

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.24.037

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201127.1321.012.html>(2020-11-27)

冷敏感 TRP 蛋白表达于神经元及血管内皮的概述^{*}

王新娜¹, 刘立明¹, 牛 萍¹, 赵鸿飞², 马春玉¹, 赵德喜^{1△}

(1. 长春中医药大学中医学院 130117; 2. 吉林省中医药管理局科技处, 长春 130051)

[摘要] 瞬时受体电位(TRP)离子通道蛋白作为传递细胞内外重要的传感器,对于人类健康非常重要。目前,公认的冷敏感 TRP 蛋白有 TRPA1、TRPM8,可以被冷刺激激活,参与机体多种生理反应及病理进程,包括温度传导和疼痛感应等,在多种神经性、血管性及离子通道疾病的研究具有必要性和可行性。本文主要就 TRPA1、TRPM8 离子通道蛋白在神经元、血管内皮细胞的表达作用,以及在一些疾病中的调控机制和未来展望进行综述,以期对相关领域提供参考和思路。

[关键词] 冷敏感瞬时受体电位蛋白;神经元;血管内皮;研究概述

[中图法分类号] R363.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)24-4206-06

Overview of cold-sensitive TRP protein expression in neurons and vascular endothelial cells^{*}

WANG Xinna¹, LIU Liming¹, NIU Ping¹, ZHAO Hongfei², MA Chunyu¹, ZHAO Dexi^{1△}

(1. Chinese Medicine College, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun, Jilin 130117, China; 2. Section of Science and Technology, Jilin Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, Changchun, Jilin 130051, China)

[Abstract] Transient receptor potential (TRP) ion channel proteins as the sensor transmitting inside and outside cells are very important for the human health. At present, the recognized cold sensitive TRP proteins have TRPA1 and TRPM8, which can be activated by cold stimulation and participate in various physiological reactions and pathological processes of the body, including the temperature conduction, pain induction, etc., which has necessity and feasibility for the study of many neurological, vascular and ion channel diseases. This article mainly reviews the expression effect of TRPA1 and TRPM8 ion channel proteins in neurons and vascular endothelial cells, as well as the regulation mechanism and future prospects in some diseases, in order to provide the reference and ideas for in the related fields.

[Key words] cold-sensitive TRP protein; neurons; vascular endothelium; study review

瞬时受体电位(TRP)家族是在果蝇中发现光导通道后被命名的,基于其氨基酸同源性,哺乳动物的 TRP 家族被划分为 7 个亚族,有 1 组和 2 组,具体概括为 1 组包含 5 个亚族(TRPC、TRPV、TRPM、TRPN、TRPA)、2 组包含两个亚族(TRPP、TRPML)^[1]。近年来,又在果蝇、蠕虫中发现了第 8 个 TRP 亚族,被鉴定命名为 TRPY^[2]。其中,TRPN 成员在哺乳动物中不进行任何编码^[3]。随着对 TRP 家族的逐步探

索,已经明确其包含了 30 多个非选择性阳离子通道(NSCC),其中大多数可渗透 Ca²⁺、Mg²⁺ 等阳离子。TRP 成员在感觉信号传导、离子稳态调节、细胞器运输及其他关键生物活动中起重要作用^[4]。TRP 通道作为一种多模通道^[5],可能对促血管生成信号和局部微环境的细微变化都很敏感,同时也是血管内皮细胞和内皮祖细胞中 Ca²⁺ 进入的最常见途径^[6]。

哺乳动物对温度的感觉依赖于 TRP 离子通道蛋

^{*} 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81774224);吉林省自然科学基金学科布局项目(20200201412JC)。 作者简介:王新娜(1992—),主治医师,在读博士,主要从事中医内科学脑病方向研究。 △ 通信作者, E-mail: dexizhao1006@163.com。

白的传导,机体通过感受器接收各种内外环境的刺激,传到大脑皮层感觉区而产生各种知觉。例如,TRP 通道介导疼痛感觉并引发次级神经元的功能,在硬脑膜传出子集中表达,包括含有降钙素基因相关肽(CGRP)的传入子等多种神经元信号,这些信号对于机体的痛觉及整体感觉非常重要。另一方面,其作为重要的疼痛传导物,几乎表达于所有组织,TRP 通道可感应低 pH 介质或氧化应激及其他介体,并在炎症或组织损伤部位被大量发现^[7],进一步确证了其对人类的生理病理过程有很大影响。

