

CaN/NFAT 抑制剂对自发性高血压大鼠 T 淋巴细胞 Kv1.3 钾通道的影响

林红¹, 乔瑞¹, 董建², 张源明²

1. 新疆维吾尔自治区中医药研究院心内科, 新疆 乌鲁木齐 830000;
2. 新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: **目的** 研究钙调神经磷酸酶(CaN)/活化T细胞核因子(NFAT)抑制剂环孢素A(CsA)和VIVIT对自发性高血压大鼠(SHR)的T淋巴细胞电压依赖性钾离子通道(Kv1.3)的抑制作用。**方法** 2017年1月至2018年12月,共设立5组,初始每组10只大鼠,进入实验后;外购的12周龄健康雄性Wistar-Kyoto(WKY)大鼠为WKY组($n=3$),外购同龄雄性SHR分为四组,不作处理的为SHR组($n=6$),给予安慰剂(PLA)生理盐水、CaN/NFAT抑制剂CsA和VIVIT的分别为PLA组($n=6$)、CsA组($n=5$)和VIVIT组($n=4$)。予以相应处理后,分离淋巴细胞,利用qRT-PCR技术和Western blot技术检测T淋巴细胞Kv1.3和TNF- α 、IL-6的表达情况。**结果** Kv1.3、IL-6、TNF- α 的mRNA相对表达量在SHR组(3.139 ± 0.305 、 3.015 ± 0.423 、 2.586 ± 0.284)较WKY组(1.002 ± 0.075 、 1.014 ± 0.195 、 1.003 ± 0.097)升高(P 均 <0.05);在CsA干预组(1.643 ± 0.125 、 1.515 ± 0.152 、 1.606 ± 0.064)和VIVIT干预组(1.780 ± 0.236 、 1.638 ± 0.168 、 1.676 ± 0.166)较PLA组(3.148 ± 0.250 、 2.809 ± 0.307 、 2.649 ± 0.299)显著下降(P 均 <0.05)。Kv1.3、IL-6、TNF- α 的蛋白相对表达量在SHR组(0.796 ± 0.153 、 0.907 ± 0.153 、 0.719 ± 0.033)较WKY组(0.391 ± 0.075 、 0.359 ± 0.066 、 0.351 ± 0.036)升高(P 均 <0.05);在CsA干预组(0.425 ± 0.078 、 0.464 ± 0.147 、 0.423 ± 0.092)和VIVIT干预组(0.573 ± 0.073 、 0.617 ± 0.067 、 0.504 ± 0.097)较PLA组(0.914 ± 0.171 、 0.921 ± 0.138 、 0.774 ± 0.070)显著下降(P 均 <0.05)。**结论** SHR T淋巴细胞上有很多被激活的Kv1.3钾离子通道;CsA、VIVIT两种CaN/NFAT抑制剂对Kv1.3钾离子通道具有抑制作用。

关键词: 高血压; 大鼠; T淋巴细胞; 电压依赖性钾离子通道; 钙调神经磷酸酶/活化T细胞核因子抑制剂

中图分类号: R33 R544.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)04-0477-05

Effect of CaN/NFAT inhibitor on Kv1.3 potassium channel of T lymphocytes in spontaneously hypertensive rats

LIN Hong*, QIAO Rui, DONG Jian, ZHANG Yuan-ming

* Cardiovascular Department, Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Chinese Medicine, Urumqi, Xinjiang 830000, China

Corresponding author: ZHANG Yuan-ming, E-mail: zyymdx@163.com

Abstract: Objective To investigate the the inhibitory effect of calcineurin (CaN)/nuclear factor of activated T cells (NFAT) inhibitors-- cyclosporine A (CsA) and VIVIT on Kv1.3 potassium channels of T lymphocytes in spontaneously hypertensive rats (SHR). **Methods** From January 2017 to December 2018, 5 groups were set up with 10 rats in each group. The specific groups and the number of rats after entering the experiment were as follows: the purchased 12-week-old healthy male Wistar-Kyoto (WKY) rats were into WKY Group ($n=3$); purchased male SHR of the same age were divided into four groups, the ones without treatment were SHR group ($n=6$), the ones given with normal saline, CsA and VIVIT respectively were PLA group ($n=6$), CsA group ($n=5$) and VIVIT group ($n=4$). After corresponding intervention, lymphocytes were isolated, qRT-PCR and Western blot were used to detect the expression of Kv1.3 potassium channel, TNF- α and IL-6. **Results** The relative expression levels of Kv1.3, IL-6, TNF- α mRNA in SHR group (3.139 ± 0.305 , 3.015 ± 0.423 , 2.586 ± 0.284) were higher than those in WKY group (1.002 ± 0.075 , 1.014 ± 0.195 , 1.003 ± 0.097)

