

• 综 述 •

化疗引起的神经痛治疗靶点温度选择性 TRP 通道的研究进展

周海辉, 张海霞, 葛卫红*

南京大学医学院附属鼓楼医院 药学部 临床药理学室, 江苏 南京 210008

摘 要: 作为钙离子渗透性的瞬时受体电位 (TRP), 5 种通道 (TRPV1~4 和 TRPM2) 被不同的高温激活, 两种通道 (TRPV1 和 TRPV8) 被低温激活。越来越多的证据表明, TRPA1 和 TRPM8 拮抗剂可预防顺铂、奥沙利铂和紫杉醇诱导的线粒体氧化应激、炎症、冷痛和痛觉过敏。TRPV1 在顺铂引起的感觉神经元热痛觉和机械异常中有应答。TRPA1、TRPM8 和 TRPV2 蛋白表达水平主要通过这些治疗方法在背根 (DRG) 和三叉神经节中增加。主要总结了 5 种温度调节 TRP 通道 (TRPA1、TRPM8、TRPV1、TRPV2 和 TRPV4)。

关键词: 化疗药物; 热敏 TRP 通道; 神经痛; 氧化应激

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)06-1551-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.06.058

Research progress on selective TRP channel in neuralgia caused by chemotherapy

ZHOU Hai-hui, ZHANG Hai-xia, GE Wei-hong

Division of Clinical Pharmacy, Department of Pharmacy, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China

Abstract: As members of the Ca^{2+} permeable transient receptor potential (TRP), five of the channels (TRPV1-4 and TRPM2) are activated by different heat temperatures, and two of the channels (TRPA1 and TRPM8) are activated by cold temperature. Accumulating evidences indicates that antagonists of TRPA1 and TRPM8 may protect against cisplatin, oxaliplatin, and paclitaxel-induced mitochondrial oxidative stress, inflammation, cold allodynia, and hyperalgesia. TRPV1 is responsible from the cisplatin-induced heat hyperalgesia and mechanical allodynia in the sensory neurons. TRPA1, TRPM8, and TRPV2 protein expression levels are mostly increased in the dorsal root (DRG) and trigeminal ganglia by these treatments. Five temperature-regulated TRP channels (TRPA1, TRPM8, TRPV1, TRPV2, and TRPV4) as novel targets for treating chemotherapy-induced neuralgia are summarized in this review.

Key words: chemotherapeutic agents; thermo sensitive TRP channels; neuralgia; oxidative stress

化疗药物如紫杉类 (紫杉醇、多西紫杉醇) 和铂类化合物 (顺铂、卡铂和奥沙利铂) 用于治疗多种癌症类型。紫杉醇通过稳定微管抑制有丝分裂来治疗实体瘤。而铂类通过抑制 DNA 合成和修复, 广泛用于肺癌、睾丸癌、卵巢癌等。然而严重的神经痛是这些药物的主要并发症^[1-2]。在接受多种化疗药物治疗的患者中, 出现了一些周围神经病变, 如

麻木、刺痛和慢性疼痛, 机制尚不完全清楚。目前的镇痛药物不能完全缓解疼痛, 尽管它们可能对部分患者有效。化疗药物引起的严重神经病理性疼痛促使一些患者自杀^[3]。因此, 发现新的治疗药物对化疗引起的疼痛神经病变是一个迫切的课题。

在疼痛和神经病变的病因学中, Ca^{2+} 的超负荷发挥着重要作用。 Ca^{2+} 进入细胞的不同方式包括阳

收稿日期: 2018-02-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81601153); 江苏省自然科学基金资助项目 (BK20150104); 南京市医学科技发展基金资助项目 (YKK16083); 南京市科技发展规划项目 (201503020)

