

TRPV1和TRPA1通道在心血管疾病中的作用

高璐 王祁 赵博 屈新亮 王斌 李敏仪 卫培峰 董泰玮 高峰 李敏

【摘要】 瞬时受体电位 (TRP) 通道为机体重要的非选择性阳离子通道, 瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1) 属于 TRP 通道香草酸受体亚型家族成员, 瞬时受体电位锚蛋白 1 (TRPA1) 属于 TRP 通道超家族成员。TRPV1 和 TRPA1 通道可调节血管内皮细胞和心肌细胞功能, 其异常表达及功能改变与心血管疾病的发生发展关系密切。TRPV1 通道参与心肌梗死后心脏保护和血压调节。TRPA1 通道参与调节血流量、血管生成和心肌细胞凋亡。TRPV1 和 TRPA1 通道有望成为心血管疾病的治疗靶点。

【关键词】 瞬时受体电位通道; 瞬时受体电位香草酸亚型 1; 瞬时受体电位锚蛋白 1; 心血管疾病

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.01.002

心血管疾病 (CVD) 是全球死亡的主要原因^[1], 早期诊断可以及时发现心脏结构异常并给予相应治疗, 提高患者的生存率及生活质量^[2]。瞬时受体电位 (TRP) 通道是在大多数哺乳动物组织中发现的一类古老的离子通道, 参与多种血管功能, 包括控制血管张力, 调节血管通透性, 感应机械压力, 调节血管生成、内皮细胞增殖及内皮细胞凋亡和死亡^[3-6]。

瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1) 属于 TRP 离子通道香草酸受体亚型家族成员。TRPV1 通道广泛分布于中枢、外周神经系统和心血管系统的感觉神经元^[7-8], 可被其特异激动剂辣椒素或缺血、缺氧、应激等伤害性刺激激活, 释放降钙素基因相关肽 (CGRP)^[9], 发挥保护心血管的作用。

瞬时受体电位锚蛋白 1 (TRPA1) 通道为非选择性阳离子通道, 表达于辣椒素敏感的感觉神经元、内皮细胞和炎症细胞, 可被多种炎症介质激活, 如甲基乙二醛、甲醛和硫化氢^[10]。TRPA1 通道对钙具有高通透性, 参与多种 CVD 的发病机制^[11], 如动脉粥样硬化、心力衰竭、心肌缺血再灌注损伤、心肌纤维化、心律失常、血管舒张、高血压等^[12]。研究表明, TRPV1 和 TRPA1 通道可促进 CGRP 的合成和释放, 调节心血管张力^[13]。

1 TRPV1、TRPA1通道对血管的作用

1.1 TRPV1通道保护内皮细胞, 调节血管张力

研究发现, TRPV1 在 CVD 中发挥重要作用。在动脉粥样硬化中, 激活 TRPV1 通道可以调节脂质代谢, 保护内皮细胞, 抑制平滑肌细胞的增殖, 抑制炎症反应和氧化应激^[14]。采用辣椒素激活 TRPV1 通道, 可改善糖尿病大鼠心肌纤维化、血管损伤和内皮功能障碍, 其机制可能与 TRPV1/内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 信号通路有关^[15]。在盐敏感性高血压小鼠的内皮细胞中, 激活 TRPV1 通道可通过钙离子 (Ca^{2+}) / 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) / 丝氨酸 / 苏氨酸激酶 (Akt) / eNOS / 一氧化氮 (NO) 通路抑制内皮细胞的炎症反应, 从而发挥保护作用^[16]。然而, Munjuluri 等^[17]发现, 辣椒素可能通过作用于血管 TRPV1 通道引起血管收缩, 大量摄入辣椒素可导致严重后果, 如引起炎症患者出现血管痉挛和心肌梗死。因此, 有必要深入研究辣椒素激活 TRPV1 通道对于血管的作用。

TRPV1 通道可能通过释放 CGRP 发挥抗炎作用, 调节血管张力和心血管功能。TRPV1 基因缺失小鼠接受主动脉弓缩窄术后, 心功能恶化, 心肌肥厚加重, 这可能与心脏重构异常、CGRP 降低有关^[18]。有研究利用液相色谱-串联质谱、脂质分析发现, 花生四烯酸衍生的 TRPV1 通道激活剂二十碳四烯酸 (20-HETE) 参与内毒素血症中的心肌保护, 而 TRPV1 的作用与神经元释放的 CGRP

