

瞬时受体电位离子通道在荨麻疹致病中的研究进展



宗祥广*, 余秀峰

文山州皮肤病防治所中医科, 云南文山 663000

摘要: 荨麻疹是皮肤科门诊中常见的过敏性疾病, 发病率达 5% 左右, 临床以突发性瘙痒为主要特征。前期研究发现, 瞬时受体电位离子通道 (Transient Receptor Potential, TRP) 是机体对内外刺激只产生瞬时而非持续的峰电位而得名。它在荨麻疹发病中发挥关键作用。TRP 是位于细胞膜上的一类重要的非选择性阳离子通道。该通道接受冷热、机械刺激、炎症介质、氧化应激、渗透压和 PH 值改变等影响, 通过整合多种刺激并通过 Ca^{2+} 进入 (或) 膜去极化将其活性转导至下游细胞信号通路, 发挥多种病理生理功能。TRP 通道主要由 G 蛋白偶联受体、配体、温度和渗透压等激活并参与了荨麻疹的发生发展。研究发现, TRPV、TRPA1、TRPC、TRPM 参与了荨麻疹的病理过程和瘙痒信号的传导, 临床工作中, 通过调节 TRP 通道敏感性, 常常能阻断荨麻疹“瘙痒—搔抓—皮疹”的恶性循环。本文旨在对 TRP 通道与荨麻疹的相关研究进展进行综述, 并探讨以 TRP 通道为干预靶点的新型治疗策略, 为荨麻疹的临床防治提供新的理论依据。

关键词: 瞬时受体电位离子通道; 荨麻疹; 发病机制

DOI: [10.57237/j.cmf.2026.02.002](https://doi.org/10.57237/j.cmf.2026.02.002)

In the Research Progress Paper on the Role of Transient Receptor Potential Ion Channels in the Pathogenesis of Urticaria

Zong Xiangguang*, Yu Xiufeng

Department of Traditional Chinese Medicine, Wenshan Prefecture Skin Disease Prevention and Control Institute, Wenshan 663000, China

Abstract: Urticaria is a common allergic disease in dermatology outpatient clinics with an incidence rate of about 5%, clinically characterized mainly by sudden itching. Previous studies have found that transient receptor potential (TRP) ion channels are named after the transient rather than sustained peak potentials generated by the body in response to internal and external stimuli. They play key role in the pathogenesis of urticaria. TRP is an important class of non-selective cation channels located on the cell membrane. These channels are affected by cold and heat, stimuli, inflammatory mediators, oxidative stress, osmotic pressure, and pH changes, and they exert various pathophysiological functions by integrating multiple stimuli and transducing their activity to downstream cell signaling pathways Ca^{2+} influx (or) membrane depolarization. TRP channels are mainly activated by G protein-coupled receptors, ligands, temperature, and osmotic

*通信作者: 宗祥广, zxg373@sina.com

pressure, and are involved in the and development of urticaria. Studies have found that TRPV, TRPA1, TRPC, and TRPM are involved in the pathological process of urticaria and the conduction of itching. In clinical practice, by regulating the sensitivity of TRP channels, the "itch-scratch-rash vicious cycle" of urticaria can often be blocked. This article aims to the research progress on the relationship between TRP channels and urticaria, and explore new therapeutic strategies targeting TRP channels, providing a new theoretical basis for the clinical prevention and treatment of urticaria.

Keywords: Transient Receptor Potential; Urticaria; Pathogenesis

1 引言

瞬时受体电位离子通道 (Transient Receptor Potential, TRP) 是位于细胞膜上的一类重要的非选择性阳离子通道, 允许 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 等多种阳离子通过, 其中以 Ca^{2+} 通透性最高。与电压门控离子通道不同, TRP 通道没有典型的电压传感器, 但能够感应各种其他刺激, 包括冷热、机械刺激、炎症介质、氧化应激、渗透压和 PH 值改变等影响, 通过整合多种刺激并通过 Ca^{2+} 进入 (或) 膜去极化将其活性转导至下游细胞信号通路, 发挥多种病理生理功能, 由通道功能障碍引起的疾病也被称为通道病。TRP 主要表达在感觉神经细胞、角质形成细胞、黑素细胞和免疫炎症细胞等。与其它经典的离子通道不同, TRP 通道的鉴定只依据其序列和结构的同源性。在哺乳动物, 已发现 29 种 TRP 通道亚型, 分属于 7 个亚家族: TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPP、TRPML 和 TRPN (NOMP-C) [1]。在荨麻疹中激活上述通道后可产生或传导各种感觉, 如疼痛、瘙痒、热和冷、温和凉等信号。TRP 通道孔区位于 4 个对称亚基形成的结构正中, 决定离子的选择性和转运速度。当离子或小分子化合物进入孔区时, 能影响离子流的方向, 从而激活诸如肥大细胞、角质形成细胞等引起炎症介质释放。

