

· 论著 ·  
· 学术探讨 ·

# 温度敏感的 TRP 通道与中药药性四气理论

唐宗湘 (南京中医药大学基础医学院, 江苏 南京 210023)

**摘要:**描述了激活不同 TRP 通道感受温度变化的范围和阈值;通过比较中药药性中的四气理论和每种 TRP 通道对温度敏感差异的特性,分析了四气理论中寒、凉、温、热与感受温度变化的 TRP 通道之间的关系,提出了中药药性研究与现代生物医学研究结合的可能性。

**关键词:**TRP 通道;温度感受器;中药药性;四气

**中图分类号:**R285.1      **文献标志码:**A      **文章编号:**1672-0482(2015)04-0301-04

**DOI:**10.14148/j.issn.1672-0482.2015.0301

## Temperature-sensitive TRP Channels and "Siqi" Theory of Chinese Medical Properties

TANG Zong-xiang (Basic Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

**ABSTRACT:** This article described the threshold of different TRP channels to temperature stimulation and the range of temperature changes. By comparing the properties of "Si qi" theory and temperature difference of each TRP channel's sensitivity, the relationship between four properties (cold, cool, warm and heat) in "Siqi" theory and the range of TRP channel responding to different temperature were analyzed, and the possibility of combining both Chinese Medicine properties and modern biomedicine was put forward.

**KEY WORDS:** Chinese medical properties; "Siqi" theory; TRP channel; temperature-sensitive receptors

传统的中药药性理论是研究中药形成机理及运用规律的理论,主要包括四气、五味、归经,配伍、禁忌和有毒无毒等。四气是指寒、热、温、凉 4 种不同的药性,是反映药物性能的重要指标之一。由于中药四气理论中涉及到与温度相关的生理特性,结合近几十年来现代生物医学的研究进展,特别是感受不同温度分子(冷感受、热感受、温感受和凉感受)的发现,给中药药性的研究带来一些启发。通过比较这些温度敏感分子的特性,试图分析中药药性中的四气理论和机体不同温度感受分子之间的联系。

### 1 中药药性理论中的四气

我国是中药资源最丰富的国家之一,也是中药使用历史最悠久、最规范和最有体系的国家。在中医发展过程中,中药理论也随其丰富与创新。《神农本草经》中药有酸咸甘苦辛五味,又有寒热温凉四气是最早对四气理论的概括。该理论以药物对人体的作用倾向作为重要依据,对药物的药性进行了分类,并将药物分为寒性药、凉性药、温性药和热性药。这

一直被中药药性研究作为重要的内容之一,帮助认识各种药物的共性和个性,在基础研究和临床实践中具有重要的指导意义。在总结众多中药药理作用的过程中,有一些中药既不属寒凉药也不属温热药,这类药药性平和、作用缓慢,因此,称之为平性药。虽然不同医家对中药药性的分类提出了不同的看法,如《唐六书》提出的“三性说”(三分法),将中药药性分为“寒、温、平”三类;李时珍在《本草纲目》提出五性分类法,将中药药性分为“寒、热、温、凉、平”五类;现代也有研究者提出“二性说”,认为中药药性只分为“寒性和热性”;但所有的分类方法都涉及到与“温度”相关的感受。

### 2 温度感受受体(TRP 通道)的组成和功能特性

在生物进化过程中,机体对温度的感受普遍存在,到爬行动物蛇红外线感受器出现后,才被认为是高等动物温度感受最早的表现形式。在人类,已经出现了感受温度变化的特殊结构:一类是主要分布在皮肤深层(约 300  $\mu\text{m}$ )、呈树枝状分布的游离神经

收稿日期:2015-04-10;修稿日期:2015-06-20

基金项目:国家自然科学基金(31271181,31471007);海外及港澳学者合作研究基金(31328012);江苏省高校“青蓝工程”优秀科技创新团队;江苏省优势学科建设工程项目(PAPD)

作者简介:唐宗湘(1964—),男,湖南怀化人,南京中医药大学教授,博士研究生导师。\*通信作者:zongxiangtang@njutcm.edu.cn

末梢,感受温觉的卢芬尼小体(Ruffini's body);另一类是主要位于皮肤的浅层呈小柱状结构,感受冷觉的克劳斯小体(Krause)。近几十年,已分别在果蝇、小鼠等生物体内发现了与温度直接相关的温度感受分子受体,这些分子能分别感受从冷到热较大范围的温度变化。

