

尼氟灭酸抑制跨膜蛋白16A参与高肺血流量诱导的肺动脉高压的机制研究

陈若霞, 潘宣任, 苏丹艳, 庞玉生

(广西医科大学第一附属医院儿科, 南宁 530021)

摘要 目的: 探讨钙激活的氯离子通道(CaCCs)抑制剂尼氟灭酸(NFA)和跨膜蛋白16A(TMEM16A)在高肺血流量诱导的肺动脉高压(PAH)中的作用及机制。方法: 将40只SD大鼠随机分为normal组、sham组、model组及model+NFA组, sham组使用血管夹夹闭腹主动脉15 min, model组采用腹主动脉一下腔静脉造瘘术建立左向右分流型PAH模型, model+NFA组在造瘘术后予NFA进行每日灌胃; 饲养12周后, 检测大鼠平均肺动脉压、肺动脉血管张力, 并采用实时荧光定量PCR和蛋白质免疫印迹法(western blotting)检测各组肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)TMEM16A的表达。结果: model组和model+NFA组大鼠肺动脉环收缩率及TMEM16A mRNA和蛋白表达水平显著高于normal组($P<0.05$)。与model组比较, model+NFA组大鼠TMEM16A mRNA和蛋白表达水平降低, 肺动脉环收缩率下降($P<0.05$)。结论: 高肺血流量诱导的PAH与TMEM16A高表达有关, NFA可以降低肺动脉血管张力, 抑制TMEM16A的过表达。

关键词 肺动脉高压; 钙激活的氯离子通道; 肺动脉血管张力; 跨膜蛋白16A; 尼氟灭酸

中图分类号: R544.1 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)06-0819-07

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.06.005

Study on mechanism of niflumic acid inhibiting the involvement of transmembrane protein 16A in pulmonary artery hypertension induced by high pulmonary blood flow

CHEN Ruoxia, PAN Xuanren, SU Danyan, PANG Yusheng. (Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract Objective: To explore the role and potential mechanism of niflumic acid (NFA), a calcium-activated chloride channel (CaCCs) inhibitor, and transmembrane protein 16A (TMEM16A) in the pulmonary artery hypertension (PAH) induced by high pulmonary blood flow. **Methods:** Forty SD rats were randomly divided into normal group, sham group, model group and model+NFA group. The sham group was used vascular clamp to clamp the abdominal aorta for 15 minutes, the model group was used abdominal aorta-inferior vena cava fistulation to establish a left-to-right shunt PAH model, and the model+NFA group was given NFA by gavage daily after fistulation. After feeding for 12 weeks, the mean pulmonary artery pressure and pulmonary artery tension of rats were measured, and the expression of TMEM16A in pulmonary artery smooth muscle cells (PASMCs) of each group was detected by reverse transcription-quantitative PCR (RT-qPCR) and western blotting. **Results:** The contraction rate of pulmonary artery ring, TMEM16A mRNA and protein expression levels in the model group and model+NFA group were significantly higher than those in the normal group ($P<0.05$). Compared with the model group, the TMEM16A mRNA and protein expression level in the model+NFA group was down-regulated and the contraction rate of pulmonary artery ring was decreased ($P<0.05$). **Conclusion:** PAH induced by high pulmonary blood flow is related to the high expression of TMEM16A. NFA can reduce pulmonary artery tension and inhibit the overexpression of TMEM16A.

