

# 瞬时受体电位锚蛋白1通道在心血管疾病中的研究进展

游紫阳 郑丽婷 林万鹏 邱小宇 冯莉 杨骄霞

**【摘要】** 瞬时受体电位锚蛋白1通道 (TRPA1) 是一种  $\text{Ca}^{2+}$  高渗透性通道, 在心血管系统中广泛表达, 可被多种化学物质及内源性化合物激活, 产生以  $\text{Ca}^{2+}$  内流为主的跨膜电压变化, 参与一系列心血管疾病的病理生理过程。该文主要介绍 TRPA1 通道在调节心血管疾病病理生理方面的潜在作用, 包括在动脉粥样硬化、心力衰竭、心肌缺血再灌注损伤、心肌纤维化及心肌肥厚、心律失常中的作用。

**【关键词】** 瞬时受体电位通道; 瞬时受体电位锚蛋白1通道; 心血管疾病

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.05.004

研究发现, 瞬时受体电位锚蛋白1通道 (TRPA1) 与心血管疾病之间存在相关性。本文介绍 TRPA1 在心血管疾病中的研究进展, 以期心血管病诊断或治疗提供新思路。

## 1 瞬时受体电位通道超家族

瞬时受体电位通道 (TRP) 是四聚体形式的  $\text{Ca}^{2+}$  内流通道<sup>[1]</sup>。根据 TRP 家族成员氨基酸序列同源性的差异, 又分为 TRPA、TRPC、TRPV、TRPM、TRPP、TRPML、TRPN 等 7 个不同亚科<sup>[2]</sup>。寒冷、pH 值或渗透压的变化、机械拉伸、氧化应激等外界刺激可作用于 TRP 通道, TRP 通道被激活后, 可参与疼痛、瘙痒、温度感知、视觉、味觉、嗅觉、触觉等躯体感觉传导过程。TRP 家族成员参与多种疾病的发生发展, 其中包括心血管疾病<sup>[3]</sup>。

## 2 TRPA1的结构与分布

由于 TRPA 分子结构具有大量 N 末端锚蛋白重复序列, TRPA 通道首先被命名为 ANKTM1。TRPA1 是 TRPA 亚家族的唯一成员, 包含 6 个跨膜结构域 (S1~S6)<sup>[4]</sup>。S6 是 TRPA1 通道激动剂与拮抗剂的双重结合位点<sup>[5]</sup>。TRPA1 激活后, 膜对  $\text{Ca}^{2+}$  的通透性增加, 同时,  $\text{Na}^+$ 、 $\text{H}^+$  等细胞外阳离子内流增加。 $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Na}^+$  穿过 TRPA1 通道, 导致膜去极化, 发挥一系列生理及病理生理作用。TRPA1 可作为感受器感应如疼痛、寒冷、瘙痒和

其他保护性反应, 在氧化应激和炎症反应等病理过程中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。近年来, TRPA1 已经被证实广泛分布于心肌细胞、内皮细胞、心脏成纤维细胞、动脉内皮细胞等<sup>[7]</sup>, 并参与多种心血管疾病的调节过程。

## 3 TRPA1与心血管疾病

### 3.1 TRPA1与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化以动脉壁硬化和动脉管腔狭窄为特征, 巨噬细胞介导的胆固醇代谢和促炎性因子分泌是动脉粥样硬化起始和进展的核心步骤<sup>[8]</sup>。巨噬细胞在动脉粥样硬化的免疫反应中起着重要作用, 泡沫细胞过度摄入胆固醇是动脉粥样硬化形成的主要原因之一<sup>[9]</sup>。

在载脂蛋白 E 基因缺陷 ( $\text{ApoE}^{-/-}$ ) 小鼠动脉粥样硬化模型中, TRPA1 通道拮抗剂 HC030031 或敲除 TRPA1 基因可加剧  $\text{ApoE}^{-/-}$  小鼠氧化低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞脂质积累, 加重动脉粥样硬化、高脂血症和全身炎症反应<sup>[8]</sup>。TRPA1 通道激动剂 AITC 则可延缓动脉粥样硬化的进展。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 诱导的炎症反应是动脉粥样硬化进展的关键事件, TRPA1 激动剂 AITC 激活的巨噬细胞可减弱 TNF- $\alpha$  诱导的炎症反应, 提示 TRPA1 激活具有抗炎作用。研究发现, TRPA1<sup>-/-</sup> 小鼠模型中 M1 型巨噬细胞 (促炎巨噬细胞) 标志物的表达水平较野生型小鼠显著增加, 而 M2 型巨噬细胞 (抗炎巨噬细胞) 标志物的表达水平显著减少。TRPA1 在动脉粥样硬化斑块中表达上调, 可以调节

