

瞬时受体电位通道与 Sigma-1 受体相互作用及其调控疼痛的研究进展

王娅, 李瑞鑫, 葛朝明*

兰州大学第二医院 神经内科, 甘肃 兰州 730030

摘要: 瞬时受体电位 (TRP) 通道是一类主要定位于细胞膜的非特异性阳离子通道, 是多种细胞和环境信号的传感器, 激活后可与众多生理信号通路相互作用, 参与多种生理病理过程。Sigma-1 受体是一种特异存在于线粒体相关内质网膜的分子伴侣蛋白, 参与调控细胞稳态和细胞应激。TRP 通道和 Sigma-1 受体均广泛存在于哺乳动物体内各组织器官, 研究发现二者之间存在相互作用, 参与调节不同类型疼痛的发生、发展过程。TRP 通道和 Sigma-1 受体对辣椒素诱导的痛觉过敏、内源性阿片肽镇痛效应、奥沙利铂诱导的周围神经病变、外周免疫驱动的痛觉过敏进行调控。对 TRP 通道与 Sigma-1 受体的相互作用及其调控疼痛情况进行了总结。

关键词: 瞬时受体电位通道; Sigma-1 受体; 相互作用; 痛觉过敏; 镇痛效应; 周围神经病变

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)01-0263-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.01.044

Research progress on interaction of transient receptor potential channels with Sigma-1 receptors and their regulation of pain

WANG Ya, LI Ruixin, GE Zhaoming

Department of Neurology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China

Abstract: Transient receptor potential (TRP) channels are a kind of non-specific cation channel mainly residing at plasma membranes, which are sensors for a variety of cellular and environmental signals. Activated TRP channels are involved in various physiological and pathological processes by interacting with many physiological signal pathways. Sigma-1 receptor is a molecular chaperone protein that resides specifically in the mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane, and participated in the modulation of cell homeostasis and cell stress. There is interaction between TRP channels and Sigma-1 receptors, which is involved in regulating the occurrence and development of different types of pain. TRP channels and Sigma-1 receptors regulate capsaicin induced hyperalgesia, endogenous opioid peptide analgesic effects, oxaliplatin induced peripheral neuropathy, and peripheral immune driven hyperalgesia. This article summarizes the interaction between TRP channels and Sigma-1 receptors and their regulation of pain.

Key words: TRP channel; Sigma-1 receptor; interaction; hyperpathia; analgesic effect; peripheral neuropathy

瞬时受体电位 (TRP) 通道最早是从果蝇的视觉系统中被发现、确定其功能特征并克隆的非选择性阳离子通道^[1], 可响应温度、pH 值改变、渗透压变化、炎性介质等多种刺激, 参与体内多种生理病理过程, 如氧化应激、细胞增殖分化和凋亡、离子稳态的维持、温度传感、炎症等。Sigma-1 受体 (Sig-1R) 是一种主要定位于线粒体相关内质网膜的多功能分子伴侣蛋白, 可转移至细胞质膜, 作用于离子通道、受体、激酶, 产生多种生物学效应, 在神经

保护、神经发生、疼痛、成瘾中发挥重要作用^[2-4]。TRP 通道、Sig-1R 均广泛存在于哺乳动物体内各组织和细胞类型中, 二者存在直接或间接相互作用, 共同参与钙稳态、痛觉敏化、细胞凋亡、内质网应激等生理病理过程的调节^[5-8]。

2020 年国际疼痛学会将疼痛定义为与实际或潜在组织损伤相关或类似的不愉快的感觉和情绪情感体验, 包括伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛和伤害可塑性疼痛 3 类^[9]。疼痛是促使人们寻求医

收稿日期: 2023-10-16

基金项目: 甘肃省科技计划项目 (20JR10FA663)

作者简介: 王娅 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为神经病理性疼痛的发病机制。E-mail: wangya_2021@163.com

*通信作者: 葛朝明, 教授, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为神经病理性疼痛的发病机制及治疗。E-mail: 13893285120@163.com