Keywords pulmonary artery hypertension; calcium-activated chloride channels; pulmonary artery tension; transmembrane protein 16A; niflumic acid

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.82260062)

[通信作者] 苏丹艳, E-mail: sudanyeah@163.com; 庞玉生, E-mail: pangyush@163.com

[收稿日期] 2024-04-30

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是小儿最常见的心血管疾病,尤其是左向右分流型CHD,是引起小儿肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)的主要病因。持续的左向右分流使肺动脉压进行性和持续性升高,导致潜在疾病的预后恶化。继发于先心病的肺高压是一个高度复杂的过程,涉及肺动脉(pulmonary artery, PA)组织中内皮细胞(endothelial cell, EC)、肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASMCs)、外膜成纤维细胞等之间的生化、功能和结构变化及其相互作用^[1]。近几十年来PAH患者的生存率有了显著提高,但预后并不十分理想,因而,高肺血流量诱导PAH的发病机制仍需进一步探索。钙激活的氯离子通道(Ca^{2+} -activated Cl^- channels, CaCCs)参与机体内多种生理过程^[2],经典CaCCs抑制剂可降低平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)自发收缩的幅度和频率^[3]。缺氧条件下CaCCs的阻滞剂尼氟灭酸(niflumic acid, NFA)对PA的收缩、增殖具有抑制作用^[4]。但经典的 Cl^- 通道阻滞剂(如NFA、氟芬那酸)在肺血管床上的作用方式尚未明确^[5-6]。跨膜蛋白16A(transmembrane protein 16A, TMEM16A),作为跨膜蛋白16家族中的一员,是一种同源二聚体,其亚基包含胞质 N^- 和 C^- 末端结构域,由10个跨膜 α 螺旋组成的跨膜单元和一个细胞外成分。TMEM16A门控涉及多种因素之间的相互作用^[7]。既往研究表明, TMEM16A在包括人类在内的多种物种的血管中表达^[8-9],其离子通道参与调控多种细胞和离子稳态的发生,是CaCCs的分子基础。本研究旨在探索NFA与TMEM16A在高肺血流量诱导的PAH中的作用机制,为PAH的治疗提供新靶点。

1 材料与方 法

1.1 动物模型的分组与建立

将SPF级雄性SD大鼠40只(体重170~230 g)随机分为4组,并按以下方案进行处理:(1)正常组(normal组, $n=10$):无需特殊处理;(2)假手术组(sham组, $n=10$):打开大鼠腹腔后,血管夹夹闭下腔静脉约15 min;(3)模型组(model组, $n=10$ 只):在腹主动脉及下腔静脉之间行造瘘手术,创造一瘘口,可观察到由下腔静脉左向右分流至腹主动脉的血流;(4)模型+NFA组(model+NFA组, $n=10$ 只):大鼠行model组大鼠的造瘘手术后,每天灌胃NFA 0.4 mg/kg·d(美国Sigma公司)。术后各组大鼠均在温暖、昼夜平衡、无特定病原体的环境下饲养

12周。所有SD大鼠均从广西医科大学实验动物中心统一购入,实验过程经广西医科大学动物伦理委员会批准(No.202404030)。

1.2 大鼠心脏相关数值的测量

通过数据采集系统(Biopac Systems, Inc. Goleta, CA, USA)测量各组大鼠的右心室压力。与该系统相连的换能器导管经右颈静脉插入右心室,用于测定肺动脉收缩压和平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)的基线测量值,采集并记录各组大鼠的右心室平均压力和肺动脉收缩压。

1.3 血管环的制备及等距张力检测

取出心肺组织后立即在4℃预冷的生理盐溶液(PSS)中分离心肺,取左肺下叶置于4℃预冷的Krebs液中,仔细剔除PA周围的静脉、气管、脂肪等结缔组织,分离出2~3级的PA。分离出的PA使用注射器将连续的气泡流穿过血管管腔来去除内皮,用小钨丝摩擦管腔去除较小阻力血管的内皮。

制备好的血管环(2 mm)放入乙酰胆碱中检测其舒张反应后,将其悬挂于连接好DMT620M四腔离体微血管环张力测定仪(DMT620, Aarhus, Denmark)的张力测定槽中,在37℃ 95% O_2 和5% CO_2 且pH为7.4的浴槽中检测并记录血管环对苯肾上腺素(美国Sigma公司)收缩反应情况。