(all $P < 0.05$); but those in CsA intervention group ($1.643 \pm 0.125, 1.515 \pm 0.152, 1.606 \pm 0.064$) and VIVIT intervention group ($1.780 \pm 0.236, 1.638 \pm 0.168, 1.676 \pm 0.166$) were significantly decreased compared with PLA group ($3.148 \pm 0.250, 2.809 \pm 0.307, 2.649 \pm 0.299$) (all $P < 0.05$). The relative expression levels of Kv1.3, IL-6, TNF- α protein in SHR group ($0.796 \pm 0.153, 0.907 \pm 0.153, 0.719 \pm 0.033$) were higher than those in WKY group ($0.391 \pm 0.075, 0.359 \pm 0.066, 0.351 \pm 0.036$) (all $P < 0.05$); but those in CsA intervention group ($0.425 \pm 0.078, 0.464 \pm 0.147, 0.423 \pm 0.092$) and VIVIT intervention group ($0.573 \pm 0.073, 0.617 \pm 0.067, 0.504 \pm 0.097$) were significantly decreased compared with PLA group ($0.914 \pm 0.171, 0.921 \pm 0.138, 0.774 \pm 0.070$) (all $P < 0.05$). **Conclusions** There are many activated Kv1.3 potassium channels in T lymphocytes of SHR. Two CaN/NFAT inhibitors--CSA and VIVIT can inhibit Kv1.3 potassium channels.

Keywords: Hypertension; Rat; T lymphocyte; Voltage-dependent potassium channel; Calcineurin/nuclear factors of activated T cells inhibitor

Fund program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2016D01C143)

原发性高血压是心脑血管疾病重要的危险因素,在引发高血压的诸多病因中,炎症成为近些年来研究热点。机体免疫系统中 T 淋巴细胞活化后引起的炎症与高血压的起病和进展相关^[1-2]。T 淋巴细胞活化后在心、脑、肾、血管等组织发生的一系列免疫反应,引起循环系统血压的变化^[3]。而 T 淋巴细胞上的电压依赖性钾离子通道(Kv1.3)是 T 淋巴细胞活化的关键,因此 Kv1.3 钾离子通道与高血压的发生存在一定的相关性^[4]。前期研究也发现自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)的 T 淋巴细胞 Kv1.3 钾离子通道表达增高这一现象^[5-6]。当钾离子外流产生巨大的势能差,促使作为第二信使的 Ca^{2+} 进入到胞内,与钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)结合,激活信号通路,促使炎症因子释放,诱发一系列的炎症反应,损伤器官及组织。

CaN 作为丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶家族成员之一,是唯一受 Ca^{2+} /钙调素(calmodulin, CaM)调控的磷蛋白磷酸酶。通过使其重要的底物活化 T 细胞核因子(nuclear factors of activated T cells, NFATs)脱磷酸化及核内转位,从而激活下游基因的转录,以调节细胞的生长、发育及功能,起去磷酸化作用。NFATs 是 T 淋巴细胞受抗原刺激后产生细胞因子如 IL-2 所需的转录因子,在免疫应答期间细胞因子基因转录调控中起着重要作用, NFATs 同时也是免疫抑制药物环孢素 A(cyclosporin A, CsA)、VIVIT 肽和他克莫司(FK-506)作用的靶位点,因此对 NFATs 的研究在免疫应答、基因调控和临床治疗等多方面都具有重要的意义^[7-8]。

