

瞬时受体电位4型与脂肪代谢的研究进展

张琼琦, 朱洪银, 武 宁, 陈还珍*

山西医科大学第一医院, 山西 太原 030000

摘要: 瞬时受体电位4型 (TRPV4) 是一种非选择性钙离子渗透性通道, 通过对细胞内 Ca^{2+} 的调节在许多生理和病理过程中发挥重要作用, 其功能异常或缺失会引起多种疾病。功能性 TRPV4 在人前脂肪细胞 (即脂肪细胞前体细胞) 中特别丰富, 通过对细胞内 Ca^{2+} 的调节, 在脂肪的合成、分解和调节脂质稳态过程中发挥重要作用。TRPV4 还能有效地控制多种促炎基因的表达, 参与胰岛素抵抗的发展, 并提供对高脂肪饮食引起肥胖的保护, 可能是药理学干预肥胖及相关代谢性疾病的一个非常重要的靶点。对 TRPV4 与脂肪代谢的关系做一综述。

关键词: 瞬时受体电位4型; 脂肪代谢; 肥胖; 激动剂; 拮抗剂

中图分类号: R963

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2020) 05-0954-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.029

Progress in research on TRPV4 and fat metabolism

ZHANG Qiongqi, ZHU Hongyin, WU Ning, CHEN Huanzhen

First hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 03001, China

Abstract: Transient receptor potential type 4 (TRPV4) is a calcium-permeable non-selective cation channel that plays an important role in many physiological and pathological processes through the regulation of intracellular Ca^{2+} . Abnormal or absent function of TRPV4 can cause a variety of diseases. Functional TRPV4 is particularly abundant in human preadipocytes (ie, adipocyte precursor cells), which plays an important role in the synthesis, decomposition and regulation of lipid homeostasis by regulating intracellular Ca^{2+} . Deletion of TRPV4 alters energy metabolism through an increase in calcineurin activity, leading to increased energy expenditure and providing protection against obesity caused by a high-fat diet, which may be a very important target for therapeutic pharmacological intervention. This paper reviews the relationship between TRPV4 and fat metabolism.

Key words: TRPV4; fat metabolism; obesity; agonist; antagonist

瞬时受体电位4型 (TRPV4) 离子通道是非选择性 Ca^{2+} 渗透性通道, 在人体内表现出显著的表达范围。TRPV4 属于瞬时受体电位 (Transient receptor potential, TRP) 阳离子通道的瞬时受体电位 (TRPV) 亚家族, TRP 超家族位于染色体 12p24.1 上, 由大量的阳离子通道组成, 根据蛋白序列同源性可分为 6 个亚家族 28 个通道^[1]: TRPC (1-7)、TRPV (1-6)、TRPM (1-8)、TRPP (2、3、5)、TRPML (1-3) 和 TRPA (1)。TRP 通道在细胞传导方面发挥着重要作用, TRPV4 阳离子通道作为 TRP 家族的一种广泛存在的亚型于 2000 年^[2-3]首次被描述。TRPV4 对细胞中 Ca^{2+} 流入通道的调控^[4], 以及在不同的环境中调节细胞内功能蛋白的不同群, 这对于维持体内稳态

的生理过程至关重要。目前已知, TRPV4 在正常生理学和病理中起着基础性和广泛的作用, 其功能异常或缺失会导致各种疾病^[5]。TRPV4 通道广泛分布于多种类型的细胞中, 包括脂肪细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞等。功能性 TRPV4 在人前脂肪细胞中特别丰富, 其在脂肪代谢过程中发挥着重要作用。脂肪代谢异常是心血管疾病和 2 型糖尿病的主要危险因素, 如果体内的脂肪分布异常和 (或) 脂肪因子调控失调会造成肥胖和引起多种疾病。本文对 TRPV4 与脂肪代谢的关系做一综述。

1 TRPV4 的功能

TRPV4 增加细胞内钙离子浓度, 在调节细胞容量、水平衡和温度感知方面有着重要作用。TRPV4

收稿日期: 2019-08-14

基金项目: 山西省自然科学基金一般项目 (201601D102062)

