

瞬时受体电位通道A1亚型在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的临床研究进展

郑丽婷 游紫阳 冯莉 林万鹏 杨骄霞

【摘要】 瞬时受体电位通道 A1 亚型 (TRPA1) 是存在于细胞膜上的非选择性阳离子通道锚蛋白。TRPA1 可能降低心肌再灌注损伤, TRPA1 抑制剂在心血管系统中也发挥一定的作用。该文主要介绍 TRPA1 基本结构、功能、检测方法, TRPA1 与冠状动脉粥样硬化性心脏病发病的相关性研究, TRPA1 在心肌缺血再灌注损伤中的研究现状和相关治疗。

【关键词】 冠状动脉粥样硬化性心脏病;瞬时受体电位通道 A1 亚型;缺血再灌注损伤;动脉粥样硬化

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.06.007

我国冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的发病率和死亡率有持续上涨趋势,并且在各类心血管疾病中死亡率较高^[1-2]。瞬时受体电位通道 A1 亚型 (TRPA1) 是一种存在于细胞膜上的非选择性阳离子通道锚蛋白,是神经肽释放和神经源性炎性反应的关键调节剂。近年来研究发现,TRPA1 在心血管系统的许多组织中有表达,并参与许多心血管疾病的发病机制^[3]。

1 TRPA1基本结构及功能

TRPA1 是 TRP 蛋白超家族 A 组唯一成员,在哺乳动物组织中广泛表达^[4]。TRPA1 具有 6 个跨膜结构域,其 N 末端和 C 末端均位于胞内, S5 和 S6 之间具有成孔环。TRPA1 最具特征性的结构是其 N 末端结构域中的大量锚蛋白重复序列(其中人类的为 16 个)^[3],这些重复序列均含有半胱氨酸残基,可以形成四聚体非选择性离子通道^[5],作为 TRPA1 激活剂的结合位点^[6]。TRPA1 可以被缓激肽、活性氧等内源性物质和刺激性化合物等外源性物质激活,参与炎症反应和疼痛的病理生理过程。TRPA1 还在心血管系统(内皮、心肌和成纤维细胞等)中表达并发挥作用^[6]。

2 TRPA1的检测方法

可以通过测定 TRPA1 的蛋白或 mRNA 表达水平检测 TRPA1,包括酶联免疫吸附试验(ELISA)、

定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)和蛋白质印迹法(Western blot)。检测冠心病患者外周血单核细胞中 TRPA1 蛋白及 mRNA 的表达可了解 TRPA1 与冠心病的相关程度^[2,7],其方法为分离并且提取患者外周血中的单核细胞,通过 Western blot 和 qRT-PCR 分别检测患者单核细胞中 TRPA1 表达的蛋白和 mRNA 水平。也有实验用 ELISA 法检测大鼠的组织标本中 TRPA1 的蛋白水平^[8]。

3 TRPA1与冠心病

3.1 TRPA1与冠心病发病的相关性研究

TRPA1 是氧化应激的感受器,并在炎症反应的起始环节起重要作用。TRPA1 对各种氧化剂非常敏感,并兼具受体的功能,因此被称为“炎症反应守门人”^[6]。受损或发生炎症反应的组织释放的脂质过氧化产物和多种氧化应激相关代谢产物如活性氧(ROS)、活性氮(RNS)、H₂O₂、4-羟基-2-壬醛、4-羟基己醛、4-氧代-2-壬烯醛、亚硝酸和 15-脱氧-前列腺素 J₂(15d-PGJ₂)等,可调节 TRPA1 通道^[9]。以上氧化应激相关代谢产物、内源性炎性介质及部分应激因子,均可激活 TRPA1,是 TRPA1 的内源性调节物质^[6]。相关研究也发现,桂皮醛作为 TRPA1 受体激动剂,通过阻断 Ca²⁺ 内流,抑制炎症反应,增加抗氧化基因表达,减少和预防氧化应激产物对机体的损伤^[10-11]。因此,阻断或者激活 TRPA1 可以治疗或预防冠心病的发生、发展。

以往对 TRPA1 的研究主要聚焦感觉神经系

作者单位:157011 牡丹江医学院(郑丽婷,游紫阳,冯莉,林万鹏);
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