1 对象与方法

1.1 对象 从北京维通利华实验动物技术有限公司购买 12 周龄雄性 SHR 以及同龄健康雄性 Wistar-

Kyoto 大鼠(WKY),体质健康,未感染其他疾病,发育状态较为一致,体重(220 ± 15) g。

1.2 分组 实验动物共设立 5 组,12 周龄健康雄性 Wistar-Kyoto(WKY)大鼠为 WKY 组,同龄雄性 SHR 分为四组,初始每组均 10 只,各组分别隔离喂养,在 22 °C 环境温度饲养,空气湿度 50% ~ 70%,12 夜:12 日的光周期条件。不同条件处理及进入实验后各组大鼠数如下:(1)WKY 组($n = 3$):为正常血压大鼠,作为对照;(2)SHR 组($n = 6$):自发性高血压大鼠,不作处理;(3)CsA 组($n = 5$):按药品说明书对 SHR 给予 CsA $1.7 \text{ mg} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ 灌胃,7 d 后采血;(4)安慰剂(PLA)组($n = 6$):与 CsA 同样剂量的生理盐水给 SHR 灌胃,7 d 后采血;(5)VIVIT 组($n = 4$):对 SHR 腹腔内注射 VIVIT $0.05 \text{ mg} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$,24 h 后采血。实验过程遵守实验的规范化管理、实验动物福利及保护原则。

1.3 主要药物与试剂 环孢素 A(Novartis 公司,德国),VIVIT(Sigma 公司,美国)。所用 Thermo 公司产品:TNF- α , IL-6, Kv1.3(KCCN4), β -Actin 的抗体、羊抗鼠(31430)羊抗兔(31460) IgG-HRP; Invitrogen 公司产品:Trizol 试剂(15596018); Takara 公司产品:6 \times DNA loading buffer(9156),溴化乙锭(EB)(E8751); Tiangen 公司产品:East Qunt RT Kit(KR106-02),BCA 蛋白测定试剂盒(PA115-02); Sangon Biotech(上海生工生物工程)产品:RPMI160(11875500BT)、蛋白 Marker(26634)Tris base、蛋白上样缓冲液、甘氨酸(Glycine)十二烷基硫酸钠(SDS)、预染蛋白质 Marker; Promega 公司产品:RQ1 RNase-Free DNase。Sigma 公司产品:3,4-Dihydroxy-L-phenylalanine、PMSF。康为生物科技公司产品:RIPA lysates(CW2333),组织蛋白抽提液(CW0004A),蛋白磷酸酶抑制剂(CW2383)和蛋白酶抑制剂

(CW2200); ABI 公司: PVDF (聚偏氟乙烯)膜 (IPVH00010), SYBR Select Master Mix (4472920)。

其他一般试剂:75%酒精,生理盐水,双蒸水等。

1.4 主要设备 磁力分选器和磁珠均购自德国 Miltenyi 公司, RT-qPCR 仪、凝胶成像分析系统产自美国 BIO-RAD 公司; CO₂ 培养箱产自美国 Thermo Scientific 公司。

1.5 T 淋巴细胞分离培养 从大鼠肠系膜下取 6 ml 静脉血,加入肝素抗凝,密度梯度离心法用淋巴细胞分离液分离出单个核细胞,再将获得的单个核细胞利用免疫磁珠阴性分选法分离出 T 淋巴细胞,于 37 °C、5% CO₂, 孵化 24 h。用异硫氰基荧光素标记的抗 CD3 单抗标记,获得的 T 淋巴细胞使用流式细胞术分选测定其浓度。其中 >90% 为淋巴细胞。

1.6 实时荧光定量 PCR 技术检测 T 淋巴细胞 Kv1.3、TNF-α 和 IL-6 mRNA 表达情况 TRizol 法提取各组 T 淋巴细胞 RNA,电泳进行鉴定并检测每个样品的 RNA 浓度符合标准。引物设计与合成均由上海生工完成,根据荧光定量试剂盒说明把反应体系加入 PCR 版中,总体系为 20 μl,反应条件为 95 °C、2 min,95 °C、5 s,60 °C、10 s,循环 35 ~ 40 次,最终 mRNA 相对表达量用相对定量(RQ) = 2^{-ΔΔCt} 表示。

1.7 Western blot 技术检测 T 淋巴细胞 Kv1.3、TNF-α 和 IL-6 蛋白表达情况 T 淋巴细胞蛋白提取定量后按每孔 30 μg 进行上样,经过电泳,转模(湿转),封闭等步骤后,一抗 KCCN4(1:500)、TNF-α(1:200)、IL-6(1:1000)、β-actin(1:2000)4 °C 孵育过夜,二抗(1:10000)避光孵育 2 h,采用化学发光显色法对条带进行显色。最终目的蛋白与内参蛋白的比值为各目的蛋白的相对表达量。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件包进行统计学分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CaN/NFAT 抑制剂对 T 淋巴细胞 Kv1.3、TNF-α 和 IL-6 mRNA 表达的影响 SHR 组 T 淋巴细胞中 KCCN4、TNF-α 和 IL-6 mRNA 表达量均高于 WKY 组 (P 均 < 0.05)。而 CaN/NFAT 抑制剂 CsA、VIVIT 干预后,CsA 组和 VIVIT 组 T 淋巴细胞中 KCCN4、TNF-

