

朱美萍,张世忠. TRP 通道介导线粒体功能调控及其与心血管疾病关系研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(3): 127-132.

Zhu MP, Zhang SZ. Progress of research into mitochondria functional regulation by transient receptor potential channels and its relevance to cardiovascular diseases [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(3): 127-132.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.03.016

# TRP 通道介导线粒体功能调控及其与心血管疾病关系研究进展

朱美萍,张世忠\*

(三峡大学国家中医药管理局中药药理科研三级实验室,三峡大学基础医学院,湖北 宜昌 443000)

**【摘要】** 瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道是一类非选择性阳离子通道。近年来研究发现 TRP 通道与多种疾病有关,其中关于 TRP 通道通过线粒体功能调控参与相关心血管疾病机制的研究,正成为心血管疾病机制研究的热点之一。目前相关的文献主要集中在 TRPV、TRPM 和 TRPC。本文主要就上述 3 种 TRP 通道在线粒体功能调节中的作用及其与心血管疾病的关系研究进展进行综述。

**【关键词】** TRP 通道;线粒体功能;心血管疾病

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 03-0127-06

## Progress of research into mitochondria functional regulation by transient receptor potential channels and its relevance to cardiovascular diseases

ZHU Meiping, ZHANG Shizhong\*

(Third-grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443000, China)

**【Abstract】** Transient receptor potential (TRP) channels are non-selective cation channels. In recent years, a large number of studies have found that TRP channels participate in a variety of cardiovascular diseases. How mitochondrial function is regulated by TRP channels and the relationship to cardiovascular diseases have become research hotspots. Up to now, related studies have mainly focused on TRPV, TRPM, and TRPC channels. This review focuses on the roles of the above TRP channels in the regulation of mitochondrial function and their relationships to cardiovascular diseases.

**【Keywords】** TRP channel; mitochondria function; cardiovascular disease

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道属于一类非选择性的阳离子通道<sup>[1-2]</sup>。在哺乳动物体内,根据其结构和序列的相似性分为 6 个亚家族,即 TRPC、TRPM、TRPML、TRPV、TRPP 和 TRPA,这些离子通道在结构上一般都有 6 次跨膜结

构,但各亚家族之间的整体结构差异很大。TRP 通道参与人体多种生理功能的调节,如视觉、触觉、味觉、温度觉、血压等<sup>[3-4]</sup>。近年来研究发现 TRP 通道家族中的 TRPV、TRPM 和 TRPC 可通过线粒体功能调控在相关心血管疾病机制中发挥重要作用。

**【基金项目】** 国家自然科学基金(30872716)。

**【作者简介】** 朱美萍(1996—),女,硕士,研究方向:心血管生理药理。E-mail:1499551789@qq.com

**【通信作者】** 张世忠(1970—),男,教授,博士生导师,研究方向:心肌保护作用和抗心肌功能衰退机制。E-mail:zhangsz@ctgu.edu.cn

## 1 TRPV 通道的线粒体调控与心血管系统疾病

TRPV 通道中 TRPV1 和 TRPV4 与线粒体功能调节密切相关。

### 1.1 TRPV1

TRPV1 是非选择性的阳离子通道,可被缺氧、组织损伤和炎症、 $H^+/K^+$ 、缓激肽、活性氧和前列腺素等物理或化学物质激活<sup>[5]</sup>。TRPV1 除在心脏的伤害性传入神经 C 纤维中表达外<sup>[6]</sup>。在体外培养的 H9C2 细胞、原代心肌细胞中均发现 TRPV1 与线粒体之间存在共定位现象<sup>[7-8]</sup>。提示 TRPV1 可通过调节线粒体功能参与心血管疾病的发生发展。

