

TRPV1 受体结构与功能及相关中草药的研究进展

李彩彩 简郭血骄 杨向竹 郭 健

摘 要 TRPV1 受体(transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1)也称辣椒素受体,因可被辣椒素激活而得名,是一种非选择性阳离子通道,属于 TRP 超家族的 TRPV 亚家族,除了可被辣椒素激活外还可被高温($>43^{\circ}\text{C}$)、低 pH 值及其他内源性物质激活,参与机体疼痛感觉的发生和传导。本研究通过查阅近 10 年关于 TRPV1 受体研究的相关文献,概述了关于 TRPV1 受体的分子结构、表达部位及相关生理功能,并介绍了中草药治疗相应疾病的过程中以 TRPV1 受体为作用靶点的相关研究。

关键词 TRPV1 受体 结构 功能 中草药

中图分类号 R293

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.01.004

TRPV1 受体(transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1),也称辣椒素受体或香草素受体 1,是一种表现出对钙离子显著偏好的非选择性阳离子通道,可被辣椒素、伤害性温度($>43^{\circ}\text{C}$)、低 pH 值及其他一些内源性物质如花生四烯酸乙醇胺(N-arachidonyl ethanolamine)、缓激肽、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)等激活^[1]。TRPV1 在多觉型伤害感受器(polymodal nociceptor)中表达,在外周和中枢神经系统中通过炎症因子调节并导致急性和持续性疼痛^[2]。近年来,随着对 TRPV1 相关研究的开展,TRPV1 在各系统显示出广泛的分布和功能表达,也成为许多疾病治疗的新靶点。

一、TRPV1 的分子结构

瞬时电位受体(transient receptor potential, TRP)家族,发现于视力缺陷的果蝇突变体并被命名,具有瞬时受体的特征,在后生动物中包括 7 个主要分支,分别为 TRPV、TRPA、TRPC、TRPM、TRPP、TRPML 和 TRPN。这些通道在门控和离子选择性方面具有不同的性质,发挥不同的生理功能。构成 TRP 家族离子通道的亚基形成四聚体,且每个亚基都具有 6 个跨膜 α -螺旋和不同大小的胞质 N 端和 C 端。TRPV1 受体属于香草素受体(vanilloid receptor)TRPV 亚家族,随着低温电子显微镜技术的进步, Liao 等^[3]的研究使得跨膜螺旋 S1~S6 中大部分残基的侧链密度、S6 之后的 TRP 结构域、连接锚蛋白重复结构域(ARD)和 S1 的 N 端片段得以被清楚分辨。对于 TRPV1 受体

结构的探索显示,TRPV1 三维结构类似于电压门控离子通道(VGIC)的同型四聚体,跨膜螺旋 S5 和 S6 构成离子渗透通路,跨膜螺旋 S1~S4 组成中央孔环区域。但通过药理学探针(肽毒素和小香草激动剂)来确定 TRPV1 受体的两种活化状态结构时发现,电压门控通道激活期间移动的区域(S1~S4)在 TRPV1 中保持静止,显示出这些结构相似通道超家族成员的作用机制的差异。在观察 TRPV1 激活过程中发现的不同部位结构的改变提示了其具有双重门控机制^[4]。有关各种激活剂对于 TRPV1 的激活机制还在不断的研究之中。

二、TRPV1 受体的表达部位及生理功能

TRPV1 受体一度被认为仅存在于无髓鞘的 C 纤维这类特定传入感觉神经纤维中,随后的研究显示 TRPV1 受体也表达于具有薄髓鞘的 A δ 神经纤维和节状神经节迷走神经元中。随着对于 TRPV1 受体研究的不断深入,TRPV1 已被证实其不仅表达于初级感觉神经末梢、脑等神经组织,而且存在于其他非神经组织。

1. TRPV1 在初级感觉神经中的表达:表达 TRPV1 的初级感觉神经也称为辣椒素敏感神经或香草素敏感神经,这类神经元具有两极:外周纤维支配皮肤、黏膜和几乎所有的内脏器官,中央纤维连接脊髓。研究显示 TRPV1 在初级感觉神经中的表达与痛觉、瘙痒的发生相关。TRPV1 被激活后分泌的促炎性神经肽,如 P 物质(substance, SP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP),以及产生的神经冲动通过中央纤维传递到脊髓,从而产生痛或痒感觉。TRPV1 受体在痛觉的产生和传递过程中发挥着重要作用:Wakabayashi 等^[5]在 Lewis 肺癌骨转移

