

特约专稿

编者按: 北京时间10月4日下午5点34分许, 2021年诺贝尔生理学或医学奖揭晓。美国科学家David Julius、Ardem Patapoutian 获奖, 以表彰他们“发现温度和触觉的受体”。本刊特邀请我国相关研究领域的专家撰写此文, 简述感知温度的受体——辣椒素受体TRPV1, 特别介绍中国学者有关TRPV1和辣椒素作用的特色研究。



祝之明, 教授, 主任医师, 长江学者, 中国高血压联盟副主席, 中华医学会糖尿病专委会常委兼肥胖学组组长, 国家自然科学基金委员会创新研究群体带头人, 陆军军医大学全军高血压与代谢病中心及大坪医院高血压内分泌科主任, 重庆市医学会内分泌专委会主委。主要从事高血压、代谢综合征、原发性醛固酮增多症的发病机制研究及临床诊治。主持国家杰出青年科学基金, 973 计划, 国家自然科学基金重点和重点国际(地区)合作研究等项目。在 *Cell Metab*、*Circulation*、*Cell Res*、*Circ Res*、*Cell Rep*、*Hypertension*、*Diabetes* 等杂志发表论著 150 余篇。以第一完成人获国家自然科学基金二等奖和国家科技进步二等奖。担任 *Hypertension* 等十余种杂志编委, *Clin Sci*、*J Clin Hypertens*、*BMC Endo Dis* 杂志副主编。

辣椒素受体TRPV1, 不仅仅感知热和痛

祝之明*, 高鹏, 刘道燕

陆军军医大学大坪医院高血压内分泌科, 重庆 400042

人对客观世界的认识是从感觉开始的, 大脑通过各类感受器接受、加工并认识外界事物的各种属性的过程即为感觉。感觉是人的认识过程的开端, 也是一切较高级复杂的认识活动的基础。按感受器类型的不同, 感觉分为了视觉、听觉、嗅觉、味觉、皮肤觉(触觉、温觉、冷觉、痛觉)、运动觉和平衡觉等。在感觉研究领域, 自 1944 年 Joseph Erlanger 和 Herbert Gasser 发现感觉神经纤维以来, 诺贝尔生理学或医学奖于 1961 年、1967 年和 2004 年分别颁发给了发现听觉、视觉和嗅觉发生机制的科学家。长久以来温度感知的机制一直是个谜, 1997 年美国加利福尼亚大学旧金山分校的 David Julius 研究辣椒素如何使人产生灼热感, 并成功鉴定了对辣椒素敏感的一种新的离子通道蛋白 TRPV1, 也是一种对热敏感的受体, 在机体感觉到疼痛的温度下被激活^[1]。此外, 他还应用薄荷醇鉴定出被寒冷激活的 TRPM8 受体^[2]。这些工作揭示了热和冷如何启动

神经脉冲感知促进机体适应周围环境。David Julius 因“发现感知温度的受体”获得 2021 年诺贝尔生理学或医学奖。

1 TRP通道蛋白家族和TRPV1

瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道最早在果蝇光感受器中发现, *trp* 基因缺失可导致视网膜去极化时间变短, 果蝇的光感受器上会出现一种瞬时升高的电压, 由此将其命名为 TRP 通道^[3]。哺乳动物的 TRP 通道属于一类阳离子通道超家族, 具有电压非依赖性, 对 Na⁺、Ca²⁺、Mg²⁺ 及 H⁺ 等阳离子非选择性通透, 在体内各组织中广泛分布, 对多种刺激作出反应。目前从哺乳动物中鉴定出 28 种不同的 TRP 通道亚型, 根据氨基酸序列的同源性, 分为 6 个亚家族, 分别为经典(classical, TRPC), 香草酸类(vanilloid, TRPV), 黑色素类(melanostatin, TRPM), 锚定蛋白类(ankyrin, TRPA),

*Corresponding author. E-mail: zhuzm@yahoo.com

黏脂质类 (mucolipin, TRPML) 和多囊蛋白类 (polycystin, TRPP) 亚家族^[4]。与电压依赖性阳离子通道相类似, TRP 通道大多具有相似的 6 个跨膜拓扑结构 (S1~S6), 其 N-端和 C-端均位于细胞膜内侧, TRP 通道可通过形成异源或同源四聚体参与机体生理功能的调节^[4]。在神经元中, TRP 通道的激活导致去极化和动作电位产生。在非兴奋性细胞中, TRP 通道参与调控细胞内 Ca^{2+} 浓度, 从而参与多种生物学过程^[4], 一些 TRP 通道还存在于内质网、溶酶体和线粒体, 调节这些关键细胞器的功能^[4]。