TRPV1 可通过促进线粒体相关内质网膜 (mitochondria-associated membranes, MAMs) 形成,减轻压力负荷过载诱导的心肌肥厚。MAMs 是内质网和线粒体之间形成的动态膜结构,是两者沟通的重要桥梁<sup>[9]</sup>。MAMs 形成受阻,导致内质网与线粒体之间的沟通中断,细胞稳态破坏,从而引发相关的心血管疾病<sup>[10-11]</sup>。在主动脉缩窄术模拟压力负荷增高模型的实验中发现,辣椒素激活 TRPV1 后,磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMP-dependent/activated protein kinase, AMPK) 磷酸化水平升高、丝裂融合蛋白 2 (mitofusin-2, MFN2) 的蛋白表达上调,促进了 MAMs 形成,从而改善线粒体功能,减少细胞凋亡,减轻压力负荷过载诱导的心肌细胞肥大;且利用 siRNA 将 MFN2 敲低后, MAMs 形成受阻, TRPV1 介导的线粒体保护效应消失,提示 TRPV1 可通过 AMPK/MFN2 途径促进 MAMs 形成,改善线粒体功能,减轻压力负荷过载诱导的心脏肥大<sup>[12]</sup>。

TRPV1 通过影响线粒体 ATP 生成参与心肌重构的调节。线粒体通过氧化磷酸化生成 ATP 是心脏收缩舒张的主要能量来源<sup>[13-15]</sup>。心力衰竭时心肌主要依赖于糖酵解生成 ATP,但合成量不到正常心脏需要的 5%;同时在此过程中大量葡萄糖会进入旁路代谢,乳酸生成增加导致 ATP 进一步减少,无法满足心脏的能量需求,加重病理性心肌重构<sup>[16]</sup>。线粒体复合物 I 在细胞能量生成的过程中发挥了重要作用<sup>[7]</sup>, NDUFA9 是复合物 I 组装所需的必需亚单位之一,参与稳定复合体 I 的膜和基质臂之间的连接,对维持复合体 I 生物发生和活性至关重要<sup>[17]</sup>。在瞬时电位离子通道蛋白 TRPV1 与心肌重构关系的研究中发现, TRPV1 基因敲除或高盐饮食可导致线粒体复合物 I 氧化磷酸化 (complex I

oxidative phosphorylation, CIOXPPOS) 的能力破坏,复合物 I 酶活性降低,心肌肥厚加重;然而给予 TRPV1 的激动剂辣椒素后 TRPV1 表达升高,去乙酰化蛋白酶 3 和 CI 生成的关键蛋白 NDUFA9 的表达上调, CIOXPPOS 的能力增强,从而维持 ATP 生成,改善心肌肥厚<sup>[7]</sup>。表明 TRPV1 激活后可促进线粒体 ATP 生成。

TRPV1 通过调控线粒体 ROS 生成参与相关心血管疾病机制。ROS 可引起线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 开放增加,线粒体膜电位丢失,最终导致 ATP 生成减少、细胞色素 c 等释放增加,触发相关的凋亡途径引起心肌细胞死亡<sup>[16]</sup>,缺血再灌注损伤加重<sup>[18]</sup>。线粒体呼吸链和 NADPH 氧化酶是心肌细胞中 ROS 的主要来源<sup>[19]</sup>。研究发现,香烟烟雾成份巴豆醛激活 TRPV1 后, NADPH 氧化酶活性增强, ROS 生成增多,最终导致香烟介导的心脏收缩功能降低<sup>[20]</sup>。

TRPV1 可通过调节线粒体膜电位参与心血管疾病的发生发展。在 H9C2 心肌细胞中, TRPV1 激动剂 capsaicin 可通过增加细胞内  $Ca^{2+}$  和线粒体超氧化物歧化酶水平,降低线粒体膜电位,抑制线粒体生物合成酶  $\beta$  的表达,促使细胞凋亡,加重 H9C2 心肌细胞缺氧/复氧损伤,而用 TRPV1 拮抗剂 capsazepine 或 TRPV1 siRNA 下调 TRPV1 后,细胞凋亡被抑制,线粒体膜电位得以恢复,心肌细胞缺氧/复氧损伤减轻<sup>[21]</sup>。此外,在原代培养的心肌细胞中发现,辣椒素处理后, TRPV1 表达上调,钙调神经磷酸酶表达升高,线粒体膜电位降低;给予 TRPV1 拮抗剂辣椒碱或钙调神经磷酸酶抑制剂环孢菌素后,线粒体膜电位升高。这表明 TRPV1 介导的线粒体膜电位变化可能依赖于钙调神经磷酸酶<sup>[8]</sup>。

