



瞬时受体电位离子通道 TRPA1 和 TRPV4 在骨关节炎中的研究进展 *

廖志东^{1,2} 曾道福^{1,2} 陈业平¹ 韦桂政¹ 吕维加³ 陈 炎^{1,2 Δ}

(¹ 广西医科大学第一附属医院骨关节外科, 南宁 530021; ² 广西医科大学再生医学与医用生物资源开发应用省部共建协同创新中心, 南宁 530021; ³ 香港大学李嘉诚医学院矫形及创伤外科学系, 香港 999077)

摘 要 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见的退行性关节疾病, 其发病原因和病理机制尚不明确。目前, 在临床上仍然缺乏有效的治疗方法, 当务之急是寻找潜在的治疗靶点。瞬时受体电位锚蛋白 1 (transient receptor potential ankyrin-1, TRPA1) 和瞬时受体电位香草素受体 4 (transient receptor potential vanilloid-4, TRPV4) 属于瞬时受体电位阳离子通道 (transient receptor potential cation channel, TRP) 家族的成员, 在初级感觉神经元以及各种细胞中广泛表达, 参与热、机械和化学物质等刺激的信号转导。越来越多的研究表明, TRPA1 和 TRPV4 在 OA 的软骨退化、炎症反应和疼痛中起着重要作用。本文综述了 TRPA1 和 TRPV4 通道的生理功能, 并概述了它们在 OA 发展和疼痛中最新的研究进展。同时, 总结了 TRPA1 和 TRPV4 通道药物在治疗 OA 中的作用以及讨论未来的研究方向, 为 OA 的治疗提供新思路。

关键词 骨关节炎; TRPA1; TRPV4; 疼痛; 炎症; 软骨; 滑膜

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是最常见的关节炎形式, 会导致关节僵硬、慢性关节疼痛和身体残疾, 严重影响病人的生活质量。全球有超过 3.03 亿例髋关节和膝关节 OA 病例, 在中国 OA 患病率高达 8.1%, OA 已成为一个严重的健康问题^[1,2]。由于遗传因素、年龄、性别、生物力学因素和肥胖等因素的影响, OA 发病率不断上升, 造成了巨大的社会经济负担^[3]。OA 的发病机制尚不明确, 但许多研究表明 OA 的病理变化涉及整个关节, 其中包括关节软骨退化、慢性滑膜炎和软骨下骨硬化。同时, 关节组织病理改变会导致促炎症因子的产生, 这会进一步刺激伤害感受器, 从而产生痛觉过敏^[4]。目前, OA 的治疗包括非药物治疗措施 (病人教育、物理治疗、体重控制和手术) 和药物治疗, 以缓解疼痛、控制症状和改善关节功能为主要目的。非甾体抗炎药、阿片类药物等药物发挥着关键作用, 但长期使用这些药物会引起严重不良反应并且镇痛效果有限^[5]。膝关节置换是治疗 OA 的一种重要方法, 能有效缓解膝关节疼痛、恢复关节功能和改善病人的生活质量。但是晚期膝关节 OA 病人必须承担关节置换手术的高费用和高风险^[6]。因此, 迫切需要一种治疗 OA 的新策略。

近年来, 越来越多的研究表明瞬时受体电位阳离子通道 (transient receptor potential cation channel, TRP) 在关节中发挥抗炎和镇痛作用, 同时参与维持关节的正常生理功能。随着研究的不断深入, 已经发现瞬时受体电位锚蛋白 1 (transient receptor potential ankyrin-1, TRPA1) 和瞬时受体电位香草素受体 4 (transient receptor potential vanilloid-4, TRPV4) 作为化学、炎症性和神经病理性疼痛信号的重要转导器, 在各种神经元、非神经元组织和器官中表达, 包括软骨细胞、成纤维细胞、巨噬细胞和背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG)。最近, TRPA1 和 TRPV4 通道的功能变化被认为是 OA 的危险因素, 其表达和功能异常会引起细胞坏死和凋亡、软骨细胞外基质降解、滑膜炎反应和痛觉过敏^[7-10], 提示 TRPA1 和 TRPV4 在 OA 疼痛的产生以及疾病进展中发挥重要作用。因此, TRPA1 和 TRPV4 有望成为治疗 OA 的新型治疗靶点, 研究其在 OA 中的作用机制, 并寻找 TRPA1 和 TRPV4 相关药物抑制 OA 疼痛和结构破坏, 对 OA 的治疗具有重要意义。本文总结了 TRPA1 和 TRPV4 在 OA 中对软骨、滑膜和疼痛的作用, 以及 TRPA1 和 TRPV4 通道相关药物在 OA 治疗中的进展, 为今后临床治疗 OA 提供新的见解和思路。

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82360429, 82060406, 81601930); 中国博士后科学基金 (2019M650235); 广西医科大学高水平创新团队及杏湖学者计划项目 (202205); 广西壮族自治区自然科学基金 (2023GXNSFAA026474); 广西壮族自治区南宁市青秀区重点研发计划项目 (2021003)