的活性有关,提示 20-HETE 可通过激活 TRPV1 通道,引起 CGRP 释放,从而减轻内毒素血症引起的心脏功能障碍^[19]。

1.2 TRPA1 通道舒张血管,促进血管生成

TRPA1 通道定位于各种细胞类型的质膜,包括心血管系统的感觉神经元和血管内皮细胞^[20],可被活性氧副产物以及芳香族化合物激活。TRPA1 通道可调节血管张力^[21],研究发现,TRPA1 通道可作为小鼠皮肤血管的冷传感器。与年轻小鼠相比,衰老小鼠在冷诱导后皮肤血管反应减弱,提示皮肤血管的反应依赖于 TRPA1 通道活性^[22]。

采用左前降支结扎构建心肌梗死小鼠模型,发现在小鼠心肌梗死 4 周时,TRPA1 通道特异性抑制剂 HC-030031 (HC) 可显著减轻心肌梗死所致心功能不全,减少心肌纤维化和细胞凋亡,显著增加梗死边缘区的血管生成。细胞实验发现,HC 可促进人脐静脉内皮细胞的增殖和迁移,提高心肌细胞和内皮细胞中 Akt 的磷酸化水平,提示抑制 TRPA1 可降低磷酸酶及张力素同系物表达,激活 PI3K/Akt 信号转导通路,促进心肌梗死后血管生成,减轻心肌缺血损伤^[20]。表没食子茶素没食子酸酯 (EGEG) 诱导血管周围 CGRP 能神经中 TRPA1 通道的激活,通过钙离子依赖性 CGRP 胞吐作用降低血管阻力^[23]。然而, Pinkney 等^[24]发现,血管周围 CGRP 耗竭或 TRPA1 通道阻滞,TRPA1 超极化降低, CGRP 的释放无助于硝氧基 (HNO) 引起的血管舒张。因此, HNO/TRPA1/CGRP 信号转导对于阻力动脉的血管舒张似乎并不重要,后续需进一步研究 TRPA1 通道对血管的作用。

2 TRPV1、TRPA1 通道对心脏的作用

2.1 TRPV1 通道保护心肌细胞

TRPV1 通道在冠状动脉疾病、急性心肌梗死等缺血性心脏病及心律失常中发挥重要的调节作用。尽管目前尚未明确 TRPV1 通道激活对心脏不同类型非神经细胞的影响,但研究表明感觉神经中 TRPV1 表达升高和 TRPV1 通道激活有益于 CVD 的转归^[25]。蛋白酶激活受体 2 可能通过 12-脂氧合酶 (12-LOX) 激活 TRPV1 通道,导致 CGRP 和 P 物质释放,从而预防心肌缺血再灌注损伤,提示 12-LOX/TRPV1 途径参与对心脏的保护作用^[26]。鞘内吗啡预处理可通过调节环磷酸腺苷抑制背根神经节 (DRG) 的 TRPV1 活性,发挥心肌保护作用,提示心肌缺血再灌注过程中 DRG 内 TRPV1 的表

达升高和通道激活可能与心脏损伤有关,抑制 DRG 中 TRPV1 的表达可能成为治疗心肌缺血再灌注损伤的新途径^[27]。

长期慢性摄入辣椒可预防和减轻糖尿病大鼠心肌缺血再灌注诱发的心肌损伤,其机制可能与辣椒素激活 TRPV1 通道,增加 CGRP 和 P 物质的表达有关^[8]。Wang 等^[28]通过在大鼠腹腔内注射链脲佐菌素 (50 mg/kg) 建立糖尿病模型,发现辣椒素能够明显降低糖尿病大鼠的血清总胆固醇和总三酰甘油水平,改善心脏纤维化,提高心脏 TRPV1 和 eNOS 的表达水平,提示辣椒素可通过 TRPV1/eNOS 通路预防高血糖诱导的内皮功能障碍和糖尿病心病。Castrejón-Téllez 等^[29]利用 Langendorff 技术灌流离体的 Wistar 大鼠心脏,发现 TRPV1 通道激动剂辣椒素可通过改善心脏机械活动提高 NO、环磷酸鸟苷、四氢生物蝶呤和 CGRP 的水平,进而预防缺血再灌注损伤。缺血条件下 TRPV1 和诱导型一氧化氮合酶表达增加,提示激活 TRPV1 通道可通过调节 NO 减轻心肌缺血再灌注损伤。