α 和 IL-6 的 mRNA 表达量均低于 PLA 组、SHR 组 (P 均 < 0.05)。见表 1、图 1。

2.2 CaN/NFAT 抑制剂对 T 淋巴细胞 Kv1.3、TNF-α 和 IL-6 蛋白表达的影响 与 WKY 组正常大鼠相比,SHR 组 T 淋巴细胞 KCCN4、TNF-α、IL-6 的蛋白表达水平增高 (P 均 < 0.05)。经 CaN/NFAT 抑制剂 CsA、VIVIT 处理后,VIVIT 组的 KCCN4、TNF-α、IL-6 蛋白表达量均较 WKY 组增高,较 SHR 组、PLA 组降低 (P 均 < 0.05);CsA 组的 KCCN4、TNF-α、IL-6 蛋白表达量均较 SHR 组、PLA 组降低 (P 均 < 0.05)。见表 2、图 2 ~ 4。

表 1 不同处理条件下 KCCN4、IL-6 和 TNF-α 的 mRNA 相对表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	KCCN4	IL-6	TNF-α
WKY	3	1.002 ± 0.075	1.014 ± 0.195	1.003 ± 0.097
SHR	6	3.139 ± 0.305 ^a	3.015 ± 0.423 ^a	2.586 ± 0.284 ^a
PLA	6	3.148 ± 0.250 ^a	2.809 ± 0.307 ^a	2.649 ± 0.299 ^a
CsA	5	1.643 ± 0.125 ^{abc}	1.515 ± 0.152 ^{abc}	1.606 ± 0.064 ^{abc}
VIVIT	4	1.780 ± 0.236 ^{abc}	1.638 ± 0.168 ^{abc}	1.676 ± 0.166 ^{abc}
F 值		78.360	41.133	42.735
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与 WKY 组比较,^aP < 0.05;与 SHR 组比较,^bP < 0.05;与 PLA 组比较,^cP < 0.05。

表 2 不同处理条件下 KCCN4、IL-6 和 TNF-α 蛋白的相对表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	KCCN4	IL-6	TNF-α
WKY	3	0.391 ± 0.075	0.359 ± 0.066	0.351 ± 0.036
SHR	6	0.796 ± 0.153 ^a	0.907 ± 0.153 ^a	0.719 ± 0.033 ^a
PLA	6	0.914 ± 0.171 ^a	0.921 ± 0.138 ^a	0.774 ± 0.070 ^a
CsA	5	0.425 ± 0.078 ^{bc}	0.464 ± 0.147 ^{bc}	0.423 ± 0.092 ^{bc}
VIVIT	4	0.573 ± 0.073 ^{abc}	0.617 ± 0.067 ^{abc}	0.504 ± 0.097 ^{abc}
F 值		15.413	17.837	32.297
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:与 WKY 组比较,^aP < 0.05;与 SHR 组比较,^bP < 0.05;与 PLA 组比较,^cP < 0.05。