乙醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 可以保护心肌免受阿霉素诱导的线粒体损伤, TRPV1 参与了该过程。ALDH 是一种线粒体酶,可将有毒的活性醛通过催化氧化成非活性酸而减轻细胞损伤<sup>[22]</sup>。阿霉素可使小鼠 TRPV1 蛋白表达降低,线粒体完整性破坏,左心室收缩末期和舒张末期直径增大,收缩期缩短和细胞内  $Ca^{2+}$  减少,舒张期延长,细胞内  $Ca^{2+}$  衰减;而 ALDH 过表达小鼠, TRPV1 蛋白表达升高,上述现象逆转;给予 TRPV1 的拮抗剂后 ALDH 诱导的保护效应消失,说明 ALDH 可通过 TRPV1 介导的线粒体完整性抵抗阿霉素诱导的心

脏毒性<sup>[23]</sup>。

## 1.2 TRPV4

TRPV4 是 TRP 通道香草醇家族的第四个成员, 可被钙调素、低 pH、内源性大麻素等化学刺激和剪切力、热刺激等机械刺激激活<sup>[24]</sup>。TRPV4 主要的生理作用是调节血管的舒张功能<sup>[25]</sup>, 与心血管疾病的发生发展密切相关, 如肺动脉高压<sup>[26]</sup>、充血性心力衰竭<sup>[27]</sup>、心肌肥厚<sup>[28]</sup>、心纤维化<sup>[29]</sup>、心肌缺血再灌注损伤<sup>[30]</sup>、急性心肌梗死<sup>[31]</sup>等。近年来, 有研究报道 TRPV4 在各种细胞系的亚细胞器包括线粒体中有表达<sup>[32]</sup>。并且 TRPV4 点突变会导致线粒体形态异常, 导致疾病发生<sup>[33-34]</sup>。在分离的人冠状动脉 (human coronary arterioles, HCAs) 中, 4 $\alpha$ -PDD 激活 TRPV4, 导致细胞内 Ca<sup>2+</sup> 内流增加, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和超氧化物的大量生成, 血管强烈扩张, 血流量增加; TRPV4 拮抗剂和 TRPV4 特异性小干扰 RNA 可抑制 TRPV4 激活, 从而导致 Ca<sup>2+</sup> 内流减少, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和超氧化物的生成减少, 最终抑制血管扩张, 冠脉血流量减少<sup>[25]</sup>。

## 2 TRPM 通道的线粒体调控与心血管疾病

TRPM 是 TRP 通道亚家族的成员之一, 根据其 C-末端卷曲螺旋的同源序列将其分为 TRPM1/M3、M2/M8、M4/M5 和 M6/M7 4 个组<sup>[35]</sup>, 目前研究报道表明其中的 TRPM2、TRPM4 和 TRPM8 与线粒体功能障碍介导的心血管疾病密切相关。

### 2.1 TRPM2

TRPM2 是一种非选择性 Ca<sup>2+</sup> 通透性阳离子通道, 对氧化应激十分敏感<sup>[36]</sup>。TRPM2 可通过调节线粒体膜电位、ROS、ATP 的生成及线粒体自噬而影响疾病的发生发展<sup>[37]</sup>。TRPM2 通道参与了缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 诱导的抗心肌损伤过程。HIF-1 是一种含碱性螺旋-环-螺旋-PAS 结构域的转录因子, 由 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-1 $\beta$  亚单位组成<sup>[38]</sup>, 可调节参与能量和氧化还原稳态的 FoxO3a 和 SOD2、电子传递链中复合体 I 的 NDUFA4L2 和线粒体自噬 BNIP3 等的转录, 其中, SOD2、BNIP3 和生理复合物 I 活性之间的协同作用可以降低线粒体 ROS 水平<sup>[39]</sup>。在心肌缺血-再灌注、缺氧-复氧或多柔比星所诱导的氧化应激状态下, 心脏 TRPM2 通道被激活后, 引起 Ca<sup>2+</sup> 内流并激活钙调神经磷酸酶, 使活化 C 激酶 1 受体 (receptor for activated C kinase 1, RACK1) 去磷酸化, 从而阻止其与热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, Hsp90) 竞