2 荨麻疹中 TRP 通道的激活

G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs), 或受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinases, TRKs) 分别通过激活磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) β 和 γ 来继发激活 TRP 通道。PLC 水解 4,5-二磷酸磷脂肌醇, 生成肌醇三磷酸 (Inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3) 和甘油二酯 (Diacylglycerol, DAG), IP3 水平的升高, 使得细胞内钙库释放, 细胞内钙库清空可开放 TRP 通道, 此外 DAG 也可直接激活 TRP 通道。几乎所有的 TRPC 亚型通道都可被该通路激活 [2]。IP3 促进 Ca^{2+} 向线粒体

转运, 并产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP), 诱发 TRPM2 继发性胞内电流改变, 参与细胞因子、趋化因子的分泌调控, 诱导荨麻疹的发生。其次, 外源性小分子、化合物、无机离子、内源物质, 温度和渗透压也可激活不同亚型的 TRP 通道, 引发胆碱能性、压力性、寒冷性等不同类型的荨麻疹。

3 TRPV 与荨麻疹

TRPV1 辣椒素或温度变化 ($>43^{\circ}\text{C}$) 可以直接激活该通道, 引起细胞阳离子如 Ca^{2+} 内流、 K^+ 外流。组胺、P 物质、前列腺素、5-羟色胺可通过 H1 受体激活 PLC 和 PLA2, 进一步激活 TRPV1、TRPV2 通道开放, 引起背根神经节和三叉神经节感觉神经元钙离子内流, 产生动作电位引发瘙痒感觉 [3]。支配皮肤的外周神经系统的纤维穿过真表皮交界游离成神经末梢支配表皮细胞。这些神经末梢可将感觉刺激传导成动作电位而传播到中枢神经系统, 被认为是荨麻疹瘙痒神经免疫学的经典通路 [4]。辣椒素可选择性激活 TRPV1 通道, 引发持续的 Ca^{2+} 内流, 该作用可被 TRPV1 的竞争性拮抗剂辣椒平阻断。外用他克莫司或吡美莫司于急性期皮炎患者引发的辣椒素样反应, 表明其可能是通过非选择性激活 TRPV1 并脱敏, 最终导致表达 TRPV1 的感觉神经脱敏或去功能化 [5, 6]。肥大细胞表达的 TRPV2 在物理性荨麻疹中参与了热刺激的抗瘙痒作用。TRPV3 和 TRPV4 在外周感觉神经元和皮肤角质形成细胞表达水平较高。薄荷脑、樟脑和柠檬醛等可激活 TRPV3 受体 [7, 8]。T 细胞也可通过释放细胞因子白细胞介素-31 (Interleukin-31, IL-31), 直接作用于 TRPV1 + / TRPA1 + 感觉神经细胞上的细胞因子受体 IL-31R, 经 TRPV1 诱导荨麻疹 [9]。

4 TRPA1 与荨麻疹

TRPA1 具有 Ca^{2+} 通透性, 可被低温 ($<17^{\circ}\text{C}$) 激活, 从而感受冷刺激。TRPA1 主要在初级感觉神经元及感觉神经纤维中表达, 皮肤角质细胞、肥大细胞和黑素细胞中也有少量表达。一些内源性促炎和伤害感受介质(前列腺素、缓激肽、蛋白酶激活受体、活性氧)可以激活并敏化 TRPA1[10, 11], 因此 TRPA1 是非组胺依赖途径中的重要通道。体外实验显示, 角质形成细胞上 TRPA1 的激活导致白细胞介素- 1α 、白细胞介素- 1β 和前列腺素 E 的释放[12]。在体内, 肉桂醛激活 TRPA1 会引起耳部水肿和白细胞浸润。近年来发现一条新的 Mas 相关 G 蛋白偶联受体 X2 (Mas-related G protein-coupled receptor X2, MrgprX2) 表达于肥大细胞, 与组胺不同, MrgprX2 激活后, 信号传递到肥大细胞中的 TRPA1 通道就会释放大类胰蛋白酶和少量组胺, 同时 TRPA1 诱导肥大细胞活化, 还参与寒冷性荨麻疹的病理学过程。TRPV1 和 TRPA1 通道可能在基础条件下在感觉神经元中形成异二聚体, 直接或间接激活 TRPV1、TRPA1 通道, 皮肤初级传入神经元可分泌炎症神经多肽, 如 P 物质 (substance P, SP)、钙调素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)。这些神经多肽参与了荨麻疹的发病, 而且通过 SP、CGRP 还能调节肥大细胞和血管内皮细胞功能, 产生血管扩张和渗出。SP 与角质形成细胞上神经激肽 1 受体结合, 激活花生四烯酸级联反应生成白三烯 B_4 而致痒。盐酸西替利嗪可以使真皮成纤维细胞上 NK-1R 的表达量明显降低, 因而减少 SP 的免疫炎症反应, 缓解瘙痒、风团。过敏原刺激后的嗜碱性粒细胞通过释放白三烯 C_4 与感觉神经上的半胱氨酰白三烯受体 2 结合, 并进一步互补性依赖 TRPV1 和 TRPA1 传递瘙痒信号[13]。C 型神经纤维突触部位的神元还可以通过钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 IV 的激活, 磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白的 Ser133 信号转导通路, 引起基因表达变化, 成为钙离子 TRP 通道在细胞核中的持久效应[14], 此效应不排除与荨麻疹的迟发有关。