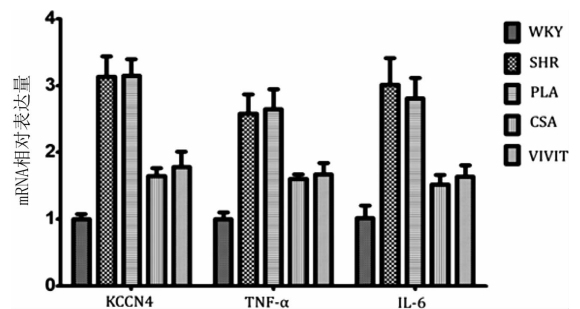
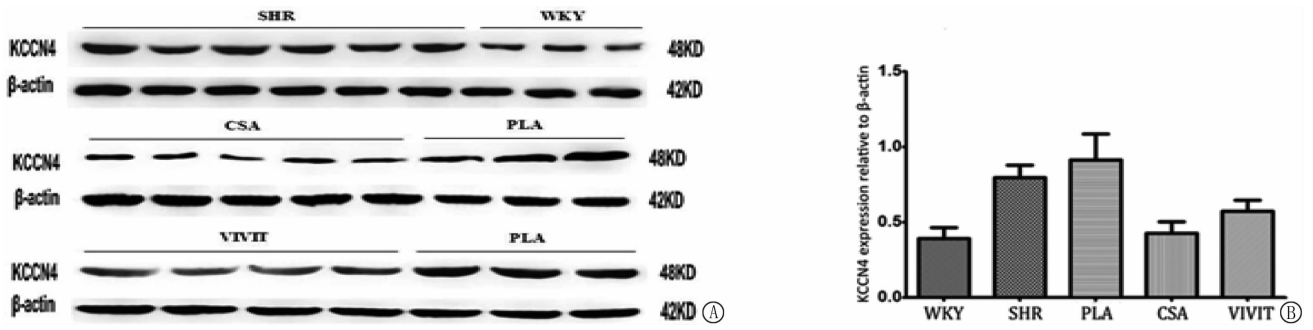
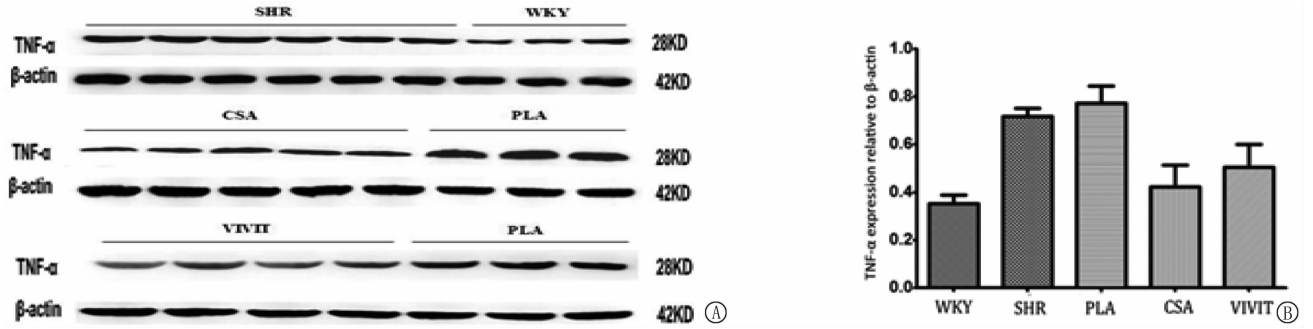


图 1 CaN/NFAT 抑制剂对 T 淋巴细胞 KCCN4、TNF-α 和 IL-6 mRNA 表达的影响



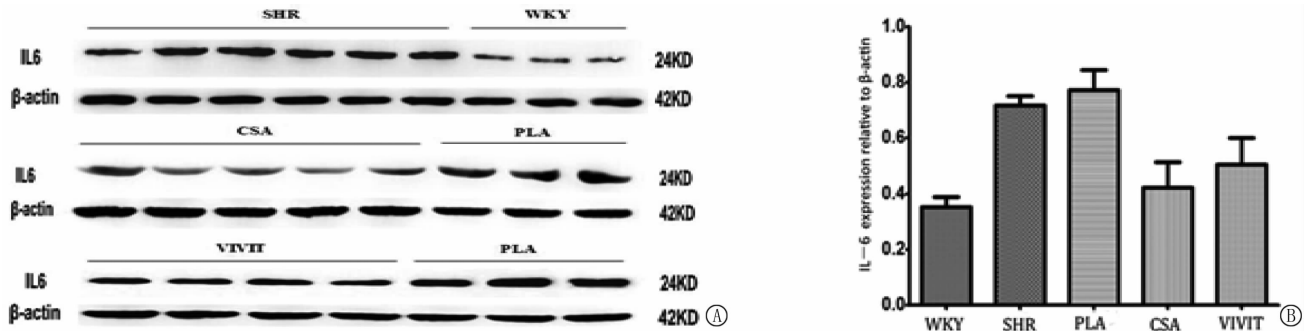
注:A为各组 Western blot 结果;B为各组 KCCN4 蛋白相对表达量比较。