争结合 HIF-1 $\alpha$  PAS 结构域, HIF-1 $\alpha$  降解被抑制, 进而导致 FoxO3a、SOD1、SOD2、NDUFA4L2 和 BNIP3 表达增加, ROS 生成减少, 线粒体膜电位升高, 心肌氧化应激损伤减轻<sup>[39-40]</sup>。

TRPM2 还可通过调控富含脯氨酸的酪氨酸激酶-2 (phosphorylates proline-rich tyrosine kinase-2, Pyk 2) 影响线粒体功能, 参与心肌缺血氧化应激损伤。Pyk 2 是一种细胞质酶<sup>[41]</sup>, 心肌缺血再灌注氧化损伤时, TRPM2 表达增强, Ca<sup>2+</sup> 内流增多, Pyk 2 磷酸化增强, 导致其从胞质转移到线粒体基质, 促进 MCU 磷酸化和低聚型 MCU 通道孔的形成, 从而促使线粒体摄取 Ca<sup>2+</sup> 并通过 Krebs 循环为线粒体电子传递链提供电子, 维持低水平的 ATP 生成, 为细胞提供生存所需的能量; 磷酸化的 Pyk 2 还可通过激活其下游促存活信号通路, 如 Akt 和 ERK1/2, 从而保护心脏免受缺血氧化损伤<sup>[42]</sup>。

### 2.2 TRPM4

TRPM4 是 TRP 通道亚家族成员之一<sup>[43]</sup>, 其与心肌缺血再灌注损伤有关。缺血开始时, 心肌 ATP 生成逐渐减少, 钙离子泵功能障碍, 导致细胞内 Ca<sup>2+</sup> 积累; 而 Ca<sup>2+</sup> 增加会进一步消耗 ATP, 从而导致 ATP 不断减少、Ca<sup>2+</sup> 不断增加, 最终激活心肌细胞中的 TRPM4<sup>[44]</sup>。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 模拟大鼠心肌细胞的缺血再灌注损伤的实验中发现, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理后的心肌细胞, TRPM4 表达升高, 同时细胞内 Ca<sup>2+</sup> 水平升高, ROS 生成增加, 线粒体膜电位和 ATP 水平降低; TRPM4 敲除后, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的心肌细胞内 Ca<sup>2+</sup> 内流减少、ROS 生成减少, 线粒体膜电位升高和 ATP 含量增加, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 介导的心肌细胞损伤减轻<sup>[45]</sup>。

### 2.3 TRPM8

TRPM8 主要在感觉神经中分布<sup>[46]</sup>, 可被低温 (<28 °C) 或薄荷醇激活, 但也有研究表明其在脉管系统中大量表达<sup>[47]</sup>。TRPM8 参与了 RhoA/Rho 介导的血管平滑肌功能损伤机制。RhoA 介导的 Rho 激酶是血管平滑肌细胞功能的主要调节因子<sup>[48]</sup>; 可被活性氧激活, 导致肌球蛋白磷酸酶靶亚基 1 (myosin phosphatase target protein-1, MYPT-1) 和肌球蛋白轻链 20 (myosin light chain 20, MLC20) 磷酸化增强, 血管收缩加强<sup>[49]</sup>。内质网中的 TRPM8 被薄荷醇激活后会促进内质网释放 Ca<sup>2+</sup> 进入线粒体内, 导致线粒体 Ca<sup>2+</sup> 增加; 而这种线粒体 Ca<sup>2+</sup> 浓度的瞬变增强了三羧酸循环中丙酮酸脱氢酶的活性以及线粒体氧化磷酸化的能力, 从而使 ROS 生成减