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81473623)

作者单位:100029 北京中医药大学中医学院

通讯作者:杨向竹,副教授,硕士生导师,电子信箱:xiangzhu@

126.com

引起骨痛的研究中提出, Lewis 肺癌细胞骨转移后, 转移局部酸性的肿瘤微环境会激活感觉神经纤维上 TRPV1 受体, 从而激发骨骼的感觉神经引起骨痛的发生。Berta 等^[6]的研究试图靶向抑制感觉神经元表达 TRPV1、TRPA1 离子通道蛋白来选择性阻断 C 纤维和 A δ 神经纤维从而起到治疗慢性疼痛的作用。而 Kittaka 等^[7]对于瘙痒的研究显示, 免疫系统及多种细胞因子和 TRPV1 的相关作用与皮肤瘙痒的发生有关。

2. TRPV1 在脑组织中的表达: 在大鼠大脑全部皮质区、海马和杏仁核等边缘系统、纹状体、下丘脑、网状结、蓝斑核、小脑和下橄榄核均发现 TRPV1 阳性神经细胞, 而在人类顶叶皮质第 3 层和第 5 层也发现 TRPV1 阳性神经细胞。多数研究显示 TRPV1 表达于不同脑区神经元并发挥其生理功能, Christopher 的大鼠实验显示, 在孤束核中 TRPV1 的激活抑制棕色脂肪组织交感神经活动, 从而减少由寒冷而诱发的棕色脂肪组织增加。Tóth 等^[8]应用免疫电镜法观察大鼠中枢神经系统 TRPV1 的细胞表达, 显示 TRPV1 虽大部分表达于神经细胞突触后树突棘但并不仅限于此, 它们同样表达于脑部小血管周围星形胶质细胞和周细胞。随后, 人们对表达于脑内神经胶质细胞的 TRPV1 的功能展开一系列研究, Marrone 等^[9]在小鼠实验中报道 TRPV1 在小胶质细胞的表达要比前扣带回皮质和其他脑区的神经细胞含量高, 激活小胶质细胞上 TRPV1 受体可刺激皮质中小胶质细胞的微泡脱落从而间接增加谷氨酸能传递。

3. TRPV1 在非神经组织中的表达: 诸多动物实验已在动物肾脏、脾脏、膀胱、心脏、胃和肥大细胞中描述了 TRPV1 蛋白或其 mRNA 的存在。人类表皮组织也发现 TRPV1 受体蛋白的表达, TRPV1 可以通过紫外线(UV)照射来激活, 并介导 UV 诱导的基质金属蛋白酶-1 和角质形成细胞中的促炎细胞因子的增加, 实验显示阻断 TRPV1 激活可抑制紫外线诱导的皮肤增厚和红斑等皮肤反应^[10]。一些证据表明 TRPV1 在免疫系统发挥重要作用^[11]。Bertin 等^[12]发现 TRPV1 通道蛋白在人类 CD4⁺ T 细胞的质膜上功能性表达, 有助于 T 细胞受体(TCR)诱导的 Ca²⁺ 内流。TRPV1 在内皮细胞的表达尚具有争议性, Hong 等^[13]通过免疫荧光检测到小鼠脑微血管中 TRPV1 阳性表达, 脑血流量检测显示, 短暂阻塞大脑中动脉的模型小鼠在灌注恢复开始 20~30min 会出现灌注下降且持续 1h 左右, TRPV1 敲除模型小鼠灌注下降

更严重且持续时间延长; 脑动脉加压检测显示辣椒素使血管产生适度舒张, 去除血管内皮后舒张的情况消失, 推测内皮细胞的 TRPV1 通道在损伤过程中增强, 并有助于增大脑卒中后脑微血管的血管舒张能力。此外, TRPV1 通道还被发现表达于气道平滑肌细胞和上皮细胞^[14,15]。近年来研究发现, TRPV1 也在不同的肿瘤组织中表达, 并且其活化与癌细胞生长和扩散的调节相关, Sakalli 等^[16]研究显示, 硒和顺铂组合可通过调节 TRPV1 表达产生显著的抗癌效果。