冷敏感 TRP 通道包括 TRPA1、TRPM8 等,热敏感 TRP 通道包括 TRPV1-4 和 TRPM2 等。但总体而言,皮肤中对冷敏感的接收器数量是热敏感接收器的 10 倍还多,所以冷敏感 TRP 蛋白对血管性疾病、疼痛性急症方面的研究十分有必要。本文就冷敏感 TRP 蛋白在神经元及血管内皮细胞的作用进行综述。

1 冷敏感 TRP 通道蛋白

TRP 家族的成员参与机体的多种感觉反应,包括疼痛感应和温度传导,TRPA1 也是其中一个 Ca^{2+} 可渗透的 NSCC。自然状态下,哺乳动物的 TRPA1 通道可被环境刺激物(如丙烯醛)^[8]、食物中(如芥末肉桂和大蒜^[9])的刺激性化合物所激活,其参与体内许多病理、生理过程,包括伤害感受、机械转导及热和氧的传感;同时,TRPA1 通道也可被多种内源性病理化合物所激活,如氧化应激产物^[10],并与机体许多疾病进程相关,包括但不限于炎症反应^[11]、咳嗽哮喘^[12]和疼痛感应^[13]等。2012 年,FERNANDES 等^[14]发现了 TRPV1 和 TRPA1 在功能上有很大程度上的关联,对于疼痛和神经源性炎症方面而言尤为明显。

TRPM 在细胞增殖和存活中发挥重要作用。近期的研究表明,哺乳动物的 TRPM 是 NSCC 中最大、种类最多的 TRP 亚家族成员,其在神经元和内皮细胞中广泛表达。TRPM 激活后与其他 TRP 通道相似,允许钠、钙和镁等阳离子进入,引起细胞膜的去极化,而这一过程可以降低通过 TRPM 及其他途径的钙离子内流能力,主要引起细胞内 Ca^{2+} 水平的增加和肌细胞的收缩^[15]。TRPM8 是一种大的四聚体蛋白,其超过 70% 的残基位于细胞质中^[16]。TRPM8 是一种与初级体感神经元轴突相关的物质,其分布是由局部聚集到离散的,并且大多数有规律地沿无髓轴突围绕、大小与强度不均一^[17]。许多学者着眼于 TRPM8,已明确了表达 TRPM8 的感觉神经元在冷却过程中发挥作用^[18]。

2 冷敏感 TRP 通道蛋白与神经元

TRPA1、TRPM8 均表达于三叉神经节的神经元中。TRPA1 可充当细胞传感器^[19],由于 TRPA1 是由伤害性感觉神经元的一个子集表达的,故经刺激后的反应可以介导炎性疼痛,其被激活后会刺激背根神经节(DRG)感觉神经元^[20]。MEMON 等^[21]的研究发现 TRPA1 通道有助于提升小鼠体感神经元对有害寒冷的敏感性,但是与 TRPM8 通道无关;并且在小鼠 DRG 中表达 TRPA1 的神经元与表达 TRPM8 的神经元基本不重叠。TRPM8 最初作为一种前列腺特异性蛋白被克隆出来,后来发现 TRPM8 的 mRNA 或蛋白分布在三叉神经节和 DRG 的小直径神经元中,尤其在三叉神经节的神经元中有高表达^[22]。REN 等^[23]量化了成年小鼠 TRPM8 通过硬脑膜传入神经元的丰度,并且发现经过硬脑膜传入神经元中表达的 TRPM8 丰度明显低于总三叉神经节神经元的丰度。

在头痛方面,EDELMAYER 等^[24]认为 TRPA1 因环境刺激物引起的头痛(偏头痛)机制可能是由于三叉神经节神经元中的 TRPA1 被激活导致 CGRP 释放,开放了钙激活钾通道(KCa),使内皮细胞超极化并扩散到平滑肌细胞引起血管扩张,缓解痉挛以止痛。MATERAZZI 等^[25]的研究也已明确:Parthenolide 在预防偏头痛方面的作用是通过抑制 TRPA1 通道发挥的。

退行性疾病阿尔兹海默症(AD)也与 TRPA1 的参与有关。过度的突触损失被认为是 AD 最早的病理进程之一,人 β -淀粉样蛋白寡聚体在星形胶质细胞中广泛诱发钙超载,而星形胶质细胞过度活跃是独立于神经元活动的,并由 TRPA1 通道封锁修复。这种 TRPA1 通道依赖性的过度活跃会影响邻近的海马 CA1 区神经元,从而触发谷氨酸能自发活动的增加^[26]。