作者简介: 周海辉, 男, 博士, 主管药师, 主要从事药理学研究、临床药学工作。

*通信作者 葛卫红, 女, 主任药师。E-mail: gewhgy@126.com

离子通道：大家熟知的钙通道有电压门控钙通道（VGCC）和化学通道（即谷氨酸）。新的钙通道即瞬时受体电位（TRP）超家族在果蝇眼细胞中被发现。已知的 TRP 超家族包括 7 个亚组 28 个通道。背根神经节（DRG）神经元在神经性疼痛的病理生理中具有重要的作用。在 DRG 和血液之间没有障碍，高相对分子质量的化合物可以很容易地扩散到 DRG 中。TRPA1、TRPV1 和 TRPV4 通道主要在 DRG 和三叉神经节神经元中表达。TRPA1、TRPV1 和 TRPV4 与感觉神经元的疼痛传递有关^[4]。

一些外围初级传入纤维受低温和高温变化影响被称为热感受器。到目前为止，已经确定了哺乳动物细胞的 11 个 TRP 通道是热敏 TRP 通道。两个 TRP 通道（TRPV1 和 TRPV2）通过高温（ $\geq 43\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $\geq 55\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）被激活；5 个 TRP 通道（TRPV 1~4 和 TRPM2）被不同的热温度激活，有两个 TRP 通道（TRPA1 和 TRPM8）分别是由冷温度（ $\leq 17\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）激活^[5]。其余两个通道 TRPM3 和 TRPC5 分别是有害的热和冷传感器。此外，TRPV1、TRPA1 和 TRPV4 也是氧化应激敏感的渗透性 Ca^{2+} 通道^[6]。

TRPA1、TRPM8、TRPV1、TRPV2 和 TRPV4 在 DRG 中高水平表达，这些通道代表了治疗化疗引起的神经性疼痛的新靶点。目前有关化疗引起的神经性疼痛的人类和动物实验表明，至少有 5 个热 TRP 通道（TRPA1、TRPM8、TRPV1、TRPV2 和 TRPV4）的参与。本文总结了这 5 种可能作为化疗引起的神经痛潜在靶点的 TRP 通道。

1 TRPA1

TRPA1 主要分布于感觉神经元上，作为氧化应激反应产物的受体，它被认为是化疗诱发的外周神经痛产生的主要因素。TRPA1 是 TRP 超家族的锚蛋白亚家族成员。在 TRPV1 通道的结构中有 6 个域和 4 个孔。TRPV1 可由不同的刺激物如氧化应激、化学物质如芥子油和肉桂醛和冷体温（ $\leq 17\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）激活。过量活性氧（ROS）和低水平的抗氧化剂在癌症的病理生物学中起着关键作用。通过对野生型 DRG 的半胱氨酸残基可逆的共价和氧化修饰激活 TRPA1 或敲除 TRPA1 的研究已经被报道。除了化学物质和氧化应激，低温（ $< 17\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）也能激活 TRPA1^[7]，TRPA1 作为一种“冷传感器”诱导疼痛增加。此外，TRPA1 和 TRPV1 在大鼠和人 DRG 神经元上有 30%~50% 共定位，TRPA1 与 TRPV1 在 DRG 通道激活机制上有协同作用^[8]。

紫杉醇激活 TRPA1 诱导氧化应激水平增加和机械痛，可被 HC-030031（TRPA1 的拮抗剂）缓解^[9]。奥沙利铂可在野生型小鼠上诱发机械痛和冷痛，未在 TRPA1 敲除鼠上诱导。该研究还证明了顺铂和奥沙利铂通过增加 ROS 引起 TRPA1 活化，而不是直接作用于通道。谷胱甘肽（GSH）能够缓解奥沙利铂诱导小鼠模型 DRG 的 TRPA1 表达增加、细胞凋亡和神经痛^[10]。TRPA1 拮抗剂可以降低或消除顺铂诱导的神经病理性疼痛^[11]。长春新碱能够增加内皮细胞黏附特性，使趋化因子浸润到坐骨神经，促进活性氧的产生，激活感觉神经元中的 TRPA1 受体，引起疼痛反应，组织蛋白酶 S 和解聚素-金属蛋白酶 17（ADAM17）可能成为治疗长春新碱引起的神经病理性疼痛治疗靶点^[12]。

