

Research Progress of TRPV in Neuropathic Pain

Pengtao Li¹ Ruiling Chi¹ Qiaoling Liu¹ Fei Zhou² Hongxun Liu^{1*}

1. Department of Oncology, Huangdao District Central Hospital, Qingdao University Medical Group, Qingdao, Shandong, 266555, China

2. Department of Oncology, Qingdao University Affiliated Hospital, Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266003, China

Abstract

The ion channels of the mammalian TRP superfamily consists of 28 cation permeation channels, which are divided into seven subfamilies based on sequence homology. Involved in the tissue physiological and pathophysiological processes of many organisms. Neuropathologic pain mechanism is complex, and there are no specific drugs or effective treatment methods. Minimally invasive technology and spinal cord electrical stimulation treatment block the signal transduction of relevant ion channels and receptors, and whether it can be transformed into relevant drugs through its mechanism has become a major clinical hotspot. With the deep study of the molecular mechanisms of neuropathologic pain, it is expected to uncover its mechanism and provide new research targets for clinical research and development.

Keywords

transient receptor potential channel; neuropathological pain; analgesic mechanism

TRPV 在神经病理性疼痛中的研究进展

李鹏涛¹ 迟瑞玲¹ 刘巧玲¹ 周非² 刘洪训^{1*}

1. 青岛大学医疗集团黄岛区中心医院肿瘤科, 中国·山东 青岛 266555

2. 青岛大学附属医院肿瘤科, 中国·山东 青岛 266003

摘要

哺乳动物TRP超家族的离子通道由28个阳离子渗透通道组成, 根据序列同源性, 它们被分为7个亚家族。参与众多机体组织生理和病理生理过程。神经病理性疼痛机制复杂, 目前尚无特效药物及有效的治疗方法, 微创技术及脊髓电刺激的治疗采用了阻断相关离子通道和受体的信号转导, 而能否通过其机制将其转化为相关药物成为临床一大热点。随着对神经病理性疼痛分子机制的深入研究, 有望揭开其机制为临床研发提供新的研究靶点。

关键词

瞬时受体电位通道; 神经病理性疼痛; 镇痛机制

1 引言

疼痛是我们的身体为保护我们免受伤害而产生的主要反应之一。然而, 有许多病理情况, 如糖尿病、带状疱疹病毒感染、神经损伤和炎症会产生持续性疼痛。神经病理性疼痛发生在中枢神经系统或PNS损伤或功能障碍时, 临床治疗十分棘手。在全球, 慢性疼痛的患病率一般在人口的6.9%~10%之间, 其中约有1/5被认为是神经病理性

疼痛。其发病机制极其复杂, 主要包括外周和中枢敏化、离子通道的改变等。瞬时受体电位通道 (transient receptor potential channels, TRPs) 是一类非选择性阳离子通道的跨膜蛋白, 属于同源四聚体, 在动物、酵母、藻类和其他单细胞生物中表达, 对脂质环境高度敏感, 对胞膜去极化不敏感, 广泛分布于外周和中枢神经系统的组织细胞中。TRP通道是与神经保护/神经毒性相关的许多炎症介质合成相关的细胞通路的一部分, 它们参与细胞内钙调节、信号传导和疼痛刺激转导, 通常可被作为治疗疼痛、炎症、哮喘、癌症、焦虑、心脏病和代谢紊乱的重要药物靶点。研究发现, TRP通道中多种亚型参与了神经病理性疼痛的发生、发展、维持过程。痛觉形成的分子基础是痛觉神经元兴奋性增强, 而TRP通道的功能活动使神经元兴奋性增加。痛觉神经元从外周通过传入纤维将信号发送到内脏、三叉神经和躯体区域, 并将脊髓连接到大脑, 从而在中枢神经系统和外周神经系统(CNS和PNS)之间的疼痛刺激传递中起到介质

【基金项目】青岛大学医疗集团科研专项资金项目(项目编号: YLJT20202024); 青岛市中医药科技项目(2019-WJZD195)。

【作者简介】李鹏涛(1986-), 男, 中国山东德州人, 硕士, 主治医师, 从事慢性疼痛机制研究及其诊疗研究。

【通讯作者】刘洪训(1969-), 男, 中国山东滨州人, 硕士, 副主任医师, 从事肿瘤综合治疗的研究。

的作用。在中枢神经系统 (CNS) 中, TRP 通道在神经元和胶质细胞中表达, 在神经发生、结构/功能可塑性和细胞稳态中发挥关键作用。由于神经受损后, 神经元过度兴奋产生自发性动作电位和异常活动, 导致机体组织自发性和诱发性疼痛。TRP 通道参与神经病理性疼痛镇痛机制尚不完全清楚。因此, 本综述旨在描述在神经病理性疼痛中介导痛觉的 TRPV 依赖机制, 以及通过这些通道的调节来缓解疼痛和缓解疼痛症状的治疗思路。