疗帮助的首要因素，带来了巨大的个人和经济负担，其中阿片类药物是治疗疼痛的有效药物，但具有成瘾性^[10-11]。疼痛的产生主要依靠伤害感受器质膜上特异性感觉受体的激活，产生电化学信号，并传递至中枢神经系统^[12]，而避免阿片类药物不良反应的合理策略是针对疼痛通路的起点，即产生疼痛的神经受体，如 TRP 家族的某些成员 TRPV1、TRPA1 和 TRPM8，作为伤害性刺激的关键探测器和分子传感器在疼痛的产生中发挥重要作用^[13]。Sig-1R 与 TRP 通道直接相互作用，二者结合形成 Sig-1R-TRP 复合体，Sig-1R 配体对该复合体的破坏或促进可调控细胞质膜上 TRP 通道的活性，进而参与介导生物体的疼痛反应。TRP 通道和 Sigma-1 受体对辣椒素诱导的痛觉过敏、内源性阿片肽镇痛效应、奥沙利铂诱导的周围神经病变、外周免疫驱动的痛觉过敏进行调控。因此，本文对 TRP 通道与 Sigma-1 受体的相互作用及其调控疼痛情况进行了总结。

1 TRP 通道、Sigma-1 受体特性、功能和相互作用

TRP 通道是由 4 个亚基组成的同源或异源四聚体，其家族成员众多，目前已发现 28 种 TRP 通道蛋白表达于哺乳动物体内，根据氨基酸序列、拓扑结构的差异可分为 2 组共 7 个亚家族成员，其中 5 个成员 (TRPC、TRPV、TRPM、TRPN 和 TRPA) 组成第 1 组，第 2 组由 TRPP 和 TRPML 组成^[14]。所有 TRP 通道包含 6 个跨膜 α -螺旋 (S1~S6)，S5 和 S6 向内嵌入形成 1 个孔道，其 C 端、N 端均位于胞内，S6 螺旋的胞质端形成下闸门，对阳离子的通透性由下闸门的开闭调节；S1~S4 可能响应配体的结合打开通道；除 S5~S6 区域以外的任何部位均存在亚基结合位点。TRP 通道可被细胞环境中的各种刺激激活，引起细胞内外离子变化，从而触发下游途径，影响丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、转化生长因子 (TGF)- β 、核因子- κ B (NF- κ B) 和 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 等多种信号通路^[15-21]，参与神经、呼吸、心血管、泌尿生殖、消化等多个系统疾病的发生、发展过程。

Sig-1R 是一种由 SIGMAR1 基因编码的多功能细胞器间信号伴侣蛋白，由 223 个氨基酸组成，相对分子质量为 2.53×10^4 ，它特异存在于线粒体相关内质网膜中，普遍存在于哺乳动物体内各组织器官，参与调节钙稳态、活性氧生成、炎症、细胞增殖、染色质重塑等多种细胞功能，在细胞生存中发

挥重要作用。研究发现，人类 Sig-1R 是由 3 个包含单个跨膜结构的原聚体组成的三聚体受体蛋白，且受体的羧基末端含 1 个 β 桶状 cupin 折叠结构^[22]。Sig-1R 主要通过分子伴侣作用机制和受体样作用机制发挥调节作用^[23]，在基础条件下它与另一种内质网驻留蛋白免疫球蛋白结合蛋白 (BIP) 结合以复合物的形式存在于线粒体相关内质网膜中，一些配体可促使 Sig-1R 从 Sig-1R/BIP 复合物中解离出来，促进其转运至细胞膜，与 TRP 通道、G 蛋白偶联受体 (GPCR) 等蛋白质相互作用，介导一系列生理或病理反应，如 PRE-084、可卡因、氟西汀等。Sig-1R 与上述离子通道形成复合物，调节通道在细胞质膜中的功能或丰度；并且 Sig-1R 往往以单体或二聚体形式与离子通道相互作用发挥生物学效应，拮抗剂促进其寡聚化，形成高阶低聚物，激动剂则具有相反的作用。因此，一些配体如氟哌啶醇、甲基苯丙胺可通过促进 Sig-1R 与 BIP 结合或 Sig-1R 寡聚化两种方式，致使 Sig-1R 沉默，阻断下游活性分子的信号传递。

