

瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1) 与 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体相互作用的研究进展

李静锐, 董英伟*

哈尔滨医科大学附属第一医院 麻醉科, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 辣椒素是从辣椒中提取的天然产品, 可以激活瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1) 受体, 它们的分子作用模式涉及重要的生理过程, 这些过程是疼痛和内源性调节机制的基础。TRPV1 和 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体均广泛分布和表达于多种组织器官中, 均具有较为复杂的生物学功能, 这也预示着它们之间关系的探索, 将为更多实验研究提供理论基础, 并对新型药物的研发及临床应用有着深远意义。总结了 TRPV1 与背根神经节 NMDA 受体之间相互作用与瑞芬太尼痛觉过敏的关系、与神经毒性和神经保护间的关系以及与抗焦虑样效应间的关系的研究进展。

关键词: TRPV1 受体; NMDA 受体; 辣椒素; 痛觉过敏; 神经毒性; 抗焦虑样效应

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)04-0857-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.045

Research progress on interaction between TRPV1 and NMDA receptors

LI Jing-rui, DONG Ying-wei

Department of Anesthesia, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Abstract: Capsaicin is a natural product extracted from *Capsicum annuum* L., which can activate the transient potential vanilloid receptor 1 (TRPV1) receptor. Its molecular mechanisms of action involve important physiological processes, which are the basis of pain and endogenous regulation mechanism. Transient receptor potential vanilloid type1 and *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) receptors distribute and express widely in various tissues and organs, and they all have complex biological functions. This indicates that the exploration of the relationship between TRPV1 and NMDA receptors will provide a theoretical basis for more experimental studies. Also this has far-reaching significance for the development and clinical application of new drugs. This review summarizes the research progress on the interaction between TRPV1 and NMDA receptors whose relationship with remifentanyl hyperalgesia, relationship with neurotoxicity and neuroprotection, and relationship with anti-anxiety-like effects.

Key words: TRPV1 receptor; NMDA receptor; capsaicin; hyperpathia; neurotoxicity; anti-anxiety-like effect

瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1) 于 1997 年被克隆出来, 主要在外周伤害感受器上表达, 辣椒素可以将其激活, 因此 TRPV1 又被称为辣椒素受体^[1], 其在各种类型的疼痛中起着重要的中介作用, 包括炎症性疼痛、神经性疼痛、癌症性疼痛等。有研究发现 TRPV1 可以被多种伤害性刺激激活, 如辣椒素、热刺激、质子、脂类等^[2]。另外 TRPV1 可被 TRPV1 通道拮抗剂辣椒平阻断。辣椒平抑制电压门控钙通道, 也是 TRPV1 的配体。在中枢神经系统中, 激活 TRPV1 受体的主要作用是促进谷氨酸能神经元传递^[3]。神经化学和电生理数据表明,

TRPV1 的激活通过依赖于钙离子的机制诱导谷氨酸释放, 而钙离子被 TRPV1 拮抗作用所抑制^[4]。

N-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体分子结构十分复杂, 是由 3 个相关亚基衍生的 4 个残基组成的异四聚体离子通道: GluN1 亚基 (Glu1a-h)、GluN2 亚基 (GluN2A-D) 和 GluN3 亚基 (GluN3A-B)。NMDA 受体的激活需要通过与谷氨酸和甘氨酸或 *D*-丝氨酸结合才能达成^[5]。NMDA 受体的不同亚型分别具有其各自相应的功能, 含 GluN2B 亚单位的 NMDA 受体已成为脑梗死、神经退行性疾病、精神分裂症和神经性疼痛的治疗靶点^[6]。NMDA 受体在

收稿日期: 2021-01-12

作者简介: 李静锐 (1994—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为辣椒素镇痛作用机制。E-mail: 939477771@qq.com

*通信作者: 董英伟, 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向为辣椒素镇痛作用安全性研究。E-mail: dongyingwei666@163.com

生理状态和病理过程中都发挥了至关重要的作用。在生理条件下, NMDA 受体的激活在神经系统的发育、突触可塑性、神经元突触传递、学习和记忆中的作用都无可替代^[7]。在病理过程中, NMDA 受体的过度激活可致神经细胞死亡, 这种过程与多种中枢神经系统疾病有关, 如脑梗死、帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、神经性疼痛和抑郁症^[8]。