1.4 等距张力记录

研究NFA对大鼠PA各节段的功能作用。将所有长度为2 mm的节段转移到Krebs溶液中,然后使用40 μm 钢丝在DMT620M四腔离体微血管环张力测定仪中安装在单独的5 mL组织浴中进行张力记录,而大鼠PA节段则设置为2 mN的初始张力。组织浴在37℃下充满血管分离用PSS并持续向95% O_2 +5% CO_2 充气,以保持pH值为7.4。

在平衡60 min后,周期性更换PSS并重置张力,将所有血管环暴露于含 K^+ 生理盐溶液(KPSS, 37℃,连续充气95% O_2 +5% CO_2)+ 10^{-2} mol/L苯肾上腺素中5 min,以检查其功能完整性,然后用PSS冲洗4~5次,直到血管张力恢复基线。再次进行血管刺激实验。洗脱期后,得到了对苯肾上腺素(5 μL ,浓度范围为 10^{-6} ~ 10^{-3} mol/L)的累积浓度响应曲线。每条曲线是在不同的环组中得到的。KPSS的组成为:NaCl 130 mmol/L、KCl 60 mmol/L、 KH_2PO_4 1.18 mmol/L、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1.17 mmol/L、 NaHCO_3 14.9 mmol/L、 CaCl_2 1.6 mmol/L、葡萄糖 5.5 mmol/L、乙二胺四乙酸(EDTA) 0.026 mmol/L。肺动脉环收缩率(PARCP)公式:PARCP=(药物所致血管收缩张力/基底血管张力) $\times 100\%$ 。

1.5 大鼠PASCs的分离与培养

PASCs从各组大鼠肺动脉中膜组织中提取,1 mm×1 mm的组织块培养于DMEM培养基中(15% FBS,1% 双抗),均置于5% CO₂、37℃的细胞培养箱中,待原代细胞从组织块中爬出后,进行消化传代培养,取处于对数期生长状态良好的细胞进行实验。

1.6 实时荧光定量(PT-qPCR)检测TMEM16A基因的表达情况

通过Primer premier 5软件设计大鼠TMEM16A对应的PCR引物(NM_001107564),并由生工生物工程(上海)技术服务有限公司合成。引物序列如下:TMEM16A:上游:5'-GGACCGATTCCCAGCCTATT-3'和下游:5'-GGATGTTGGACCGCACAGAT-3';GAPDH:上游:5'-CACCAGCATCACCCATTT-3'和下游:5'-CCATCAAGGACCCCTTCA-3'。

RNA-Quick Purification Kit试剂盒(上海ES Science)快速提取细胞RNA,赛默飞微量分光光度计测定其浓度以及A260、A280值,提取好的RNA以1.7<A260/A280<2.2为达到质检合格标准。HiScript III RT SuperMix for Qpcr(+gDNA wiper,南京Vazyme Biotech)逆转录试剂盒说明书进行mRNA逆转录。使用ChamQTM Universal SYBR qPCR Master Mix(南京Vazyme Biotech)试剂配制RT-PCR反应液。所有反应均在ABI7500快速实时PCR系统上扩增。样品50℃扩增,95℃10 min,95℃15 s,60℃60 s,循环40次。然后使用实验样本的阈值周期(Ct)值来计算相对于标准曲线的特定靶基因的数量。所有样品归一化为从相同样品中扩增的GADPH,以控制样品质量的变化。