第一作者: 张琼琦 (1994—), 医师, 研究方向为心血管内科。Tel: 15235147389 E-mail: 1037089782@qq.com

*通信作者: 陈还珍 E-mail: chenhz2001@sina.cn

有维持系统渗透平衡的作用,维持血管张力和内皮细胞功能。Lidetke等的研究表明^[6],没有TRPV4受体的小鼠对高渗和低渗刺激的反应都有所降低,这些动物比正常动物消耗更少的水并变得更高渗,与遭受高渗挑战的正常动物相比,TRPV4无效小鼠血液中的抗利尿激素水平也有所降低。TRPV4有助于血管内皮细胞内 Ca^{2+} 稳态和细胞体积调节,同时对血管系统的机械应力作出反应^[7]。TRPV4也在血管修复和重塑中起着重要作用。TRPV4可修复受损血管,刺激血管内皮细胞的增殖,促进侧枝血管生成^[8-9,10]。

TRPV4既可以对局部炎症的一种或多种产物作出反应,也可以通过PKC和PKA途径致敏^[11]。Castellani等^[12]已证实TRPV4在由炎症性损伤引起的脂肪组织炎症中的作用。resolvinD1(rvd1)是一种内源性抗炎脂质分子,在纳米摩尔和微摩尔浓度下可降低TRPV4的激活。它还可以在炎症性疼痛的情况下引起的“机械性痛觉过敏”而产生镇痛作用^[13-14]。在炎症性肠病中胃肠道TRPV4表达水平会增加^[15],当支配结肠的DRG神经元表达TRPV4被4 α -PDD激活时,会导致剂量相关性的内脏超敏反应^[16]。

TRPV4离子通道也与几种遗传性通道诱发疾病的病因有关^[17]。TRPV4基因的突变已被证明导致了短肢侏儒症(一种主要以短躯干侏儒为特征的综合征)的遗传性疾病,以及各种常染色体显性骨骼发育不良和神经肌肉疾病,包括脊髓肌萎缩(SMA)和遗传性运动和感觉神经病2型(HMSN2c)^[18]等。TRPV4参与了肝星状细胞(HSC-T6)凋亡和自噬的调节。当用小干扰RNA(si-TRPV4)转染以阻止TRPV4的表达时,这些细胞表现出凋亡增加和自噬抑制。当这些细胞用TRPV4激动剂4 α -Phorbol 12,13-Didecanoate(4 α -PDD)处理时,细胞凋亡减少,自噬增加^[19]。

TRPV4还在神经系统、心血管系统、泌尿系统、肌肉骨骼系统、免疫系统、皮肤、五官、肿瘤衍生等多方面有着重要的功能作用^[20],TRPV4已经被认为对许多重要生理作用有着广泛而多样的影响,各种疾病状态都是由于该离子通道的缺失或功能异常引起的^[3]。

2 TRPV4的激动剂及拮抗剂

TRPV4通道由一系列不同的刺激物激活,细胞外低渗透性^[2]、机械力^[21]、温度、热激活^[22]、低PH值^[23]、炎症介质^[24]和二甲基丙烯焦磷酸(DMAPP)^[25]

都对TRPV4有激活作用。其他的激活剂还包括双雄内酯A^[26](一种从穿心莲提取物中分离出来的化合物)、芹菜素、丁香酚、植物大麻素、花生四烯酸代谢产物(环氧酶)、蛋白激酶G^[27]和血清素等。内皮细胞中花生四烯酸激活TRPV4受PKA依赖的磷酸化调控,其中Ser-824是一个主要的磷酸化位点。据报道^[28] H_2O_2 -PKA-TRPV4 Ser-824磷酸化信号轴可能是调控花生四烯酸诱导TRPV4在病理生理条件下活化的重要机制。GSK1016790A是一种选择性的TRPV4激动剂,也可诱导正常小鼠的肠系膜小动脉明显扩张,但不能诱导缺乏TRPV4的小鼠的肠系膜小动脉明显扩张。

目前尚无一种选择性的TRPV4拮抗剂,但HC-067047被认为是TRPV4有选择性的,它可提高鼠的膀胱功能,降低排尿频率,但对缺乏TRPV4的鼠膀胱功能没有影响^[29]。拮抗剂RN-1734可完全抑制配体诱导和低渗诱导的TRPV4激活,而不影响其他TRP通道的活性,使其成为实验室使用的有用工具^[30]。为治疗目的开发TRPV4拮抗剂的困难在于识别一种有效的、选择性的和生物可利用的小分子,该小分子可以靶向抑制TRPV4通道,同时保留非病理生理学所需的TRPV4通道的功能。