TRPM8 被证明是控制神经元膜电位的最佳选择,单独的 TRPM8 表达对突触传递没有影响^[27]。临床前偏头痛研究表明,外源性激动剂激活脑膜 TRPM8 既可以引起也可以减轻头痛行为,这取决于其他脑膜传入神经是否同时接收到了有害刺激,众多的全基因组关联研究(GWAS)均可表明其在偏头痛中发挥作用^[28]。文献^[29]报道:TRPM8 是治疗冷刺激性疼痛、慢性疼痛和偏头痛的靶标。若对于头痛患者使用常用的止痛类药物效果不佳,或许可以从激活冷敏感系统方面着手,通过这样的离子通道蛋白扩张血管、

抗炎抗氧化等机制来止痛。另外,TRPM8 的编码基因变异体与偏头痛易感性相关联,一项临床研究发现偏头痛患者的 TRPM8 基因会出现变异且仅限女性^[30],而关于偏头痛的流行病学发病率调查也显示女男比例为 3:1^[31],并且随着社会各方面对女性的压力,差异突出者占总数的 75% 以上^[32],这也能解释为何女性的发病率是男性的 3 倍,所以于女性发生偏头痛这一病理改变后检测 TRPM8 或许具有意义。

缺血再灌注进程会伴随神经元损伤,而低温处置可以抑制损害性的神经元凋亡。表达于外周神经系统初级感觉神经元中的 TRPM8 具有冷敏感性,经缺氧缺血造模的 PC12 细胞中表达有神经元特异性蛋白 MAP-2,而且在降低脑缺血再灌注模型大鼠的局部温度实验中发现,低温会通过激活冷敏感的 TRPM8 发挥作用,而且被激活的 TRPM8 对炎性因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)有负调控作用^[33]。

3 冷敏感 TRP 通道蛋白与血管内皮

TRPA1 通道在血管调节方面的机制研究正引起越来越多学者的关注。刺激内皮 TRP 通道特别是 TRPA1,可以通过激活依赖 Ca^{2+} 的沿肌内皮界面效应子来促进脑动脉的血管舒张,同时,内皮细胞由 ROS 产生的脂质过氧化代谢产物通过激活 TRPA1 通道会诱发大量 Ca^{2+} 内流^[34],从而引起血管扩张。TRPA1 也存在于非神经组织细胞中,如基底尿路上皮和前列腺上皮细胞,尽管这些组织中其功能意义尚未被完全阐释,但可以明确的是,一些内皮细胞中存在的 TRPA1 通道蛋白可超极化激活脑动脉肌细胞。TRPA1 也存在于血管内皮接近底层的平滑肌细胞中,并可抑制内向整流钾离子通道(Kir 通道)的活性而抵消其舒血管的作用。WAGNER 等^[35]的研究表明:TRPA1 是缺氧(缺血)的传感器,通过扩张从而减少缺血区域损伤,内皮细胞中 TRPA1 通道的功能减弱会增加脑梗死的风险。SCOTT 等^[36]的一项研究得出结论:内皮细胞的 TRPA1 通道是血管舒张信号复合物的一部分,可引发 Ca^{2+} 内流,具体通过调控内皮细胞的 KCa 、向内纠正心肌细胞钾通道机制发挥作用。QIAN 等^[37]认为刺激 TRPA1 通道会沿内皮细胞的离散位置扩展 Ca^{2+} 信号效应子偶联,从而引起分级的脑动脉血管舒张。近期的一项研究表明:血流量减少后的感觉障碍是由缺氧致敏的 TRPA1 激活引起的^[38]。TRPA1 通道被氧化应激过程产生的化合物激活,这种机制可介导血管对某些病理过程产生反应。

TRPM 基因在血管平滑肌中被检测到,其中以

TRPM8 最多。血管内皮细胞具有 TRPM8 的活性表达,并与一些细胞因子有关。TRPM8 发挥的多种功能可能与组织激活状态依赖的方式有关,并可介导细胞 Ca^{2+} 进入和释放^[39]。研究表明,TRPM8 在神经和血管中均有表达^[40],其在血管中可能功能性地表达于血管内皮细胞,调节血管壁的通透性,以抑制血栓的形成。通过感觉神经的改变,TRPM8 通道蛋白诱导血管扩张是取决于血管张力初始水平的。