研究表明，哺乳动物体内 TRP 通道活性调控主要有两种机制：其一，一些天然调节因子直接与其结合，降低该离子通道的打开概率，激动剂无法与相应位点结合，从而抑制通道的激活；其二，某些蛋白质与通道蛋白相互作用，可改变离子通道的功能或干扰通道蛋白的运输，调节细胞质膜上可用通道数。Sig-1R 可与 TRP 通道直接结合，二者结合形成 Sig-1R-TRP 复合体，二者的结合有利于增加 TRP 离子通道的打开概率，且 Sig-1R 配体可通过作用于复合体调控 TRP 通道在质膜上的表达和功能^[5-6, 8]。TRP 通道家族具有位于细胞内的可变 N 端和 C 端结构域以及 6 个跨膜结构域，这些区域存在多个蛋白结合位点，其中 Sig-1R 和钙调蛋白 (CaM) 可直接结合到部分 TRP 通道的胞质区，包括 TRPA1、TRPV1、TRPM8，且上述结合受到细胞内 Ca^{2+} 浓度的调节，细胞内 Ca^{2+} 浓度的增加会促进 Sig-1R 与 TRP 通道的相互作用。TRP 通道的活性可能取决于其胞质环境中 CaM 和 Sig-1R 的浓度，Sig-1R 与 TRP 结合可增加离子通道的打开概率，CaM 与 Sig-1R 竞争结合上述 TRP 通道的胞质末端而降低 TRP 通道的活性；其中 TRPA1 和 TRPV1 的两端均存在 Sig-1R 结合位点，而 Sig-1R 仅与 TRPM8 的 N 端存在相互作用，CaM 与 Sig-1R 竞争结合 TRPV1 的 C 端和 N 端，仅在 TRPA1 和 TRPM8 的 N 端结构域

存在竞争性结合^[6]。在 TRP 离子通道的生物发生过程中, Sig-1R 与这些 TRP 通道结合赋予其蛋白稳定性, 防止蛋白错误折叠, 正确折叠的蛋白质从内质网运输到高尔基体进行高糖基化, 最后被运送到细胞质膜, 发挥离子通道的作用, 错误折叠的 TRP 通道蛋白在内质网蓄积, 最终由内质网排出, 通过 26S 蛋白酶体途径降解。Sig-1R 配体与 Sig-1R 的 C 端中心疏水区域结合, 可使 Sig-1R 的构像发生变化, Sig-1R 激动剂破坏 Sig-1R-BIP 复合体, 并促使 Sig-1R 形成易和其他蛋白质相互作用的单聚体/二聚体构像, 而 Sig-1R 拮抗剂可促进 Sig-1R 的多聚体构象形式, Sig-1R 的多聚形式不允许其与相关蛋白质相互作用, 同时拮抗剂还促进 Sig-1R 与 BIP 结合形成复合物, Sig-1R 活性受阻, 导致 TRP 通道等靶蛋白出现错误折叠, 最终通过蛋白酶体途径降解^[8]。综上所述 Sig-1R 以钙相关的方式与这些 TRP 蛋白的 N 端或 C 端或跨膜结构域相互作用, 且 Sig-1R 配体在破坏或促进 Sig-1R 与 TRP 结构域的相互作用方面表现出偏向性。

2 对辣椒素诱导的痛觉过敏调控

辣椒素(反式-8-甲基-N-香草基-6-壬烯酰胺)是从辣椒或辣椒属植物中提取的活性成分, 是 TRPV1 的天然激动剂, 局部注射辣椒素可激活痛觉感受器质膜中的 TRPV1 受体产生烧灼感, 常用于炎性疼痛模型的构建。孕酮作为一种内源性 Sig-1R 拮抗剂在神经病理性疼痛模型中表现出镇痛效应, 且怀孕小鼠相比于未怀孕的雌性小鼠具有更高的疼痛阈值; 此外, 在辣椒素诱导的炎性疼痛模型中, 敲除 SIGMAR1 基因或使用 BD-1047 拮抗 Sig-1R (32 mg/kg) 可减轻动物的疼痛感受。有研究发现并证实, Sig-1R 与 TRPV1 相互作用介导辣椒素诱导的痛觉过敏。