1.7 蛋白质免疫印迹(western blotting)法检测TMEM16A蛋白的表达情况

取密度达到90%的PASCs。在细胞培养瓶中加入细胞裂解缓冲液(组成:20 mmol Tris-base,137 mmol NaCl,10%甘油,1% Triton-X-100,2 mmol EDTA和1 μL/mL蛋白酶抑制剂)4℃静置30 min,使细胞彻底悬浮与裂解,置于4℃预冷离心机12 000 r/min离心15 min。使用BCA蛋白浓度测定试剂盒(增强型)对提取的总蛋白进行浓度测定。取20 μg蛋白样品上样,8%~10%十二烷基硫酸钠一聚丙烯酰胺凝胶电泳凝胶(SDS-PAGE)进行电泳,电转至0.45 μm孔的聚偏二氟乙烯膜(Millipore, PVDF)上,5%脱脂奶粉封闭1 h。PVDF膜置于一抗(一抗原液:5%脱脂奶粉=1:50)4℃摇床中孵育10~12 h,二抗(二抗原液:5%脱脂奶粉=1:10 000)在室温摇床中孵育1 h。使用凝胶记录系统(FluorChem)成像,Image J App分析蛋白质条带。目的蛋白相对表达量为每组目的蛋白灰度值与相应内参灰度值的比值。

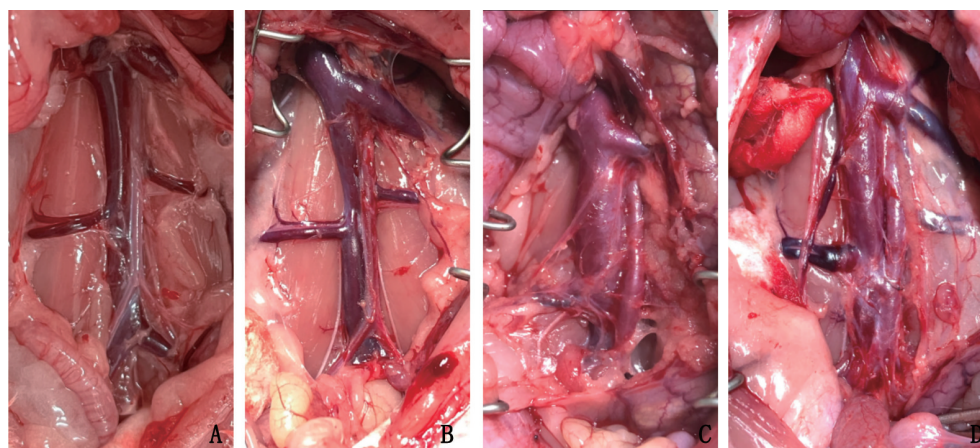
1.8 统计学方法

所有收集的数据采用SPSS 25.0统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异比较采用完全随机单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验动物造模情况

造瘻术后12周,normal组和sham组大鼠下腔静脉无明显增粗,model组及model+NFA组下腔静脉增粗,下腔静脉出现鲜红色血流,见图1。

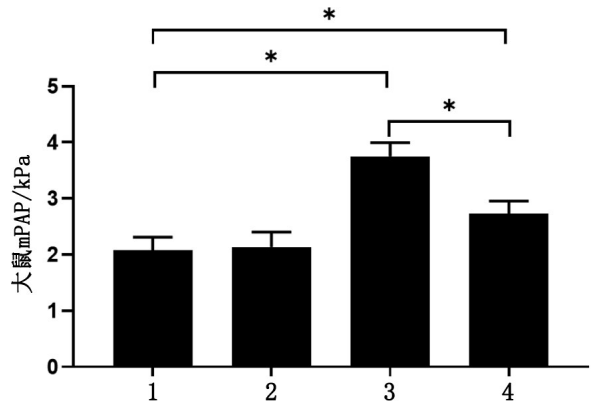


A:normal组;B:sham组;C:model组;D:model+NFA组。

图1 术后12周各组大鼠下腔静脉情况

2.2 各组大鼠 mPAP 的检测

与 normal 组大鼠比较, model 组和 model+NFA 组大鼠中 mPAP 升高 ($P < 0.05$), 而与 model 组对比, model+NFA 组 mPAP 降低 ($P < 0.05$)。见图 2。