TRPA1 和 TRPM8 均在冷觉刺激下对神经和血管发挥调控作用。TRPA1 可影响血管张力,且已被证明在调节脑循环的血流中不可或缺^[36],同样地,TRPM8 也已被证明在增加血管张力中发挥作用^[22]。PAN 等^[41]的实验已明确二者的协同作用关系:在用 TRPA1 拮抗剂及敲除 TRPA1 基因的情况下,模型鼠无血管收缩反应,而 TRPM8 也有参与,但被 TRPM8 拮抗剂明显钝化;另一方面,TRPA1 和 TRPM8 拮抗剂的共同干预明显阻断了冷探针诱导的血管反应,这表明二者以协同方式起作用,以缓解血管收缩。

4 展 望

TRP 通道蛋白功能的改变与许多常见的血管疾病有关,包括高血压病、血管闭塞性疾病、神经源性炎症、新生内膜损伤、肺水肿及缺血再灌注损伤等。最近已经有研究表明 TRP 通道家族成员在几种免疫反应中具有潜在意义的细胞机制作用^[42]。它们在脑膜末梢化学感受神经纤维中的重要性也愈发受到关注,这类 NSCC 蛋白主要表达在末梢伤害性感受器上,并对温度和炎性物质敏感,在体内可参与组织器官对伤害性刺激的调节,是引起疼痛反应的关键检测器和传感器。

TRP 家族成员已引起制药行业的极大关注,特别是在感觉神经元(如 TRPV1、TRPA1 和 TRPM8)中显示高表达水平的蛋白,被认为是感觉神经元发挥基本作用(例如疼痛、瘙痒和哮喘)的指征与靶标^[43]。目前,国外已经开展了一项关于 TRPA1 和 TRPM8 激动剂对口咽性吞咽困难(OD)患者急性治疗效果的随机临床试验:观察基于脑电图评估对咽事件相关电位(ERP)的影响,结果发现使用 TRPA1 激动剂或许为临床纠正 OD 症状提供了新的研究思路^[44]。正常血压动物的主动脉在亚低温刺激下可激活 TRPA1 和 TRPM8 通道,从而引起非内皮 NO 合成酶依赖性、非依赖性乙酰胆碱方式的变化^[45]。冷敏感通道蛋白能够作用于血管内皮并扩张血管,除了调控血压,也可以为其他心脑血管疾病的机制研究、新药研发提供依

据。另外,关于中枢神经系统脱髓鞘性自身免疫性疾病——多发性硬化也有了初步的实验结论:进行性多发性硬化症小鼠模型的伤害感受取决于脊髓 TRPA1 通道的激活^[46];在复发缓解型多发性硬化症(RRMS)患者疼痛发展过程中 TRPA1 可能是调控靶标^[47]。

神经血管单元(NVU)由神经元-胶质细胞-血管构成,是美国国立神经病学与卒中研究院提出的一个中风病治疗的概念模型^[48],它维持着神经元的正常生理功能及受损神经元的修复。在缺血性脑卒中这一疾病领域,冷敏感 TRP 蛋白作用于 NVU 的各环节如血脑屏障,或许能够成为有价值的研究方向。冷敏感通道蛋白 TRPA1 或许也参与缺血再灌注病理机制,因为炎性刺激可使 TRPA1 通道敏感性增加^[49]。

冷敏感通道蛋白抑制剂不仅可以作为一种新型的镇痛药,而且还可以作为远距离的药理工具,来研究 TRP 通道在哺乳动物各种疼痛模型中的作用,特别是在化学诱导的急性神经源性、强直性和神经病理性疼痛模型中。在未来的动物病理模型及针对疾病的药理研究方面,TRPA1 与 TRPM8 通道蛋白会是有潜力的探索对象。

