

脂质调节瞬时电位受体离子通道活性介导疼痛的作用机制 *

张 力 张 立 王培民[△]

(南京中医药大学附属医院骨科, 南京 210000)

摘 要 疼痛是多种临床疾病的主要表现和亟待解决的难题。瞬时电位受体离子通道 (transient receptor potential, TRPs) 家族因其参与疼痛和痛觉敏化的信号传导, 备受关注。TRPs 通道对脂质环境高度敏感, 多种脂质或类脂本身就是 TRPs 通道的激动剂。迄今为止, 已发现 50 多种内源性脂类物质可以调节感觉神经元中的 TRPs 通道活性, 主要包括环氧化酶代谢物、脂氧合酶代谢物、细胞色素-P450 途径代谢物、磷脂和溶血磷脂代谢物。因此, TRPs 可以整合并传导多种脂质代谢途径的异常信号进而介导疼痛, 针对脂质代谢紊乱的镇痛治疗极具潜力。本文重点阐释了脂质调节 TRPs 通道活性介导疼痛的作用机制, 以期临床缓解疼痛提供新的思路。

关键词 疼痛; 脂质; 瞬时电位受体离子通道; 作用机制

生物体的感觉轴突在皮肤广泛分布, 以此感知环境刺激并传递刺激信号至背根神经节、三叉神经节等初级感受神经元, 随后传递至中枢, 发挥机体感知、适应及调节等多种功能。这种感知方式涉及一系列复杂的电生理行为, 疼痛是其中之一。瞬时电位受体离子通道 (transient receptor potential, TRPs) 家族感知内外环境的多种不同刺激, 其活化介导 Ca^{2+} 离子内流, 进而传导生物电信号参与疼痛和痛觉敏化, 是疼痛伤害的初级感受器^[1]。TRPs 通道作为一种完整的膜蛋白, 对脂质环境高度敏感, 最直接的证据是: 佛波酯、花生四烯酸及其代谢物等脂质或类脂本身就是 TRPs 通道的激动剂^[2]。关于脂质调节 TRPs 通道活化的研究大多针对受体-配体结合、膜蛋白相互作用和上游代谢信号等方面展开, 因而对其作用机制的认识产生了三种相应的观点: ①脂质作为第二信使调节 TRPs 通道活性; ②脂质作为细胞间递质调节 TRPs 活性; ③脂质通过改变细胞膜通道蛋白的结构调节 TRPs 通道活性。与此同时, 靶向 TRPs 活性的镇痛药物也得到深入研究, 但至今尚未有临床应用的相关报道。本文将围绕脂质调节 TRPs 通道活性介导疼痛的作用机制展开综述, 以期临床缓解疼痛提供新的思路。

一、TRPs 通道是疼痛伤害的初级传感器

TRPs 通道是位于细胞膜上的非选择性阳离子通道, 对 Ca^{2+} 具有高通透性, 参与兴奋性和非兴奋

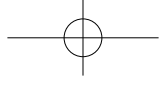
性细胞在视、听、触、痛等多种感觉中对不同刺激的转导。1969 年 William Pak 在突变体果蝇视网膜光感受器上首次记录到与正常持续电位不同的短暂电位变化, 并将其命名为 TRP 突变^[3]。至今, 根据氨基酸序列的同源性, TRPs 家族已被鉴定划分为 TRPA、TRPC、TRPM、TRPV 等 7 个亚家族。在拓扑结构上, TRPs 家族成员具有一定的相似性, 由 6 个疏水的跨膜结构域 (S1-S6) 构成, 且 N 末端和 C 末端均位于胞质内, S5 与 S6 之间的孔型结构构成 Ca^{2+} 通道。N 末端结构保守, 通常是由多个锚蛋白重复序列构成, 在调节胞内钙库 Ca^{2+} 的释放、连接 TRPs 通道和细胞骨架中具有重要作用; 而 C 末端则变异性较大, 一般会形成多个结构域、调控位点或者是结合位点, 主要参与调节 TRPs 通道的功能和特性^[4]。