Ortiz-Renteria 等^[8]研究证实, 针对 Sig-1R 的药物干预可以改变细胞质膜上 TRPV1 的表达, 其中孕酮、BD-1063 等 Sig-1R 拮抗剂可以下调感觉神经元质膜中的 TRPV1 通道, 免疫共沉淀和 FRET 实验证实 Sig-1R 与 TRPV1 的跨膜结构域相互作用, 在内质网中二者发生物理关联, 形成 Sig-1R-TRPV1 复合体, 这种蛋白复合物对孕酮、BD1063 等 Sig-1R 拮抗剂敏感, 上述拮抗剂的存在可促使 Sig-1R 与 BIP 结合形成复合物, 从而破坏 Sig-1R 与 TRPV1 的结合, TRPV1 失去蛋白稳定性并错误折叠, 最终通过蛋白酶体途径降解, 质膜中 TRPV1 数量也随

之下调, 动物对辣椒素的疼痛阈值升高。

3 对内源性阿片肽镇痛效应调控

既往研究证实, 选择性 Sig-1R 拮抗剂 S1RA 的两大适应证分别是治疗神经病理性疼痛和增强阿片类药物在中枢的镇痛效应。然而, 有研究报道 Sig-1R 拮抗剂增强了阿片类药物在外周的镇痛作用, Tejada 等^[24]研究发现拮抗 Sig-1R 能够通过增强外周炎症组织中免疫细胞衍生的内源性阿片肽来诱导外周抗伤害作用, Ruiz-Cantero 等^[25]研究进一步发现 Sig-1R 与 TRPV1 相互作用介导内源性阿片肽在外周的镇痛效应, 表达 TRPV1 受体的痛觉感受器可被前列腺素 2 (PGE₂) 和神经生长因子 (NGF) 致敏, 全身(皮下)给药 Sig-1R 拮抗剂 S1RA (16、32、64 mg/kg) 或 BD-1063 (8、16、32 mg/kg) 和足底局部注射 S1RA (150、200 μg) 或 BD1063 (100、150 μg) 均可逆转 PGE₂ 和 NGF 诱导的机械和热痛觉过敏, 使用靶向内啡肽-2 的单克隆抗体可逆转 Sig-1R 拮抗剂的抗伤害感受作用。

内啡肽-2 可特异性激动 μ-阿片受体, 主要由肽能 (TRPV1+) 伤害感受器表达, 具有显著的镇痛效应; TRPV1+ 伤害感受器被 PGE₂ 和 NGF 致敏后 Ca²⁺ 内流增强, 促进内源性阿片肽内啡肽-2 的释放, 但产生的内啡肽-2 的镇痛作用不足以抵消 PGE₂ 和 NGF 诱导的痛觉过敏, Sig-1R 与 CaM 竞争结合 TRPV1 的 C 端结构域, 二者同时存在时, Sig-1R 与 TRPV1 结合, 而 C 端的 CaM 结合位点与 TRPV1 脱敏密切相关; 拮抗剂 S1RA 或 BD1063 的存在促使 Sig-1R 与 μ-阿片受体的 C 端结合, 阻碍了 Sig-1R 和 TRPV1 之间的相互作用, 从而促进 CaM 结合至 TRPV1 通道的 C 端结构域。综上所述, 在肽能 C 痛觉感受器致敏过程中, Sig-1R 参与 TRPV1 和 μ 受体之间的串扰, 从而抑制内源性阿片肽的抗伤害感受作用; Sig-1R 拮抗剂将 Sig-1R 从 TRPV1 的 C 端结构域转移到 μ 受体的 C 端, 促进 CaM 与 TRPV1 的 C 端结合, 进而促进 TRPV1 通道的脱敏, 同时通过 TRPV1+ 神经元产生的内啡肽-2 增加 μ-阿片受体活性, 降低疼痛部位的痛觉过敏。Sig-1R 对内源性阿片肽镇痛机制的调控可能在疼痛治疗中具有潜在的临床应用价值。