Δ 通信作者 陈炎 cy003@connect.hku.hk



一、TRPA1 和 TRPV4 通道概述

TRP 蛋白家族是一类位于细胞膜上的非选择性门控阳离子通道,参与转运 Ca^{2+} 、 Na^{+} 、 K^{+} 和 Mg^{2+} 等离子。TRP 家族由 28 个成员组成,根据氨基酸序列的同源性可将其分为 7 个亚家族,其中包括 TRPA (ankyrin)、TRPC (canonical)、TRPM (melastatin)、TRPML (mucolipin)、TRPP (polycystin)、TRPV (vanilloid) 和 TRPN (nomp C-like)。TRP 通道的表达广泛且分布于果蝇、蠕虫、小鼠和人类,但未在哺乳动物中发现 TRPN 通道的表达^[11]。TRPA1 是 TRPA 亚家族的唯一成员,通常以 6 个跨膜结构域的同源四聚体发挥作用,在其 N 末端结构域中存在大量的锚蛋白重复序列。TRPA1 激动剂可与其 N 末端锚蛋白重复序列的半胱氨酸残基结合,导致这些半胱氨酸残基之间形成二硫键,从而触发 N 末端构象变化和 TRPA1 通道的开放,因此这些重复序列为寻找 TRPA1 相关疾病的治疗靶点提供了重要线索^[12]。TRPA1 可以感受冷 ($< 17^{\circ}\text{C}$)、热、机械刺激、异硫氰酸丙烯酯 (allyl isothiocyanate, AITC) 和薄荷醇等伤害性刺激,同时还参与血管扩张、氧化应激以及神经源性炎症的发生^[13]。其中低浓度的薄荷醇可以激活 TRPA1,高浓度则抑制 TRPA1^[14]。此外,TRPA1 基因变异还与几种人类疾病的发生有关,包括家族性发作性疼痛综合征、哮喘和咳嗽^[15]。TRPV4 是 TRPV 亚家族的成员之一,由 S_1 至 S_6 的 6 次跨膜结构域组成的四聚体结构,其 C 端和 N 端均位于细胞膜内,可以被多种刺激激活,包括低渗、热、PH、机械刺激、花生四烯酸代谢物和佛波醇衍生物。其中,蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 可以介导 TRPV4 通道的磷酸化,增强 TRPV4 通道功能的表达^[16]。TRPV4 还参与骨骼发育不良疾病、热痛觉过敏、哮喘和神经病理性疼痛等疾病的发生^[17]。敲除 TRPV4 基因的小鼠表现出高渗刺激引起的伤害性行为减少、有害压力刺激的敏感性降低以及逃逸到温暖表面的潜伏期延长^[18]。此外,TRPV4 和 TRPA1 通道在 DRG 和三叉神经节的感觉神经中共定位表达,参与炎症和神经病理性疼痛的发生^[19]。TRPA1 或 TRPV4 通道可以通过调节细胞内外 Ca^{2+} 浓度和胞内 Ca^{2+} 信号通路的改变,从而调控细胞的增殖、凋亡及细胞因子分泌。同时,TRPA1 和 TRPV4 通道还参与介导 OA 引起的热和机械性疼痛过敏,在不同的细胞和信号通路中都发挥着关键的作用。

二、TRPA1 和 TRPV4 通道在 OA 发病和疼痛中的作用

OA 被认为是一种长期关节磨损的疾病,其中软骨细胞是 OA 发病机制中主要参与者。滑膜和软骨下骨产生的炎症介质会诱导软骨退化,加重 OA 的结构损伤。通常情况下,OA 疼痛通常与病人的关节损伤有关。除关节软骨外,受损或发炎的关节组织会引发外周和中枢神经致敏,是导致 OA 疼痛的主要因素。尽管目前 OA 痛觉过敏的机制尚不清楚,但 TRPA1 和 TRPV4 通道作为关节生物力学信号和神经纤维的传感器,可以通过调节其活性以响应关节腔炎症微环境的刺激,从而介导疼痛的产生。因此,深入了解 TRPA1 和 TRPV4 通道在 OA 发病和疼痛方面的作用,将有助于 OA 的诊断和治疗。

1. 在软骨中的作用

TRP 通道在软骨发育和稳态中起着关键的调节作用。 Ca^{2+} 作为细胞内的第二信使,与软骨细胞的存活和功能表达有关。在人 OA 软骨细胞中,炎症因子如白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可以促进 TRPA1 mRNA、蛋白质的表达以及通道的开放,这会引起大量 Ca^{2+} 流入细胞,但由于胞内钙超负荷和线粒体功能障碍最终导致软骨细胞凋亡^[14,20]。TRPV4 通道的激活可以通过 Ca^{2+} /钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 信号通路促进软骨标志物 SRY 盒子转录因子 9 (SRY-related high mobility group-box 9, Sox9)、聚集蛋白聚糖 (aggrecan, ACAN) 和蛋白胶原 II (collagen II, COL-II) 的表达^[21]。SOX9 在软骨细胞的形成、分化以及功能维持过程中发挥重要作用,因此 TRPV4 作为软骨生成的关键调节因子。更好了解 TRP 通道活性在软骨细胞凋亡中的作用机制,对于开发新型的 OA 靶向疗法具有重要意义。

软骨退化是 OA 的特征性改变,主要由于受累关节中软骨细胞外基质的合成、分解代谢和炎症因子分泌异常所致。软骨细胞产生的炎症因子促进基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 和其他促炎症因子的产生,其中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子是 OA 引起软骨退化的关键介质。研究表明 TRPV4 通道的激活可以通过激活 CaMKK/AMPK/NF- κB 通路来抑制 OA 的炎症反应,并保护 IL-1 β 诱导的软骨细胞免于损伤^[22]。IL-6 在 OA 的发生和发展中发挥着至关重要的作用,TRPA1 通道在 OA 软骨细胞中表达增加与软骨细胞中 IL-6 的产生有关^[23]。在 TRPA1 基因敲除的小鼠软骨细胞中成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2) 的表达减少^[24]。FGF-2 是成纤维细胞生长因子成员之一,其在软骨细胞中的表达上调可促进细



胞外基质降解酶 MMP-1 和 MMP-13 的产生,降低 ACAN 和 COL-II 的表达^[24],这表明 TRPA1 的激活被认为是 OA 的一个危险因素,是引起关节炎症和细胞外基质降解的重要原因。