三、以 TRPV1 受体为作用靶点的中草药研究

1. 具有抗炎镇痛作用的中药与 TRPV1 受体: 许多瞬时电位受体(TRP)通道能够被植物中发现的各种化合物激活或阻断。中药中许多具有镇痛作用的药物都与 TRPV1 的激活或抑制有关, Sui 等^[17]使用关节炎疼痛大鼠模型研究芍药甘草汤的镇痛作用, 显示模型组大鼠的疼痛、炎性和水肿程度的增加。伴随着 TRPV1 通道 mRNA、蛋白表达水平和钙介导功能的增强, 以高剂量或中剂量口服给予芍药甘草汤治疗的模型大鼠显示出上述病理状况的显著缓解, 且 TRPV1 mRNA 和蛋白表达水平及钙介导功能下调。激活 TRPV1 受体的吴茱萸, 其镇痛作用与 TRPV1 的脱敏有关^[18]。中药苦参提取物苦参碱能明显改善过敏性接触性皮炎小鼠的瘙痒和疼痛感, 其机制可能与抑制 TRPV1 激活和降低 IL-3 含量有关^[19]。动物实验显示乳香和没药通过调节 TRPV1 受体 mRNA 和蛋白表达, 减轻了慢性缩窄性损伤小鼠的机械性异常疼痛和热超敏性^[20]。中药黄连中分离的有效成分小檗碱可抑制 TRPV1 的激活, 从而减轻糖尿病神经病变导致的疼痛。

2. 具有其他治疗作用的中草药与 TRPV1 受体: 除了镇痛以外, 治疗其他疾病的一些中草药的作用机制也与 TRPV1 受体有关。辣椒素激活 TRPV1 可导致动物及人类咳嗽的发生^[21]。枇杷叶提取物和川贝母中提取的熊果酸(ursolic acid, UA)可抑制辣椒素对 TRPV1 的激活作用, 平贝母提取物贝母甲素(peimine, PM)和贝母乙素(peiminine, PN)虽不能直接抑制 TRPV1 的激活, 但是当联合 UA 使用时可加强 UA 对 TRPV1 的抑制作用^[22]。Kikuchi 等^[23]对大建中汤治疗便秘的研究显示, 用 TRPV1 受体拮抗剂预处理可抑制犬模型中大建中汤诱导的结肠收缩, 这表明口服大建中汤刺激结肠运动的作用机制与其对 TRPV1 的激活作用有关。从生姜中提取的 6-姜酚具有类香草醇结构, 可以作为 TRPV1 激活剂, 有关 6-姜酚

抑制肿瘤进展的研究显示,6-姜酚可激活 TRPV1 受体显著减少表皮生长因子、核因子- κ B、细胞周期蛋白 D1 含量,进而减少肺上皮细胞增生和上皮-间质转化^[24]。据报道,从花椒中提取的羟基链烷烃也可与 TRPV1 结合,这些成分在通过感觉神经促进消化道运动方面起着重要作用。缩尿丸是一种中医传统处方,用以治疗下尿路症状数百年,对其治疗效果和机制研究的动物实验结果显示,缩尿丸可以改善由膀胱出口梗阻导致膀胱过度活动模型大鼠的膀胱肥大症状,并校正了变化的尿动力学参数,同时降低了模型组大鼠中增高的 TRPV1 mRNA 和蛋白质的表达。最近的研究显示 TRPV1 受体是癫痫治疗中潜在的药物靶点之一,可被大麻素受体激活剂激活,因此大麻治疗癫痫可能亦与 TRPV1 的作用亦有关,但此说法仍处于假设阶段。

四、展 望

TRPV1 受体在初级感觉神经元末梢感受伤害性刺激的过程中起到重要的感受和整合信息的作用,因此 TRPV1 受体的致敏或抑制成为临床缓解瘙痒或疼痛的新思路。然而 TRPV1 受体在机体多组织广泛分布与功能性表达,使得受体激动剂或抑制剂的临床使用受到一定限制。故相应的完善 TRPV1 受体结构、激活机制和不同组织中的表达的信息,将有助于选择性作用于 TRPV1 受体的新药物的开发,这也将成为未来研究 TRPV1 受体的重点。