4 对奥沙利铂诱导的周围神经病变调控

化疗引起的周围神经病变是抗癌药物常见的不良反应。奥沙利铂是一种用于治疗晚期结直肠癌的铂类化合物, 常导致一种以机械性和冷敏感性为

特征的化疗诱导的周围神经病变。当前针对化疗引起的周围神经病变缺乏有效对策,因此常导致抗肿瘤治疗的终止。TRPA1 是一种多模态、非选择性的阳离子渗透通道,表达于部分伤害感受器中,可被物理刺激和细胞应激产物激活^[26],TRPA1 作为机械和热刺激的分子检测器的作用在引起神经炎症或神经病变的病理条件下尤为明显。TRPA1 已被证明与化疗诱导的周围神经病变和其他疼痛性神经性病变的发生有关^[27-28]。Sig-1R 拮抗剂 E-52862 是一种具有高度选择性的 Sig-1R 拮抗剂 (S1RA)^[29],在奥沙利铂化疗诱导的周围神经病变的 II 期临床试验中显示出有效性,S1RA (40 mg/kg) 可显著降低冷痛阈温度和冷诱发痛强度^[30]。

相关研究结合生物化学和生物物理(即分子间荧光共振能量转移)及免疫共沉淀技术证明 Sig-1R 和 TRPA1 在质膜上足够接近形成分子复合物,表明 Sig-1R 与人 TRPA1 之间存在直接相互作用^[5]。钙成像和膜片钳电生理记录发现 Sig-1R 拮抗剂可以显著抑制人类 TRPA1 通道在细胞质膜的表达和功能。动物实验中,Sig-1R 拮抗剂使表达 TRPA1 的小鼠感觉神经元中内向电流和动作电位的发放减少;此外,在奥沙利铂诱导的神经病变小鼠实验模型中,S1RA(40 mg/kg)的系统治疗通过涉及 TRPA1 的机制阻止了疼痛症状的发展。Sig-1R 的药理学拮抗破坏了 Sig-1R-TRPA1 复合物的形成和功能性 TRPA1 向质膜的转运。综上所述,Sig-1R 拮抗通过影响 Sig-1R-TRPA1 复合物的形成、TRPA1 通道向质膜运输、伤害感受器质膜上 TRPA1 的表达等机制抑制 TRPA1 的活性,Sig-1R 拮抗剂促使伴侣蛋白与 BIP 结合或促进其多聚构象,使其失去与 TRPA1 通道相互作用的活性。Sig-1R 拮抗剂对 TRPA1 通道的调节为预防和治疗化疗诱导的周围神经病变提供了新的策略,并为神经病理性疼痛的治疗提供了新的思路。

5 对外周免疫驱动的痛觉过敏调控

研究者们发现予以 PGE₂ 致敏的小鼠 Sig-1R 激动剂右美沙芬 (8、16 mg/kg)、PRE-084 (8、16、32 mg/kg)、普利多匹定 (0.125、0.25 mg/kg) 可增强 PGE₂ 诱导的机械性痛觉过敏,Sig-1R 拮抗剂 BD-1063 (32 mg/kg) 可完全逆转 3 种激动剂的效应,在 SIGMAR1 基因敲除小鼠中,Sig-1R 激动剂的作用消失,且 TRP 拮抗剂钆红和体内树脂毒素消融 TRPV1+神经元也能消除 Sig-1R 的激动作用^[31];

PGE₂ 是在组织损伤的炎症反应中免疫细胞大量释放的一种致痛化学物质,予以小鼠足底切口后 24 h,大量中性粒细胞浸润,并释放 PGE₂,因此,研究者们进一步在小鼠足底切口痛模型中验证 Sig-1R 激动剂的促痛觉过敏作用,Sig-1R 激动剂使小鼠负重不对称现象在术后 24 h 复现,而体内树脂毒素消融 TRPV1+神经元以及使用抗 ly6g 抗体耗竭中性粒细胞可逆转上述现象,表明痛觉过敏是由于在致敏部位同时激活 TRP 和 Sig-1R,Sig-1R 激动通过 TRPV1+伤害感受器加剧了轻度炎症状态和足底切口术后小鼠的痛觉过敏。综上所述,Sig-1R 激动的促痛作用机制涉及增强致痛化学物质(如 PGE₂)的致敏作用,这些致痛化学物质由免疫细胞释放,能致敏 TRPV1+伤害感受器,即 Sig-1R 激动可通过致敏 TRPV1+痛觉感受器增强免疫驱动的痛觉感受,然而,研究者们认为这可能与二者相互作用增强阿片类药物外周镇痛效应的机制类似。