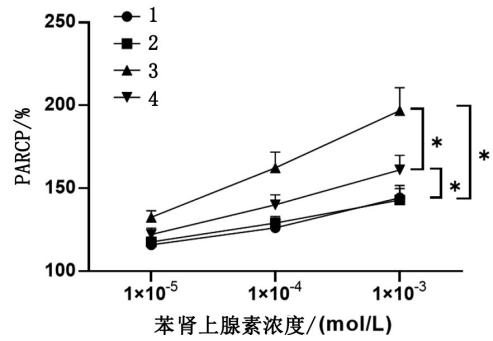


1: normal 组; 2: sham 组; 3: model 组; 4: model+NFA 组; 组间比较, $P < 0.05$ 。

图2 各组大鼠经不同处理后的 mPAP 对比

2.3 肺动脉环张力的评估

在同一浓度苯肾上腺素刺激下, model 组大鼠 PARCP 显著高于 normal 组和 model+NFA 组 ($P < 0.05$), 而与 normal 组相比, model+NFA 组 PARCP 升高 ($P < 0.05$)。曲线显示, PARCP 随着苯肾上腺素浓度的增加而升高。见图 3、图 4。



1: normal 组; 2: sham 组; 3: model 组; 4: model+NFA 组; 组间比较, $P < 0.05$ 。

图3 各组大鼠在不同浓度梯度苯肾上腺素作用下的 PARCP 率比较

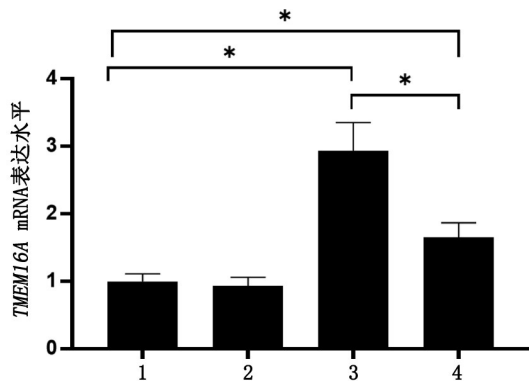


A: normal 组; B: sham 组; C: model 组; D: model+NFA 组。

图4 各组大鼠在不同浓度梯度的苯肾上腺素刺激下肺动脉血管环张力变化曲线

2.4 各组大鼠PASCs中TMEM16A mRNA表达

与normal组大鼠比较,model组和model+NFA组大鼠PASCs中TMEM16A mRNA表达水平均升高($P<0.05$),而与model组对比,model+NFA组TMEM16A mRNA表达水平下调($P<0.05$)。见图5。

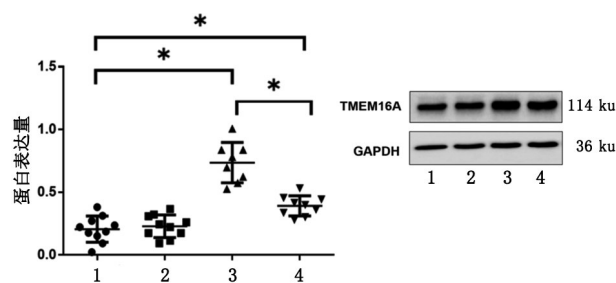


1: normal组; 2: sham组; 3: model组; 4: model+NFA组; 组间比较,* $P<0.05$ 。

图5 各组大鼠PASCs中TMEM16A mRNA的表达情况

2.5 Western blotting分析估计TMEM16A蛋白量

与normal组大鼠比较,model组和model+NFA组大鼠PASCs中TMEM16A蛋白表达水平均升高($P<0.05$),而与model组对比,model+NFA组TMEM16A蛋白表达水平降低($P<0.05$)。



1: normal组; 2: sham组; 3: model组; 4: model+NFA组; 组间比较,* $P<0.05$ 。

图6 各组大鼠PASCs中TMEM16A的蛋白表达情况

3 讨论

PAH是PA持续收缩和血管重构共同作用的结果,PASCs表型转换、迁移和增殖的发生导致了非肌源性血管的肌肉化和血管管腔狭窄,从而进一步限制血液循环,急慢性缺氧改变导致PA发生持续性异常收缩,促进了PAH的发展。目前,EC及PASCs