根据亚家族的不同, TRPs 被温度、压力、电压、刺激性毒物、炎症分子、pH 值、渗透压等物理化学刺激因素激活^[5]。活化的 TRPs 介导的 Ca^{2+} 内流是诱发动作电位和启动下游细胞内信号通路的关键。同时, TRPs 通道的功能也受到细胞内信号通路的调节。因此, TRPs 通道具有高度动态的信号整合功能, 其功能性开放同时依赖于细胞内、外环境和细胞状态。

大多数 TRPs 通道主要表达于神经元细胞, 如三叉神经节、背根神经节、交感神经节和结节神经

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573993、81774334); 江苏省领军人才培养资助项目 (SLJ0207)

[△] 通讯作者 drwpm@163.com



节的中、小直径外周感觉神经元。此外,在其他组织细胞如角质形成细胞、血管内皮细胞、膀胱上皮细胞和成纤维细胞中也存在 TRPs 的分布^[6]。另有一些组织中存在 TRPs 通道的特异性表达,如 TRPV1-3 在人牙髓中的表达;特定的组织或细胞中也可能出现多种 TRPs 通道的表达,如 TRPV1 和 TRPA1 在背根神经节的表达有显著的重叠,而 TRPM8 则与上述通道重叠较少^[7]。最新的研究致力于探索 TRPs 通道的基因转录和亚细胞定位,研究发现,TRPs 通道不仅仅作为膜蛋白定位于细胞质膜,也可能存在于胞内细胞器膜中,在损伤或炎症发生时,TRPV1 同样介导了线粒体内 Ca^{2+} 浓度的增加^[8]。

二、TRPs 通道介导疼痛的作用机制

TRPs 通道的表达和定位特点是其参与疼痛传递的基础,在炎症性疼痛、癌症性疼痛、神经病理性疼痛、内脏痛、牙痛、偏头痛等领域均得到了广泛研究^[9]。其传导疼痛的机制主要分为两种观点:一种认为 TRPs 通道功能开放后介导的 Ca^{2+} 离子内流引起了细胞内的电位变化,这种电位变化本身即可以作为电信号在细胞间进行传递,从而将刺激引起的痛觉感受从外周传递至中枢。另一种观点则认为,TRPs 通道的激活与下游降钙素基因相关肽、神经激肽或 P 物质等神经肽的释放直接相关,上述物质的升高不仅通过细胞间通讯传递痛觉感受,更将导致多种促炎介质的释放,进而放大 TRPs 通道的放电效应,该观点同时也为 TRPs 通道参与痛觉敏化的环节提供了科学解释。

在炎症性疼痛中,TRPV1 的研究最为完善。TRPV1 抑制剂不仅可以减轻完全弗氏佐剂、甲醛、酵母多糖等引起的炎性疼痛,甚至对个别炎症介质在体局部注射引起的炎性疼痛也有所缓解^[10,11]。缺乏 TRPV1 基因的小鼠在炎症介质后表现出减弱的热痛过敏反应,而注射生理盐水的对照组动物对伤害性热刺激的反应则没有改变^[12]。TRPM3 也参与了炎症性疼痛的热痛觉过敏,缺乏 TRPM3 的小鼠在热刺激甩尾实验和热板实验中均表现出较高的阈值^[13]。除此之外,TRPA1 和 TRPV4 参与炎症性机械痛觉过敏也得到了充分的论证。

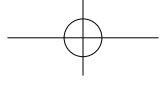
神经病理性疼痛主要是指由于神经结构损伤引起的疼痛感受,与神经损伤、神经毒性、代谢疾病密切相关。TRPV1 在神经病理性疼痛中具有重要作用,主要与糖尿病和化疗药物的使用有关,TRPA1 抑制剂有效减弱神经病理性疼痛的机械性痛觉过敏,TRPA1 和 TRPM8 也参与了神经损伤相关的冷痛觉过敏。