6 结语

Sig-1R 与 TRP 通道之间的关系复杂,现有研究主要集中于探讨二者直接相互作用与疼痛的关系,此外,少量研究报道 Sig-1R 与部分 TRP 家族成员存在间接相互作用,参与神经保护、药物成瘾,如 Sig-1R 参与抑制 TRPC1 介导的 Ca²⁺内流,导致多巴胺能细胞变性,下调 Sig-1R 的表达或抑制 Sig-1R 的活性可通过维持 Ca²⁺稳态、线粒体和内质网功能显著抑制 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (MPP⁺) 诱导的多巴胺能细胞死亡和凋亡,抑制 Sig-1R-IP3R-TRPC 通路也被证实对治疗可卡因成瘾有效^[32-33]。然而,目前 Sig-1R 与 TRP 通道蛋白相互作用的研究有限,未来需进一步在相关实验模型中探索和验证,有望成为临床相关疾病的治疗新靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cosens DJ, Manning A. Abnormal electroretinogram from a drosophila mutant [J]. *Nature*, 1969, 224(5216): 285-287.
- [2] Zhang G, Li Q, Tao W, et al. Sigma-1 receptor-regulated efferocytosis by infiltrating circulating macrophages/microglial cells protects against neuronal impairments and promotes functional recovery in cerebral ischemic stroke [J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 543-559.
- [3] Borroto-Escuela D O, Lopez-Salas A, Wydra K, et al. Combined treatment with Sigma1R and A2AR agonists fails to inhibit cocaine self-administration despite causing