2.2 TRPA1 通道保护心肌细胞,参与抗纤维化

刺激左室心肌细胞 TRPA1 通道,可激活钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 信号通路,调节细胞内钙离子水平,增强心肌细胞收缩功能,提示心脏 TRPA1 通道可能是心脏正性肌力的治疗靶点^[30]。有研究利用异硫氰酸烯丙酯 (AITC) 处理野生型 (WT) 或 TRPA1 基因敲除小鼠的心肌细胞,发现 AITC 可激活 TRPA1 通道,引起 Akt 和 eNOS 磷酸化,提示 TRPA1 通道激活后可通过 eNOS 促进缺血损伤后心肌细胞存活,TRPA1/Akt/eNOS 途径的激活可减少缺血后心肌细胞的死亡^[31]。

Wang 等^[32]对 C57BL/6J 小鼠通过横动脉收缩术建立心脏肥大和纤维化模型,结果表明 TRPA1 通道可通过钙离子依赖性信号通路抑制心肌肥大,抑制 M2 型巨噬细胞表型转换,提示 TRPA1 可能是心肌肥大和纤维化的潜在治疗靶点。此外,心脏成纤维细胞来源的 CGRP 可以通过抑制核因子 κ B 的激活,减少心脏成纤维细胞的活化,激活 TRPA1 通道可以增加自分泌 CGRP 水平,改善心脏纤维化^[33]。肉桂醛能够显著降低高糖诱导的线粒体超氧化物、硝基酪氨酸水平,进而减少心肌细胞 (H9c2) 凋亡,而 TRPA1 通道拮抗剂 HC 可抑制上述作用。该研究表明,肉桂醛可能通过 TRPA1 途径抑制高糖诱导的心肌细胞氧化损伤^[34]。

然而, Hoebart 等^[35]发现, TRPA1 通道在心脏中起保护作用,但对心肌细胞没有直接影响。

3 小结

TRPV1 和 TRPA1 通道参与对心血管系统的调控,与心肌梗死、动脉粥样硬化、高血压等疾病的发展有密切关系。TRPV1 和 TRPA1 通道在血管内皮细胞、心肌细胞中表达,且可感受多种刺激,通过促进 CGRP 释放、调控 NO 水平等调节血管功能。TRPV1 及 TRPA1 有望成为治疗 CVD 的新型靶点。