生物力学因素在 OA 发病机制中起着关键作用,尤其是机械应力。TRPV4 通道作为软骨细胞渗透压和机械刺激的传感器,通过改变信号级联途径的活动从而调控软骨细胞外基质代谢和软骨发育。有害的机械刺激会导致机械敏感离子通道的异常活动,这可能会加速软骨细胞退化。在关节软骨细胞中 TRPV4 基因的敲除与年龄相关的 OA 严重程度有关^[25]。分化抗原 44 (cluster of differentiation 44, CD44) 作为一种透明质酸的跨膜蛋白受体,参与维持透明质酸的正常生理功能,在防止关节软骨细胞外基质降解和润滑关节上发挥着重要作用。过度的循环拉伸应变会促进整合素金属蛋白酶 10 的表达,进而增加 CD44 的裂解,导致关节软骨细胞外基质的分解代谢^[26]。循环拉伸形式的机械负荷可以激活关节软骨细胞中的 TRPV4 通道,从而抑制 IL-1 β 诱导的一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 释放^[27]。炎症介质,如 NO 和 PGE2 的产生会导致 OA 软骨变性,因此 TRPV4 在软骨细胞炎症信号转导中发挥重要的调节作用。

2. 在滑膜中的作用

在 OA 中成纤维细胞样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocyte, FLS) 分泌的因子,其中包括 TNF- α 、IL-1 β 和 MMPs,会加剧滑膜和软骨的炎症反应。研究表明,在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的人 OA-FLS 中抑制 TRPA1 的基因表达可以下调 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、MMP-1 和 MMP-3 的表达,从而减少 OA 滑膜炎症和软骨变性^[28]。此外,炎症因子也可以促进 TRPA1 通道功能的表达,形成恶性循环,加速 OA 的发展^[28]。在细胞因子 TNF 诱导的滑膜成纤维细胞中激活 TRPA1 通道会增加细胞内 Ca²⁺ 浓度,导致细胞活力下降或死亡^[29]。值得注意的是,在较低浓度范围内 TRPA1 激动剂可以靶向 TNF 诱导的滑膜成纤维细胞并促进其死亡^[29]。因此,TRPA1 对滑膜炎起重要的调节作用,具有潜在的治疗价值。

在免疫细胞中 TRPV4 通道的活性与 OA 炎症反应密切相关。其中,巨噬细胞是人体滑膜免疫系统的重要组成部分。在不同的刺激作用下,巨噬细胞可极化成经典活化型 (M1 型) 巨噬细胞和选择活化型 (M2 型) 巨噬细胞。一般情况下, M1 巨噬细胞具有加重炎症反应和清除凋亡细胞的作用,而

M2 巨噬细胞则具有抗炎和促进组织修复的作用。研究表明, M1 巨噬细胞被认为是 OA 组织病理改变的主要原因,其中包括骨赘生成和滑膜炎^[30]。在巨噬细胞中 TRPV4 通道的激活可以影响巨噬细胞的极化并调节机体的免疫反应。滑膜细胞中 TRPV4 通道的激活导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生,在 OA 中 ROS 会氧化蛋白质和脂质成分并引起滑膜细胞凋亡,同时 ROS 生成过多会促进白介素和 MMPs 的产生从而加速细胞外基质的降解^[31]。Sun 等^[31] 研究表明,在大鼠 OA 模型中抑制 TRPV4 可以有效缓解软骨损伤、滑膜炎和骨赘形成,还能降低滑膜中 M1 巨噬细胞的数量,在体外研究中还发现阻断 RAW264.7 细胞中的 TRPV4 通道可以抑制 ROS/NLRP3 信号通路,从而降低 M1 巨噬细胞的极化来抑制 OA 的进展。此外,激活经典瞬时受体电位通道 5 (transient receptor potential canonical-5, TRPC5) 可以通过调节 Akt/I κ B/NF- κ B 信号通路来抑制 M1 巨噬细胞的极化^[32],这表明 TRPC5 在巨噬细胞中具有一定的调控作用。然而,目前尚未有研究报道 TRPC5 对 OA 巨噬细胞的影响。在未来的研究应进一步阐明在 OA 病人滑膜中其他 TRP 通道对巨噬细胞的作用,这有助于更全面地了解靶向 TRP 通道对 OA 治疗的效果。

3. 在 OA 疼痛中的作用

OA 疼痛是一个复杂的病理过程,涉及关节病变部位的软骨、滑膜、软骨下骨以及外周和中枢神经系统的结构或功能改变。在正常情况下,关节软骨是没有神经和血管分布的。然而,在 OA 中软骨细胞分泌炎症因子和血管生成因子,导致血管生成和感觉神经的生长,最终导致 OA 疼痛的发生。Bacon 等^[33] 研究发现滑膜炎的变化介导关节软骨厚度减少和 OA 之间的联系,并且在 2 年内关节软骨每减少 0.1 mm 会引起西安大略和麦克马斯特大学 (Western Ontario and McMaster universities, WOMAC) OA 疼痛评分增加 0.32。在 OA 发生和发展过程中,血管和神经的生长通常是相互伴随的,因此应该将 OA 中的血管生成与关节疼痛联系起来。此外,一些炎症介质 (如 IL-1、IL-6 和 TNF- α) 会导致外周痛觉过敏,从而降低伤害性感受器的阈值。同时,在 DRG 中一些离子通道的表达 (如 TRPA1、TRPV4),其激活可导致疼痛相关物质如降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)、神经生长因子和 P 物质等释放,诱发疼痛过敏^[19,34]。大量神经肽从感觉神经末梢会释放到关节腔中,会增强血管生成和炎症反应。软骨下骨中异常的骨重塑与骨