的功能调节是PAH的治疗主要靶点^[10]。

胞质Ca²⁺稳态是PASCs收缩和增殖状态改变的关键决定因素,影响PA张力、血管重塑^[11-13]及血管收缩^[12]。在PAH中,CaCCs参与调控PAECs功能紊乱和PASCs的表型转换、增殖^[9]、迁移等的发生。NFA是一种单羧酸衍生物,其具有解热、止痛、解热等作用,在临床应用中常被用作非甾体类抗炎药,在许多基础研究中,NFA被作为一种CaCCs抑制剂。在豚鼠耳蜗螺旋VSMCs中,NFA诱导Ca²⁺存储区释放细胞内钙引起浓度依赖性和可逆的超极化,通过激活Ca²⁺引起耳蜗螺旋动脉SMC中的外向电流^[14]。NFA阻断CaCCs从而影响缺氧诱导的PAH大鼠PA血管收缩^[3]和PASCs的病理增殖,使细胞膜去极化作用减弱。Ca²⁺升高使PASCs收缩蛋白活性受到抑制,出现血管舒张。同时,Ca²⁺作为第二信使在PASCs增殖中的作用被NFA抑制。但作为典型的CaCCs抑制剂,NFA在高肺血流诱导的PAH中的机制尚未明确。

TMEM16A被确定为CaCCs的分子基础^[8-9,15],参与调控多种基本的生理功能,包括神经元和心脏兴奋性、平滑肌收缩、上皮Cl⁻分泌等^[7,16],最重要的生理功能是介导和控制膜的阴离子渗透,以响应细胞内Ca²⁺的增加。TMEM16A的敲除参与了PAEC功能紊乱的发生^[17],在IPAH中TMEM16A参与了EC的增殖与凋亡^[17-18]。在缺氧诱导的PAH大鼠模型中,TMEM16A表达的上调导致Ca²⁺激活的Cl⁻电流增加^[19]。而在PASCs中,TMEM16A促进血管收缩^[8]和细胞增殖^[20],抑制了VSMCs中Ca²⁺激活的Cl⁻电流,影响细胞周期^[21],促进了PAH的发生。TMEM16A的干扰可以阻断细胞肿胀诱发的Cl⁻电流^[22],而TMEM16A抑制剂苯溴马隆(BBR)可逆转PA的血压升高及血管重塑^[23]。

本实验结果显示,在高肺血流PAH大鼠的PASCs中,TMEM16A的表达升高,肺动脉环张力的评估实验发现,model组PA血管环张力较normal组有显著升高,而model组大鼠长期灌胃服用常见的CaCCs抑制剂NFA后,mPAP和TMEM16A表达水平出现降低,PA异常收缩力减轻。提示高肺血流病理状态下,TMEM16A与血管环张力发生改变有关,而NFA的存在对血管张力异常改变可起到抑制作用,减轻了肺血管异常收缩力和PA压力。

有学者推测,上调 CaCCs/TMEM16A 通道可能在 PAH 中起双重作用,但其中机制尚不明确^[24]。在 IPAH-PASMCs 中, TMEM16A 与 PASMCs 膜电位的变化相关, TMEM16A 通道的激活会导致 CaCCs 通道激活增加^[8,25],因此导致 PASMCs 收缩^[23]。因此推断,在高肺血流等因素的刺激下, TMEM16A 的表达出现升高使 Ca²⁺内流增加, CaCCs 被肌浆网释放的细胞质 Ca²⁺激活。 PASMCs 的膜去极化引起膜电位升高,表明电压依赖性 Ca²⁺通道激活,细胞外 Ca²⁺流入进一步增加, PASMCs 在短期内兴奋收缩增加。而 NFA 在减少 Cl⁻电流的情况下,同时可能会激活细胞内储存的 Ca²⁺释放,使 TMEM16A 通道 Ca²⁺内流减少,导致血管收缩减弱。也有研究指出,作为传统的 CaCCs 阻滞剂, NFA 降低了 CaCCs 电流密度,引起 PASMCs 的离子稳态失衡、肺血管异常收缩,导致 PAH 的发生^[5]。