TRPV1 是一种 6 次跨膜的非选择性阳离子通道, 其离子微孔区位于 S5 和 S6 之间, 辣椒素和 43 °C 以上温度可直接激活 TRPV1^[1]。氨基端尾部有 6 个锚蛋白重复结构域 (ankyrin repeat domain, ARD), 羧基端可与钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 和 ATP 结合, 还存在一个 TRP 结构域, 辣椒素是通过香草醛基和跨膜结构域的 S4-S5 连接体之间的相互作用来稳定 TRPV1 的开放状态^[5]。虽然 TRPV1 在正常体温下不活跃, 但缓激肽、花生四烯酸代谢物 (白三烯 B4 和前列腺素) 和腺苷等多种体内炎症介质能够使 TRPV1 的激活阈值显著降低, TRPV1 也是炎症诱发的疼痛的主要介导因素之一^[6]。此外,

TRPV1 具有一种独特性质: 被激活后虽然暂时引起剧痛, 但却能抑制后续的疼痛。因此, TRPV1 抑制剂和强激动剂均能够作为止痛药进行研发, 如 resiniferatoxin 超强辣椒素类似物局部注射后, 选择性杀死导致疼痛的神经, 切断痛觉信号的传导, 能显著抑制癌性疼痛^[7]。TRPV1 除了在外周感觉神经元、背根神经节、三叉神经节和迷走神经节中高表达外^[1], 近二十年来研究发现 TRPV1 在中枢神经系统、平滑肌、骨骼肌、上皮、脂肪和免疫细胞等组织器官中均有分布, 提示 TRPV1 功能并不局限于温度感知和痛觉, 而有更广泛的生物学作用 (图 1)^[8]。

2 中国学者有关 TRPV1 和辣椒素作用的特色研究

TRPV1 的早期研究主要围绕温度感知和痛觉, 但 TRPV1 在全身组织器官的广泛分布则预示着其具有丰富的作用, 辣椒中的主要生物活性成分辣椒素是 TRPV1 的激动剂, 辣椒自明朝传入我国后, 食辣逐渐被国民接受, 并成为某些区域的一种饮食文化。我国流行病学调查显示, 我国西南等一些食辣地区的肥胖、高血压和冠心病的患病率明显低于少吃辣的北方地区。2004 年, 我们团队在国家自然

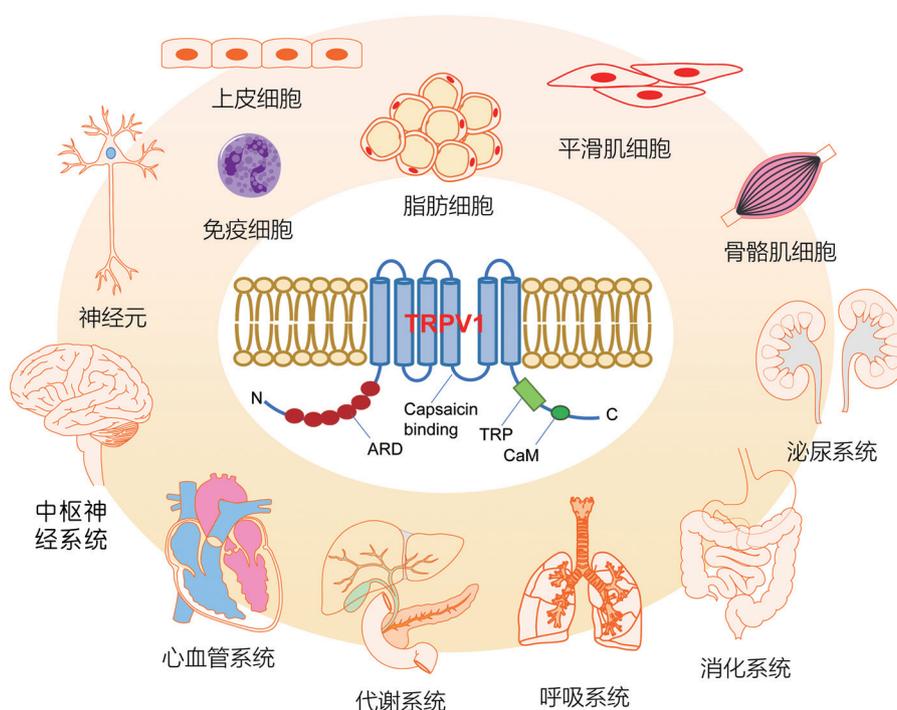


图 1. TRPV1 的结构与组织分布

Fig. 1. TRPV1 structure and tissue distribution. ARD: ankyrin repeat domain; CaM: calmodulin.