## 2.1 TRP 通道对温度刺激的反应特性

TRP(Transient receptor potential, TRP)通道又称为瞬息受体电位通道。该通道最早是由 Cozens 和 Manning(1969)在研究果蝇时发现,一种突变体出现一种不正常的视网膜电图,这种不正常视网膜电图的产生是由于光感受器细胞受光刺激后出现了一种瞬间  $Ca^{2+}$  内流变化所致<sup>[1]</sup>。10 年后, Montell 和 Rubin(1989)克隆出了果蝇这种突变体基因<sup>[2]</sup>。接着 Hardie 和 Minke(1992)证实了果蝇突变体的 TRP 基因是一种光激活的  $Ca^{2+}$  通道<sup>[3]</sup>。后来 Petersen 等人(1995)分析了 TRP 基因的特点并推测脊椎动物中也有相似 TRP 基因存在<sup>[4]</sup>,并证实了 TRP 基因的确广泛存在,而把该类基因编码的蛋白统一命名为 TRP 通道。目前已经发现 TRP 通道家族蛋白有 30 多个成员组成,是一个超级家族蛋白,包括 TRPC、TRPM、TRPN、TRPV、TRPA、TRPML 和 TRPP 亚群<sup>[5]</sup>。

在这些 TRP 家族蛋白中,能感受温度变化的是 TRPA1、TRPM8、TRPM3-TRPM4、TRPV1-TRPV4。这些 TRPs 通道能分别感受到不同范围的温度变化,TRPA1 通道由 Story 等(2003)发现,在小鼠的背根神经节中表达(Dorsal root ganglial, DRG),这种通道在温度低于 17 °C 时被激活<sup>[6]</sup>。TRPM8 是 Mckemy 等(2002)在三叉神经中克隆出来的一种感受凉刺激的另一种离子通道,在低于 25 °C 的温度刺激时,该通道被激活,其激活温度范围在 25~28 °C 之间<sup>[7]</sup>。TRPV1 是 Caterina 等(1997)在小鼠中通过表达克隆的方法分离出的一种对热的温度刺激敏感的通道,当刺激的温度高于 43 °C 时,该通道开放使胞内  $Ca^{2+}$  浓度增加,产生热痛的感觉<sup>[8]</sup>;随后又发现了另一种更高温度刺激产生反应的 TRPV2,其刺激阈值为 52 °C,大于该温度刺激才能引起 TRPV2 通道开放<sup>[9]</sup>。在 TRP 通道的功能研究中又相继发现了 TRPV3 和 TRPV4 能感受相对温和的温度变化,其中 TRPV3 感受温度的变化范围是 34~38 °C,TRPV4 感受温度变化的范围在 27~35 °C 之间<sup>[10]</sup>。另外,TRPM4 和 TRPM5 也被

发现是温度敏感的热激活离子通道,感受温度变化的范围在 15~35 °C 之间<sup>[11]</sup>。7 种温度感受的 TRP 通道,对温度感受的范围(见图 1)。

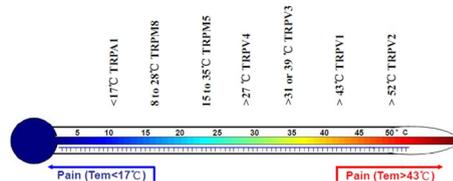


图 1 温度敏感 TRP 通道感受不同温度刺激和温度变化的范围

## 2.2 TRP 通道对化学刺激的反应特性

温度敏感的 TRP 通道,不仅能被温度刺激激活,而且也可以被特异的化合物激活。Jordt 等(2004)发现 TRPA1 可以被芥末油和四氢大麻酚(9-tetrahydrocannabinol, THC)激活引起伤害性痛觉,另外,也发现在果蝇中的 TRPA1 可以感受机械刺激和温度大于 38 °C 的刺激<sup>[12-13]</sup>。TRPM8 通道能够被薄荷醇激活,也能被一种人工合成的 icilin 激活,且它们的激活机制不一样<sup>[13]</sup>。TRPV1 通道能够被辣椒素和酸( $H^+$  离子)激活<sup>[8]</sup>。TRPV2 通道能被 IGF-1、2-APB 激活,TRPV3 通道能够被 2-APB 和 Camphor 激活,TRPV4 通道能被 hypotonia、anandamide、arachidonic acid、epoxyeicosatrienoic acid、4- $\alpha$ PDD 激活<sup>[14]</sup>。这些化合物对温度敏感 TRP 通道的反应见表 1。