辣椒素是 TRPV1 受体激动剂, 可保护包括脑、心脏和肾脏在内的各种器官免受缺血 - 再灌注损伤^[9], 并且可以限制糖尿病的发展, 在胃肠道保护、泌尿系统疾病、肥胖、过敏性鼻炎和哮喘中起到积极的治疗作用^[10]。有研究发现, 辣椒素受体 TRPV1 与 NMDA 受体间存在关联, 但两者之间互相作用的机制仍有待进一步探索, 这极大地提高了学者对 TRPV1 与背根神经节 NMDA 受体之间相互作用的研究兴趣, 有利于为新药的研发以及镇痛、抗焦虑等机制的进一步的实验研究和临床规避药物副作用提供新思路。目前很少有系统梳理 TRPV1 受体与背根神经节 NMDA 受体之间相互作用的综述性研究, 本文在梳理现有研究的基础上进行了综述。

1 与瑞芬太尼痛觉过敏的关系

阿片类药物是治疗急慢性疼痛和癌性疼痛最有效的止痛药。瑞芬太尼因其可靠性高、起效快、恢复速度快、术后呼吸抑制的风险较小等优点在临床上得到了广泛的应用。然而瑞芬太尼引起的术后痛觉过敏比其他类阿片药出现得更迅速、更频繁, 这增加了患者对于术后止痛药的需求。相反, 很多学者认为瑞芬太尼没有引发痛觉过敏。因此, 对于其是否引发术后痛觉过敏仍存在争议。瑞芬太尼引起的术后痛觉过敏的存在是围手术期疼痛的一个临床难题, 也是一个亟待解决的问题。对于 NMDA 受体与 TRPV1 受体之间关系的研究, 有助于探讨瑞芬太尼甚至全部阿片类镇痛药物所引起术后痛觉过敏的机制, 为治疗和预防术后痛觉过敏提供新方向。

NMDA 受体亚基 1 (NR1) 与伤害性感觉有更密切的关系。NR1 在 C-端有多个氨基酸残基, 这些结构域是钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMKII)、蛋白激酶 A (PKA) 和蛋白激酶 C (PKC) 的底物, 已有研究表明, CaMKII 抑制剂 KN93 可通过调节 NR1 来预防痛觉和痛觉过敏^[11]。

TRPV1 是一种 Ca^{2+} 通道蛋白, 它的激活导致 Ca^{2+} 内流增加, 激活 Ca^{2+} 介导的信号转导途径^[12], 包括激活 CaMKII、PKA 和 PKC^[13]。 Ca^{2+} 的内流还

触发了 NMDA 受体的激活, 促进了 NMDA 受体的运动, 胞液中 NMDA 受体转运到细胞膜。多项研究结果表明, TRPV1-CaMKII-NMDAR 通路的激活是瑞芬太尼引起术后痛觉过敏的主要机制之一^[14]。

有研究提出并证实, NMDA 受体通过 TRPV1 调节 CaMKII 信号, 从而参与瑞芬太尼引起的术后痛觉过敏, 瑞芬太尼持续给药增加了外周感觉神经元 TRPV1 的表达和功能, 对瑞芬太尼诱导的热敏反应和机械性超敏反应具有重要作用^[14]。TRPV1 拮抗剂辣椒平的鞘内预处理可阻断瑞芬太尼引起的术后痛觉过敏患者 TRPV1 的增加, 此外辣椒平还抑制了 NR1 的水平, 尤其是 NR1 的转运。为了进一步验证瑞芬太尼引起的术后痛觉过敏中 TRPV1 与 NR1 受体的关系, 学者们应用免疫荧光技术发现辣椒平显著减少了 TRPV1 与 NR1 的相互作用^[14]。这些结果表明, TRPV1 增强了 NMDA 受体, TRPV1 拮抗剂可以阻断 NMDA 受体。因此, 可以确定 NMDA 受体是通过增加 TRPV1 参与瑞芬太尼引起的痛觉过敏。