科学基金重大项目和科技部 973 计划资助下, 开展了 TRPV1 和辣椒素对心血管与代谢调控作用的探索, 发现辣椒素激活 TRPV1 所产生的细胞钙信号能够调控多种组织和器官的功能, 并可作为心血管和代谢病的干预靶点。我们的系列工作揭示, 辣椒素激活脂肪组织 TRPV1 可抑制白色脂肪合成, 增强棕色脂肪功能, 从而发挥减肥的作用^[9]; 辣椒素通过刺激肠道胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 分泌, 改善血糖稳态^[10]; 辣椒素可激活肝细胞的 TRPV1, 防止肝脏脂肪变性和代谢性脂肪肝的发生^[11]; 辣椒素激活血管内皮的 TRPV1, 促进蛋白激酶 A 磷酸化, 增加一氧化氮生成, 舒张血管和降低血压^[12]; 辣椒素激活血管平滑肌细胞 TRPV1, 抑制泡沫细胞形成, 减少动脉粥样斑块的生成^[13]。此外, 辣椒素还激活心肌细胞 TRPV1, 改善线粒体功能, 拮抗高盐诱导的心肌肥厚^[14]。这些系列成果为辣膳食预防心血管代谢病提供了科学依据, 并被多个人群研究所证实, 如 2020 年美国心脏年会报道了在美国、意大利、伊朗及中国逾 57 万人的人群研究, 结果显示常吃辣者心血管死亡风险减少 26%, 癌症死亡风险减少 23%, 全因死亡风险减少 25%^[15]; 一项国内大样本人群随访研究也显示, 习惯性食用辛辣食物与总死亡率和缺血性心脏病死亡率呈负相关^[16]。最近的一项横断面研究证实, 多吃辣能降血压, 改善血脂, 减少冠心病的风险^[17]。目前, 辣膳食预防代谢性心血管病的作用已写入我国的健康生活方式预防心血管代谢疾病指南^[18]。期望今后更多的研究证实辣膳食的效益, 争取使其成为继美国终止高血压膳食 (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH) 和欧洲地中海膳食疗法之后, 又一有益于健康的膳食疗法。此外, 其他的研究还发现 TRPV1 与呼吸、消化^[19]、泌尿生殖^[20]和皮肤^[21]等系统的功能及疾病也有关联, 甚至可作为某些肿瘤治疗的干预靶点^[22]。

综上所述, TRPV1 的发现不仅仅告诉我们感知温度和疼痛的原理, 也丰富了我们对 TRPV1 调控其他组织和器官功能的认识, 拓宽了其应用范围, 尤其为重大慢病的防治提供了新的思路。2021 年诺贝尔生理学或医学奖授予 TRPV1 的发现者, 将会对其他多个领域的相关研究起推动作用。