## 3 温度敏感通道受体和配体的作用特点

温度觉和痛觉密切相关,它们都是由 C 类纤维参与,在伤害性温度、机械和化学刺激的情况下,均会诱导 C-类纤维的发放。被热诱导的痛是一种烧灼的感觉<sup>[15-16]</sup>。然而,冷诱导的痛常常会出现各种感觉,包括:烧灼、酸痛和刺痛<sup>[17-18]</sup>。正常温度在病理状态下也可能变成伤害性刺激<sup>[19]</sup>。许多临床疼痛的形式实际上跟温度敏感的紊乱有关,在哺乳类,温度感觉包括与皮肤和内脏器官相连的外周神经,和外周神经中枢端投射的脊髓背角浅层、下丘脑和躯体感觉皮层,这些中枢结构能感受发生在外周表面的温、热、凉和冷的刺激;并且已经知道这些感受温度变化的神经纤维和胞体分别是小细胞和无髓鞘的 C 类纤维与薄髓鞘的  $A\delta$  类纤维<sup>[20-21]</sup>。在 TRP 家族成员中,TRPV1(>43 °C),TRPV2(>52 °C),TRPV3(>30~39 °C),TRPV4(>25~35 °C)已经被证实参与热和暖的感觉,而 TRPM8(<20~28 °C)和 TRPA1(<17 °C)参与凉和冷的检测<sup>[22]</sup>。一

些不同 TRP 亚类的通道可以被特定范围的温度激活,感受的温度变化范围有温、凉、热和冷。这些感受温度变化的 TRP 分子广泛分布在外周感觉神经元和相连接的皮肤,这些感觉神经元能够被特定温

度阈值所激活,并使器官组织产生伤害性热( $>43^{\circ}\text{C}$ )、伤害性冷( $<15^{\circ}\text{C}$ )、凉爽宜人( $15\sim 25^{\circ}\text{C}$ )和温暖( $30\sim 40^{\circ}\text{C}$ )<sup>[23]</sup>等不同的温度感觉。

表 1 温度敏感 TRP 通道的表达部位及对不同化学刺激的反应情况

通道名称	表达部位	其他有效刺激
TRPV1	感觉神经元/上皮细胞	辣椒素/质子/油脂/大蒜素
TRPV2	感觉神经元/脑/脊髓/肺/肝/ 脾脏/结肠/心脏	机械刺激/2-aminoethoxydiphenylborate
TRPV3	感觉神经元/脑/脊髓/皮肤/ 胃/结肠	樟脑/2-aminoethoxydiphenylborate
TRPV4	感觉神经元/下丘脑/皮肤/肾 /肺/内耳	低渗/2-aminoethoxydiphenylborate
TRPV5	味觉细胞/胰腺	$\text{Ca}^{2+}$ /PLC
TRPM8	感觉神经元	薄荷/icilin
TRPA1	感觉神经元/内耳	芥末油/肉桂醛/大蒜素/机械刺激