3 脂肪代谢与肥胖

脂肪组织是能量器官,能量以三酰甘油的形式储存,三酰甘油既可以从食物中直接摄取,也可以由糖和氨基酸在体内转化而来。高脂肪、高热量饮食会导致肥胖从而引起血脂谱异常,表现为三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白升高,高密度脂蛋白降低。肝、脂肪组织及小肠作为合成三酰甘油的主要场所,以甘油和脂肪酸为基本原料合成三酰甘油。三酰甘油分解的过程包括儿茶酚胺等脂溶性物质激活 β -肾上腺素能受体,从而激活cAMP级联反应,产生cAMP和活化激素敏感脂肪酶(HSL)。cAMP活化后激活蛋白激酶A,向细胞内脂肪中提供磷酸基,使脂肪被磷酸化,磷酸化的同时HSL也会被激活。HSL是脂肪代谢过程中重要的限速酶,它将三酰甘油分解成甘油和脂肪酸^[31],甘油通过水通道蛋白脂肪(AQPd)运送到细胞外,在肝脏经过磷酸化和脱氢后进入糖代谢途径分解,脂肪酸在氧供充足的条件下彻底氧化成 CO_2 和 H_2O 并释放出大量ATP为机体供能,经过这一系列的水解氧化过程后脂肪也就燃烧分解。

脂肪组织也是内分泌器官,可以分泌多种脂肪因子[如瘦素、脂联素、内脏脂肪因子、抵抗素、白介

素-6(IL-6)等],参与能量代谢、免疫和炎症反应等生理、病理活动^[32]。其中抵抗素可以引起胰岛素抵抗,使胰岛素靶组织(肝脏、脂肪和肌肉)对胰岛素的敏感性降低,导致组织对葡萄糖的摄取和利用降低^[33]。瘦素则与下丘脑产生的增食因子相互拮抗,调节细胞的能量代谢。脂肪的生成和脂质代谢也受一些转录因子的调控,如SREBP-1c、PPARY和AMPK等,它们主要通过激活合成和摄取胆固醇、脂肪酸和三酰甘油所需基因的表达,参与调节脂质稳态。已有研究^[34]表明AMPK在脂肪酸和葡萄糖代谢的生理调节和食欲调节中发挥作用。

脂肪主要由脂肪细胞和血管基质细胞组成,脂肪堆积过多或分布异常会导致肥胖并影响身体健康,尤其是内脏脂肪堆积影响较大。肥胖被认为是一个严重的全球健康问题,是能量摄入和能量消耗不平衡的结果。肥胖作为一种的慢性代谢性疾病,被认为是多种疾病的危险因素^[35],如2型糖尿病、血脂异常、心血管病、骨关节病、睡眠呼吸暂停综合征和肿瘤等。肥胖时的脂肪组织慢性炎症纤维化和血管异常可导致脂肪扩充障碍,降低脂肪细胞的储脂能力,增加心血管病及其并发症的风险。

肥胖严重危害着人类身体健康,改善脂肪代谢和控制体质量已成了刻不容缓的问题,减重的获益主要有:减轻胰岛素抵抗,改善糖代谢;改善异常的脂代谢;降低血压;降低肥胖相关性疾病(尤其是心血管不良事件^[36])的发病风险。

4 TRPV4对脂肪代谢作用

功能性TRPV4在人前脂肪细胞中特别丰富,通过p-Akt激酶^[37]的磷酸化表达高水平的TRPV4参与脂肪生成。单独沉默TRPV4可通过降低p-Akt激酶的活性来减少前脂肪细胞的脂肪分化。TRPV4对脂肪代谢的调节与Ca²⁺信号通路有关,Ca²⁺的变化可调节磷酸酶磷酸化和脂肪细胞系中G蛋白偶联受体相关的信号通路。Ca²⁺的增加能抑制胰岛素通路、三酰甘油积累和过氧化物酶体增殖激活受体 γ 的表达,从而抑制脂肪细胞分化,但信号传导机制目前还不清楚^[38]。大麻被发现能激活这些细胞表达的TRPV4来保持脂肪稳定^[39]。当脂肪细胞表达的TRPV4被大麻激活时,它会引发细胞外信号调节激酶ERK1/2 MAPK通路快速磷酸化,并下调核受体相互作用蛋白1(NRIP1),抑制3T3-F442A脂肪细胞中产热基因的表达。这些作用会改变葡萄糖和脂肪代谢,从而促进脂肪细胞的脂肪生成。