2 TRPM8

TRPM8 表达在不同的痛觉感受器，包括 DRG 神经元，它可以被低温（ $< 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ）、薄荷醇和 icilin（一种合成的 TRPM8 激动剂）激活。如前所述，在患者注射奥沙利铂后，对冷刺激具有超敏感性^[13]。在大鼠模型上，奥沙利铂诱发的冷痛和 DRG 中的 TRPM8 mRNA 水平的增加也有报道。敲除 TRPM8 基因或给予 TRPM8 和 TRPV1 拮抗剂能够降低奥沙利铂诱导的冷痛，而单独给予 TRPV1 拮抗剂无效。奥沙利铂能够增加大鼠 DRG 的 TRPM8 水平^[14]。草酸也能够增加 DRG 的 TRPM8 水平。刺激 L 型通道，激活 T 细胞因子和 TRPM8，可以增加奥沙利铂诱导的冷痛，电压门控的钙通道阻断剂可以降低冷痛。此外，奥沙利铂可以增加 L4-6 DRG TRPM8 mRNA 和蛋白表达水平^[15]。TRPM8 拮抗剂 DFL23693 和 DFL23448 可能对化疗诱导的神经病理性疼痛有很好的抑制作用^[16]。

3 TRPV1

TRPV1 是 TRP 超家族香草酸亚家族成员，小鼠 DRG 中 TRPV1 可被高温和辣椒素激活，还可以被不同的刺激包括低 pH（ < 5.9 ）值和氧化应激激活，导致氧化损伤和痛觉过敏^[17]。除了 TRPA1，不同细胞的多种半胱氨酸残基的氧化改变（细胞内外半胱氨酸残基修饰和形成二硫键）参与了 TRPV1 的激活^[18]。生理水平的 ROS 参与线粒体功能和吞噬作用^[19]。在去除细菌和病毒的过程中，ROS 由抗炎细胞产生，如巨噬细胞、微噬细胞和小胶质细胞^[20]。ROS 水平增加和炎症性痛觉之间有直接的关系，由氧化应激诱导的炎症痛觉过敏中，TRPV1 和长时程

的热超敏性(非机械超敏)已经被广泛报道,在DRG神经元中,ROS可直接激活TRPV1参与痛觉过敏^[21]。奥沙利铂能够增加辣椒素(TRPV1激动剂)的表达,激活TRPV1、缩短神经突的长度和密度、减少神经元的数量,通过结构的破坏从而增加外周神经的敏感性。腺苷酸环化酶抑制剂如大麻受体2激动剂可以降低奥沙利铂引起的神经损伤^[22]。周围神经毒性是紫杉醇化疗的剂量限制性毒性,可能导致患者治疗期间的急性疼痛和长期持续疼痛。紫杉醇通过激活周围感觉神经元和脊髓神经元上的Toll样受体4(TLR4)导致TRPV1的敏化。TLR拮抗剂和TRPV1拮抗剂可以降低紫杉醇诱导的外周神经病变程度^[23]。

4 TRPV2

TRP的另一个成员是TRPV2,它也是热敏TRP通道的成员,可被一个非常高的温度(>52℃)所激活^[24]。TRPV2通道蛋白在棕色脂肪细胞促进脂肪代谢分解、产生热量的过程中扮演了重要角色。如果能通过控制TRPV2通道蛋白的功能,激发脂肪代谢,将有助治疗代谢综合征并抑制肥胖^[25]。顺铂可诱导L5的DRG神经元TRPV2表达升高。通过有害的高温(>56℃)诱导外周热神经元的痛觉敏感信号转导可使TRPV2蛋白表达增加。可通过TRPV2敲除小鼠以进一步确定TRPV2在顺铂诱导的神经病变中的作用^[26]。目前还没有关于TRPV2的拮抗剂在化疗引起的神经病理性疼痛中的研究。