统,近年发现其在心血管代谢系统中也有表达,并发挥对代谢和血管张力的调节作用^[12]。TRPA1 是否在氧化应激和炎症反应的重要靶细胞单核细胞中表达值得继续研究^[13]。冠心病患者单核细胞中 TRPA1 的蛋白和 mRNA 表达水平均高于非冠心病患者,此外,合并冠心病危险因素如高血压和(或)糖尿病的患者单核细胞中 TRPA1 的 mRNA 表达水平明显升高,这可能是由于相关危险因素会促进并恶化粥样硬化炎症反应和氧化应激程度,促使单核细胞参与以上过程^[7]。研究发现,HC030031 作为 TRPA1 抑制剂,可以抑制 TRPA1 通道,进而促进高血脂小鼠动脉粥样硬化的进展,激活 TRPA1 通道则起相应保护作用^[14]。而 Li 等^[15]研究发现,抑制 TRPA1 可以促使心脏血管再生而减轻心肌梗死后的心脏重构。这些发现表明,激活或抑制 TRPA1 通道对心肌梗死发生和进展起到一定作用。

3.2 TRPA1 在心肌缺血再灌注损伤中的研究现状

早期恢复心肌灌注,改善心肌供血供氧是治疗心肌梗死的关键举措。但是在缺血心肌恢复血流的过程中,会出现心肌细胞损伤较缺血时加重的现象,即心肌缺血再灌注(I/R)损伤^[16]。有研究发现,氧化应激、钙超载和免疫炎症反应等与心肌 I/R 损伤紧密相关,这主要与缺血缺氧的心肌重新得到血液灌注时,大量氧再次进入缺血区而发生再氧化反应,产生 ROS,致使部分电解质紊乱、环磷酸腺苷水平上升以及钙超载有关^[17]。TRPA1 通道钙离子通透性高^[15],在被氧化应激相关产物、桂皮醛、蒿苯内酯和大蒜素等激活后,Ca²⁺内流增加,介导一系列病理生理反应^[2]。这与心肌 I/R 导致 ROS 产生、不饱和醛积累、变异型心绞痛以及心肌梗死密切相关^[18]。随着药物溶栓、经皮冠状动脉介入术(PCI)和冠状动脉旁路移植术(CABG)等技术的应用,溶栓后心肌 I/R 损伤也变得越来越普遍。Conklin 等^[19]在小鼠心肌缺血再灌注模型中发现,敲除 *TRPA1* 基因会减少小鼠心肌梗死面积。因此从某方面来说,TRPA1 可能是降低心肌 I/R 损伤的新治疗靶点。

3.3 目前针对 TRPA1 相关的治疗

28 个哺乳动物 TRP 家族通道中,仅有 4 个 (TRPA1 和 TRPM8, TRPV1 和 TRPV3) 被用于临床药物研发^[20]。TRPA1 对各种氧化剂非常敏感,成为极有潜力的治疗靶点。已经开发出的 TRPA1

抑制剂有合成抑制剂 HC-030031、TCS-5861528 (HC-030031 的衍生物)、AP-18、A-967079 (AP-18 的衍生物) 和 AMG5445 等。其中 HC-030031 为具有高度选择性的 TRPA1 拮抗剂,对福尔马林所致大鼠炎症性疼痛^[21]、大鼠腹痛^[22]、自身免疫性脑脊髓炎^[23]、乳腺癌^[24]、三叉神经痛导致的眶周和面部痛觉^[6]、COVID-19^[25] 有一定镇痛作用。在心血管系统中,HC-030031 可以促进左冠状动脉前降支结扎小鼠心肌梗死后的血管生成^[15]。敲除 *TRPA1* 基因或使用 HC-030031 可以加速巨噬细胞吞噬脂质成分并引起炎症反应,从而加重动脉粥样硬化^[12]。在心肌梗死小鼠模型中,镇痛乳膏(其天然成分在使用后进入血液) AP-18 和 TCS-5861528 (HC-030031 的衍生物) 可影响心肌梗死面积^[26]。心肌梗死及血管闭塞引起的组织缺血可以激活 TRPA1,通过拮抗 TRPA1,对抗缺血引起的疼痛,在人类中初次尝试未成功^[27],值得进一步研究。

4 小结

心血管疾病死亡率逐渐上升且成为全世界主要死因之一^[28]。TRPA1 在心血管系统中发挥一定作用,并且有很多内源性和外源性物质可以激活 TRPA1。使用 TRPA1 调节剂,可调节动脉粥样硬化,并可在心肌 I/R 损伤中影响心肌梗死面积。目前,特异性 TRPA1 抑制剂已被开发应用于临床前期试验和动物实验研究,其中黄嘌呤类化合物 HC-030031 最常用^[22]。TRPA1 抑制剂多应用于对各种疼痛的治疗,在心血管系统中也发挥一定作用。虽然未正式和普遍应用于临床,但相信未来的研究可以突破这些障碍,使此类药物用于治疗 and 预防冠心病。