参考文献

- [1] VENKATACHALAM K, MONTELL C. TRP channels[J]. *Annu Rev Biochem*, 2007, 76(4): 387-417.
- [2] LEE J, MOON S, CHA Y, et al. Drosophila TRPN (=NOMPC) channel localizes to the distal end of mechanosensory cilia[J]. *PLoS One*, 2010, 5(6): e11012.
- [3] LI H. TRP channel classification[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 976(1): 1-8.
- [4] SWARNA B, ROBERT M G. Schistosome TRP channels: an appraisal[J]. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*, 2020, 13(1): 1-7.
- [5] SISCO N J, LUU D D, KIM M, et al. PIRT the TRP channel regulating protein binds calmodulin and cholesterol-like ligands [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 478.
- [6] NEGRI S, FARIS P, BERRA-ROMANI R, et al. Endothelial transient receptor potential channels and vascular remodeling: extracellular Ca(2+) entry for angiogenesis, arteriogenesis and vasculogenesis[J]. *Front Physiol*, 2020, 10: 1618.
- [7] DE LOGU F, GEPPETTI P. Ion channel pharmacology for pain modulation[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 260(2): 161-186.
- [8] LEISHMAN E, KUNKLER P E, MANCHANDA M, et al. Environmental toxin acrolein alters levels of endogenous lipids, including TRP agonists: a potential mechanism for headache driven by TRPA1 activation [J]. *Neurobiol Pain*, 2017, 1: 28-36.
- [9] KUNKLER P E, BALLARD C J, OXFORD G S, et al. TRPA1 receptors mediate environmental irritant-induced meningeal vasodilatation [J]. *Pain*, 2011, 152(1): 38-44.
- [10] ANDERSSON D A, GENTRY C, MOSS S, et al. Transient receptor potential A1 is a sensory receptor for multiple products of oxidative stress[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(10): 2485-2494.
- [11] BAUTISTA D M, PELLEGRINO M, TSUNOZAKI M. TRPA1: a gatekeeper for inflammation[J]. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75(2): 181-200.
- [12] ZIMOVA L, BARVIKOVA K, MACIKOVA L, et al. Proximal C-Terminus serves as a signaling hub for TRPA1 channel regulation via its interacting molecules and supramolecular complexes [J]. *Front Physiol*, 2020, 11(2): 189.
- [13] JULIUS D. TRP channels and pain[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2013, 29(3): 355-384.
- [14] FERNANDES E S, FERNANDES M A, KEEBLE J E. The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(2): 510-521.
- [15] ZHOLOS A, JOHNSON C, BURDYGA T, et al. TRPM channels in the vasculature[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2011, 704(7): 707-729.
- [16] MERNEA M, ULĂREANU R, CĂLBOREANU O, et al. N-glycosylation state of TRPM8 protein revealed by terahertz spectroscopy and molecular modelling [J]. *BBA-General Subjects*, 2020, 1864(7): 129580.
- [17] CORNEJO V H, GONZÁLEZ C, CAMPOS M, et al. Non-conventional axonal organelles con-

- trol TRPM8 ion channel trafficking and peripheral cold sensing [J]. *Cell Reports*, 2020, 30 (13):4505-4517.
- [18] LIU B, JORDT S E. Cooling the Itch via TRPM8[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(6):1254-1256.
- [19] KADKOVA A, SYNYTSYA V, KRUSEK J, et al. Molecular basis of TRPA1 regulation in nociceptive neurons. A review [J]. *Physiol Res*, 2017, 66(3):425-439.
- [20] KUROGI M, KAWAI Y, NAGATOMO K, et al. Auto-oxidation products of epigallocatechin gallate activate TRPA1 and TRPV1 in sensory neurons[J]. *Chem Senses*, 2015, 40(1):27-46.
- [21] MEMON T, CHASE K, LEAVITT L S, et al. TRPA1 expression levels and excitability brake by KV channels influence cold sensitivity of TRPA1-expressing neurons[J]. *Neuroscience*, 2017, 353(1):76-86.
- [22] CHRISTOPHER D J, DONAL M, ANDREW P, et al. Transient receptor potential melastatin 8 channel involvement in the regulation of vascular tone[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(6):H1868-H1877.
- [23] REN L, CHANG M J, ZHANG Z, et al. Quantitative analysis of mouse dural afferent neurons expressing TRPM8, VGLUT3, and NF200 [J]. *Headache*, 2018, 58(1):88-101.
- [24] EDELMAYER R M, LE L N, YAN J, et al. Activation of TRPA1 on dural afferents: a potential mechanism of headache pain [J]. *Pain*, 2012, 153(9):1949-1958.
- [25] MATERAZZI S, BENEMEI S, FUSI C, et al. Parthenolide inhibits nociception and neurogenic vasodilatation in the trigeminovascular system by targeting the TRPA1 channel[J]. *Pain*, 2013, 154(12):2750-2758.
- [26] BOSSON A, PAUMIER A, BOISSEAU S, et al. TRPA1 channels promote astrocytic Ca^{2+} hyperactivity and synaptic dysfunction mediated by oligomeric forms of amyloid-beta peptide[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1):53.
- [27] CRAWFORD D C, MOULDER K L, GEREAU R T, et al. Comparative effects of heterologous TRPV1 and TRPM8 expression in rat hippocampal neurons[J]. *PLoS One*, 2009, 4(12):e8166.
- [28] DUSSOR G, CAO Y Q. TRPM8 and Migraine [J]. *Headache*, 2016, 56(9):1406-1417.
- [29] YIN Y, WU M, ZUBCEVIC L, et al. Structure of the cold and menthol-sensing ion channel TRPM8[J]. *Science*, 2018, 359(6372):237-241.
- [30] FREILINGER T, ANTTILA V, DE VRIES B, et al. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(7):777-782.
- [31] MAASUMI K, MICHAEL R L, RAPOPORT A M. CGRP and Migraine: the role of blocking calcitonin Gene-Related peptide ligand and receptor in the management of migraine [J]. *Drugs*, 2018, 78(9):913-928.
- [32] NYE B L, THADANI V M. Migraine and epilepsy: review of the literature [J]. *Headache*, 2015, 55(3):359-380.
- [33] WANG X P, YU X, YAN X J, et al. TRPM8 in the negative regulation of TNF α expression during cold stress[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45155.
- [34] SULLIVAN M N, GONZALES A L, PIRES P W, et al. Localized TRPA1 channel Ca^{2+} signals stimulated by reactive oxygen species promote cerebral artery dilation[J]. *Sci Signal*, 2015, 8(358):a2.
- [35] WAGNER P P, SCOTT E. Neuroprotective effects of TRPA1 channels in the cerebral endothelium following ischemic stroke [J]. *eLife*, 2018, 7:e35316.
- [36] SCOTT E, L G A, RACHAEL C. Endothelium-dependent cerebral artery dilation mediated by TRPA1 and Ca^{2+} -Activated K^{+} channels[J]. *Circ Res*, 2009, 104(8):987-994.
- [37] QIAN X, MICHAEL F, VIKTORIYA S, et al. Recruitment of dynamic endothelial Ca^{2+} signals by the TRPA1 channel activator AITC in rat cerebral arteries[J]. *Microcirculation*, 2013, 20(2):138-148.