本课题组关注 TRPs 通道在膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 疼痛中的重要地位,率先揭示了 TRPV4、TRPV1、TRPM8 通道直接感受生物力学的机械刺激和环境改变的冷热刺激在疼痛中扮演着“开关”的角色(遇寒则痛,遇劳则痛);同时,KOA 疼痛在持续过程中存在痛觉敏化的特点(少量的刺激即可产生痛觉),痛觉敏化与 TRPs 通道的持续开放直接相关^[14-16]。然而,TRPs 通道的开放绝非单一条件,单一因素所决定的,对 TRPs 通道激活所需要素做出探索意义重大。

三、脂质及其代谢产物作为配体调节 TRPs 通道功能介导疼痛

细胞膜上的脂质可以由磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 代谢释放游离多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) 和溶血磷脂类 (lysophospholipids, LPLs) 或由磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 代谢释放二酰甘油 (diacylglycerol, DAG) 和三磷酸肌醇 (inositol 1, 4, 5-trisphosphate, IP3)。PUFAs 本身即可以引起 TRPs 的活化,如 Motte 等^[17] 的研究证实了长链脂肪酸对 TRPA1 的直接活化作用;Caires 等^[18] 证实了 omega-3 PUFAs 对于 TRPV4 的活化是存在且必须的。此外,PUFAs 经脂氧合酶 (lipoxygenase, LOX)、环氧化酶 (cyclooxygenase, COX)、细胞色素-P450 酶 (cytochrome-P450, CYP450) 等多种途径代谢生成各类脂质分子,也可以调节 TRPs 通道的活性^[19]。进一步研究发现,上述脂质对 TRPs 通道的活化很可能是通过类似“受体-配体”直接结合的机制实现的(见表 1)。

LPLs 可以调节 TRPs 通道的活性,目前的研究主要包括溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA)、溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine, LPC)、溶血磷脂酰肌醇 (lysophosphatidylinositol, LPI) 和溶血磷脂酰丝氨酸 (lysophosphatidylserine, LPS)。在组织损伤时,局部 LPA 水平明显升高,随后与 TRPV1 的 C 末端结合直接活化 TRPV1,在疼痛的传导中起关键作用^[20]。新近的研究另揭示了 LPA 对 TRPA1 的活化作用,证实了 LPA 依赖背根神经节 TRPA1 和 TRPV1 介导瘙痒感觉,敲除 TRPA1 或联合敲除 TRPV1 的小鼠,瘙痒相关行为相应减少^[21]。LPC 和 LPI 可以活化 TRPV2,此过程依赖通道蛋白侧链的长度和溶血磷脂头部的性质,随后诱导 Ca^{2+} 内流。背根神经节上的 TRPV2 活化参与了降钙素基因相关肽等神经递质的释放,进而在疼痛的传递中发挥作用。LPS 能改变 TRPM8 的敏感性,降低冷痛阈值,这种调节作用提供了一种潜在的生理机制,即在没



有温度变化的情况下激活和敏化 TRPM8 进而引起疼痛, 同样, 针对 LPS 的干预手段也可能使得异常的温度变化对 TRPM8 的敏化效应降低, 从而缓解疼痛。

DAG 属于 G 蛋白偶联受体通路, 可以激活 TRPV1, 不仅如此, 多个 DAG 类似物, 也具有这种能力。这种激活很可能是由于脂类直接与通道蛋白结合所致, 因为 DAG 代谢的下游信号, 如 DAG 脂肪酶和 DAG 活化蛋白激酶均不参与 TRPV1 的磷酸化; 更直接的证据是, 突变后不能与辣椒素结合的 TRPV1 通道同样无法被 DAG 激活。鉴于上述特性, 针对 DAG 活化 TRPV1 参与 G 蛋白偶联受体诱发疼痛下游机制的研究非常丰富, 脂质调控 TRPs 通道介导疼痛的作用机制, 也被认可为类似“配体-G 蛋白偶联受体”的活化机制。