2 瞬时受体电位通道概述

TRP 通道是来自心脏、肺和脑等不同组织的非兴奋和兴奋细胞中表达的阳离子通道。根据氨基酸序列的同源性, 将已发现的 30 多种哺乳动物 TRPs 分为 7 个亚家族: TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPP、TRPN 和 TRPML 通道。TRPV 亚家族由成员 TRPV1-6 组成。它们进一步分为两个亚组, 即 TRPV1-4 和 TRPV5-6, 其中 TRPV5 和 TRPV6 是高选择性 Ca^{2+} 通道, 受到胞内钙离子的严格调控。它们参与感觉信号转导 (痛觉、味觉、压力、温度、视觉和信息素信号), 以及稳态调节 (肌肉收缩、血管松弛和细胞增殖)^[1]。

迄今为止, 已发现 50 多种内源性脂类物质可以调节感觉神经元中的 TRP 通道活性, 主要包括活性氧 (ROS)、脂氧合酶代谢物等。TRP 通道是在痛觉神经元和初级传入痛觉感受器中表达, 是痛觉传导和维持的重要参与者, TRP 通道也在癌症、肾脏生理学、心脏健康和神经元发育等各种生理和病理条件中发挥着重要作用。TRP 通道中的 4 种亚家族 (TRPV、TRPM、TRPA 和 TRPC) 与疼痛关系最为密切, 称为“痛觉 TRPs”。研究证实, 表达在痛觉感受器中的六个通道 (TRPV1-4、TRPM8 和 TRPA1) 可直接感受生物力学的机械刺激和环境改变的冷热刺激及机械刺激信号, 并在疼痛感知的产生和发展中扮演着重要的角色^[2]。

3 TRPs 与神经病理性疼痛

TRP 通道通过物理刺激、配体结合、第二信使和活性氧等激活后因动作电位和疼痛敏感性增加参与介导神经病理性疼痛、炎性疼痛、疼痛与瘙痒共病、癌性疼痛等机制。TRPV1 是一种非选择性阳离子电压门控通道, 具有 6 次跨膜结构域 (S1-S6), 表达于质膜, 主要由 DRG、TG、NG 和 SG 的中、小直径感觉神经元轴突终末、C 纤维以及一些 A δ 纤维表达, 可对辣椒素、伤害性温度 ($> 43^{\circ}C$)、低 pH 值、ATP、缓激肽和内源性脂质等伤害性刺激信息进行整合触发 TRPV1 致敏。其主要功能是感知促炎介质, 致敏过程增加兴奋性, 引起痛觉过敏和异常痛。研究证实, CCI 大鼠模型, 应用普瑞巴林后大鼠脊髓中 TRPV1 蛋白的表达降低, 说明普瑞巴林可通过抑制 TRPV1 其蛋白的表达减轻带状疱疹后遗神经痛^[3]。促炎物质通过 cAMP-PKA、PKC、MAPK 发挥作用, 一旦激活磷酸化后可诱发诱导 TRPV1 增敏^[4]。研究发现, TRP 通道也直接或间接地被活性氧激活,

NADPH 氧化酶通过 TNF- α 诱导的 NF- κ B 激活导致超氧阴离子的产生, 从而导致 IL-1 β 等促炎细胞因子的过度表达。此外, TNF- α 和 IL-1 β 激活环氧化酶-2 产生前列腺素, 使痛觉感受器敏感, 导致痛觉过敏^[4-5]。研究证明, 应用加巴喷丁后可通过降低 DRG TRPV1 表达减少^[6]。研究报道, PHN 大鼠应用脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 后, 脊髓背角浅层伤害性信息传递的抑制作用有 TRPV1 受体参与, 而背角深层没有抑制作用^[7]。另一机制是 Ca^{2+} 诱导的通道脱敏, 应用 TRPV1 拮抗剂树脂毒素 (resiniferatoxin, RTX) 后发现, 脊髓小胶质细胞和 p38 MAPK 通路激活, Ca^{2+} 大量内流, 导致神经元胞内钙超载产生细胞毒性甚至细胞死亡, 加重疼痛超敏反应, 同时 Ca^{2+} 浓度与 CaM (calmodulin) 结合, 这个复合物激活钙调磷酸酶 (PP2B), PP2B 去磷酸化 TRPV1, 导致其脱敏。研究证实, 在骨癌痛模型中, TRPV1 在 DRG 神经元中过表达, 这种表达增加诱导神经病理性疼痛。这种过表达增强了 TRPV1 对辣椒素的反应^[8]。