4 TRPC 与荨麻疹

TRPC 是哺乳动物细胞中第一个被鉴定并克隆出来的 TRP 基因同源体。不同的 TRPC 蛋白亚型所介导

的生物学功能不尽相同, 包括了机械敏感活动、神经递质释放、细胞激活、神经元的形态发生及轴突发生等[15]。TRPC 具有钙池操纵的钙通道的特征, 能被衰竭的胞内钙库和肌醇 1,4,5-三磷酸受体、磷脂酶 $\text{C}\gamma$ 型等多个通路激活, 并参与细胞钙离子调控[16]。如 TRPC3、TRPC4 激活可介导钙通道增加细胞外 Ca^{2+} 内流, 引起肥大细胞、血管内皮细胞释放炎症因子, 还促进单核细胞的迁移[17]。其次, 皮肤末梢神经纤维中的 TRPC 激活后可导致 P 物质、CGRP 的释放, 参与促肾上腺皮质激素释放激素介导的肥大细胞脱颗粒, 并且诱导肥大细胞产生白细胞介素 8、肿瘤坏死因子- α 和血管内皮生长因子[18], 产生荨麻疹。

5 TRPM 与荨麻疹

TRPM 为通透 Ca^{2+} 及 Mg^{2+} 的离子通道。通道在角质形成细胞和许多免疫细胞(T 细胞、肥大细胞、粒细胞和单核细胞)都有表达, 使其成为皮肤病治疗的潜在靶标[19]。TRPM2 与抗原刺激后肥大细胞脱颗粒, 以及受 ADP-核糖调节的粒细胞和单核细胞趋化因子产生有关[20, 21]。推测 TRPM4 激活可调节 T 细胞中的钙信号, 从而影响细胞因子的产生和减轻肥大细胞脱粒[22, 23]。另一方面, TRPM4 与树突状细胞迁移有关[24]。TRPM7 也可在免疫细胞中表达, 并被认为参与淋巴细胞和肥大细胞的增殖。TRPM8 分布于三叉神经节和背根神经节的小直径神经元, 且在三叉神经节中的表达比在背根神经节中高, TRPM8 是主要的冷传感器和薄荷醇目标, 使用选择性和有效的 TRPM8 激活剂, 可以改善荨麻疹的瘙痒症状[25]。目前, 科研人员正在开发更加高效、高选择性 TRPM8 激活剂用以改善瘙痒症状。

6 结语与展望

综上所述, TRP 通道作为参与荨麻疹发病的细胞感受器, 对来自免疫细胞内外环境的物理和化学等多种刺激信号产生反应, 以传导瘙痒和参与荨麻疹病理改变。

随着研究的深入, 人们会发现更多的 TRP 通道参与到荨麻疹的病理生理过程, TRP 通道亚型的精细结构、生物学功能及其与疾病的相关性也有待于深入研究。与此同时, 作为药物靶点, 寻找特异的 TRP 通道激动剂或阻断剂则具有广阔的应用价值。