作者单位: 157011 牡丹江医学院 (游紫阳, 郑丽婷, 林万鹏, 邱小宇, 冯莉); 157011 牡丹江医学院附属红旗医院心血管内科 (杨骄霞)  
通信作者: 杨骄霞, E-mail: jiaoxiayang1977@163.com

巨噬细胞的炎性表型,从而调节动脉粥样硬化的进展,TRPA1 可能成为动脉粥样硬化和其他代谢性疾病的治疗靶点<sup>[10]</sup>。谢洪祥<sup>[11]</sup>的研究表明,当动脉粥样硬化发展为冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)时,单核巨噬细胞 TRPA1 的蛋白及 mRNA 表达水平均明显升高,且随着冠状动脉病变程度的加重,单核巨噬细胞 TRPA1 的 mRNA 表达水平增加,故 TRPA1 可作为预测冠状动脉病变程度的新指标。目前尚不清楚 TRPA1 通道如何依赖  $\text{Ca}^{2+}$  内流介导巨噬细胞源性泡沫细胞的形成,有待进一步研究。

### 3.2 TRPA1 与心力衰竭

心力衰竭是大多数心血管疾病发展的终末阶段。在 1 项动物模型实验中,辣椒素作为 TRPV1 的激动剂,能增强心脏交感反射。 $\text{Ca}^{2+}$  作为重要的第二信使,不仅参与心脏的兴奋收缩偶联和心脏舒张,而且参与各种心血管疾病关键信号的转导途径。研究表明,TRPA1 在人类和小鼠心力衰竭时表达增加<sup>[12]</sup>。TRPA1 通道分布于心肌细胞中,且 TRPA1 介导的  $\text{Ca}^{2+}$  释放使细胞内总的游离钙浓度 ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) 增加近 40%<sup>[13]</sup>。在小鼠模型实验中,TRPA1 激动剂 AITC 能使分离的心肌细胞  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  峰值、达到峰值的时间和速度呈剂量依赖性增加,而经 TRPA1 拮抗剂 HC-030031 预处理的心肌细胞和 TRPA1<sup>-/-</sup> 小鼠的心肌细胞  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  无明显变化<sup>[14]</sup>。TRPA1 通过钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 依赖机制调节心肌细胞的收缩功能和  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 。心肌细胞中 TRPA1 参与了 CaMK II 依赖的信号通路的激活,增强了心肌细胞的收缩功能<sup>[15]</sup>。抑制 TRPA1 通道可改善小鼠心功能,从而显著改善心肌肥厚和心力衰竭,其主要机制为降低心脏质量指数、增加心室容积以及改善小鼠因主动脉收缩引起的压力超负荷<sup>[16]</sup>。另外,抑制 TRPA1 通道可显著降低压力负荷诱导小鼠的 CaMK II 磷酸化。CaMK II 抑制剂 KN-93 可逆转 AITC 诱导的  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  峰值增加,增强心肌收缩功能<sup>[14]</sup>。

这些研究提示 TRPA1 可降低  $\text{Ca}^{2+}$  内流,抑制钙依赖通路的激活,改善压力负荷引起的心力衰竭。

### 3.3 TRPA1 与心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注损伤的病理状态与心肌功能恶化和炎症反应相关。细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载和过量活性氧 (ROS) 被认为是心肌缺血再灌注损伤的关

键。研究认为 TRPA1 通道是 TRP 家族中对 ROS 最敏感的成员<sup>[17]</sup>。TRPA1 通道通过调节  $\text{Ca}^{2+}$  超载和 ROS,参与心肌缺血再灌注损伤的发展<sup>[16]</sup>。既往研究表明,TRPA1 可对心肌细胞产生毒性,在小鼠心肌缺血再灌注损伤过程中产生的丙烯醛可诱导  $\text{Ca}^{2+}$  的积累,是心脏损伤的重要原因,而 TRPA1 拮抗剂 HC-030031 可显著减弱这种作用<sup>[18]</sup>。研究证实,TRPA1 通道拮抗剂 HC-030031 能显著减轻小鼠心肌梗死 4 周后的心功能障碍,还能减少心肌梗死后的心肌纤维化和细胞凋亡,显著增加梗死边缘区血管生成<sup>[19]</sup>。Conklin 等<sup>[20]</sup> 建立小鼠心肌缺血再灌注模型,发现 TRPA1<sup>-/-</sup> 小鼠在心肌缺血再灌注 30 min 后心肌梗死面积显著小于野生型小鼠。HC-030031 对心肌缺血再灌注损伤的保护作用与  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换抑制剂 SN-6 相当,提示钙超载是心肌缺血性损伤的重要特征,可导致心肌细胞坏死<sup>[19]</sup>。心肌 TRPA1 的激活可能与心肌缺血再灌注损伤有关,TRPA1 可能成为减轻心肌缺血再灌注损伤的新治疗靶点。