TRPV2 广泛表达于各种组织类型, 包括神经元和非神经元组织, 定位于胞内膜, 具有多种生理作用, 从感知有害刺激到痛觉, 进而调节细胞内钙稳态, 参与介导细胞存活、增殖和转移的信号通路, 且有可能参与肿瘤发展的早期和晚期阶段以及转移。TRPV2 在 A δ 和 A β 纤维中的表达表明, TRPV2 在高温疼痛的转导和通过该蛋白检测化学有害刺激中具有伤害性作用。此外, 足底注射 CFA 后, TRPV2 的表达上调^[9]。神经损伤后也可以观察到这种上调, 表明这种离子通道在疼痛感觉中具有潜在作用^[10]。

TRPV3 是一种 Ca^{2+} 可渗透的非选择性阳离子通道, 与 TRPV1 通道有 43% 的同源性, 在各种组织和器官中均有表达, 但在皮肤、口腔和胃肠道的上皮细胞中表达最为明显, 可被热激活, 但对辣椒素和低 pH 不敏感, 激活后调节温度感知、瘙痒和疼痛等。郑翔等^[11] 通过建立骨癌痛大鼠模型鞘内注射 TRPV3-siRNA 慢病毒发现, 其可抑制 TRPV3 离子通道表达, 降低骨癌痛大鼠的热痛阈值, 但不能改变机械痛阈值, 进一步证实 TRPV3 参与热感觉。研究表明, 该离子通道可导致痛觉, 角质形成细胞中过表达 TRPV3 的小鼠释放前列腺素 E2, 可产生热痛觉和痛觉过敏^[12]; 相反, 缺乏 TRPV3 表达的小鼠对温暖和有害温度的反应受损^[13]。鉴于 TRPV3 在疼痛中研究较少, 而其在疼痛信号传导中的作用尚不清楚; 正在考虑使用 TRPV3 拮抗剂来缓解疼痛。

TRPV4 表达广泛, 通常表达在血管、肾脏、食道、DRG 和皮肤, 可通过低渗、温度 ($27^{\circ}C \sim 35^{\circ}C$)、pH、拉伸和内源性配体等多种刺激激活, 具有机械敏感性^[14]。皮肤中, TRPV4 通道存在于各种类型的细胞中, 如角质形成细胞、黑色素细胞和感觉神经元, 以及免疫细胞和炎性细胞, 并参与从皮肤稳态到感觉的多种生理活动^[15]。

另外, 前列腺素 E2 可通过受损部位的炎性介质激活 G

蛋白偶联受体,介导 TRPV4 通道磷酸化和激活,上调疼痛反应,参与周围神经病理性疼痛。研究表明,TRPV4 参与了紫杉醇诱导的神经损伤导致疼痛性周围神经病变和慢性压迫 DRG,通过建立大鼠 DRG 持续受压引起的神经病理性疼痛模型,脊髓背角中 P38 α 、p38 MAPK、ERK 及 TRPV4 表达明显升高,说明 TRPV4-P38 α 、TRPV4-p38 MAPK、ERK-TRPV4 信号通路参与了大鼠慢性压迫 DRG 后热痛觉过敏的发展^[16-18]。紫杉醇可以刺激肥大细胞、胰酶的释放,胰酶激活 PAR2,进而激活 PKA 和 PKC,通过 TRPV4 致敏导致机械和热超敏反应^[19]。陈春生等^[20]研究发现,神经病理性疼痛大鼠注射臭氧后,TRPV4 阳性细胞计数较低,TRPV4 的 mRNA 均上调,机械痛阈值增高,提示臭氧可能通过介导 TRPV4 的表达,参与并发挥镇痛作用。TRPV4 已被证明与机械敏感性有关,然而,缺乏特异性 TRPV4 拮抗剂一直是进展的障碍。

TRPV5 在肾、结肠、前列腺等均有表达,其中在肾脏表达最强,稳定胞内钙离子浓度。而 TRPV6 的组织分布广泛,包括肠道、胰腺和胎盘组织。研究证实,TRPV5-6 参与骨肉瘤、骨巨细胞瘤细胞钙离子跨膜转运的过程,同时调控骨代谢。在疼痛机制方面研究较少。

4 结论

痛觉是感知疼痛信号的重要生理过程。论文我们回顾了一些实验证据,包括一些 TRP 离子通道作为化学、热和机械有害刺激产生痛觉的分子传感器。TRP 通道是真正意义上的多模态通道,因为大多数超家族成员可被广泛的内源性和环境刺激激活和敏化。TRP 通道的发现为疼痛治疗开辟了一个崭新的领域。临床诸多问题有待解决,鉴于痛觉可能是一种保护机制,这些离子通道在生物体的生存中起着重要作用。与以往的镇痛药物不同,以 TRP 通道为靶点的新型镇痛药物能从源头上消除疼痛的产生。解析更多的结构对于更好地理解这个离子通道家族是很重要的,从而进一步研究 TRP 通道在疼痛中的作用对于阐明疼痛的发生机制、治疗及相关药物研发具有重要意义。