5 TRPV4

TRPV4是TRP超家族的成员,参与脊椎动物渗透压敏感性和机械敏感性^[27]。属于非选择性阳离子通道,对钙离子具有适中通透性,低pH值、柠檬酸、佛波醇酯、花生四烯酸和氧化应激等可激活TRPV4^[28],当温度大于24℃也能被激活。当TRPV4热激活以后,神经病理性疼痛的伤害会增强。TRPV4对炎性热痛很重要,而不是普通的热痛。在TRPV4敲除小鼠上,给予紫杉醇可通过激活大鼠DRG神经元上的 $\alpha 2\beta 1$ 整合素和Src酪氨酸激酶途径诱导痛觉过敏^[29]。正渗透压是维持机体内环境稳定的重要因素,低渗刺激可导致疼痛反应。渗透压“细胞感受器”TRPV4受体广泛分布在伤害感受器上,阻断TRPV4受体或将TRPV4基因敲除可阻断低渗对C类传入纤维的刺激作用,明显减轻低渗导致的疼痛反应^[30]。紫杉醇还可激活TRPV4诱导氧化应激水平增加和机械痛,HC-067047(TRPV4的

拮抗剂)可以缓解紫杉醇诱导的外周神经病变^[31]。

6 结语

目前临床尚缺乏治疗化疗诱导的神经病理性疼痛的药物,越来越多的证据表明化疗药物可通过增加TRP家族的敏化作用引起神经病理性疼痛。目前还没有已上市针对TRP家族的镇痛药物。随着研究的不断深入,TRP通道抑制剂或拮抗剂有可能作为化疗诱导的神经病理性疼痛的有效治疗药物。

参考文献

- [1] Sharma S, Ganesh T, Kingston D G, et al. Promotion of tubulin assembly by poorly soluble taxol analogs [J]. *Anal Biochem*, 2007, 360(1): 56-62.
- [2] Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(8): 573-584.
- [3] Bauduer F, Capdupuy C, Renoux M. Characteristics of deaths in a department of oncohaematology within a general hospital. A study of 81 cases [J]. *Support Care Cancer*, 2000, 8(4): 302-306.
- [4] Uchida K, Dezaki K, Yoneshiro T, et al. Involvement of thermosensitive TRP channels in energy metabolism [J]. *J Physiol Sci*, 2017, 67(5): 549-560.
- [5] Fonfria E, Murdock P R, Cusdin F S, et al. Tissue distribution profiles of the human TRPM cation channel family [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2006, 26(3): 159-178.
- [6] Toda T, Yamamoto S, Yonezawa R, et al. Inhibitory effects of Tyrphostin AG-related compounds on oxidative stress-sensitive transient receptor potential channel activation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 786: 19-28.
- [7] Macpherson L J, Dubin A E, Evans M J, et al. Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines [J]. *Nature*, 2007, 445(7127): 541-545.
- [8] Wu J, Liu T T, Zhou Y M, et al. Sensitization of ASIC3 by proteinase-activated receptor 2 signaling contributes to acidosis-induced nociception [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 150.
- [9] Obata K, Katsura H, Mizushima T, et al. TRPA1 induced in sensory neurons contributes to cold hyperalgesia after inflammation and nerve injury [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(9): 2393-2401.
- [10] Bai J Z, Lipski J. Differential expression of TRPM2 and TRPV4 channels and their potential role in oxidative stress-induced cell death in organotypic hippocampal culture [J]. *Neurotoxicology*, 2010, 31(2): 204-214.
- [11] 张林净, 刘若卓, 于生元. 瞬时受体电位 A1 通道在神经病理性疼痛中的研究进展 [J]. 中国康复理论与实