在人和哺乳类,TRPA1 特异性表达在三叉神经节、背根神经节中一类特殊的感受神经元上,这类神经元为肽能神经元<sup>[24-25]</sup>,一些刺激性的调料化合物均能激活 TRPA1 通道,如:山葵、芥末、大蒜,洋葱、肉桂等<sup>[26]</sup>。在中药药性分类中,大蒜、芥末都被列入到热性药,但它能激活冷敏感的离子通道,从药性和机体产生反应感觉的角度看好像是相互矛盾的,但是由于这些物质都具有强的刺激性,当作用于机体时,在直接激活冷通道的同时,可能也会间接激活热相关通道,结果导致机体产生了复杂的生理反应。另外,对中药药性分类和机体生理机能的认识存在一定的差距,因为在进行中药药性分类的早期,我们还没有认识到机体存在这么多不同的温度感受器,因此,在一些中药药性分类与机体对温度感受之间存在一些模糊的界限。值得注意的是,中医药性确定的四气似乎并不包含产生疼痛感觉的冷痛和热痛,可能只描述在凉爽和温暖感觉范围内的机体感受变化,因此,我们考虑可能中医四气中的寒、凉、温、热是否只与温度感受的 TRPM8、TRPV3、TRPV4、TRPM3 和 TRPM4 有关。事实上机体感受温度的变化除了以上描述的 TRP 通道外,还存在其它温度感受分子;如:电压敏感的  $\text{Na}(\nu)1.8$  通道在伤害性的冷感觉信号中起重要作用<sup>[27]</sup>,钾通道 TREK-1 和 TRAAK 也参与了冷和暖的温度调节<sup>[28]</sup>,当然还包括没有发现的温度感受分子的存在。这些研究结果告诉我们,感受温度变化是一个复杂的过程,多种分子参与感受和调节不同温度的变化,使机体更加适合复杂的生存环境。

TRPV3 的激动剂是 2-APB、camphor(樟脑)、carvacrol(百里香粉)、eugenol(丁香油)<sup>[29]</sup>,然而,这些激动剂中的 2-APB、camphor(樟脑)不仅激活 TRPV3,而且激活其它的 TRP 通道,如:樟脑能够激活 TRPV1 产生快速失敏(desensitization)和抗药效作用<sup>[30]</sup>,樟脑也可以激活 TRPM8 使它对冷刺激和 icilin 的反应更加敏感,但抑制对薄荷的反应<sup>[7]</sup>;樟脑还能抑制 TRPA1 的功能,这可能与它的镇痛特性有关<sup>[30]</sup>。因此,中药的疗效应该是通过多重反应而发生作用。

#### 4 温度敏感通道(TRP)的特性对中药药性研究的启发

机体能够感受到从冷到热的一个较大范围的温度变化,这一温度范围在  $15\sim 43^{\circ}\text{C}$  之间,如果温度超过这一范围感受的是一种痛的感觉。在 7 种温度感受的 TRP 通道中,TRPV1 和 TRPV2 通道分别对高于  $43^{\circ}\text{C}$  和  $52^{\circ}\text{C}$  温度刺激产生热痛的感觉;TRPA1 通道对低于  $17^{\circ}\text{C}$  温度刺激产生冷痛的感觉,而其余 4 种通道 TRPM8、TRPM5、TRPV3 和 TRPV4 感受温度的范围在  $8^{\circ}\text{C}$  到  $39^{\circ}\text{C}$  之间,这些温度感受的变化可能是中医描述机体所能感受的温度变化区间。从中医对机体寒、凉、温、热的描述来看,似乎这 4 种温度敏感的 TRP 通道能够充当寒、凉、温、热不同温度感受的感受器,“寒”和“凉”的感觉可能由 TRPM8 和 TRPM5 通道参与,“温”和“热”的感觉可能由 TRPV3 和 TRPV4 通道参与。

中药的药性分类是为了更好地使用中药,在了解中药本身的药性之后,根据病证,遵循中药使用的

基本原则,即“疗寒以热药、疗热以寒药”“治寒以热,治热以寒”。根据这些原则有可能从现代生物医学研究的成果中找到一些解释中药治病的作用机理。

## 5 结语

机体能感受寒和热的变化,是因为机体存在有系列“寒”和“热”感受的分子基础,这些寒热相关分子受体的发现,能够帮助我们从另一个侧面认识中药药性的分类,不管是中药药性的四气理论(寒、热、温、凉),还是二气理论(寒凉和温热),研究的结果认为,温热性药主要是兴奋机体的功能活动,寒热性药主要是抑制机体的功能活动,两类药物的搭配使用,使机体维持阴阳平衡。但是在确定这些药物的药性时仍然缺少精细的判断标准,哪类药是热性药?哪类药是寒性药?感受不同温度刺激的 TRP 通道能否作为一个衡量药性的尺子,来确定哪类中药属于什么药性,这将会促进中药药性的机理研究,使中药药性分类更精细化。

另外,中药药性的研究虽然经历了很长时间,也建立了系统的理论,但由于受古代科学技术的限制和对生命现象认识的不足,没有精细地确定四气中的寒、热、温、凉描述所对应的具体温度变化范围。这使我们在讨论中药药性与温度相关 TRP 通道的关系时存在一些困难,同时也留下了一些可探索的空间。

## 参考文献:

[1] Cosens DJ MA. Abnormal electroretinogram from a drosophila mutant[J]. *Nature*, 1969, 224(5216):285-287.