参考文献

[1] Huffer K E, Aleksandrova A A, Jara-Oseguera A, et al. Making Sense of TRP Channel Structures[J]. *Biophysical Journal*,2020,118(3):22-23.
 [2] 张力,张立,王培民.脂质调节瞬时电位受体离子通道活性介导疼痛的作用机制[J].*中国疼痛医学杂志*,2020,26(11):854-858.
 [3] 华璐,郭杨,马丽,等.普瑞巴林可通过抑制 TRPV1 以缓解神经病理性疼痛[J].*实用医学杂志*,2020,36(6):729-734.
 [4] 高峰,卢伟龙,王华林,等.大鼠背根神经节细胞中 TRPV1 与 cAMP/PKA 通路调控机制研究[J].*中国药理学通报*,2018,34(8):1110-1114.
 [5] Ibi Masakazu. Reactive oxygen species derived from NOX1/NADPH oxidase enhance inflammatory pain[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(38):9486-9494.

[6] 阎妮,栾永,李润玖.加巴喷丁对大鼠坐骨神经慢性压迫损伤 DRG 中 TRPV1 的影响[J].*中国医科大学学报*,2015,44(3):234-237.
 [7] 王培培,杨菲.TRPV1 受体参与脊髓电刺激对外周伤害性信息传递的抑制作用[J].*中国疼痛医学杂志*,2020,26(1):20-26.
 [8] Pan Hai-Li, Zhang Yu-Qiu, Zhao Zhi-Qi. Involvement of lysophosphatidic acid in bone cancer pain by potentiation of TRPV1 via PKC ϵ pathway in dorsal root ganglion neurons[J]. *Molecular Pain*, 2010,6(1):383-398.
 [9] Shimosato Goshun, et al. Peripheral inflammation induces up-regulation of TRPV2 expression in rat DRG[J]. *Pain*, 2005,119(1-3):225-232.
 [10] Frederick J. Increased TRPA1, TRPM8, and TRPV2 expression in dorsal root ganglia by nerve injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007,358(4):1058-1064.
 [11] 郑翔,方志成,李阳,等.鞘内注射 TRPV3-siRNA 慢病毒对骨癌痛大鼠疼痛行为的影响[J].*中华行为医学与脑科学杂志*,2017,26(5):400-404.
 [12] Huang Susan M, et al. Overexpressed transient receptor potential vanilloid 3 ion channels in skin keratinocytes modulate pain sensitivity via prostaglandin E2.[J].*J Neurosci*, 2008, 28(51):13727-13737.
 [13] Aziz Moqrich. Impaired Thermosensation in Mice Lacking TRPV3, a Heat and Camphor Sensor in the Skin[J]. *Science*, 2005,307(5714):1468-1472.
 [14] Lawhorn B G, Brnardic E J, Behm D J. Recent Advances in TRPV4 Agonists and Antagonists[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(8):127022.
 [15] Boudaka A, Al-Yazeedi M, Al-Lawati I. Role of Transient Receptor Potential Vanilloid 4 Channel in Skin Physiology and Pathology.[J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2020,20(2):138-146.
 [16] 张晓,闫平平,张丽娟,等. TRPV4-P38 α 通路在背根神经节持续受压致神经病理性疼痛中的作用[J].*泰山医学院学报*,2021,42(4):254-257.
 [17] 曲玉娟. TRPV4-MAPK 通路在大鼠背根神经节持续受压致神经病理性疼痛中的作用机制研究[D].济南:山东大学,2016.
 [18] 贾磊,魏慧,张杨,等. ERK-TRPV4 途径参与大鼠背根神经节持续受压后痛觉敏感的脊髓中枢敏化机制的研究[J].*中国康复医学杂志*,2019,34(11):1285-1291.
 [19] Y Chen, C Yang, Z J Wang. Proteinase-activated receptor 2 sensitizes transient receptor potential vanilloid 1, transient receptor potential vanilloid 4, and transient receptor potential ankyrin 1 in paclitaxel-induced neuropathic pain[J]. *Neuroscience*, 2011,193(7):440-451.
 [20] 陈春生,解淑灿,辛臻,等.臭氧在大鼠神经病理性疼痛治疗中对 TRPV4 的影响[J].*中华疼痛学杂志*,2021,17(2):136-140.