Ye等^[40]发现TRPV4负性调节PGC-1 α (过氧化

物酶体增殖激活受体-共激活因子1 α ,一种调节氧化代谢和热生成的关键转录调控因子)、UCP1[UCP1是唯一在褐色脂肪组织(BAT)中表达的解偶联蛋白,其主要功能是参与BAT的产热调节和能量代谢来维持机体的能量代谢平衡]和产热过程,还可有效控制白色脂肪细胞中许多促炎基因的表达,在小鼠体内进行对TRPV4的遗传消融或药物抑制可同时调节致热性和促炎性。TRPV4对白色脂肪中的促炎基因有正向调控作用,Ye等^[40]也发现敲除TRPV4脂肪细胞的培养基中,IL-6、单核细胞趋化蛋白1(MCP1)和RANTES等抗炎因子减少了85%,这些因子也被认为是脂肪炎症反应和胰岛素抵抗的关键。敲除了TRPV4的小鼠表现出对肥胖有较强的抵抗力,此外,这些动物也免于胰岛素抵抗,表现为空腹和葡萄糖刺激的胰岛素水平降低,葡萄糖耐量提高,胰岛素敏感性有所提高。激动剂诱导TRPV4活化导致胰腺 β 细胞中Ca²⁺迅速增加,葡萄糖诱导的胰岛素分泌增加。当TRPV4被抑制时,同样的活化剂不能增加这些细胞中的Ca²⁺和胰岛素分泌^[41]。

Kusudo等^[42]发现,TRPV4缺陷小鼠显示骨骼肌的氧化能力增强,并且对高脂肪饮食导致的肥胖具有保护作用。作者认为TRPV4的缺失导致钙调磷酸酶(一种钙离子依赖的磷酸酶)活性的增加,钙调磷酸酶能刺激骨骼肌能量代谢相关基因的表达,这些基因在骨骼肌中的燃料氧化中发挥重要作用。其中就包括PEPCK基因水平的增加促进了三羧酸循环通路,从而改变全身的能量代谢。敲除了TRPV4的小鼠抗肥胖的主要机制被认为与能量代谢增强有关,而不是由于体力活动的增加。这一机制可能是饮食诱导的产热机制之一,是一种适应性产热机制,被刺激以维持哺乳动物的能量稳态^[43]。O'Connor等^[44]报导,在不具有TRPV4离子通道的小鼠中,高脂肪饮食会增加他们的体质量,导致肥胖,这与其他研究形成对比,具体原因不清楚,作者考虑是敲除TRPV4的小鼠活动减少,从而易因饮食而肥胖。

在中国台湾的一项人体研究^[45]中发现,TRPV4基因变异也与肥胖的关系可能涉及到下丘脑区域TRPV4通道的影响。TRPV4通道蛋白在下丘脑区有高表达,下丘脑可产生增食因子作用于下丘脑外侧区的摄食中枢,刺激摄食和减少能量消耗,与肥胖的发生密切相关。这项研究也首次证明了TRPV4是人类肥胖的候选基因。

5 结语

TRPV4在许多生理和病理过程中发挥着重要作用,其功能异常或缺失会引起多种疾病。TRPV4是一种非选择性钙离子渗透性通道,通过对细胞内 Ca^{2+} 的调节参与了很多的信号传导通路,如p-Akt通路、ERK1/2 MAPK通路、三羧酸循环等通路引起底物的磷酸化级联反应。TRPV4通过上述多种传导通路和PGC-1 α 、UCP1、钙调磷酸酶等多种调控因子的共同参与,甚至是基因调控的参与,对脂肪的合成分解和调节脂质稳态过程中发挥重要作用。TRPV4还能有效地控制多种促炎基因的表达,参与胰岛素抵抗的发展,并可防止饮食引起的肥胖。当体内的脂肪分布异常和(或)脂肪因子调控失调就会造成肥胖,肥胖被认为是多种疾病的危险因素,所以控制体质量,调节脂肪代谢平衡对于预防和治疗疾病是很有必要的。

功能性TRPV4在人前脂肪细胞中特别丰富,当脂肪细胞中表达的TRPV4被抑制后,会促进脂肪细胞的脂肪分化,这有利于减少脂肪堆积。有效的药理学管理这一离子通道的能力,用于肥胖和代谢综合征的预防和治疗目的,这可能是治疗性药理学干预的一个非常重要的靶点^[46]。

开发用于治疗目的的TRPV4拮抗剂,应该是靶向拮抗TRPV4通道,同时不影响对非病理生理学必需的TRPV4通道,否则易造成全身TRPV4通道的拮抗而发生严重的不良反应。这也成为研究的一个难点。