PUFAs 经 LOX 途径的代谢物同样可以作为 TRPV1 的脂质配体而使之活化, 如二十碳四烯酸、白三烯等。二十碳四烯酸启动感觉神经元上 TRPV1 的开放, 此外, LOX 分解亚油酸生成的十八碳二烯酸选择性作用于 TRPV1, 这种级联反应被证实参与热痛敏的形成^[22]。据此推测, 当细胞损伤并释放十八碳二烯酸时, 也可能通过 TRPV1 介导热痛敏和机械痛敏, LOX 途径的脂质代谢物, 有望成为缓解疼痛的新靶标。

COX 途径上影响 TRPs 通道活性的典型便是前列腺素, 作为一种促炎介质, 前列腺素本身也是一种具有生理活性的不饱和脂肪酸。在细胞内一系列信号通路的介导下, 前列腺素最终通过磷酸化 TRPV1 实现其活化。前列腺素家族成员如 PGA1、PGA2、PGE2 等均被报道可作为 TRPA1 配体, 直接活化通道, 引起急性伤害感受。TRPA1 拮抗剂可以有效减轻炎症性内脏疼痛, 其潜在机制便是阻断前列腺素-TRPA1 活化的病理环节^[23]。此外, PGE2 可激活 G 蛋白偶联受体, 介导 TRPV4 通道磷酸化

和激活, 参与周围神经病理性疼痛。

CYP450 代谢途径上的信号脂质, 如环氧三烯酸 (epoxyeicosatrienoic acids, EETs) 及花生四烯酸的环氧代谢产物也与 TRPs 通道存在相互作用。5,6-EET 可以直接激活血管内皮细胞的 TRPV4, 从而促进血管舒张; 也激活结肠传入神经的 TRPV4, 从而引起内脏痛觉敏化^[24]。在急性腰腿痛中, L₄ 和 L₅ 背根神经节和脊髓背角可合成大量的 5,6-EET, 随后作用于 TRPA1 引起 Ca²⁺ 内流, 引起腰腿疼痛感受和机械痛敏^[25]。

综上所述, 脂质作为配体活化 TRPs 通道的观点越来越受研究者的认同, 脂质直接激活 TRPs 通道介导疼痛使其在疼痛的研究中处于特殊的地位, 能否通过干预脂质代谢靶向性影响 TRPs 通道的活性进而抑制疼痛, 必将成为研究的新思路。

四、磷脂酰肌醇介导第二信使分子调节 TRPs 通道功能

磷脂酰肌醇 4,5 二磷酸 (phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate, PIP2) 是一种磷脂, 仅占膜磷脂的不到 1%, 功能却非常复杂。这种低丰度的多磷酸肌醇脂可被 G 蛋白偶联受体介导活化的蛋白激酶 C 水解为三磷酸肌醇和 DAG, 随后的信号传导沿 IP3/Ca²⁺ 和 DAG/PKC 两条途径在细胞内传递, 称为“双信使系统”(见图 1)。

PIP2 直接参与 TRPs 通道的调节活化。在多聚赖氨酸耗竭 F11 细胞系内源性 PIP2 后, 直接加入的 PIP2 使 TRPV1 对激动剂的反应显著增强。与此相似, Li 等^[26]课题组报道在转染沉默 TRPV1 的 HEK293 细胞中, TRPV1 的活性恢复依赖 PIP2 的重新合成和大量的 ATP。此外, PIP2 也参与调节 TRPM8 的功能, 膜片钳技术直接观察到了 PIP2 对 TRPM8 的活化, PIP2 抑制剂同样可以使 TRPM8 失活^[27]。