硬化、血管生成以及感觉神经支配有关, 可以导致软骨破坏和疼痛^[35]。神经支配异常也是引起 OA 持续疼痛的主要原因。当关节传入神经元持续受到伤害性信号刺激时, 脊髓背角神经元的功能发生改变从而产生疼痛超敏反应, 最终产生中枢敏化。总之, OA 疼痛的发生和发展不仅与关节组织病变有关, 还与外周和中枢敏化相关 (见图 1)。

TRPA1 和 TRPV4 通道可以在感觉神经系统中表达, 作为伤害性化学感受器介导痛觉过敏和神经源性炎症。在 OA 动物模型中 TRPA1 的激活可以增强脊髓背角伤害性神经元的机械超敏反应, 这表明 TRPA1 被机械刺激和炎症因子激活, 并在 OA 疼痛中起着至关重要的作用^[36]。研究表明, 膝 OA 病人对外界环境温度变化或者冷刺激的敏感性远高于正常人, 并且低温环境易导致膝关节肌肉收缩和血

管痉挛, 进而诱发或加重关节疼痛, 提示 OA 病人存在冷痛觉过敏^[7]。邢润麟等^[37]的动物实验证实了膝关节 OA 大鼠的冷刺激疼痛阈值明显下降, 在特异性阻断 TRPA1、TRPM8 通道时, 冷刺激疼痛阈值会出现相应的提高, 提示 TRPA1 和 TRPM8 通道蛋白的表达及开放水平与 OA 的冷痛觉过敏存在关联。在碘乙酸钠 (monosodium iodoacetate, MIA) 诱导的大鼠膝关节 OA 中 TRPV4 在 DRG 神经元中的磷酸化增加, 同时其内源性配体 5,6-环氧二十碳三烯酸的表达也升高^[9]。在 MIA 诱导的 OA 中, 敲除 TRPV4 基因的大鼠在 37℃ 刺激下 DRG 神经元动作电位数量减少且未观察到 OA 疼痛的相关行为, TRPV4 拮抗剂可以抑制 OA 大鼠的 DRG 神经元动作电位频率增加^[38]。然而, 敲除 TRPV4 基因的大鼠和野生型大鼠的滑膜炎和软骨损伤程度相同, 这

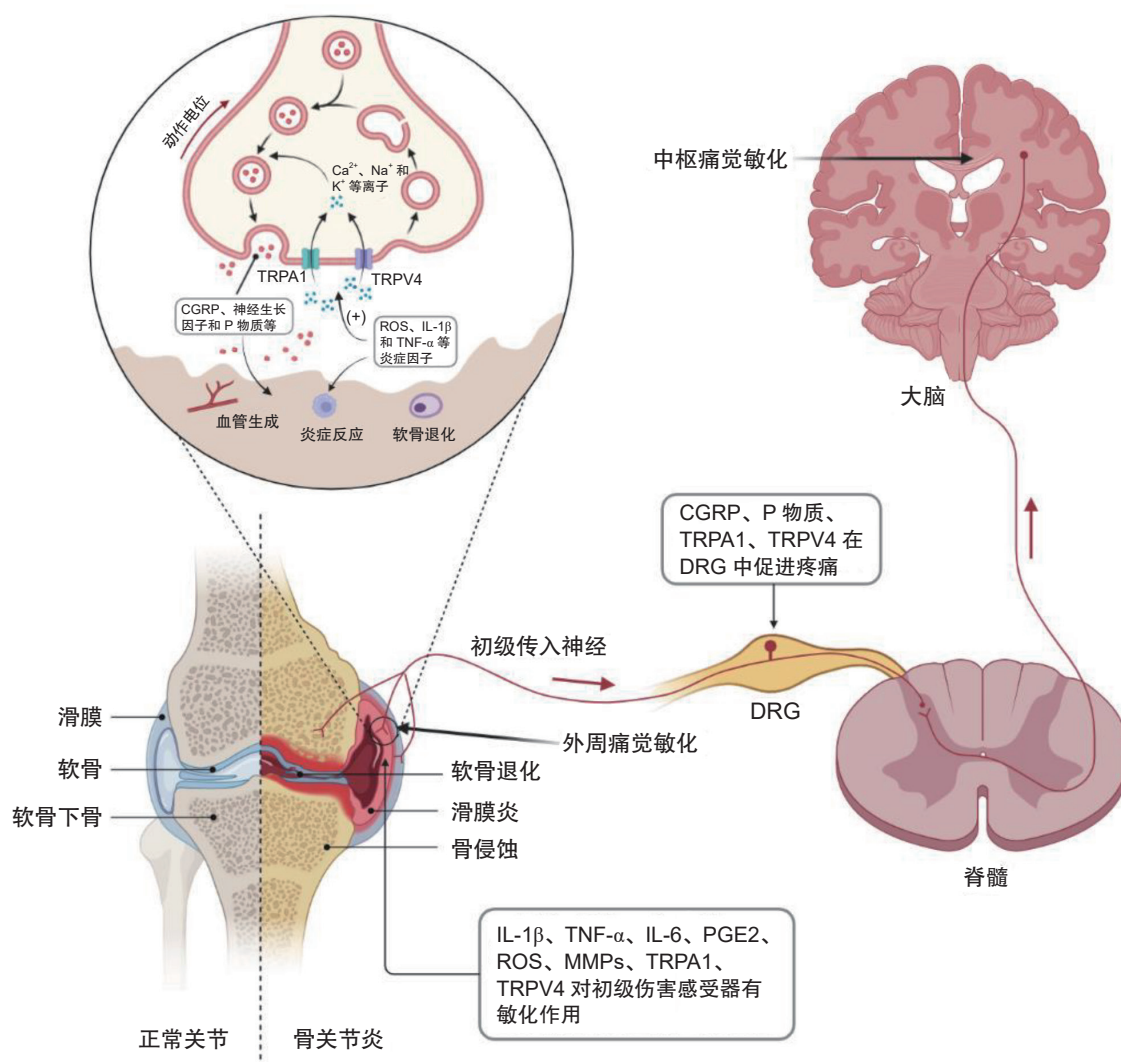
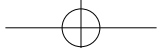