2 与神经毒性和神经保护间的关系

2.1 全身麻醉

近年来, 吸入麻醉渐渐成为全身麻醉的主要方式。在生物体内, 吸入麻醉药在体内较少被代谢分解, 大部分经肺排出体外, 它们是安全有效的, 并且具有较高的可控性^[15]。异氟醚是 20 世纪 70 年代首次发现的一种卤代烃吸入麻醉剂, 具有高效率 and 可控性, 在维持全身麻醉方面的作用不容小觑^[20]。然而, 研究表明异氟醚可以产生神经毒性^[16], 而且对其预处理有着神经保护作用, 然而, 这一过程涉及的机制尚需进一步探索^[17]。对其机制的研究有助于增强对神经毒性的理解, 寻找更为安全的吸入麻醉药, 并且尽可能地避免它们的副作用。

学者们将人 PC12 嗜铬细胞瘤神经分泌细胞暴露于 2% 异氟醚达 12 h, 然后用 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ 牡荆素再处理 24 h。结果发现, 牡荆素能够降低异氟醚诱导的细胞内钙和活性氧水平, 并下调 TRPV1 和 NMDA 型亚单位 2B (NR2B) 蛋白表达^[18]。这表明牡荆素通过靶向 TRPV1 和 NR2B 信号通路介导其对异氟醚诱导的神经毒性的保护作用。

2.2 椎管内麻醉

椎管内麻醉相较于全身麻醉对机体造成的干扰更少, 术中药物使用剂量更小, 尤其对于老年患者, 安全性更高, 在临床麻醉中应用日趋广泛, 但

在临床和实验研究中已经报道了局部麻醉药的神经过敏性^[19]。因而临床应用中局麻药的周围神经毒性有着高度重视。

细胞凋亡可以作为衡量局部麻醉药毒性作用的重要指标之一，细胞内钙超载可能是局麻药导致神经细胞凋亡的机制之一^[20]。已有研究证实，TRPV1 的激活通过依赖于钙离子，随后诱导谷氨酸释放，而钙离子的内流可以被 TRPV1 拮抗剂所抑制^[6]。可以推测局部麻醉药的神经过敏性与 TRPV1、NMDA 受体均有关，这表明，对 TRPV1 与 NMDA 受体相互作用的探究能够为局部麻醉药神经毒性的实验探索提供理论证据，并且有助于临床上椎管内麻醉药的选择，提高临床应用的安全性。

2.3 其他

众所周知，在缺氧和缺血 - 再灌注期间过量谷氨酸对谷氨酸受体的刺激对神经元是有毒的^[21]。NMDA 受体激活，随后大量钙内流，这种细胞内钙的过量内流参与了主要的神经毒性机制，并被认为是神经元细胞死亡的潜在机制^[22]。辣椒素能够通过下调 NMDA 受体保护皮层神经元免受缺血 - 再灌注损伤^[23]。TRPV1 被激活后，可以激活 NMDA 受体，最终导致视网膜细胞的凋亡和死亡，但阻断 NMDA 受体可以减轻细胞损伤^[24]。也有研究发现，TRPV1 激动剂对玻璃体内 NMDA 诱导的视网膜损伤具有神经保护作用^[25]。这些研究都表明了 TRPV1 和 NMDA 受体在神经细胞损伤中均发挥了重要作用，并且 TRPV1 与 NMDA 受体之间还存在相互作用。TRPV1 和 NMDA 受体分布的广泛性和相关作用机制的复杂性将激励人们对其进行进一步的实验研究。

3 与抗焦虑样效应间的关系

有研究发现并证实内源性大麻素和内源性大麻酰胺在被注射到处于威胁状态的大鼠的背外侧中脑导水管周围灰质时发挥双相效应。虽然较低剂量的大麻酰胺通过激活大麻素 CB1 受体诱导抗焦虑样效应，但在较高剂量下没有观察到效应，这是由于 TRPV1 的同时激活。这种激活将促进谷氨酸能神经传递^[26]。

考虑到 TRPV1 或 NMDA 受体的阻断可诱导抗焦虑样效应，可以推测出：通过 TRPV1 促进谷氨酸的转运，导致在高剂量大麻酰胺下观察到抗焦虑样效应的缺乏。即使该研究没有检测局部谷氨酸的释放，其他研究也证实了这种可能性。如将辣椒素注射到背外侧中脑导水管周围灰质中诱导伤害感