少,进而抑制 RhoA/Rho 信号通路激活,最终导致血管平滑肌收缩减弱<sup>[46]</sup>。

### 3 TRPC 通道的线粒体调控与心血管系统疾病

TRPC 通道在神经系统和心血管系统中广泛分布,比如心脏、脑、视网膜内皮等。随着研究的深入,发现 TRPC3 在线粒体中也有定位<sup>[50]</sup>。线粒体 TRPC3 激活后, Ca<sup>2+</sup> 内流增加, ROS 生成增多。利用特异性抑制剂 Pyr 3 将 TRPC3 抑制后发现,血管

线粒体 Ca<sup>2+</sup> 内流和 ROS 生成减少,进而导致 AngII 诱导的丙酮酸脱氢酶活性降低,复合体 I 氧化磷酸化能力增强,ATP 合成增多,血管收缩减弱,从而缓解高血压<sup>[51]</sup>。

TRPC3 参与了高盐诱导的心肌肥厚。高盐饮食的小鼠心肌细胞线粒体 TRPC3 表达升高,线粒体摄取的钙增加,ROS 生成增多,心房钠尿肽、脑钠尿肽和  $\beta$ -MHC 的蛋白表达升高,ATP 生成减少和线粒体复合物 I 和 II 酶活性降低;而抑制 TRPC3 后,

表 1 在心血管系统中 TRP 通道介导线粒体功能调控的总结

Table 1 Summary of TRP channel mediated mitochondrial function regulation in cardiovascular system

瞬时电位离子通道 TRP channels	表达 Express	机制 Mechanism	损伤 Damage	作用 Function
瞬时受体电位香草酸亚型 1 (Transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)	升高 <sup>[12]</sup> Up	通过磷酸腺苷活化蛋白激酶/丝裂融合蛋白 2 促进线粒体相关内质网膜形成 By AMP-dependent/activated protein kinase/mitofusin-2 (AMPK/MFN2) to promote the synthesis of mitochondria-associated membranes (MAM)	压力负荷过载诱导的心肌肥厚 Cardiac hypertrophy induced by pressure overload	保护 Protection
	升高 <sup>[7]</sup> Up	通过去乙酰化蛋白酶 3/泛醌氧化还原酶亚基 A9 促进能量生成 By deacetylase3/NDUFA9 to promote the generate of ATP	高盐诱导的心肌肥厚 High salt-induced myocardial hypertrophy	保护 Protection
	升高 <sup>[21]</sup> Up	膜电降低 Reduce of membrane potential	心肌缺血再灌注损伤 Myocardial ischemia-reperfusion loss	伤害 Damage
	降低 <sup>[23]</sup> Down	破坏线粒体完整性 Disruption of the mitochondrial integrity	阿霉素诱导的心脏毒性 Adriamycin-induced cardiotoxicity	伤害 Damage
瞬时受体电位香草素受 4 型通道蛋白 (Transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4)	升高 <sup>[25]</sup> Up	促进活性氧生成 Promote the generate of ROS	冠脉血流减少 Decreased coronary blood flow	伤害 Damage
	升高 <sup>[39,40]</sup> Up	抑制活性氧生成 Inhibit the generate of ROS	氧化应激损伤 Oxidative stress loss	伤害 Damage
瞬时受体电位离子通道蛋白 2 (Transient receptor potential melastatin 2, TRPM2)	升高 <sup>[42]</sup> Up	维持低水平能量生成 Maintain a low level of ATP production	心肌缺血再灌注损伤 Myocardial ischemia-reperfusion loss	保护 Protection
	升高 <sup>[45]</sup> Up	活性氧大量生成、膜电位降低、能量生成减少 Production of ROS, decreased membrane potential and ATP	心肌缺血再灌注损伤 Myocardial ischemia-reperfusion loss	伤害 Damage
瞬时受体电位离子通道蛋白 4 (Transient receptor potential melastatin 4, TRPM4)	升高 <sup>[46]</sup> Up	钙离子内流增加、活性氧生成减少 Increases of Ca <sup>2+</sup> inflow, the decreased of ROS	血管平滑肌收缩功能 Contraction function of vascular smooth muscle	伤害 Damage
冷及薄荷醇感受器 (Transient receptor potential melastatin 8, TRPM8)	升高 <sup>[51]</sup> Up	活性氧生成减少 Decreased of ROS	高血压 Hypertension	伤害 Damage
瞬时受体电势通道 3 (Transient receptor potential canonical 3, TRPC3)	升高 <sup>[52]</sup> Up	线粒体钙摄取的增加和活性氧增生增多 Increased uptake of calcium ions by mitochondria and ROS	高盐诱导的心肌肥厚 High salt-induced myocardial hypertrophy	伤害 Damage