- [38] SO K. Roles of TRPA1 in Painful Dysesthesia [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2020, 140(1):1-6.
- [39] PARK K M, TRUCILLO M, SERBAN N, et al. Role of iPLA2 and store-operated channels in agonist-induced Ca^{2+} influx and constriction in cerebral, mesenteric, and carotid arteries[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(3):H1183-H1187.
- [40] BABES A, CIOBANU A C, NEACSU C, et al. TRPM8, a sensor for mild cooling in mammalian sensory nerve endings[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12(1):78-88.
- [41] PAN Y, THAPA D, BALDISSERA L J, et al. Relevance of TRPA1 and TRPM8 channels as vascular sensors of cold in the cutaneous microvasculature[J]. *Pflugers Arch*, 2018, 470(5):779-786.
- [42] RAMIREZ G A, COLETTI L A, SCIORATI C, et al. Ion channels and transporters in inflammation: special focus on TRP channels and TRPC6[J]. *Cells*, 2018, 7(7):70.
- [43] YU W, YAN J C, CHENG X, et al. Discovery of potential asthma targets based on the clinical efficacy of Traditional Chinese Medicine formulas[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 252:112635.
- [44] TOMSEN N, ALVAREZ-BERDUGO D, ROFES L, et al. A randomized clinical trial on the acute therapeutic effect of TRPA1 and TRPM8 agonists in patients with oropharyngeal dysphagia[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2020, 32(6):e13821.
- [45] ZOU Q, LEUNG S W, VANHOUTTE P M. Transient receptor potential channel opening releases endogenous acetylcholine, which contributes to endothelium-dependent relaxation induced by mild hypothermia in spontaneously hypertensive rat but not Wistar-Kyoto rat arteries[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 354(2):121-130.
- [46] CAMILA R, PADILHA D D, DE ALMEIDA A S, et al. Nociception in a progressive multiple sclerosis model in mice is dependent on spinal TRPA1 channel activation[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(5):2420-2435.
- [47] DALENOGARE D P, THEISEN M C, PERES D S, et al. TRPA1 activation mediates nociception behaviors in a mouse model of relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Exp Neurol*, 2020, 328:113241.
- [48] DEL Z G. Inflammation and the neurovascular unit in the setting of focal cerebral ischemia [J]. *Neuroscience*, 2009, 158(3):972-982.
- [49] GO Y J M, TAKASHI U, NORIHISA T, et al. An inflammatory stimulus sensitizes TRPA1 channel to increase cytokine release in human lung fibroblasts[J]. *Cytokine*, 2020, 129:155027.

(收稿日期:2020-03-16 修回日期:2020-08-21)