PIP2 也可以间接参与 TRPs 通道的调节。在炎

表 1 脂质及其代谢产物作为配体调节 TRPs 通道功能

通道	脂质激活剂	脂质抑制剂
TRPA1	花生四烯酸, DAG, PIP2, PGA1, PGA2, PGE2, 5, 6-EETs, 8, 9-EETs, 二十二碳六烯酸, 二十碳五烯酸, 4-羟基壬烯酸, 4-氧壬烯醛, 硝基-油酸	17-(S)-消退素 1, 消退素 2, 异戊烯基焦酚
TRPV1	12-(S)-羟基过氧化二十碳四烯酸, 15-(S)-羟基过氧化二十碳四烯酸, 5-(S)-羟基二十碳四烯酸, 15-(S)-羟基二十碳四烯酸, 白三烯 B4, DAG, LPA, PIP2, 20-羟基二十碳四烯酸, 硝基-油酸	17-(S)-消退素 1, 消退素 2, 消退素 E1, 神经保护素 D1, 促消退介质 Maresin 1
TRPM3	PIP2, 鞘氨醇, 孕烯醇酮硫酸盐	(-)
TRPV4	5, 6-EETs, 8, 9-EETs, PIP2, 二甲基丙烯焦磷酸酯, omega-3 PUFAs	(-)
TRPM8	LPC, LPI, LPS, PIP2	花生四烯酸, 花生四烯醇酰胺, 二十二碳六烯酸, 二十碳五烯酸

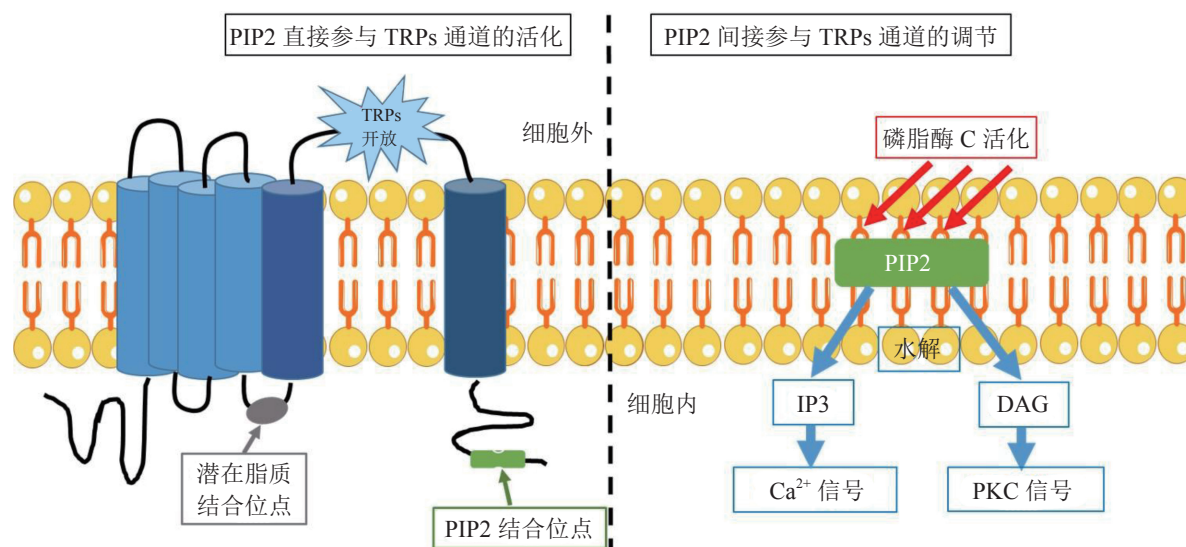


图1 磷脂酰肌醇介导第二信使分子调节 TRPs 通道功能

症性疼痛中,释放的缓激肽作用于 $\beta 2$ 受体激活磷脂酶C,促进PIP2的水解产生IP3和DAG。DAG能够与TRPV1通道蛋白S3结构域的酪氨酸511相互作用,促进TRPV1的功能性开放^[28]。在神经病理性疼痛模型中,膜蛋白Pirt对TRPM8活性的调节依赖PIP2;Pirt也参与了TRPV1在背根神经节的功能开放,抑制Pirt的表达可以减少小鼠的疼痛行为^[29]。