参考文献

- [1] Gao X C, Wu L, O'Neil R G. Temperature-modulated diversity of TRPV4 channel gating: activation by physical stresses and phorbol ester derivatives through protein kinase C-dependent and -independent pathways [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(29): 27129-27137.
- [2] Liedtke W, Choe Y, Martí-Renom M A, et al. Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor [J]. *Cell*, 2000, 103(3): 525-535.
- [3] Strotmann R, Harteneck C, Nunnenmacher K, et al. OTRPC4, a nonselective cation channel that confers sensitivity to extracellular osmolarity [J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(10): 695-702.
- [4] Ihara T, Mitsui T, Nakamura Y, et al. The oscillation of intracellular Ca^{2+} influx associated with the circadian expression of Piezo1 and TRPV4 in the bladder urothelium [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5699.
- [5] Akopian A. Role of TRP Ion channels in physiology and pathology [J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(3): 275-276.
- [6] Liedtke W, Friedman J M. Abnormal osmotic regulation in *trpv4*^{-/-} mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(23): 13698-13703.
- [7] Hill-Eubanks D C, Gonzales A L, Sonkusare S K, et al. Vascular TRP channels: performing under pressure and going with the flow [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2014, 29(5): 343-360.
- [8] Dragoni S, Guerra G, Fiorio Pla A, et al. A functional transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) channel is expressed in human endothelial progenitor cells [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(1): 95-104.
- [9] Schierling W, Troidl K, Apfelbeck H, et al. Cerebral arteriogenesis is enhanced by pharmacological as well as fluid-shear-stress activation of the Trpv4 calcium channel [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011, 41(5): 589-596.
- [10] Ho W S, Zheng X, Zhang D X. Role of endothelial TRPV4 channels in vascular actions of the endocannabinoid, 2-arachidonoylglycerol [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(22): 5251-5264.
- [11] Kanju P, Chen Y, Lee W, et al. Small molecule dual-inhibitors of TRPV4 and TRPA1 for attenuation of inflammation and pain [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26894.
- [12] Castellani L, Root-McCaig J, Frendo-Cumbo S, et al. Exercise training protects against an acute inflammatory insult in mouse epididymal adipose tissue [J]. *J Appl Physiol*, 2014, 116(10): 1272-1280.
- [13] Xie W L, Wang H Q, Liu Q, et al. ResolvinD1 reduces apoptosis and inflammation in primary human alveolar epithelial type 2 cells [J]. *Lab Invest*, 2016, 96(5): 526-536.
- [14] Zhao P, Lieu T M, Barlow N, et al. Neutrophil elastase activates PAR2 and TRPV4 to cause inflammation and pain [J]. *J Biological Chem*, 2015, 290(22): 13875-13887.
- [15] Rizopoulos T, Papadaki-Petrou H, Assimakopoulou M. Expression profiling of the transient receptor potential vanilloid (TRPV) channels 1, 2, 3 and 4 in mucosal epithelium of human ulcerative colitis [J]. *Cells*, 2018, 7(6): E61.
- [16] Nazıroğlu M, Braidı N. Thermo-sensitive TRP channels: novel targets for treating chemotherapy-induced peripheral pain [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 1040.
- [17] Kumari S, Kumar A, Sardar P, et al. Influence of membrane cholesterol in the molecular evolution and functional regulation of TRPV4 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(1): 312-319.
- [18] Jeremy M. Sullivan, Thomas E. Lloyd, Charlotte J. Sumner. *Hereditary Channelopathies Caused by TRPV4 Mutations* [M]. Springer Berlin Heidelberg, 2014.
- [19] Zhan L, Yang Y, Ma T T, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 inhibits rat HSC-T6 apoptosis