图 1 TRPA1 和 TRPV4 通道在骨关节炎痛觉敏化中的作用机制图



表明敲除 TRPV4 基因的 OA 大鼠疼痛减轻的主要原因在于抑制了 DRG 神经元的去极化作用，而不是 OA 引起的膝关节损伤或炎症减轻所致的^[38]。综上所述，这些研究结果都证明了 TRPA1 和 TRPV4 通道在伤害感受器和中枢神经敏化方面起着重要作用。

三、TRPA1 和 TRPV4 通道药物在 OA 治疗中的进展

随着对 TRP 通道在 OA 中作用机制认识的不断深入，TRPA1 和 TRPV4 通道相关靶点药物在治疗 OA 的研究也逐渐兴起，为新药研究提供理论支持。目前，大量研究发现 TRPA1 和 TRPV4 通道相关药物主要是通过抑制 OA 炎症反应、软骨退化和缓解 OA 疼痛的方式来延缓 OA 疾病的进展和症状（见表 1）。

1. 抑制 OA 炎症反应和软骨退化

TRPA1 和 TRPV4 已被确定在人 OA 软骨细胞和 FLS 中功能性表达，参与调节滑膜炎和软骨退化^[8,39]。Yin 等^[28]研究表明，TRPA1 拮抗剂 Chembridge-5861526 (CHEM) 通过抑制 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、MMP-1 和 MMP-3 的产生来降低 LPS 处理的 OA-FLS 的炎症反应，从而抑制滑膜炎和软骨退化。TRPM8 和 TRPA1 激动剂薄荷醇促进软骨细胞中 MMP-1、MMP-3 和 MMP-13 的表达，表明该效应少部分是通过 TRPA1 通道的激活所介导的^[14]。异硫氰酸烯丙酯 (allylisothiocyanate, AITC) 是一种 TRPA1 的激动剂，在较软的水凝胶上 AITC 激活软骨细胞中的 TRPA1 通道，既可以促进 II 型胶原、pSOX9 和 IL-10 的表达，同时也会导致 IL-6 表达的增加，对关节软骨的形成具有双向调控作用^[40]。而在较硬的塑料培养板中培养时，AITC 治疗的有害影响会增强，而积极作用则减少，表明 AITC 治疗或 TRPA1 激活所发挥的积极作用取决于软骨细胞生长的基质弹性的改变^[40]。在 OA 的进展过程中，细胞

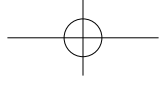
外基质弹性对细胞的合成代谢的调节作用可能是由 TRPV4 的活性介导的。与正常水凝胶上的细胞相比，在模拟 OA 和严重 OA 水凝胶上的软骨细胞合成代谢下降，而用 GSK101（TRPV4 激动剂）处理细胞则消除了这种细胞对基质弹性的反应^[39]。在 MIA 诱导的 OA 大鼠模型中 TRPA1 拮抗剂 ALGX-XC20 治疗组的软骨损伤的组织学评分显著改善，减少了 MIA 引起的关节软骨损伤，这表明 ALGX-XC20 对关节软骨具有保护作用^[41]。在 OA 中关节内给予选择性 TRPV4 拮抗剂 HC067047 可以减少软骨细胞外基质的丢失、软骨的磨损以及骨赘的形成^[31]，这是由于通过抑制 TRPV4 可以减少 M1 巨噬细胞的浸润从而减轻滑膜炎和软骨退化。在成年小鼠的软骨细胞中敲除 TRPV4 基因降低了关节滑膜炎、骨总量和关节骨赘的形成^[25]。在大鼠 OA 前交叉韧带横断模型中 TRPV4 抑制剂 GSK2193874 抑制钙调蛋白和 caspase-8 的上调以及软骨细胞的凋亡^[42]。然而，有研究表明敲除 TRPV4 基因可以加速 OA 衰老和肥胖动物模型中 OA 的进程，这表明 TRPV4 在软骨的正常生长发育中起着关键作用^[43,44]。关节内注射 TRPV4 激动剂喹唑啉-4(3H)-酮衍生物 36·氯化氢 (quinazolin-4(3H)-one derivative 36·HCl, 36·HCl) 可以增强 OA 大鼠关节软骨中 ACAN 和 SOX9 mRNA 的表达，表明 36·HCl 促进软骨细胞合成代谢从而抑制 OA 的进展^[45]。此外，TRPV4 激活剂 4 α -佛波醇 12,13-二癸酸酯 (4 α -PDD) 作用于关节炎滑膜细胞以抑制炎症细胞因子的产生，有助于预防 OA 的发生或进一步恶化^[46]。