### 3.4 TRPA1 与心肌纤维化及心肌肥厚

心脏纤维化几乎是所有心脏疾病终末阶段的特征,心肌成纤维细胞的活化与心肌纤维化的形成密切相关。心肌成纤维细胞可在多种病理因素及多种因子的介导下激活,产生大量的细胞外基质 (ECM)<sup>[21]</sup>。心肌 ECM 成分的改变是心肌纤维化的病理基础。既往研究表明,钙依赖信号对心肌成纤维细胞的增殖和分化以及 ECM 的产生至关重要<sup>[22]</sup>。转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 超家族在 ECM 形成中也发挥重要作用,TGF- $\beta$ 1 可以诱导心肌成纤维细胞活化。Okada 等<sup>[23]</sup> 研究表明,抑制 TRPA1 通道可减弱成纤维细胞中 TGF- $\beta$ 1 信号级联反应,减轻纤维化和炎症反应。体外研究发现,心肌成纤维细胞的分化与甲基乙二醛诱导的  $\text{Ca}^{2+}$  内流密切相关,这种作用随着 TRPA1 通道的抑制而减弱,该研究表明甲基乙二醛诱导的心肌成纤维细胞需要 TRPA1 介导的钙依赖信号通路<sup>[24]</sup>。TRPA1 在成人心室成纤维细胞中表达,抑制 TRPA1 通道活性可以降低甲基乙二醛诱导的  $\text{Ca}^{2+}$  内流。王震<sup>[25]</sup> 的研究还表明,抑制 TRPA1 可通过钙依赖信号通路和抑制 M2 巨噬细胞转化,减轻心肌肥厚及心肌纤维化。TRPA1 在心肌纤维化的病理过程中起着重要的作用,但仍需要进一步研究 TRPA1 在心肌纤维化和心肌肥厚形成的不同阶段的作用。

### 3.5 TRPA1与心律失常

心律失常的发生与多种因素有关,遗传因素和其他外部因素均可引起心律失常。近期研究发现,心律失常与环境污染也有一定的关系<sup>[26]</sup>,其机制可能为空气污染干扰调节心律的自主神经系统(ANS)的平衡,增加了心律失常的发生<sup>[27]</sup>。丙烯醛作为 TRPA1 通道的激动剂,是化学工业中重要的中间合成体,还广泛存在于烟草烟雾和火灾燃烧气体中,是大气污染的常见化合物。研究表明,长期暴露于丙烯醛可增加小鼠心率变异性和心律失常的发生率。虽然普遍认为心率变异性降低可使人类心血管疾病风险升高,但是心率变异性升高也与心血管不良结局有关<sup>[28]</sup>。而敲除 *TRPA1* 基因或给予 TRPA1 抑制剂可显著降低小鼠心律失常的发生率<sup>[29]</sup>。心率变异性可作为 ANS 失衡的标志,TRPA1 通道可能通过引起 ANS 失衡参与心律失常的发生。

### 4 小结

TRPA1 通道的激活对动脉粥样硬化具有正向保护作用,抑制 TRPA1 通道或是敲除 *TRPA1* 基因,可减轻心力衰竭、心肌纤维化、心肌缺血再灌注损伤以及心律失常,这表明 TRPA1 通道对心血管疾病有正负双向调节作用。TRPA1 通道参与多种心血管疾病的病理生理过程,可能成为未来心血管疾病研究的热点。