五、细胞膜上的微结构域作为TRPs通道功能的调节剂

脂质筏是细胞膜微结构域中研究最为透彻的一类,富含胆固醇、鞘磷脂和神经节苷脂,胞分化过程的作用对TRPs通道活化起着重要的调节作用。脂质筏就像一个蛋白质停泊的平台,随细胞膜的流动性而发生变化,与细胞膜的信号转导、蛋白质分选等多种生物过程均有密切的关系。最新研究表明,TRPM8与脂质筏的结合使冷温度感觉增强;脂质筏的破坏则导致TRPM8活化的阈值移至较高的温度。通过药物消耗脂质筏的任何主要成分,即胆固醇、鞘磷脂或神经节苷脂,均能不同程度的阻断TRPV1。

到目前为止,被证实的受脂质筏调控的TRPs家族只有TRPC、TRPM和TRPV三个成员,胆固醇在此过程中扮演了重要角色。胆固醇影响TRPs通道在细胞膜上的定位,可能直接对与TRPs通道蛋白产生特异性影响调控其活化,此外胆固醇也能够改变TRPs通道周围的细胞膜环境,通过改变脂质双分子层的性质实现对TRPs通道的调节。由于细胞膜微结构的复杂性,该类研究尚处于起步阶段,

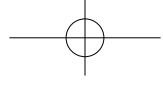
有待进一步的探索,尽管如此,针对脂质筏设计TRPs通道的抑制剂仍是极具潜力的研究方向。

六、结论

TRPs通道是痛觉传导和维持的重要参与者,探索其活化的条件有望为深入了解外周疼痛的分子机制提供依据。脂质及其代谢物作为重要的生物媒介,越来越受到研究者的重视,脂代谢紊乱也被证实参与肥胖、糖尿病、炎症、心血管疾病等多种疾病的病理过程。本文对环氧化酶代谢途径、脂氧合酶代谢途径、细胞色素-P450途径、磷脂和溶血磷脂代谢途径的多种脂质及其代谢物调控TRPs通道的活性,进而介导疼痛的潜在机制做出了综述,阐明了脂质作为第二信使、细胞间递质或是改变细胞膜通道蛋白的结构,均可能影响TRPs通道的活性,在炎症性疼痛、神经病理性疼痛等多种疼痛类型中扮演着重要角色。通过调节脂质进而干预TRPs通道的活性为控制疼痛提供了新的思路。然而,仍有许多尚未解决的问题,TRPs通道的结合位点也需要进一步的确认,以提供针对TRPs通道的具体药效靶点。

参 考 文 献

- [1] 孙武平,周倩,肖礼祖. TRP通道在内脏痛中的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(1):54-59.
- [2] Ciardo MG, Ferrer-Montiel A. Lipids as central modulators of sensory TRP channels[J]. Biochim Biophys Acta Biomembr, 2017, 1859(9):1615-1628.
- [3] Pak WL, Grossfield J, White NV. Nonphototactic mu-