2. 缓解 OA 疼痛

目前，有许多 TRPA1 和 TRPV4 通道相关药物在 OA 动物模型中进行了测试，这些药物表现出了良好的镇痛效果。在 OA 和 OA 对照组的大鼠中，

表 1 TRPA1 和 TRPV4 通道药物在骨关节炎治疗中的应用

通道种类	药物	实验模型	实验	作用效果	参考文献
TRPA1	薄荷醇	人 OA 软骨细胞	体外	上调炎症因子 iNOS 和 IL-6 和分解代谢因子 MMP-1、MMP-3 和 MMP-13 的产生	[14]
	Chembridge-5861526	人 OA-FLS	体外	下调炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和分解代谢因子 MMP-1 和 MMP-3 的产生	[28]
	HC-030031	人 OA 软骨细胞	体外	下调 MMP-1、MMP-3、MMP-13、IL-6 和 PGE2 的产生	[8]
	ALGX-XC20	大鼠 OA 模型	体内	抑制关节软骨退化和疼痛	[41]
	TCS5861528	大鼠 OA 模型	体内	抑制机械性痛觉过敏	[10]
TRPV4	HC067047	大鼠 OA 模型	体内/体外	抑制 M1 巨噬细胞极化；减轻滑膜炎和 OA 进展	[9,31]
	GSK2193874	大鼠 OA 模型	体内/体外	抑制钙调蛋白和 caspase-3、-6、-7、-8 的表达；抗软骨细胞凋亡和镇痛作用	[9,10,42]
	36·HCl	大鼠 OA 模型	体内	抑制软骨降解，增强 ACAN 和 SOX9 mRNA 的表达	[45]



静脉注射选择性 TRPA1 受体拮抗剂 A-967079 降低脊髓广动力范围 (wide dynamic range, WDR) 神经元对膝关节高强度机械刺激的反应, 提示在正常和病理条件下 TRPA1 受体在向脊髓传输有害机械信号方面发挥着重要作用^[47]。在另一项研究中, 与 MIA 治疗组相比, 口服 TRPA1 拮抗剂 ALGX-XC20 治疗 14 天后大鼠 OA 诱发的后肢负重不均有所改善^[41], 这些数据表明 ALGX-XC20 对 TRPA1 的药理学抑制在 OA 模型中产生积极的镇痛作用, 可作为治疗 OA 疼痛的新型镇痛药物。关节内注射 TRPV4 拮抗剂 RN-1734 减少了正常关节中的 C 纤维对有害性机械刺激的反应, 同时也可以降低在急性炎症性关节中致敏 C 纤维对无害和有害性机械刺激的反应, 这表明在传入神经上的 TRPV4 通道可能与 OA 机械性痛觉过敏有关^[48]。此外, TRPV4 拮抗剂 HC067047 和 GSK2193874 部分逆转了大鼠 OA 模型中握力的降低^[9]。在 OA 中病变滑膜组织 TRPA1 和 TRPV4 的表达显著上调, 选择性 TRPA1 拮抗剂 TCS5861528 和 TRPV4 拮抗剂 GSK2193874 可以有效提高 OA 引起的机械撤退阈值, 提示 TRPA1 和 TRPV4 的表达与 OA 机械性痛觉过敏的发生机制密切相关^[10]。因此, TRPA1 和 TRPV4 是缓解 OA 疼痛的潜在治疗靶点。

四、结论和展望

TRPA1 和 TRPV4 离子通道广泛分布于机体内, 其异常表达与 OA 疾病的发展密切相关。抑制 TRPA1 和 TRPV4 的表达或活性不仅可以抑制 OA 引起的炎症反应, 还可以缓解疼痛, 为治疗 OA 提供了新的见解。目前针对 TRPA1 和 TRPV4 通道在 OA 领域的研究仍然不充分, 一些重要的问题仍需要更多的研究进行阐明和验证。首先, 作为非选择性阳离子通道, TRPA1 和 TRPV4 通道除了介导 Ca^{2+} 还可以参与 Na^+ 和 K^+ 等离子的转运。因此, 未来应该阐明 TRPA1 和 TRPV4 通道在 OA 疼痛或发病机制中介导 Na^+ 和 K^+ 流动的作用。其次, OA 疼痛所引起的机械性和热痛觉过敏可能并非是由单一的机制所导致的, 痛觉过敏的产生和维持过程也可能是由一种或者几种 TRP 通道共同参与的。虽然已有大量关于 TRPA1 和 TRPV4 通道在 OA 疼痛中的研究, 但仍有许多其他 TRP 通道尚未涉及, 其具体的作用机制还需进一步的研究。未来使用高通量测序等先进的检测和分析技术也是必不可少的。最后, 由于 TRPA1 和 TRPV4 在关节中不同类型细胞中的调控机制不同, 口服 TRPA1 或 TRPV4 通道的药物在缓解 OA 的同时常出现诸多药物不良反应和药代动力

学并发症, 如何精确调控 TRPA1 和 TRPV4 通道的变化显得尤为重要。此外, 靶向 TRPA1 或 TRPV4 通道药物在 OA 动物模型与实际临床疾病中的应用也是有差异的, 未来还需进行大量基础实验和临床试验来保证其安全性和有效性。

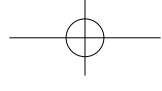
利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Safiri S, Kolahi AA, Smith E, *et al*. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6):819-828.
- [2] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2021, 41(18): 1291-1314.
- [3] Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, *et al*. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(4):507-515.
- [4] 林璐璐, 石广霞, 屠建锋, 等. 膝关节疼痛机制研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(6):454-459.
- [5] 邢润麟, 茆军, 王培民, 等. 国外局部外用药物控制膝骨关节炎疼痛的临床研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(2):133-136.
- [6] Charlesworth J, Fitzpatrick J, Perera NKP, *et al*. Osteoarthritis-a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019, 20(1):151.
- [7] 魏伯轩, 邓国英, 王秋根. 瞬时受体电位通道 TRPA1 在骨关节炎中的研究进展[J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28(4):323-327.
- [8] Nummenmaa E, Hamalainen M, Moilanen LJ, *et al*. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) is functionally expressed in primary human osteoarthritic chondrocytes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):185.
- [9] Hinata M, Imai S, Sanaki T, *et al*. Sensitization of transient receptor potential vanilloid 4 and increasing its endogenous ligand 5,6-epoxyeicosatrienoic acid in rats with monoiodoacetate-induced osteoarthritis[J]. *Pain*, 2018, 159(5):939-947.
- [10] 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, 32(2):96-104.
- [11] Venkatachalam K, Montell C. TRP channels[J]. *Annu Rev Biochem*, 2007, 76:387-417.
- [12] Samanta A, Kiselar J, Han SG, *et al*. Structural insight into the molecular mechanism of TRPA1 inhibition and