中药药物均具有一定的性和味,寒热药性及五味理论均是中药药性理论的重要组成成分,对中医临床遣药组方具有重要的指导作用,同时也是中医药学研究的难点之一。人们对中药作用机制及 TRPV1 相关性研究的不断开展为药性成分的研究提供了新的切入点。有研究认为 TRPV1 受体是辛味药性发挥功效的潜在靶点,而药物中化学成分诱导 TRPV1 和其他 TRP 家族 mRNA 的调节变化可能与中药的寒热性质有关。相信随着对中药及 TRP 受体家族研究的不断深入,中药寒热药性及五味理论的科学内涵将不断被揭示和发现。

参考文献

- 1 Zygmont PM, Ermund A, Movahed P, *et al.* Monoacylglycerols activate TRPV1—a link between phospholipase C and TRPV1[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e81618
- 2 Kim YS, Chu Y, Han L, *et al.* Central terminal sensitization of TRPV1 by descending serotonergic facilitation modulates chronic pain[J]. *Neuron*, 2014, 81(4):873–887
- 3 Liao M, Cao E, Julius D, *et al.* Structure of the TRPV1 ion channel

- determined by electron cryo-microscopy[J]. *Nature*, 2013, 504(7478):107–112
- 4 Cao E, Liao M, Cheng Y, *et al.* TRPV1 structures in distinct conformations reveal mechanisms of activation[J]. *Nature*, 2013, 504(7478):113–118
- 5 Wakabayashi H, Wakisaka S, Hiraga T, *et al.* Decreased sensory nerve excitation and bone pain associated with mouse Lewis lung cancer in TRPV1-deficient mice[J]. *J Bone Mineral Metab*, 2017;1–12
- 6 Berta T, Qadri Y, Tan PH, *et al.* Targeting dorsal root ganglia and primary sensory neurons for the treatment of chronic pain. [J]. *Exp Opin Ther Targets*, 2017, 21(7):1–9
- 7 Kittaka H, Tominaga M. The molecular and cellular mechanisms of itch and the involvement of TRP channels in the peripheral sensory nervous system and skin[J]. *Allergol Int*, 2016, 66(1):22–30
- 8 Tóth A, Boczán J, Kedei N, *et al.* Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, 135(1–2):162–168
- 9 Marrone MC, Morabito A, Giustizieri M, *et al.* TRPV1 channels are critical brain inflammation detectors and neuropathic pain biomarkers in mice[J]. *Nat Communicat*, 2017, 8:15292
- 10 Kang SM, Han S, Oh JH, *et al.* A synthetic peptide blocking TRPV1 activation inhibits UV-induced skin responses[J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 88(1):126–133
- 11 Fernandes ES, Fernandes MA, Keeble JE. The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves[J]. *Bri J Pharmacol*, 2012, 166(2):510–521
- 12 Bertin S, Aokinsonaka Y, de Jong PR, *et al.* The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4⁺ T cells[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(11):1055–1063
- 13 Hong SH, Sean PM. Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) channel contributes to cerebral reperfusion after stroke[J]. *Stroke*, 2018, 48(2):146
- 14 Guibert C, Ducret T, Savineau JP. Expression and physiological roles of TRP channels in smooth muscle cells[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2011, 704(704):687–706
- 15 Mcgarvey LP, Butler CA, Stokesberry S, *et al.* Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(3):704–712
- 16 Sakallı CE, Nazıroğlu M, Çig B, *et al.* Selenium potentiates the anti-cancer effect of cisplatin against oxidative stress and calcium ion signaling-induced intracellular toxicity in MCF-7 breast cancer cells: involvement of the TRPV1 channel[J]. *J Recept Res*, 2016, 37(1):84–93
- 17 Sui F, Zhou HY, Meng J, *et al.* A Chinese herbal decoction, Shaoyao-Gancao Tang, exerts analgesic effect by down-regulating the TRPV1 channel in a rat model of arthritic pain[J]. *Ame J Chinese Med*, 2016, 44(07):1363–1378
- 18 Peng J, Li YJ. The vanilloid receptor TRPV1: role in cardiovascular and gastrointestinal protection[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 627(1–