参考文献

- [1] 生理科学进展, 瞬时受体电位通道的结构研究进展, 2014年, 第45卷, 第6期: 401-1.
<https://doi.org/10.3969/j.issn.0559-7765.2014.06.002>
- [2] Venkatachalam, Zheng F, GillDL. Regulation of canonical transient receptor potential (TRPC) channel function by diacylglycerol and protein kinase C. *JBiolChem*, 2003, 278: 29031-29040. <https://doi.org/10.1074/jbc.M302751200>
- [3] Jeffry J, Kim S, Chen Z F. Itch signaling in the nervous system [J]. *Physiology(Bethesda)*, 2011, 26(4): 286-92.
<https://doi.org/10.1152/physiol.00007.2011>
- [4] WANGF, YANGTB, KIMBS. There turn of the mastcell: new roles in neuroimmune itch biology [J]. *JInvest Dermatol*, 2020, 140(5): 945-951. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.12.011>
- [5] dermatitis in adult women patients[J]. *Acta Acad Med Sin (中国医学科学院学报)*, 2009, 31(1): 27-30.
<https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.2009.01.004>
- [6] SENBA E, KATANOSAKA K, YAJIMA H, et al. The immunosuppressant FK506 activates capsaicin-and bradykinin-sensitive DRG neurons and cutaneous C-fibers [J]. *Neurosci Res*, 2004, 50(3): 257-262.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.07.005>
- [7] Meotti FC, Andrade EL, Calixto JB. TRP modulation by natural compounds [M] // Nilius B, Flockerzi V. *Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels (Volume II)*. Switzerland: Springer International Publishing, 2014: 1179-1216. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-54215-2-33>
- [8] Stotz SC, Vriens J, Martyn D, et al. Citral sensing by transient receptor potential channels in dorsal root ganglion neurons [J]. *PLoS One*, 2008, 3: e2082. XIE Zhi-qiang, YANG Gao-yun, JIANG Wei, et al. Antipruritic mechanisms of pimecrolimus cream for facial. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-54215-2-33>
- [9] Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2): 448-60.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.030>
- [10] MATE RAZZI S, NASSINI R, ANDR E, et al. Cox-dependent fatty acid metabolites cause pain through activation of the irritant receptor TRPA1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(33): 12045-12050.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0802354105>
- [11] 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.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5369-07.2008>
- [12] ATOYAN R, SHANDER D, BOTCHKAREVA N V. Non-neuronal expression of transient receptor potential type A1 (TRPA1) in human skin [J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(9): 2312-2315. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.033>
- [13] WANGF, TRIERAM, LIF, et al. Abasophil-neuronal axis promotes itch [J]. *Cell*, 2021, 184(2): 422-440.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.033>
- [14] 现代临床医学生物工程学杂志, 细胞信号转导、细胞离子通道与疾病(5), 2005年, 第11卷第6期: 545.
- [15] Tai Y, Feng S, Du W, et al. Functional roles of TRPC channels in the developing brain [J]. *Pflugers Arch*, 2009, 458(2): 283-289. <https://doi.org/10.1007/s00424-008-0621-9>
- [16] Parekh A B, Putney J W, Jr. Store-operated calcium channels [J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(2): 757-810.
- [17] Thilo F, Scholze A, Liu D Y, et al. Association of transient receptor potential canonical type 3 (TRPC3) channel transcripts with proinflammatory cytokines [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 471(1): 57-62.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.12.014>
- [18] Mashaghi A, Marmalidou A, Tehrani M, et al. Neuropeptide substance P and the immune response [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(22): 4249-4264.
<https://doi.org/10.1007/s00018-016-2293-z>
- [19] DENDA M, TSUTSUMI M, DENDA S. Topical application of TRPM8 agonists accelerates skin permeability barrier recovery and reduces epidermal proliferation induced by barrier insult: role of cold-sensitive TRP receptors in epidermal permeability barrier homeostasis [J]. *Exp Dermatol*, 2010, 19(9): 791-795.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01154.x>
- [20] ODA S, UCHIDA K, WANG X, et al. TRPM2 contributes to antigen-stimulated Ca^{2+} influx in mucosal mast cells [J]. *Pflugers Arch*, 2013, 465(7): 1023-1030.
<https://doi.org/10.1007/s00424-013-1251-3>
- [21] YAMAMOTO S, SHIMIZU S, KIYONAKA S, et al. TRPM2-mediated Ca^{2+} influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration [J]. *Nat Med*, 2008, 14(7): 738-747.
<https://doi.org/10.1038/nm1758>
- [22] LAUNAY P, CHENG H, SRIVATSAN S, et al. TRPM4 regulates calcium oscillations after T cell activation [J]. *Science (New York, NY)*, 2004, 306(5700): 1374-1377.
<https://doi.org/10.1126/science.1098845>
- [23] VENNEKENS R, OLAUSSON J, MEISSNER M, et al. Increased IgE-dependent mast cell activation and anaphylactic responses in mice lacking the calcium-activated nonselective cation channel TRPM4 [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(3): 312-320.
<https://doi.org/10.1126/science.1098845>

[24] BARBET G, DEMION M, MOURA I C, et al. The calcium-activated non-selective cation channel TRPM4 is essential for the migration but not the maturation of dendritic cells [J]. Nat Immunol, 2008, 9(10): 1148-1156.
<https://doi.org/10.1038/ni.1648>

[25] LIU B, JORDT S E. Cooling the Itch via TRPM8 [J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(6): 1254-1256.
<https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.020>