *et al*. Dietary capsaicin ameliorates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis through the transient receptor potential vanilloid type 1[J]. Am J Hypertens, 2014, 27(12): 1521 - 1529.

[14] Zhang L L, Yan-Liu D, Ma L Q, *et al*. Activation of transient receptor potential vanilloid type-1 channel prevents adipogenesis and obesity[J]. Circ Res, 2007, 100(7): 1063 - 1070.

[15] Li B H, Yin Y W, Liu Y, *et al*. TRPV1 activation impedes foam cell formation by inducing autophagy in oxLDL-treated vascular smooth muscle cells[J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1182.

[16] Choi K H, Kim J E, Song N R, *et al*. Phosphoinositide 3-kinase is a novel target of piceatannol for inhibiting PDGF-BB-induced proliferation and migration in human aortic smooth muscle cells [J]. Cardiovasc Res, 2010, 85(4): 836 - 844.

[17] Dai W, Bai Y, Hebda L, *et al*. Calcium deficiency-induced and TRP channel-regulated IGF-PI3K-Akt signaling regulates abnormal epithelial cell proliferation [J]. Cell Death Differ, 2014, 21(4): 568 - 581.

[18] Li S, Bode A M, Zhu F, *et al*. TRPV1-antagonist AMG9810 promotes mouse shin tumorigenesis through EGFR/Akt signaling [J]. Carcinogenesis, 2011, 32(5): 779 - 785.

(**收稿**:2014-11-15;**修回**:2014-12-13)

(编辑 栾 嘉)