参 考 文 献

- [1] 郭建华,李艳玲. 氯吡格雷治疗老年冠心病的研究进展[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(4):892-896.
- [2] 王震,刘剑芳,王梦龙,等. 瞬时受体电位通道 A1 在压力负荷致心肌肥厚小鼠的表达及意义[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(8):858-861.
- [3] 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.
- [4] Dalenogare DP, Ritter C, Bellinaso FRA, et al. Periorbital nociception in a progressive multiple sclerosis mouse model is dependent on TRPA1 Channel activation[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(8):831.
- [5] Inoue R, Kurahara LH, Hiraishi K. TRP channels in cardiac and intestinal fibrosis[J]. Semin Cell Dev Biol, 2019, 94:40-49.

- [6] 卜凡洁, 张彦青, 解军波. TRPA1 离子通道及其功能研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(13):1618-1626.
- [7] 杨震, 谢洪祥, 吴奇, 等. TRPA1 在冠心病患者外周血单核细胞中的表达及其与冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(11):1073-1076.
- [8] Liu D, Sun M, Xu D, et al. Inhibition of TRPA1 and IL-6 signal alleviates neuropathic pain following chemotherapeutic bortezomib[J]. *Physiol Res*, 2019, 68(5):845-855.
- [9] Gu X, Yu N, Pang X, et al. Express: products of oxidative stress and TRPA1 expression in the brainstem of rats after lung ischemia-reperfusion injury[J]. *Pulm Circ*, 2019, 9(3): 2045894019865169.
- [10] Yang X, Li Y, Li Y, et al. Oxidative Stress-Mediated atherosclerosis: mechanisms and therapies[J]. *Front Physiol*, 2017, 8:600.
- [11] Wang M, Zhang Y, Xu M, et al. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke -induced airway epithelial cell injury model[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 134:229-238.
- [12] 王震. TRPA1 在心肌肥厚中的作用及其机制研究[Z]. 武汉: 武汉大学, 2019:52.
- [13] Herrmann AK, Wüllner V, Moos S, et al. Dimethyl fumarate alters intracellular Ca^{2+} handling in immune cells by redox-mediated pleiotropic effects[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 141:338-347.
- [14] Miao F, Wang R, Cui G, et al. Engagement of microRNA-155 in exaggerated oxidative stress signal and TRPA1 in the dorsal horn of the spinal cord and neuropathic pain during chemotherapeutic oxaliplatin[J]. *Neurotox Res*, 2019, 36(4): 712-723.
- [15] 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.
- [16] 谢果, 陈伟, 王海英. 金属硫蛋白在心肌缺血/再灌注损伤中保护作用的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2021, 42(9):1004-1008.
- [17] Sheriff A, Kayser S, Brunner P, et al. C-reactive protein triggers cell death in ischemic cells[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:630430.
- [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] 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.
- [20] Kozai D, Sakaguchi R, Ohwada T, et al. Deciphering subtype-selective modulations in TRPA1 biosensor channels[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13(2):266-278.
- [21] McNamara CR, Mandel-Brehm J, Bautista DM, et al. TRPA1 mediates formalin-induced pain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(33):13525-13530.
- [22] Andrade EL, Forner S, Bento AF, et al. TRPA1 receptor modulation attenuates bladder overactivity induced by spinal cord injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300(5):F1223-F1234.
- [23] Dalenogare DP, Theisen MC, Peres DS, et al. TRPA1 activation mediates nociception behaviors in a mouse model of relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Exp Neurol*, 2020, 328:113241.
- [24] de Almeida AS, Rigo FK, De Prá SD, et al. Role of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) on nociception caused by a murine model of breast carcinoma[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 152:104576.
- [25] Bousquet J, Czarlewski W, Zuberbier T, et al. Potential interplay between Nrf2, TRPA1, and TRPV1 in nutrients for the control of COVID-19[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2021, 182(4):324-338.
- [26] Wu Y, Chen AW, Goodnough CL, et al. IcyHot analgesic topical cream limits cardiac injury in rodents[J]. *Transl Res*, 2021, 227:42-52.
- [27] GONG H, LI Y, FENG L, et al. Yanghe decoction (阳和汤) attenuated pain hypersensitivity induced by michigan cancer foundation-7 injection in rats with bone metastases from breast cancer by inhibiting transient receptor potential ankyrin 1[J/OL]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. <http://doi.org/10.19852/j.cnki.jtcm.20220707.001>.
- [28] 李相萱, 彭家芹. 心脏康复与心血管疾病的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(16):3629-3632.

(收稿:2021-12-11 修回:2022-07-25)

(本文编辑:王雨婷)