图2 CaN/NFAT 抑制剂对 T 淋巴细胞 KCCN4 蛋白表达的影响



注:A为各组 Western blot 结果;B为各组 TNF-α 蛋白相对表达量比较。

图3 CaN/NFAT 抑制剂对 T 淋巴细胞 TNF-α 蛋白表达的影响



注:A为各组 Western blot 结果;B为各组 IL-6 蛋白相对表达量比较。

图4 CaN/NFAT 抑制剂对 T 淋巴细胞 IL-6 蛋白表达的影响

3 讨论

在免疫系统中,适应性免疫 T 淋巴细胞激活,生成效应 T 细胞,释放细胞因子,是体内免疫反应的重要环节。有研究表明,高血压的形成是由 T 淋巴细胞活化分泌促炎症因子在组织器官聚集并对其产生损伤的病理生理过程^[9]。T 淋巴细胞的活化是一个相对复杂又系统的过程,T 淋巴细胞激活与钾通道和 CaN/NFAT 信号通路密切相关^[10]。CaN/NFAT 信号通路是 T 淋巴细胞内重要的生物信号转导通路,参与调节 T 淋巴细胞生理激活过程,并在其中起着关键性作用,且与 T 淋巴细胞活化及多种炎性细胞因子的产生密切关联。T 淋巴细胞在内、外因素作用下通过其受体与抗原呈递细胞反应,开放钾通道增加跨

膜电位负值,血浆 Ca²⁺ 升高,使 CaN 发生活化,NFAT 发生去磷酸化,去磷酸化的 NFAT 会暴露其上的核定位信号,从而转位近入细胞核,与核内多种转录因子发生协同作用,进一步激活多种炎性细胞因子,如 IL-6、TNF-α、IL-2、IL-4 等基因的特异性表达^[11]。

T 淋巴细胞活化的关键磷酸酶是 CaN, CaN 可通过 NFAT 调节基因表达, CaN/NFAT 信号通路激活 T 淋巴细胞的过程中 Ca²⁺ 起着关键性作用,而细胞内 Ca²⁺ 这一通路与细胞膜上钾通道密切相关。目前,大量研究已证实 CaN/NFAT 信号通路是通过钙信号启动,而钾通道的表达和功能改变主要影响膜电位水平和胞内钙信号,从而调节细胞增殖和细胞因子的产生。T 淋巴细胞膜上存在 Kv1.3 通道是细胞持续活化的关键^[12-13]。本研究发现和正常健康的 WKY 相

比,在 SHR 外周血 T 淋巴细胞中 Kv1.3 钾离子通道表达增加,说明 SHR 体内的 T 淋巴细胞处于活化状态,这种被活化的 T 淋巴细胞可能是慢性炎症发生的基础。

CaN 是免疫抑制剂 CsA 的体内靶酶。CsA 对淋巴细胞活化信号通路的抑制正是通过特异性地抑制 CaN 对 NFAT 的脱磷酸化作用而抑制 Ca^{2+} 依赖的核转位作用,阻断了某些核转录因子介导的炎性细胞因子表达;VIVIT 是以 NFAT 为靶点的免疫抑制剂,通过抑制 CaN 的活性来抑制 CaN 对其底物的脱磷酸化反应,进而影响 NFAT 的活化。CsA 和 VIVIT 均能阻断 CaN/NFAT 信号通路,从而抑制 T 淋巴细胞的分化和增殖^[14]。CaN/NFAT 信号通路活化过程呈现胞内钙离子浓度依赖性,不同的胞内钙离子浓度影响 CaN 的活性状态,最终决定 NFAT 能否被活化。大量研究表明,CaN/NFAT 信号通路抑制剂能够阻断高血压的发生及高血压诱导的血管损伤^[15]。本实验设计中,为观察 CaN/NFAT 信号通路抑制剂 CsA 和 VIVIT 对 T 淋巴细胞钾离子通道和细胞因子的作用,通过 CaN/NFAT 抑制剂处理 SHR 后,分别用 qRT-PCR 和 Western blot 方法检测 T 淋巴细胞 Kv1.3 (KCCN4) 及炎症因子 TNF- α 和 IL-6 mRNA 和蛋白表达水平,结果显示,CSA 和 VIVIT 均能够显著抑制其 Kv1.3、TNF- α 和 IL-6 mRNA 和蛋白表达水平;从分子生物学角度说明 SHR 的 T 淋巴细胞中 CaN/NFAT 信号通路处于一定程度的激活状态,CaN/NFAT 抑制剂 CsA 和 VIVIT 能够下调下游产物 TNF- α 和 IL-6 的表达,并且对 Kv1.3 钾通道表达也起到抑制作用。结合本课题组前期研究成果,说明 T 淋巴细胞钾通道可能通过活化 CaN/NFAT 信号通路参与高血压的炎症过程,而 CsA 和 VIVIT 干预后,直接抑制 CaN/NFAT 信号通路;另一方面,Kv1.3 钾通道表达下调,通过减少细胞膜外的钙离子进入胞内,降低细胞浆内的钙离子浓度,抑制钙信号触发 CaN 和 NFAT 的活化过程,有效减少 CaN/NFAT 信号通路中 NFAT 的表达,而表达减少的 NFAT 与核内靶 DNA 亲和力降低,NFAT 核转位减少,与转录因子形成协同复合物数量下降,诱导靶基因转录能力减弱,导致炎性因子如 IL-6、TNF- α 、IL-2、IL-4 等释放减少,T 细胞增殖能力降低,从而抑制 T 淋巴细胞参与高血压病的炎症发病过程。