- through induction of autophagy [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 402(1/2): 9-22.
- [20] White J P, Cibelli M, Urban L, et al. TRPV4: molecular conductor of a diverse orchestra [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(3): 911-973.
- [21] Darby W G, Potocnik S, Ramachandran R, et al. Shear stress sensitizes TRPV4 in endothelium-dependent vasodilatation [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 133: 152-159.
- [22] Mundt N, Spehr M, Lishko P V. TRPV4 is the temperature-sensitive Ion channel of human sperm [J]. *Elife*, 2018, 7: e35853.
- [23] Suzuki M, Mizuno A, Kodaira K, et al. Impaired pressure sensation in mice lacking TRPV4 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(25): 22664-22668.
- [24] Vergnolle N. TRPV4: new therapeutic target for inflammatory bowel diseases [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 89(2): 157-161.
- [25] Bang S, Yoo S, Yang T J, et al. Nociceptive and pro-inflammatory effects of dimethylallyl pyrophosphate via TRPV4 activation [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(4): 1433-1443.
- [26] Vriens J, Owsianik G, Janssens A, et al. Determinants of 4 alpha-phorbol sensitivity in transmembrane domains 3 and 4 of the cation channel TRPV4 [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(17): 12796-12803.
- [27] Du J, Wong W Y, Sun L, et al. Protein kinase G inhibits flow-induced Ca²⁺ entry into collecting duct cells [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(7): 1172-1180.
- [28] Cao S, Anishkin A, Zinkevich N S, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) activation by arachidonic acid requires protein kinase A-mediated phosphorylation [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(14): 5307-5322.
- [29] Zhang X L, Gao S, Tanaka M, et al. Carbenoxolone inhibits TRPV4 channel-initiated oxidative urothelial injury and ameliorates cyclophosphamide-induced bladder dysfunction [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(9): 1791-1802.
- [30] Gebremedhin D, Zhang D X, Weihrauch D, et al. Detection of TRPV4 channel current-like activity in Fawn Hooded hypertensive (FHH) rat cerebral arterial muscle cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176796. DOI: 10.1371/journal.pone.0176796.
- [31] Rabie A B M, Ho J K. The mechanism of action of Lipiburn on fat metabolism [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2019, 24: 427-434.
- [32] 廖帅雄, 张国栋, 宋刚. 肌因子、脂-肌因子和脂因子: 运动骨骼肌和脂肪组织功能的再认识 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(11): 1761-1766.
- [33] Park H K, Kwak M K, Kim H J, et al. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases [J]. *Korean J Int Med*, 2017, 32(2): 239-247.
- [34] Sepa - Kishi, Diane M, Katsnelson G, et al. Cold acclimation reduces hepatic protein Kinase B and AMP-activated protein kinase phosphorylation and increases gluconeogenesis in Rats [J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(5): e13592.
- [35] Su L N, Wang Y B, Wnag C G, et al. Network analysis identifies common genes associated with obesity in six obesity-related diseases [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2017, 18(8): 727-732.
- [36] Blonde L, Pencek R, MacConell L. Association among weight change, glycemic control, and markers of cardiovascular risk with exenatide once weekly: a pooled analysis of patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 12.
- [37] Che H, Yue J B, Tse H F, et al. Functional TRPV and TRPM channels in human preadipocytes [J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(5): 947-959.
- [38] Klepac K, Kilić A, Gnad T, et al. The Gq signalling pathway inhibits brown and beige adipose tissue [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10895.
- [39] Oláh A, Tóth B I, Borbíró I, et al. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(9): 3713-3724.
- [40] Ye L, Kleiner S, Wu J, et al. TRPV4 is a regulator of adipose oxidative metabolism, inflammation, and energy homeostasis [J]. *Cell*, 2012, 151(1): 96-110.
- [41] Xing Y, Ming J, Liu T, et al. Decreased expression of TRPV4 channels in HEI-OC1 cells induced by high glucose is associated with hearing impairment [J]. *Yonsei Med J*, 2018, 59(9): 1131-1137.
- [42] Kusudo T, Wang Z H, Mizuno A, et al. TRPV4 deficiency increases skeletal muscle metabolic capacity and resistance against diet-induced obesity [J]. *J Appl Physiol*, 2012, 112(7): 1223-1232.
- [43] Janoschek R, Bae-Gartz I, Vohlen C, et al. Dietary intervention in obese dams protects male offspring from WAT induction of TRPV4, adiposity, and hyperinsulinemia [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2016, 24(6): 1266-1273.
- [44] O'Connor C J, Griffin T M, Liedtke W, et al. Increased susceptibility of Trpv4-deficient mice to obesity and obesity-induced osteoarthritis with very high-fat diet [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(2): 300-304.
- [45] Duan D M, Wu S, Hsu L A, et al. Associations between TRPV4 genotypes and body mass index in Taiwanese subjects [J]. *Mol Genet Genomics*, 2015, 290(4): 1357-1365.
- [46] Brnardic E J, Ye G S, Brooks C, et al. Discovery of pyrrolidine sulfonamides as selective and orally bioavailable antagonists of transient receptor potential vanilloid-4 (TRPV4) [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(21): 9738-9755.