参 考 文 献

- [1] Ndejjo R, Hassen HY, Wanyenze RK, et al. Community-based interventions for cardiovascular disease prevention in low-and middle-income countries: a systematic review[J]. *Public Health Rev*, 2021, 42:1604018.
- [2] 张萌, 高山, 饶宏宇, 等. 血浆环状RNA在心血管疾病中的研究进展[J]. *中国现代医生*, 2022, 60(20):112-115.
- [3] Moraes RDA, Webb RC, Silva DF. Vascular dysfunction in diabetes and obesity: focus on TRP channels[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:645109.
- [4] Inoue R, Kurahara LH, Hiraishi K. TRP channels in cardiac and intestinal fibrosis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94:40-49.
- [5] Bishnoi M, Khare P, Brown L, et al. Transient receptor potential (TRP) channels: a metabolic TR(i)P to obesity prevention and therapy[J]. *Obes Rev*, 2018, 19(9):1269-1292.
- [6] Kuppusamy M, Ottolini M, Sonkusare SK. Role of TRP ion channels in cerebral circulation and neurovascular communication[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 765:136258.
- [7] Negri S, Sanford M, Shi H, et al. The role of endothelial TRP channels in age-related vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15:1149820.
- [8] 孙韬. 膳食辣椒对糖尿病大鼠神经损伤及心肌缺血再灌注损伤的影响及其机制研究[D]. 太原:山西医科大学, 2016.
- [9] Yue WWS, Yuan L, Braz JM, et al. TRPV1 drugs alter core body temperature via central projections of primary afferent sensory neurons[J]. *Elife*, 2022, 11:e80139.
- [10] Hajna Z, Csekő K, Kemény Á, et al. Complex regulatory role of the TRPA1 receptor in acute and chronic airway inflammation mouse models[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):4109.
- [11] Fernandes ES, Russell FA, Alawi KM, et al. Environmental cold exposure increases blood flow and affects pain sensitivity in the knee joints of CFA-induced arthritic mice in a TRPA1-dependent manner[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18:7.
- [12] Wang Z, Ye D, Ye J, et al. The TRPA1 channel in the cardiovascular system: promising features and challenges[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1253.
- [13] Ma J, Chen L, Fan J, et al. Dual-targeting rutaecarpine-NO donor hybrids as novel anti-hypertensive agents by promoting release of CGRP[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 168:146-153.
- [14] Zhang C, Ye L, Zhang Q, et al. The role of TRPV1 channels in atherosclerosis[J]. *Channels (Austin)*, 2020, 14(1):141-150.
- [15] 王秋月. 辣椒素减轻糖尿病大鼠心肌纤维化和血管内皮功能障碍的机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2022.
- [16] Wang Y, Cui L, Xu H, et al. TRPV1 agonism inhibits endothelial cell inflammation via activation of eNOS/NO pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 260:13-19.
- [17] Munjuluri S, Wilkerson DA, Sooch G, et al. Capsaicin and TRPV1 channels in the cardiovascular system: the role of inflammation[J]. *Cells*, 2021, 11(1):18.
- [18] Zhong B, Rubinstein J, Ma S, et al. Genetic ablation of TRPV1 exacerbates pressure overload-induced cardiac hypertrophy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99:261-270.
- [19] Chen J, Hamers AJP, Finsterbusch M, et al. Endogenously generated arachidonate-derived ligands for TRPV1 induce cardiac protection in sepsis[J]. *FASEB J*, 2018, 32(7):3816-3831.
- [20] 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.
- [21] Alvarado MG, Thakore P, Earley S. Transient receptor potential channel ankyrin 1: a unique regulator of vascular function[J]. *Cells*, 2021, 10(5):1167.
- [22] Thapa D, Valente JS, Barrett B, et al. Dysfunctional TRPM8 signalling in the vascular response to environmental cold in ageing[J]. *Elife*, 2021, 10:e70153.
- [23] Peixoto-Neves D, Soni H, Adebisi A. CGRPergic nerve TRPA1 channels contribute to epigallocatechin gallate-induced neurogenic vasodilation[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(1):216-220.
- [24] Pinkney AMH, Lemmey HAL, Dora KA, et al. Vasorelaxation to the nitroxyl donor isopropylamine NONOate in resistance arteries does not require perivascular calcitonin gene-related peptide[J]. *Hypertension*, 2017:HYPERENSIONAHA.117.09737. [Epub ahead of print].
- [25] Szabados T, Gömöri K, Pálvölgyi L, et al. Capsaicin-sensitive sensory nerves and the TRPV1 ion channel in cardiac physiology and pathologies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12):4472.
- [26] Zhong B, Ma S, Wang DH. Protease-activated receptor 2 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through the lipoxygenase pathway and TRPV1 channels[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(5):3636-3642.
- [27] Xu S, Xu Y, Cheng X, et al. Inhibition of DRG-TRPV1 upregulation in myocardial ischemia contributes to exogenous cardioprotection[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 138:175-184.
- [28] Wang Q, Zhang C, Yang C, et al. Capsaicin alleviates vascular endothelial dysfunction and cardiomyopathy via TRPV1/eNOS pathway in diabetic rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:6482363.
- [29] Castrejón-Téllez V, del Valle-Mondragón L, Pérez-Torres I, et al. TRPV1 contributes to modulate the nitric oxide pathway and oxidative stress in the isolated and perfused rat heart during ischemia and reperfusion[J]. *Molecules*, 2022, 27(3):1031.

(下转第 10 页)

- (本文编辑:胡晓静)

[30] 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.

[31] Andrei SR, Ghosh M, Sinharoy P, et al. Stimulation of TRPA1 attenuates ischemia-induced cardiomyocyte cell death through an eNOS-mediated mechanism[J]. Channels (Austin), 2019, 13(1):192-206.

[32] Wang Z, Xu Y, Wang M, et al. TRPA1 inhibition ameliorates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis in mice[J]. EBioMedicine, 2018, 36:54-62.

[33] Li W, Zhang Z, Li X, et al. CGRP derived from cardiac fibroblasts is an endogenous suppressor of cardiac fibrosis[J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(7):1335-1348.

[34] Wang D, Hou J, Yang Y, et al. Cinnamaldehyde ameliorates high-glucose-induced oxidative stress and cardiomyocyte injury through transient receptor potential ankyrin 1[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 74(1):30-37.

[35] Hoebart C, Rojas-Galvan NS, Ciotu CI, et al. No functional TRPA1 in cardiomyocytes[J]. Acta Physiol (Oxf), 2021, 232(4):e13659.

(收稿:2023-03-28 修回:2023-11-28)
(本文编辑:胡晓静)

(本文编辑:胡晓静)