- activation[J]. *J Gen Physiol*, 2018, 150(5):751-762.
- [13] Fernandes ES, Russell FA, Spina D, *et al*. A distinct role for transient receptor potential ankyrin 1, in addition to transient receptor potential vanilloid 1, in tumor necrosis factor alpha-induced inflammatory hyperalgesia and Freund's complete adjuvant-induced monarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(3):819-829.
- [14] Halonen L, Pemmari A, Nummenmaa E, *et al*. Human osteoarthritic chondrocytes express nineteen different TRP-genes-TRPA1 and TRPM8 as potential drug targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12):10057.
- [15] Naert R, Talavera A, Startek JB, *et al*. TRPA1 gene variants hurting our feelings[J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(7):953-960.
- [16] Peng HQ, Lewandrowski U, Muller B, *et al*. Identification of a protein kinase C-dependent phosphorylation site involved in sensitization of TRPV4 channel[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2010, 391(4):1721-1725.
- [17] Nilius B, Voets T, Peters J. TRP channels in disease[J]. *Sci STKE*, 2005, 2005(295):re8.
- [18] Klein AH, Trannyguen M, Joe CL, *et al*. Thermosensitive transient receptor potential (TRP) channel agonists and their role in mechanical, thermal and nociceptive sensations as assessed using animal models[J]. *Chem-sens Percept*, 2015, 8(2):96-108.
- [19] Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception[J]. *Nature*, 2001, 413(6852):203-210.
- [20] Yin SJ, Zhang L, Ding L, *et al*. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) mediates IL-1 β -induced apoptosis in rat chondrocytes via calcium overload and mitochondrial dysfunction[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2018, 15:27.
- [21] Willard VP, Leddy HA, Palmer D, *et al*. Transient receptor potential vanilloid 4 as a regulator of induced pluripotent stem cell chondrogenesis[J]. *Stem Cells*, 2021, 39(11):1447-1456.
- [22] Hattori K, Takahashi N, Terabe K, *et al*. Activation of transient receptor potential vanilloid 4 protects articular cartilage against inflammatory responses via CaMKK/AMPK/NF- κ B signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):15508.
- [23] Nummenmaa E, Hämäläinen M, Pemmari A, *et al*. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) is involved in upregulating interleukin-6 expression in osteoarthritic chondrocyte models[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1):87.
- [24] Nummenmaa E, Hamalainen M, Pemmari A, *et al*. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) as a factor and drug target in osteoarthritis: TRPA1 mediates fibroblast growth factor 2 expression in chondrocytes[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2019, 27:S377-S377.
- [25] O'Connor CJ, Ramalingam S, Zelenski NA, *et al*. Cartilage-specific knockout of the mechanosensory ion channel TRPV4 decreases age-related osteoarthritis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:29053.
- [26] Kobayakawa T, Takahashi N, Sobue Y, *et al*. Mechanical stress loading induces CD44 cleavage in human chondrocytic HCS-2/8 cells[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2016, 478(3):1230-1235.
- [27] Fu S, Meng H, Inamdar S, *et al*. Activation of TRPV4 by mechanical, osmotic or pharmaceutical stimulation is anti-inflammatory blocking IL-1 β mediated articular cartilage matrix destruction[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2021, 29(1):89-99.
- [28] Yin S, Wang P, Xing R, *et al*. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) mediates lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory responses in primary human osteoarthritic fibroblast-like synoviocytes[J]. *Inflammation*, 2018, 41(2):700-709.
- [29] Lowin T, Bleck J, Schneider M, *et al*. Selective killing of proinflammatory synovial fibroblasts via activation of transient receptor potential ankyrin (TRPA1)[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 154:293-302.
- [30] Guo D, Lin C, Lu Y, *et al*. FABP4 secreted by M1-polarized macrophages promotes synovitis and angiogenesis to exacerbate rheumatoid arthritis[J]. *Bone Res*, 2022, 10(1):45.
- [31] Sun H, Sun Z, Xu X, *et al*. Blocking TRPV4 ameliorates osteoarthritis by inhibiting M1 macrophage polarization via the ROS/NLRP3 signaling pathway[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(12):2315.
- [32] Tao LR, Guo G, Qi YY, *et al*. Inhibition of canonical transient receptor potential 5 channels polarizes macrophages to an M1 phenotype[J]. *Pharmacology*, 2020, 105(3-4):202-208.
- [33] Bacon K, LaValley MP, Jafarzadeh SR, *et al*. Does cartilage loss cause pain in osteoarthritis and if so, how much?[J]. *AnnRheumatic Dis*, 2020, 79(8):1105-1110.
- [34] 龙灿海, 王静霞, 周小翠, 等. 降钙素基因相关肽与疼痛相关研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(10):771-775.
- [35] 章晓云, 曾浩, 孟林. 膝关节炎疼痛机制及治疗研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2023, 29(1):50-58.
- [36] Tamai H, Yamanaka M, Taniguchi W, *et al*. Transient receptor potential ankyrin 1 in the knee is involved in osteoarthritis pain[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2023, 34:101470.
- [37] 邢润麟, 王培民, 茆军, 等. 基于 thermoTRP 介导冷痛敏机制对膝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.
- [38] Soga M, Izumi T, Nanchi I, *et al*. Suppression of joint pain in transient receptor potential vanilloid 4 knockout rats with monoiodoacetate-induced osteoarthritis[J]. *Pain Rep*, 2021, 6(3):e951.