- strong antagonistic accumbal A2AR-D2R complex interactions: the potential role of astrocytes [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1106765.
- [4] Choi J G, Choi S R, Kang D W, *et al.* Sigma-1 receptor increases intracellular calcium in cultured astrocytes and contributes to mechanical allodynia in a model of neuropathic pain [J]. *Brain Res Bull*, 2022, 178: 69-81.
- [5] Marcotti A, Fernández-Trillo J, González A, *et al.* TRPA1 modulation by Sigma-1 receptor prevents oxaliplatin-induced painful peripheral neuropathy [J]. *Brain*, 2023, 146(2): 475-491.
- [6] Cortés-Montero E, Sánchez-Bláquez P, Onetti Y, *et al.* Ligands exert biased activity to regulate sigma 1 receptor interactions with cationic TRPA1, TRPV1, and TRPM8 channels [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 634.
- [7] Morales-Lázaro S L, González-Ramírez R, Rosenbaum T. molecular interplay between the sigma-1 receptor, steroids, and ion channels [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 419.
- [8] Ortíz-Rentería M, Juárez-Contreras R, González-Ramírez R, *et al.* TRPV1 channels and the progesterone receptor Sig-1R interact to regulate pain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(7): e1657-e1666.
- [9] Raja S N, Carr D B, Cohen M, *et al.* The revised international association for the study of pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises [J]. *Pain*, 2020, 161(9): 1976-1982.
- [10] Cohen S P, Vase L, Hooten W M. Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances [J]. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2082-2097.
- [11] Klimas J, Gorfinkel L, Fairbairn N, *et al.* Strategies to identify patient risks of prescription opioid addiction when initiating opioids for pain: A systematic review [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(5): e193365.
- [12] Basbaum A I, Bautista D M, Scherrer G, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of pain [J]. *Cell*, 2009, 139(2): 267-284.
- [13] Mickle A D, Shepherd A J, Mohapatra D P. Nociceptive TRP channels: Sensory detectors and transducers in multiple pain pathologies [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2016, 9(4): 72.
- [14] Zhang M, Ma Y, Ye X, *et al.* TRP (transient receptor potential) ion channel family: Structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 261.
- [15] Wu H H, Meng T T, Chen J M, *et al.* Asenapine maleate inhibits angiotensin II-induced proliferation and activation of cardiac fibroblasts via the ROS/TGFβ1/MAPK signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 553: 172-179.
- [16] Dalal P J, Muller W A, Sullivan D P. Endothelial cell calcium signaling during barrier function and inflammation [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(3): 535-542.
- [17] Cai S, Wu L, Yuan S, *et al.* Carvacrol alleviates liver fibrosis by inhibiting TRPM7 and modulating the MAPK signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 898: 173982.
- [18] Ahn M S, Eom Y W, Oh J E, *et al.* Transient receptor potential channel TRPV4 mediates TGF-β1-induced differentiation of human ventricular fibroblasts [J]. *Cardiol J*, 2020, 27(2): 162-170.
- [19] Wen X, Zhang B, Wu B, *et al.* Signaling pathways in obesity: Mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 298.
- [20] An D, Qi X, Li K, *et al.* Blockage of TRPV4 Downregulates the nuclear factor-kappa B signaling pathway to inhibit inflammatory responses and neuronal death in mice with pilocarpine-induced status epilepticus [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(3): 1283-1300.
- [21] Liu Z, Wang W, Li X, *et al.* Capsaicin ameliorates renal fibrosis by inhibiting TGF-β1-Smad2/3 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154067.
- [22] Schmidt H R, Zheng S, Gurpınar E, *et al.* Crystal structure of the human σ1 receptor [J]. *Nature*, 2016, 532(7600): 527-530.
- [23] 曹丹旎, 吴宁, 李锦. sigma-1 受体生物学研究进展及其与神经精神系统疾病关系的最新认识 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(12): 881-902.
- [24] Tejada M A, Montilla-García A, Cronin S J, *et al.* Sigma-1 receptors control immune-driven peripheral opioid analgesia during inflammation in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(31): 8396-8401
- [25] Ruiz-Cantero M C, Cortés-Montero E, Jain A, *et al.* The sigma-1 receptor curtails endogenous opioid analgesia during sensitization of TRPV1 nociceptors [J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(8): 1148-1167.
- [26] Talavera K, Startek J B, Alvarez-Collazo J, *et al.* Mammalian transient receptor potential TRPA1 channels: From structure to disease [J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(2): 725-803.
- [27] Miguel C Á, Noya-Riobó M V, Brumovsky P R, *et al.* Sex-related differences in oxaliplatin-induced changes in the expression of transient receptor potential channels and their contribution to cold hypersensitivity [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 788: 136863.
- [28] Khan S, Patra P H, Somerfield H, *et al.* IQGAP1 promotes chronic pain by regulating the trafficking and sensitization of TRPA1 channels [J]. *Brain*, 2023, 146(6): 2595-2611.

- [29] Romero L, Zamanillo D, Nadal X, *et al.* Pharmacological properties of S1RA, a new sigma-1 receptor antagonist that inhibits neuropathic pain and activity-induced spinal sensitization [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(8): 2289-2306.
- [30] Bruna J, Videla S, Argyriou A A, *et al.* Efficacy of a novel sigma-1 receptor antagonist for oxaliplatin-induced neuropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa clinical trial [J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(1): 178-189.
- [31] Ruiz-Cantero M C, Huerta M Á, Tejada M Á, *et al.* Sigma-1 receptor agonism exacerbates immune-driven nociception: Role of TRPV1 + nociceptors [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115534.
- [32] Sun Y, Sukumaran P, Singh B B. Sigma1 receptor inhibits TRPC1-mediated Ca²⁺ entry that promotes dopaminergic cell death [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(6): 1245-1255.
- [33] Barr J L, Deliu E, Brailoiu G C, *et al.* Mechanisms of activation of nucleus accumbens neurons by cocaine via sigma-1 receptor-inositol 1,4,5-trisphosphate-transient receptor potential canonical channel pathways [J]. *Cell Calcium*, 2015, 58(2): 196-207.

[责任编辑 解学星]