### 参 考 文 献

- [1] Hofmann L, Wang H, Zheng W, et al. The S4-S5 linker—gearbox of TRP Channel gating[J]. *Cell Calcium*, 2017, 67(67):156-165.
- [2] Ramsey IS, Delling M, Clapham DE. An introduction to TRP channels[J]. *Annu Rev Physiol*, 2006, 68(4):619-647.
- [3] Ma J, Yang L, Ma Y, et al. Targeting transient receptor potential channels in cardiometabolic diseases and myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(15):1733-1745.
- [4] 贾振华, 黄渊, 唐景峰, 等. TRP通道超家族的基本特征及其与疾病的关系[J]. *生命科学*, 2020, 32(9):903-914.
- [5] Dietrich A, Steinritz D, Gudermann T. Transient receptor potential (TRP) channels as molecular targets in lung toxicology and associated diseases[J]. *Cell Calcium*, 2017, 67(4):123-137.
- [6] Winter Z, Gruschwitz P, Eger S, et al. Cold temperature encoding by cutaneous TRPA1 and TRPM8-carrying fibers in the mouse[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10(4):209.
- [7] Yin S, Wang P, Xing R, et al. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) mediates lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory responses in primary human osteoarthritic fibroblast-like synoviocytes[J]. *Inflammation*, 2018, 41(2):700-709.
- [8] Zhao JF, Shyue SK, Kou YR, et al. Transient receptor potential ankyrin 1 Channel involved in atherosclerosis and macrophage-foam cell formation[J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(7):812-823.
- [9] Lin YW, Liu PS, Adhikari N, et al. RIP140 contributes to foam cell formation and atherosclerosis by regulating cholesterol homeostasis in macrophages[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 79:287-294.
- [10] Wang Q, Chen K, Zhang F, et al. TRPA1 regulates macrophages phenotype plasticity and atherosclerosis progression[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 301(301):44-53.
- [11] 谢洪祥. TRPA1在冠心病患者外周血单核细胞中的表达与冠脉病变程度的相关性研究[D]. 成都:成都医学院, 2018.
- [12] Wang Z, Xu Y, Wang M, et al. TRPA1 inhibition ameliorates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis in mice[J]. *EBioMedicine*, 2018, 36(36):54-62.
- [13] Shang S, Zhu F, Liu B, et al. Intracellular TRPA1 mediates  $Ca^{2+}$  release from lysosomes in dorsal root ganglion neurons[J]. *J Cell Biol*, 2016, 215(3):369-381.
- [14] Andrei SR, Ghosh M, Sinharoy P, et al. TRPA1 ion channel stimulation enhances cardiomyocyte contractile function via a CaMK II -dependent pathway[J]. *Channels (Austin)*, 2017, 11(6):587-603.
- [15] Roe AT, Frisk M, Louch WE. Targeting cardiomyocyte  $Ca^{2+}$  homeostasis in heart failure[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(4):431-448.
- [16] Wang Z, Ye D, Ye J, et al. The TRPA1 channel in the cardiovascular system: promising features and challenges[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10(10):1253.
- [17] Yamamoto S, Shimizu S. Significance of TRP channels in oxidative stress[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 793(11):109-111.
- [18] 赵丹, 王沛坚, 周鹏. TRPA1/TRPV1在心血管疾病中的作用[J]. *成都医学院学报*, 2019, 14(6):819-822.
- [19] Li R, Liu R, Yan F, et al. Inhibition of TRPA1 promotes cardiac repair in mice after myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(3):240-249.
- [20] Conklin DJ, Guo Y, Nystoriak MA, et al. TRPA1 Channel contributes to myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(4):H889-H899.
- [21] Ma Y, Halade GV, Lindsey ML. Extracellular matrix and fibroblast communication following myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2012, 5(6):848-857.
- [22] He ML, Liu WJ, Sun HY, et al. Effects of ion channels on proliferation in cultured human cardiac fibroblasts[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(2):198-206.
- [23] Okada Y, Shirai K, Reinach PS, et al. TRPA1 is required for TGF- $\beta$  signaling and its loss blocks inflammatory fibrosis in mouse corneal stroma[J]. *Lab Invest*, 2014, 94(9):1030-1041.
- [24] Oguri G, Nakajima T, Yamamoto Y, et al. Effects of

- methyglyoxal on human cardiac fibroblast: roles of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channels[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(9):H1339-H1352.
- [25] 王震. TRPA1在心肌肥厚中的作用及其机制研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2019.
- [26] Monrad M, Sajadieh A, Christensen JS, et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and risk of incident atrial fibrillation: a cohort study[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(3):422-427.
- [27] Wu Z, He EY, Scott GI, et al.  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated aldehyde pollutant acrolein suppresses cardiomyocyte contractile function: role of TRPV1 and oxidative stress[J]. *Environ Toxicol*, 2015, 30(6):638-647.
- [28] Kurhanewicz N, McIntosh-Kastrinsky R, Tong H, et al. TRPA1 mediates changes in heart rate variability and cardiac mechanical function in mice exposed to acrolein[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 324(10):51-60.
- [29] Kurhanewicz N, Ledbetter A, Farraj A, et al. TRPA1 mediates the cardiac effects of acrolein through parasympathetic dominance but also sympathetic modulation in mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 347(3):104-114.
- ( 收稿:2021-11-13 修回:2022-07-12 )  
( 本文编辑:胡晓静 )