本实验针对 CaN/NFAT 信号通路抑制剂 CsA 和 VIVIT 的介入来研究 KCCN4、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA

和蛋白表达情况,探讨钾通道、CaN/NFAT 信号通路、炎症和高血压之间的关系。在上述研究的基础上,笔者认为,Kv1.3 通道介导 CaN/NFAT 信号通路的激活而诱导淋巴细胞的活化和增加炎症性细胞因子的释放,可能导致高血压的发生发展,其或可为高血压炎症调节机制和治疗的研究提供一些参考和证据。

参考文献

- [1] Agita A, Alsagaff MT. Inflammation, immunity, and hypertension [J]. *Acta Med Indonesiana*,2017,49(2):158-165.
- [2] Bobik A,Grassi G. Low-grade inflammation and arterial stiffness in the elderly[J]. *J Hypertens*,2012,30(4):679-681.
- [3] Rodriguez-Iturbe B,Pons H,Johnson RJ. Role of the immune system in hypertension[J]. *Physiol Rev*,2017,97(3):1127-1164.
- [4] 凌志扬,李有伟,付青姐. T 淋巴细胞膜上离子通道与免疫性疾病的关系[J]. *实用医药杂志*,2017,34(2):180-183,189.
- [5] 罗健,张源明,王凌鹏,等. 电压依赖性钾通道 1.3 在自发性高血压大鼠外周血淋巴细胞表达的变化[J]. *心血管康复医学杂志*,2010,19(4):342-345.
- [6] 罗健,张源明,马克涛,等. 自发性高血压大鼠和 Wistar 大鼠淋巴细胞 Kv 通道表达差异[J]. *生理学报*,2010,62(4):382-386.
- [7] Klee CB, Ren H, Wang X. Regulation of the calmodulin-stimulated protein phosphatase, calcineurin[J]. *J Biol Chem*,1998,273(22):13367-13370.
- [8] 王笑,严金川,龚杰. 钙调神经磷酸酶/活化 T 细胞核因子信号通路在心血管发育中的作用[J]. *中华心血管病杂志*,2012,40(9):798-800.
- [9] Harrison DG, Marvar PJ, Titzel JM. Vascular inflammatory cells in hypertension[J]. *Front Physiol*,2012,3:128.
- [10] Agace WW. Tissue-tropic effector T cells: generation and targeting opportunities[J]. *Nat Rev Immunol*,2006,6(9):682-692.
- [11] Hogan PG, Chen L, Nardone J, et al. Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT [J]. *Genes Dev*, 2003, 17(18): 2205-2232.
- [12] 郭丽芬,张存泰,吴杰,等. 急性冠状动脉综合征患者淋巴细胞电压依赖性钾通道的变化[J]. *中华心血管病杂志*,2007,35(9):818-821.
- [13] Lin CS, Boltz RC, Blake JT, et al. Voltage-gated potassium channels regulate calcium-dependent pathways involved in human T lymphocyte activation[J]. *J Exp Med*,1993,177(3):637-645.
- [14] Yu HX, van Berkel TJ, Biessen EA. Therapeutic potential of VIVIT, a selective peptide inhibitor of nuclear factor of activated T cells, in cardiovascular disorders[J]. *Cardiovasc Drug Rev*,2007,25(2):175-187.
- [15] MacIain F. NFAT proteins: key regulators of T-cell development and function[J]. *Nat Rev Immunol*,2005,5(6):472-484.

收稿日期:2020-04-21 修回日期:2020-06-23 编辑:王娜娜