- 践, 2016, 22(8): 911-913.
- [12] Old E A, Nadkarni S, Grist J, *et al.* Monocytes expressing CX3CR1 orchestrate the development of vincristine-induced pain [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(5): 2023-2036.
- [13] Gauchan P, Andoh T, Kato A, *et al.* Involvement of increased expression of transient receptor potential melastatin 8 in oxaliplatin-induced cold allodynia in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 458(2): 93-95.
- [14] Ta L E, Bieber A J, Carlton S M, *et al.* Transient Receptor Potential Vanilloid 1 is essential for cisplatin induced heat hyperalgesia in mice [J]. *Mol Pain*, 2010, 6(1): 15.
- [15] Kawashiri T, Egashira N, Kurobe K, *et al.* L type Ca^{2+} channel blockers prevent oxaliplatin-induced cold hyperalgesia and TRPM8 overexpression in rats [J]. *Mol Pain*, 2012, 8(1): 7.
- [16] De Caro C, Russo R, Avagliano C, *et al.* Antinociceptive effect of two novel TRPM8 antagonists in acute and chronic pain models in rat [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(10): 1691-1706.
- [17] Caterina M J, Schumacher M A, Tominaga M, *et al.* The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway [J]. *Nature*, 1997, 389(6653): 816-824.
- [18] Hayes P, Meadows H J, Gunthorpe M J, *et al.* Cloning and functional expression of a human orthologue of rat vanilloid receptor-1 [J]. *Pain*, 2000, 88(2): 205-215.
- [19] Chuang H H, Lin S. Oxidative challenges sensitize the capsaicin receptor by covalent cysteine modification [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(47): 20097-20102.
- [20] Ogawa N, Kurokawa T, Fujiwara K, *et al.* Functional and structural divergence in human TRPV1 channel subunits by oxidative cysteine modification [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(8): 4197-4210.
- [21] Oehler B, Kistner K, Martin C, *et al.* Inflammatory pain control by blocking oxidized phospholipid-mediated TRP channel activation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5447.
- [22] Anand U, Otto W R, Anand P. Sensitization of capsaicin and icilin responses in oxaliplatin treated adult rat DRG neurons [J]. *Mol Pain*, 2010, 6(1): 82.
- [23] Li Y, Adamek P, Zhang H, *et al.* The cancer chemotherapeutic paclitaxel increases human and rodent sensory neuron responses to TRPV1 by activation of TLR4 [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(39): 13487-13500.
- [24] Ahluwalia J, Rang H, Nagy I. The putative role of vanilloid receptor-like protein-1 in mediating high threshold noxious heat-sensitivity in rat cultured primary sensory neurons [J]. *Eur J Neurosci*, 2002, 16(8): 1483-1489.
- [25] Sun W, Uchida K, Suzuki Y, *et al.* Lack of TRPV2 impairs thermogenesis in mouse brown adipose tissue [J]. *EMBO Rep*, 2016, 17(3): 383-399.
- [26] Shimosato G, Amaya F, Ueda M, *et al.* Peripheral inflammation induces up-regulation of TRPV2 expression in rat DRG [J]. *Pain*, 2005, 119(1): 225-232.
- [27] Materazzi S, Fusi C, Benemei S, *et al.* TRPA1 and TRPV4 mediate paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice via a glutathione-sensitive mechanism [J]. *Pflugers Arch*, 2012, 463(4): 561-569.
- [28] Davis J B, Gray J, Gunthorpe M J, *et al.* Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia [J]. *Nature*, 2000, 405(6783): 183-187.
- [29] Caterina M J, Leffler A, Malmberg A B, *et al.* Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor [J]. *Science*, 2000, 288(5464): 306-313.
- [30] Vincent F, Acevedo A, Nguyen M T, *et al.* Identification and characterization of novel TRPV4 modulators [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 389(3): 490-494.
- [31] Srebro D, Vučković S, Prostran M. Participation of peripheral TRPV1, TRPV4, TRPA1 and ASIC in a magnesium sulfate-induced local pain model in rat [J]. *Neuroscience*, 2016, 339: 1-11.