参考文献

1 Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA,

- Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389(6653): 816–824.
- 2 McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002; 416(6876): 52–58.
- 3 Cosens DJ, Manning A. Abnormal electroretinogram from a *Drosophila* mutant. *Nature* 1969; 224(5216): 285–287.
- 4 Moran MM, McAlexander MA, Biro T, Szallasi A. Transient receptor potential channels as therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(8): 601–620.
- 5 Yang F, Xiao X, Cheng W, Yang W, Yu P, Song Z, Yarov-Yarovoy V, Zheng J. Structural mechanism underlying capsaicin binding and activation of the TRPV1 ion channel. *Nat Chem Biol* 2015; 11(7): 518–524.
- 6 Szallasi A, Cortright DN, Blum CA, Eid SR. The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6(5): 357–372.
- 7 de Almeida AS, Bernardes LB, Trevisan G. TRP channels in cancer pain. *Eur J Pharmacol* 2021; 904: 174185.
- 8 Shuba YM. Beyond neuronal heat sensing: diversity of TRPV1 heat-capsaicin receptor-channel functions. *Front Cell Neurosci* 2020; 14: 612480.
- 9 Zhang LL, Yan Liu D, Ma LQ, Luo ZD, Cao TB, Zhong J, Yan ZC, Wang LJ, Zhao ZG, Zhu SJ, Schrader M, Thilo F, Zhu ZM, Tepel M. Activation of transient receptor potential vanilloid type-1 channel prevents adipogenesis and obesity. *Circ Res* 2007; 100(7): 1063–1070.
- 10 Wang P, Yan Z, Zhong J, Chen J, Ni Y, Li L, Ma L, Zhao Z, Liu D, Zhu Z. Transient receptor potential vanilloid 1 activation enhances gut glucagon-like peptide-1 secretion and improves glucose homeostasis. *Diabetes* 2012; 61(8): 2155–2165.
- 11 Li Q, Li L, Wang F, Chen J, Zhao Y, Wang P, Nilus B, Liu D, Zhu Z. Dietary capsaicin prevents nonalcoholic fatty liver disease through transient receptor potential vanilloid 1-mediated peroxisome proliferator-activated receptor delta activation. *Pflugers Arch* 2013; 465(9): 1303–1316.
- 12 Yang D, Luo Z, Ma S, Wong WT, Ma L, Zhong J, He H, Zhao Z, Cao T, Yan Z, Liu D, Arendshorst WJ, Huang Y, Tepel M, Zhu Z. Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension. *Cell Metab* 2010; 12(2): 130–141.
- 13 Ma L, Zhong J, Zhao Z, Luo Z, Ma S, Sun J, He H, Zhu T, Liu D, Zhu Z, Tepel M. Activation of TRPV1 reduces vascular lipid accumulation and attenuates atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2011; 92(3): 504–513.
- 14 Lang H, Li Q, Yu H, Li P, Lu Z, Xiong S, Yang T, Zhao Y,

- Huang X, Gao P, Zhang H, Shang Q, Liu D, Zhu Z. Activation of TRPV1 attenuates high salt-induced cardiac hypertrophy through improvement of mitochondrial function. *Br J Pharmacol* 2015; 172(23): 5548–5558.
- 15 Ofori-Asenso R, Mohsenpour MA, Nouri M, Faghieh S, Liew D, Mazidi M. Association of Spicy chilli food consumption with cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Angiology* 2021; 72(7): 625–632.
- 16 Lv J, Qi L, Yu C, Yang L, Guo Y, Chen Y, Bian Z, Sun D, Du J, Ge P, Tang Z, Hou W, Li Y, Chen J, Chen Z, Li L; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Consumption of spicy foods and total and cause specific mortality: population based cohort study. *BMJ* 2015; 351: h3942.
- 17 Wang H, Chen L, Shen D, Cao Y, Zhang X, Xie K, Wang C, Zhu S, Pei P, Guo Y, Bragg F, Yu M, Chen Z, Li L. Association between frequency of spicy food consumption and hypertension: a cross-sectional study in Zhejiang Province, China. *Nutr Metab (Lond)* 2021;18(1): 70.
- 18 Gu DF (顾东风), Weng JP, Lu XF. Chinese guideline on healthy lifestyle to prevent cardiometabolic diseases. *Chin Circ J (中国循环杂志)* 2020; 35(3): 209–230 (in Chinese).
- 19 Du Q, Liao Q, Chen C, Yang X, Xie R, Xu J. The role of transient receptor potential Vanilloid 1 in common diseases of the digestive tract and the cardiovascular and respiratory system. *Front Physiol* 2019; 10: 1064.
- 20 Ramal-Sanchez M, Bernabò N, Valbonetti L, Cimini C, Taraschi A, Capacchietti G, Machado-Simoes J, Barboni B. Role and modulation of TRPV1 in mammalian spermatozoa: an updated review. *Int J Mol Sci* 2021; 22(9): 4306.
- 21 Bagood MD, Isseroff RR. TRPV1: role in skin and skin diseases and potential target for improving wound healing. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 6135.
- 22 Li L, Chen C, Chiang C, Xiao T, Chen Y, Zhao Y, Zheng D. The impact of TRPV1 on cancer pathogenesis and therapy: a systematic review. *Int J Biol Sci* 2021; 17(8): 2034–2049.