高盐诱导的 ROS 生成减少, ATP 生成增多, 心肌细胞线粒体中的酶活性升高, 心肌肥大减轻<sup>[52]</sup>。这些研究结果表明抑制 TRPC3 可通过改善心肌线粒体功能障碍来拮抗高盐饮食介导的心肌肥大。

#### 4 结语

综上所述, TRP 通道亚家族中 TRPM2、TRPM4、TRPM8、TRPV1、TRPV4 和 TRPC3 与线粒体功能障碍诱导的心血管疾病密切相关, 这些 TRP 通道有望成为治疗线粒体功能障碍介导的心血管疾病的干预靶点(表 1)。除了上述 TRP 通道外, 其它 TRP 通道亚家族成员与线粒体功能调节及其与心血管疾病的關係值得进一步深入研究。

#### 参考文献:

[ 1 ] COSENS D J, MANNING A. Abnormal electroretinogram from a *Drosophila* mutant [J]. *Nature*, 1969, 224(5216): 285-287.

[ 2 ] MONTELL C, RUBIN G M. Molecular characterization of the drosophila trp locus: a putative integral membrane protein required for phototransduction [J]. *Neuron*, 1989, 2(4): 1313-1323.

[ 3 ] BAMPS D, VRIENS J, DE HOON J, et al. TRP channel cooperation for nociception: therapeutic opportunities [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61: 655-677.

[ 4 ] NIKOLAEV Y A, COX C D, RIDONE P, et al. Mammalian TRP ion channels are insensitive to membrane stretch [J]. *J Cell Sci*, 2019, 132(23): jcs238360.

[ 5 ] SZABADOS T, GÖMÖRI K, PÁLVÖLGYI L, et al. Capsaicin-sensitive sensory nerves and the TRPV1 ion channel in cardiac physiology and pathologies [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4472.

[ 6 ] GORBUNOV A S, MASLOV L N, JAGGI A S, et al. Physiological and pathological role of TRPV1, TRPV2 and TRPV4 channels in heart [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2019, 15(4): 244-251.

[ 7 ] LANG H, LI Q, YU H, et al. Activation of TRPV1 attenuates high salt-induced cardiac hypertrophy through improvement of mitochondrial function [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(23): 5548-5558.

[ 8 ] HURT C M, LU Y, STARY C M, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 regulates mitochondrial membrane potential and myocardial reperfusion injury [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(9): e003774.

[ 9 ] SUN X, ALFORD J, QIU H. Structural and functional remodeling of mitochondria in cardiac diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4167.

[ 10 ] ZHANG Y, YAO J, ZHANG M, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs): possible therapeutic targets in heart failure [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1083935.

[ 11 ] YANG Y, LUAN Y. Editorial: recent advances in mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs) in heart-related diseases [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1168152.

[ 12 ] WANG Y, LI X, XU X, et al. Transient receptor potential vanilloid type 1 protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy by promoting mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 80(3): 430-441.