综上所述, NFA 除了能够直接抑制 CaCCs 通道活性外,也可以通过抑制 PASMCs 上 TMEM16A 的表达来减弱 CaCCs 在高肺血流型 PAH 形成中的参与作用^[26]。本研究证实了高肺血流性 PAH 大鼠 PASMCs 中 TMEM16A 与 NFA 之间的联系,为 CaCCs 在 PAH 中的作用提供了新的思路。

参考文献:

- [1] HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER M M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Giornale italiano di cardiologia* (2006), 2023, 24(4 Suppl 1): e1-e116.
- [2] YANG Y D, CHO H, KOO J Y, et al. TMEM16A confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance[J]. *Nature*, 2008, 455(7217): 1210-1215.
- [3] YANG Z, ZHANG Z X, XU Y J, et al. Role of calcium-activated chloride channels in the regulation of pulmonary vascular tone in rats[J]. *Chinese journal of applied physiology*, 2006, 22(2): 215-218.
- [4] YANG Z, ZHANG Z X, XU Y J, et al. Relationship of intracellular free Ca²⁺ concentration and calcium-activated chloride channels of pulmonary artery smooth muscle cells in rats under hypoxic conditions[J]. *Journal of Huazhong university of science and technology [Med Sci]*, 2006, 26(2): 172-174, 191.
- [5] WANG K, MA J F, PANG Y S, et al. Niflumic acid attenuated pulmonary artery tone and vascular structural remodeling of pulmonary arterial hypertension induced by high pulmonary blood flow in vivo[J]. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 2015, 66(4): 383-391.
- [6] HÜBNER C A, SCHROEDER B C, EHMKE H. Regulation of vascular tone and arterial blood pressure: role of chloride transport in vascular smooth muscle[J]. *European journal of physiology*, 2015, 467(3): 605-614.
- [7] HAO A Q, GUO S, SHI S, et al. Emerging modulators of TMEM16A and their therapeutic potential[J]. *The journal of membrane biology*, 2021, 254(4): 353-365.
- [8] MANOURY B, TAMULEVICIUTE A, TAMMARO P. TMEM16A/anoctamin 1 protein mediates calcium-activated chloride currents in pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. *The journal of physiology*, 2010, 588 (Pt 13): 2305-2314.
- [9] JIMENEZ C, HAWN M B, AKIN E, et al. Translational potential of targeting anoctamin-1-encoded calcium-activated chloride channels in hypertension[J]. *Biochemical pharmacology*, 2022, 206: 115320.
- [10] AUTH R, KLINGER J R. Emerging pharmacotherapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension[J]. *Expert opinion on investigational drugs*, 2023, 32 (11): 1025-1042.
- [11] LARGE W A, WANG Q. Characteristics and physiological role of the Ca²⁺-activated Cl⁻ conductance in smooth muscle[J]. *American journal of physiology-cell physiology*, 1996, 271(2): C435-C454.
- [12] WANG K, PANG Y S, SU D Y, et al. Regulatory role of calcium activated chloride channel in pulmonary vascular structural remodeling in rats with pulmonary arterial hypertension induced by high pulmonary blood flow[J]. *Chinese journal of pediatrics*, 2016, 54(9): 692-697.
- [13] KLAUSEN T K, BERGDAHL A, HOUGAARD C, et al. Cell cycle-dependent activity of the volume- and Ca²⁺-activated anion currents in Ehrlich lettre ascites cells[J]. *Journal of cellular physiology*, 2007, 210(3): 831-842.
- [14] LI L, MA K T, ZHAO L, et al. Niflumic acid hyperpolarizes the smooth muscle cells by opening BK (Ca) channels through ryanodine-sensitive Ca²⁺ release in spiral modiolar artery[J]. *Acta physiologica sinica*, 2008, 60(6): 743-750.
- [15] PAOLO T, MANOURY B. TMEM16A is a calcium-activated chloride channel in pulmonary artery smooth muscle cells[J]. *Biophysical journal*, 2010, 98(3): 319a.