(下转第 952 页)



- acupuncture for cervical spondylotic radiculopathy: protocol of a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(8):e029052.
- [4] 贾东林, 李水清, 崔立刚, 等. 超声引导下选择性神经根阻滞联合脉冲射频治疗神经根型颈椎病[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(12):911-916.
- [5] Yang DF, Xu LC, Hu YT, *et al.* Diagnosis and treatment of cervical spondylotic radiculopathy using selective nerve root block (SNRB): where are we now?[J]. *Pain Ther*, 2022, 11(2):341-357.
- [6] 蔡晓珊, 阮宜骏, 李湘萍, 等. 超声引导下颈神经根针刀松解术治疗神经根型颈椎病的临床观察[J]. *湖北中医药大学学报*, 2019, 21(5):101-103.
- [7] 陈学明, 冯世庆, 许崧杰, 等. 神经根型颈椎病椎间孔内神经根受压的原因分析及减压方式选择[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2015, 25(2):103-107.
- [8] Bono CM, Ghiselli G, Gilbert TJ, *et al.* An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of cervical radiculopathy from degenerative disorders[J]. *Spine J*, 2011, 11(1):64-72.
- [9] 张明才, 石印玉, 陈东煜, 等. 神经根型颈椎病患者颈神经根压迫性刺激因素的研究[J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(1):52-56.
- [10] Hu J, Chen F, Qiu G, *et al.* Jingshu Keli for treating cervical spondylotic radiculopathy: the first multicenter, randomized, controlled clinical trial[J]. *J Orthop Translat*, 2020, 27:44-56.
- [11] 黄思聪, 刘学东, 陈玉芳, 等. 小针刀配合手法对神经根型颈椎病治疗效果的系统评价[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(4):526-531.
- [12] Kwon CY, Yoon SH, Lee B. Clinical effectiveness and safety of acupotomy: an overview of systematic reviews[J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2019, 36:142-152.
- [13] Qiu Z, Jia Y, Shen Y, *et al.* Acupotomy by an ultrasound-guided technique: a protocol for a systematic review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(42):e17398.
- [14] Zeng X, Ding ZH, Fu LQ, *et al.* Progress of researches in acupotomy visualization under ultrasound[J]. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2021, 46(6):546-548.
- [15] Leow MQH, Cui SL, Mohamed Shah MTB, *et al.* Ultrasonography in acupuncture-uses in education and research[J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2017, 10(3): 216-219.
- [16] Chung JY, Yim JH, Seo HY, *et al.* The efficacy and persistence of selective nerve root block under fluoroscopic guidance for cervical radiculopathy[J]. *Asian Spine J*, 2012, 6(4):227-232.
- [17] 曾宪政, 宋莉, 肖红, 等. 超声引导下颈椎椎间孔注射治疗神经根型颈椎病的临床研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(3):182-187.

(上接第 947 页)

- [39] Trompeter N, Farino CJ, Griffin M, *et al.* Extracellular matrix stiffness alters TRPV4 regulation in chondrocytes[J]. *BioRxiv*, 2021. doi: 10.1101/2021.09.14. 460172.
- [40] Che H, Shao Z, Ding J, *et al.* The effect of allyl isothiocyanate on chondrocyte phenotype is matrix stiffness-dependent: possible involvement of TRPA1 activation[J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10:1112653.
- [41] Desclaux S, Sriwatananukulkit O, Buated W, *et al.* AL-GX-XC20, a novel transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) antagonist attenuates joint pain and articular cartilage damage in an osteoarthritis rat model[J]. *FASEB J*, 2020, 34:1-1.
- [42] Xu B, Xing RL, Huang ZQ, *et al.* Excessive mechanical stress induces chondrocyte apoptosis through TRPV4 in an anterior cruciate ligament-transected rat osteoarthritis model[J]. *Life Sciences*, 2019, 228:158-166.
- [43] Clark AL, Votta BJ, Kumar S, *et al.* Chondroprotective role of the osmotically sensitive ion channel transient receptor potential vanilloid 4 age- and sex-dependent progression of osteoarthritis in TRPV4-deficient mice[J]. *Arthritis Rheum-U.S.*, 2010, 62(10):2973-2983.
- [44] O'Connor CJ, Griffin TM, Liedtke W, *et al.* Increased susceptibility of TRPV4-deficient mice to obesity and obesity-induced osteoarthritis with very high-fat diet[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(2):300-304.
- [45] Atobe M, Nagami T, Muramatsu S, *et al.* Discovery of novel transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) agonists as regulators of chondrogenic differentiation: identification of quinazolin-4(3H)-ones and in vivo studies on a surgically induced rat model of osteoarthritis[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(3):1468-1483.
- [46] Itoh Y, Hatano N, Hayashi H, *et al.* An environmental sensor, TRPV4 is a novel regulator of intracellular Ca^{2+} in human synoviocytes[J]. *Am J Physiol-Cell Ph*, 2009, 297(5):C1082-C1090.
- [47] McGaraughty S, Chu KL, Perner RJ, *et al.* TRPA1 modulation of spontaneous and mechanically evoked firing of spinal neurons in uninjured, osteoarthritic, and inflamed rats[J]. *Mol Pain*, 2010, 6:14.
- [48] Richter F, Segond von Banchet G, Schaible HG. Transient receptor potential vanilloid 4 ion channel in C-fibres is involved in mechanonociception of the normal and inflamed joint[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10928.