[ 13 ] DE GEEST B, MISHRA M. Role of oxidative stress in heart failure: insights from gene transfer studies [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11): 1645.

[ 14 ] BERTERO E, MAACK C. Metabolic remodelling in heart failure [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(8): 457-470.

[ 15 ] CHISTIakov D A, SHKURAT T P, MELNICHENKO A A, et al. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review [J]. *Ann Med*, 2018, 50(2): 121-127.

[ 16 ] ZHOU B, TIAN R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure [J]. *J Clin Investig*, 2018, 128: 3716-3726.

[ 17 ] STROUD D A, FORMOSA L E, WIJEYERATNE X W, et al. Gene knockout using transcription activator-like effector nucleases (TALENs) reveals that human NDUFA9 protein is essential for stabilizing the junction between membrane and matrix arms of complex I [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(3): 1685-1690.

[ 18 ] BUGGER H, PFEIL K. Mitochondrial ROS in myocardial ischemia reperfusion and remodeling [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(7): 165768.

[ 19 ] CADENAS S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117: 76-89.

[ 20 ] PEI Z, ZHUANG Z, SANG H, et al.  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated aldehyde crotonaldehyde triggers cardiomyocyte contractile dysfunction: role of TRPV1 and mitochondrial function [J]. *Pharmacol Res*, 2014, 82: 40-50.

[ 21 ] SUN Z, HAN J, ZHAO W, et al. TRPV1 activation exacerbates hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis in H9C2 cells via calcium overload and mitochondrial dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(10): 18362-18380.

[ 22 ] MUNUKUTLA S, PAN G, PALANIYANDI S S. Aldehyde dehydrogenase (ALDH) 2 in diabetic heart diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1193: 155-174.

[ 23 ] GE W, YUAN M, CEYLAN A F, et al. Mitochondrial aldehyde dehydrogenase protects against doxorubicin cardiotoxicity through a transient receptor potential channel vanilloid 1-mediated mechanism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(4): 622-634.

[ 24 ] RANDHAWA P K, JAGGI A S. TRPV4 channels: physiological and pathological role in cardiovascular system [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(6): 54.

[ 25 ] BUBOLZ A H, MENDOZA S A, ZHENG X, et al. Activation of endothelial TRPV4 channels mediates flow-induced dilation in human coronary arterioles: role of  $Ca^{2+}$  entry and mitochondrial