受和谷氨酸盐的局部释放，用辣椒平预处理可以逆转这种效应^[27]。在体外，对其他区域如丘脑下部、黑质和蓝斑也有类似的作用^[28]。此外，有研究支持谷氨酸能系统和香草酸系统之间相互作用，即在脑导水管周围灰质腹外侧部分的神经也表达 TRPV1 受体，并被谷氨酸能神经元包围，这些神经元通过释放谷氨酸对 TRPV1 的激活做出反应，辣椒平预处理可以阻断这种效应^[29]。学者们还观察到，NMDA 受体拮抗剂可阻断脊髓背角辣椒素诱发的 c-Fos 表达，这表明离子型谷氨酸受体的激活与辣椒素诱导的伤害性反应有关^[30]。此外，在 TRPV1 基因敲除小鼠中观察到，抗抑郁和抗焦虑样行为特征与纹状体和海马 CA1 区 NMDA 受体表达的变化有关^[31]。

以上研究均表明，NMDA 受体参与了 TRPV1 激活所介导的效应。用 TRPV1 或 NMDA 受体拮抗剂局部预处理背外侧中脑导水管周围灰质所观察到的结果表明，大麻酰胺在较高剂量下，TRPV1 激活促进该区域谷氨酸释放可阻断其抗焦虑样效应。

4 总结

TRPV1 与 NMDA 受体之间的关系复杂，通过不同配体或在生理或病理条件下激活 TRPV1 可能对 NMDA 受体可能产生不同的作用，而且 TRPV1 的激活可能调控不同的有益或有害的信号通路。目前基础研究模型和临床实际情况尚存在较大距离，对于 TRPV1 与 NMDA 受体之间关系的探索将有助于继续完善动物实验设计，并使其更贴近实际临床应用，使得出的结论更具说服力和参考价值，促进新药的研发，提高临床药物应用的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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, 398(6653): 816-824.
- [2] Caterina M J, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 487-517.
- [3] Xing J, Li J. TRPV1 receptor mediates glutamatergic synaptic input to dorsolateral periaqueductal gray (dl-PAG) neurons [J]. *J Neurophysiol*, 2007, 97(1): 503-511.
- [4] Palazzo E, de Novellis V, Marabese I, et al. Interaction between vanilloid and glutamate receptors in the central modulation of nociception [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 439(1/3): 69-75.
- [5] Hardingham G E, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for

- neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(10): 682-696.
- [6] Nash J E, Ravenscroft P, McGuire S, *et al.* The NR2B-selective NMDA receptor antagonist CP-101,606 exacerbates L-DOPA-induced dyskinesia and provides mild potentiation of anti-parkinsonian effects of L-DOPA in the MPTP-lesioned marmoset model of Parkinson's disease [J]. *Exp Neurol*, 2004, 188(2): 471-479.
- [7] Iacobucci G J, Popescu G K. NMDA receptors: linking physiological output to biophysical operation [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(4): 236-249.
- [8] Iacobucci, G J, Popescu, G K. NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(10): 682-696.
- [9] 彭志锋, 刘颖, 牛春红. 辣椒素受体拮抗剂 AMG517 在小鼠脑缺血/再灌注损伤中通过调节炎症因子释放发挥神经保护作用 [J]. *解剖报*, 2020, 51(2): 167-171.
- [10] 冯爽, 张渊源, 高文娟, 等. 瞬时电位感受器香草酸受体 1 在哮喘小鼠气道炎症中的作用研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(9): 874-878.
- [11] Liu Y, Liang Y, Hou B, *et al.* The inhibitor of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II KN93 attenuates bone cancer pain via inhibition of KIF17/NR2B trafficking in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 124: 19-26.
- [12] Tan P H, Chia Y Y, Chow L H, *et al.* Gene knockdown of the *N*-methyl *D*-aspartate receptor NR1 subunit with subcutaneous small interfering RNA reduces inflammation-induced nociception in rats [J]. *Anesthesiology*, 2010, 112(6): 1482-1493.
- [13] Backes T M, Rössler O G, Hui X, *et al.* Stimulation of TRPV1 channels activates the AP-1 transcription factor [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 150: 160-169.
- [14] Song C, Liu P, Zhao Q, *et al.* TRPV1 channel contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia via regulation of NMDA receptor trafficking in dorsal root ganglion [J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 667-677.
- [15] Marinovic J, Bosnjak Z J, Stadnicka A. Preconditioning by isoflurane induces lasting sensitization of the cardiac sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channel by a protein kinase C-delta-mediated mechanism [J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(3): 540-547.
- [16] Hara M, Zhou Z Y, Hemmings Jr H C. α 2-Adrenergic Receptor and Isoflurane Modulation of Presynaptic Ca^{2+} Influx and Exocytosis in Hippocampal Neurons [J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(3): 535-546.
- [17] Bickler P E, Zhan X, Fahlman C S. Isoflurane preconditions hippocampal neurons against oxygen-glucose deprivation: role of intracellular Ca^{2+} and mitogen-activated protein kinase signaling [J]. *Anesthesiology*, 2005, 103(3): 532-539.
- [18] Chen L, Zhang B, Shan S, *et al.* Neuroprotective effects of vitexin against isoflurane-induced neurotoxicity by targeting the TRPV1 and NR2B signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(6): 5607-5613.
- [19] Hodgson P S, Neal J M, Pollock J E, *et al.* The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal) [J]. *Anesth Analg*, 1999, 88(4): 797-809.
- [20] Hogan Q H. Pathophysiology of peripheral nerve injury during regional anesthesia [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2008, 33(5): 435-441.
- [21] Louzada-Júnior P, Dias J J, Santos W F, *et al.* Glutamate release in experimental ischaemia of the retina: an approach using microdialysis [J]. *J Neurochem*, 1992, 59(1): 358-63.
- [22] Kuehn M H, Fingert J H, Kwon Y H. Retinal ganglion cell death in glaucoma: mechanisms and neuroprotective strategies [J]. *Ophthalmol Clin North Am*, 2005, 18(3): 383-395.
- [23] Huang M, Cheng G, Tan H, *et al.* Capsaicin protects cortical neurons against ischemia/reperfusion injury via down-regulating NMDA receptors [J]. *Exp Neurol*, 2017, 295: 66-76.
- [24] Leonelli M, Martins D O, Britto L R. Retinal cell death induced by TRPV1 activation involves NMDA signaling and upregulation of nitric oxide synthases [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2013, 33(3): 379-392.
- [25] Sakamoto K, Kuroki T, Okuno Y, *et al.* Activation of the TRPV1 channel attenuates *N*-methyl-*D*-aspartic acid-induced neuronal injury in the rat retina [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 733: 13-22.
- [26] Fogaca M V, Gomes F V, Moreira F A, *et al.* Effects of glutamate NMDA and TRPV1 receptor antagonists on the biphasic responses to anandamide injected into the dorsolateral periaqueductal grey of Wistar rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 226(3): 579-587.
- [27] Palazzo E, de Novellis V, Marabese I, *et al.* Interaction between vanilloid and glutamate receptors in the central modulation of nociception [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 439(1/3): 69-75.
- [28] Marinelli S, Vaughan C W, Christie M J, *et al.* Capsaicin activation of glutamatergic synaptic transmission in the rat locus coeruleus *in vitro* [J]. *J Physiol*, 2002, 543(Pt 2): 531-540.
- [29] Starowicz K, Maione S, Cristino L, *et al.* Tonic endovanilloid facilitation of glutamate release in brainstem descending antinociceptive pathways [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(50): 13739-13749.
- [30] Jin Y H, Takemura M, Furuyama A, *et al.* Peripheral glutamate receptors are required for hyperalgesia induced by capsaicin [J]. *Pain Res Treat*, 2012: 915706.
- [31] You I J, Jung Y H, Kim M J, *et al.* Alterations in the emotional and memory behavioral phenotypes of transient receptor potential vanilloid type 1-deficient mice are mediated by changes in expression of 5-HT_{1A}, GABA (A), and NMDA receptors [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(2): 1034-1043.