- [16] SHI S, PANG C L, GUO S, et al. Recent progress in structural studies on TMEM16A channel[J]. Computational and structural biotechnology journal, 2020, 18: 714-722.
- [17] SKOFIC MAURER D, ZABINI D, NAGARAJ C, et al. Endothelial dysfunction following enhanced TMEM16A activity in human pulmonary arteries[J]. Cells,2020,9(9): 1984.
- [18] ALLAWZI A M, VANG A, CLEMENTS R T, et al. Activation of anoctamin-1 limits pulmonary endothelial cell proliferation via p38-mitogen-activated protein kinase-dependent apoptosis[J]. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2018, 58(5): 658-667.
- [19] SUN H, XIA Y, PAUDEL O, et al. Chronic hypoxia-induced upregulation of Ca^{2+} -activated Cl^- channel in pulmonary arterial myocytes: a mechanism contributing to enhanced vasoreactivity[J]. The journal of physiology, 2012, 590(15): 3507-3521.
- [20] LIU D L, WANG K, SU D Y, et al. TMEM16A regulates pulmonary arterial smooth muscle cells proliferation via p38MAPK/ERK pathway in high pulmonary blood flow-induced pulmonary arterial hypertension[J]. Journal of vascular research, 2020, 58(1): 27-37.
- [21] SHANG L F, WANG K, LIU D L, et al. TMEM16A regulates the cell cycle of pulmonary artery smooth muscle cells in high-flow-induced pulmonary arterial hypertension rat model[J]. Experimental and therapeutic medicine, 2020, 19(5): 3275-3281.
- [22] WANG M, YANG H, ZHENG L Y, et al. Downregulation of TMEM16A calcium-activated chloride channel contributes to cerebrovascular remodeling during hypertension by promoting basilar smooth muscle cell proliferation[J]. Circulation, 2012, 125(5): 697-707.
- [23] PAPP R, NAGARAJ C, ZABINI D, et al. Targeting TMEM16A to reverse vasoconstriction and remodelling in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. The European respiratory journal, 2019, 53(6): 1800965.
- [24] FORREST A S, JOYCE T C, HUEBNER M L, et al. Increased TMEM16A-encoded calcium-activated chloride channel activity is associated with pulmonary hypertension[J]. American journal of physiology cell physiology, 2012, 303(12): C1229-C1243.
- [25] CUNNINGHAM F, LILLY J, LEBLANC N. The prostacyclin analog treprostinil inhibits Ano1-encoded Ca^{2+} -activated Cl^- channels and mouse pulmonary arterial tone through stimulation of cAMP-dependent signaling pathway[J]. Biophysical journal, 2016, 110(3): 116a-117a.
- [26] REMILLARD C V, LUPIEN M A, CRÉPEAU V, et al. Role of Ca^{2+} - and swelling-activated Cl^- channels in α_1 -adrenoceptor-mediated tone in pressurized rabbit mesenteric arterioles[J]. Cardiovascular research, 2000, 46(3): 557-568.

本文引用格式:

陈若霞,潘宣任,苏丹艳,等.尼氟灭酸抑制跨膜蛋白16A参与高肺血流量诱导的肺动脉高压的机制研究[J].广西医科大学学报,2024,41(6):819-825.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.06.005

CHEN R X, PAN X R, SU D Y, et al. Study on mechanism of niflumic acid inhibiting the involvement of transmembrane protein 16A in pulmonary artery hypertension induced by high pulmonary blood flow[J]. Journal of Guangxi medical university, 2024, 41(6): 819-825. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.06.005