- ROS signaling [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302 (3): H634-H642.
- [26] YANG X R, LIN A H, HUGHES J M, et al. Upregulation of osmo-mechanosensitive TRPV4 channel facilitates chronic hypoxia-induced myogenic tone and pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302 (6): L555-L568.
- [27] THORNELOE K S, CHEUNG M, BAO W, et al. An orally active TRPV4 channel blocker prevents and resolves pulmonary edema induced by heart failure [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4 (159): 148-159.
- [28] ZOU Y, ZHANG M, WU Q, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid 4 is involved in pressure overload-induced cardiac hypertrophy [J]. *Elife*, 2022, 11: e74519.
- [29] JIA X, XIAO C, SHENG D, et al. TRPV4 mediates cardiac fibrosis via the TGF- $\beta$ 1/Smad3 signaling pathway in diabetic rats [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(5): 492-499.
- [30] WU Y, LU K, LU Y, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) in neutrophils enhances myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *J Leukoc Biol*, 2023, 114 (3): 266-279.
- [31] WEI B Y, HOU J N, YAN C P, et al. Shexiang Baoxin Pill treats acute myocardial infarction by promoting angiogenesis via GDF15-TRPV4 signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115186.
- [32] KANTA ACHARYA T, KUMAR A, KUMAR MAJHI R, et al. TRPV4 acts as a mitochondrial Ca<sup>2+</sup>-importer and regulates mitochondrial temperature and metabolism [J]. *Mitochondrion*, 2022, 67: 38-58.
- [33] ACHARYA T K, PAL S, GHOSH A, et al. TRPV4 regulates osteoblast differentiation and mitochondrial function that are relevant for channelopathy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1066788.
- [34] YAN Z, HE Z, JIANG H, et al. TRPV4-mediated mitochondrial dysfunction induces pyroptosis and cartilage degradation in osteoarthritis via the Drp1-HK2 axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110651.
- [35] JIMENEZ I, PRADO Y, MARCHANT F, et al. TRPM channels in human diseases [J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2604.
- [36] MALKO P, JIANG L H. TRPM2 channel-mediated cell death; an important mechanism linking oxidative stress-inducing pathological factors to associated pathological conditions [J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101755.
- [37] ZHANG X M, SONG Y, ZHU X Y, et al. MITOCHONDRIA: the dual function of the transient receptor potential melastatin 2 channels from cytomembrane to mitochondria [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2023, 157: 106374.
- [38] KATANASAKA Y. Development of targeted pharmacotherapy for cardiovascular disease [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2017, 137(11): 1349-1353.
- [39] HOFFMAN N E, MILLER B A, WANG J, et al. Ca<sup>2+</sup> entry via Trpm2 is essential for cardiac myocyte bioenergetics maintenance [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308 (6): H637-H650.
- [40] MILLER B A, HOFFMAN N E, MERALI S, et al. TRPM2 channels protect against cardiac ischemia-reperfusion injury: role of mitochondria [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (11): 7615-7629.
- [41] JIN O U, JHUN B S, XU S, et al. Adrenergic signaling regulates mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uptake through Pyk2-dependent tyrosine phosphorylation of the mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uniporter [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(6): 863-879.
- [42] MILLER B A, WANG J, SONG J, et al. Trpm2 enhances physiological bioenergetics and protects against pathological oxidative cardiac injury: Role of Pyk2 phosphorylation [J]. *Cell Physiol*, 2019, 234(9): 15048-15060.
- [43] DIENES C, KOVÁCS Z M, HÉZSO T, et al. Pharmacological modulation and (patho)physiological roles of TRPM4 channel-part 2: TRPM4 in health and disease [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 15(1): 40.
- [44] WANG C, NARUSE K, TAKAHASHI K. Role of the TRPM4 channel in cardiovascular physiology and pathophysiology [J]. *Cells*, 2018, 7(6): 62.
- [45] WANG C, CHEN J, WANG M, et al. Role of the TRPM4 channel in mitochondrial function, calcium release, and ROS generation in oxidative stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 575: 96-98.
- [46] XIONG S, WANG B, LIN S, et al. Activation of transient receptor potential melastatin subtype 8 attenuates cold-induced hypertension through ameliorating vascular mitochondrial dysfunction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8): e005495.
- [47] ROSSATO M, GRANZOTTO M, MACCHI V, et al. Human white adipocytes express the cold receptor TRPM8 which activation induces UCP<sub>1</sub> expression, mitochondrial activation and heat production [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 383 (1/2): 137-146.
- [48] NUNES K P, WEBB R C. New insights into RhoA/Rho-kinase signaling: a key regulator of vascular contraction [J]. *Small GTPases*, 2021, 12(5/6): 458-469.
- [49] MACKAY C E, SHAIFTA Y, SNETKOV V V, et al. ROS-dependent activation of RhoA/Rho-kinase in pulmonary artery: role of Src-family kinases and ARHGEF<sub>1</sub> [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 110: 316-331.
- [50] Feng S, Li H, Tai Y, et al. Canonical transient receptor potential 3 channels regulate mitochondrial calcium uptake [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(27): 11011-11016.
- [51] WANG B, XIONG S, LIN S, et al. Enhanced mitochondrial transient receptor potential channel, canonical type 3-mediated calcium handling in the vasculature from hypertensive rats [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7): e005812.
- [52] MA T, LIN S, WANG B, et al. TRPC3 deficiency attenuates high salt-induced cardiac hypertrophy by alleviating cardiac mitochondrial dysfunction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(4): 674-681.