- tants in a study of vision of drosophila[J]. *Nature*, 1969, 222(5191):351-354.
- [4] Li H. TRP channel classification[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 976:1-8.
- [5] Mulier M, Vriens J, Voets T. TRP channel pores and local calcium signals[J]. *Cell Calcium*, 2017, 66:19-24.
- [6] Song MY, Yuan JX. Introduction to TRP channels: structure, function, and regulation[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 661:99-108.
- [7] Saito S, Tominaga M. Evolutionary tuning of TRPA1 and TRPV1 thermal and chemical sensitivity in vertebrates[J]. *Temperature (Austin)*, 2017, 4(2):141-152.
- [8] Stueber T, Eberhardt MJ, Caspi Y, *et al*. Differential cytotoxicity and intracellular calcium-signalling following activation of the calcium-permeable ion channels TRPV1 and TRPA1[J]. *Cell Calcium*, 2017, 68:34-44.
- [9] Dai Y. TRPs and pain[J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(3):277-291.
- [10] Liu YJ, Lin XX, Fang JQ, *et al*. Involvement of mrgprC in electroacupuncture analgesia for attenuating CFA-induced thermal hyperalgesia by suppressing the TRPV1 pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018. doi: org/10.1155/2018/9102107.
- [11] Lis K, Grygorowicz T, Cudna A, *et al*. Inhibition of TNF reduces mechanical orofacial hyperalgesia induced by complete freund's adjuvant by a TRPV1-dependent mechanism in mice[J]. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(6):1380-1385.
- [12] Gu Y, Li G, Huang LYM. Inflammation induces Epac-protein kinase C alpha and epsilon signaling in TRPV1-mediated hyperalgesia[J]. *Pain*, 2018, 159(11):2383-2393.
- [13] Vriens J, Voets T. Sensing the heat with TRPM3[J]. *Pflugers Arch*, 2018, 470(5):799-807.
- [14] Xing R, Wang P, Zhao L, *et al*. Mechanism of TRPA1 and TRPV4 participating in mechanical hyperalgesia of rat experimental knee osteoarthritis[J]. *Arch Rheumatol*, 2017, 18; 32(2):96-104.
- [15] 殷松江, 邢润麟, 王培民. 基于 TRP 离子通道谈“以痛为枢、截断扭转”理论诊治膝骨关节炎的分子机制[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(11):2655-2658.
- [16] 邢润麟, 王培民, 茆军, 等. 基于 thermoTRP 介导冷痛敏机制对膝骨关节炎虚寒冷痛的研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2016, 32(4):347-351.
- [17] Motter AL, Ahern GP. TRPA1 is a polyunsaturated fatty acid sensor in mammals[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):38439.
- [18] Caires R, Sierra-Valdez FJ, Millet JRM, *et al*. Omega-3 fatty acids modulate TRPV4 function through plasma membrane remodeling[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(1):246-258.
- [19] Taberner FJ, Fernández-Ballester G, Fernández-Carvajal A, *et al*. TRP channels interaction with lipids and its implications in disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1848(9):1818-1827.
- [20] Juárez-Contreras R, Rosenbaum T, Morales-Lázaro SL. Lysophosphatidic acid and ion channels as molecular mediators of pain[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11:462.
- [21] Kittaka H, Uchida K, Fukuta N, *et al*. Lysophosphatidic acid-induced itch is mediated by signalling of LPA5 receptor, phospholipase D and TRPA1/TRPV1[J]. *J Physiol*, 2017, 595(8):2681-2698.
- [22] Moilanen LJ, Hämäläinen M, Nummenmaa E, *et al*. Monosodium iodoacetate-induced inflammation and joint pain are reduced in TRPA1 deficient mice-potential role of TRPA1 in osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(11):2017-2026.
- [23] Boltana S, Sanhueza N, Donoso A, *et al*. The expression of TRPV channels, prostaglandin E2 and pro-inflammatory cytokines during behavioural fever in fish[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 71:169-181.
- [24] Berna-Erro A, Izquierdo-Serra M, Sepúlveda RV, *et al*. Structural determinants of 5', 6'-epoxyeicosatrienoic acid binding to and activation of TRPV4 channel[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):10522.
- [25] Sisignano M, Park CK, Angioni C, *et al*. 5,6-EET is released upon neuronal activity and induces mechanical pain hypersensitivity via TRPA1 on central afferent terminals[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(18):6364-6372.
- [26] Liu B, Zhang C, Qin F. Functional recovery from desensitization of vanilloid receptor TRPV1 requires resynthesis of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(19):4835-4843.
- [27] Tang M, Wu GY, Dong XZ, *et al*. Phosphoinositide interacting regulator of TRP (Pirt) enhances TRPM8 channel activity in vitro via increasing channel conductance[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(1):98-104.
- [28] Zheng W, Cai R, Hofmann L, *et al*. Direct binding between Pre-S1 and TRP-like domains in TRPP channels mediates gating and functional regulation by PIP2 [J]. *Cell Rep*, 2018, 22(6):1560-1573.
- [29] Wang C, Gu L, Ruan Y, *et al*. Pirt together with TRPV1 is involved in the regulation of neuropathic pain[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018:4861491.