[2] Montell C, Rubin GM. Molecular characterization of the *Drosophila* trp locus; a putative integral membrane protein required for phototransduction[J]. *Neuron*, 1989, 2(4):1313-1323.

[3] Hardie RC, Minke B. The trp gene is essential for a light-activated  $Ca^{2+}$  channel in *Drosophila* photoreceptors[J]. *Neuron*, 1992, 8(4):643-651.

[4] Petersen CC, Berridge MJ, Borgese MF, et al. Putative capacitative calcium entry channels; expression of *Drosophila* trp and evidence for the existence of vertebrate homologues[J]. *Biochem J*, 1995, 311:41-44.

[5] Montell C. Physiology, phylogeny, and functions of the TRP superfamily of cation channels[J]. *Sci STKE*, 2001, 2001(90):re1.

[6] Story GM, Peier AM, Reeve AJ, et al. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures[J]. *Cell*, 2003, 112(6):819-829.

[7] McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation[J]. *Nature*, 2002, 416(6876):52-58.

[8] Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway[J]. *Nature*, 1997, 389(6653):816-824.

[9] Kashiba H, Uchida Y, Takeda D, et al. TRPV2-immunoreactive intrinsic neurons in the rat intestine[J]. *Neurosci Lett*,

2004, 366(2):193-196.

[10] Chung MK, Lee H, Mizuno A, et al. TRPV3 and TRPV4 mediate warmth-evoked currents in primary mouse keratinocytes[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(20):21569-21575.

[11] Talavera K, Yasumatsu K, Voets T, et al. Heat activation of TRPM5 underlies thermal sensitivity of sweet taste[J]. *Nature*, 2005, 438(7070):1022-1025.

[12] Jordt SE, Bautista DM, Chuang HH, et al. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1[J]. *Nature*, 2004, 427(6971):260-265.

[13] Andersson DA, Chase HW, Bevan S. TRPM8 activation by menthol, icilin, and cold is differentially modulated by intracellular pH[J]. *J Neurosci: Off J Soc Neurosci*, 2004, 24(23):5364-5369.

[14] Watanabe H, Vriens J, Prenen J, et al. Anandamide and arachidonic acid use epoxyeicosatrienoic acids to activate TRPV4 channels[J]. *Nature*, 2003, 424(6947):434-438.

[15] LaMotte RH, Campbell JN. Comparison of responses of warm and nociceptive C-fiber afferents in monkey with human judgments of thermal pain[J]. *J Neurophysiol*, 1978, 41(2):509-528.

[16] Torebjork HE, Hallin RG. Perceptual changes accompanying controlled preferential blocking of A and C fibre responses in intact human skin nerves[J]. *Exp Brain Res*, 1973, 16(3):321-332.

[17] Chery-Croze S. Painful sensation induced by a thermal cutaneous stimulus[J]. *Pain*, 1983, 17(2):109-137.

[18] Kreh A, Anton F, Gilly H, et al. Vascular reactions correlated with pain due to cold[J]. *Exp Neurol*, 1984, 85(3):533-546.

[19] Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception[J]. *Nature*, 2001, 413(6852):203-210.

[20] Hensel H. Thermoreceptors[J]. *Annu Rev Physiol*, 1974, 36:233-249.

[21] Spray DC. Cutaneous temperature receptors[J]. *Annu Rev Physiol*, 1986, 48:625-638.

[22] Belmonte C, Viana F. Molecular and cellular limits to somatosensory specificity[J]. *Mol Pain*, 2008, 4:14.

[23] McKemy DD. The molecular and cellular basis of cold sensation[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2013, 4(2):238-247.

[24] Julius D. TRP channels and pain[J]. *Annu Rev Cell Dev Bi*, 2013, 29:355-384.

[25] Tsunozaki M, Lennertz RC, Vilceanu D, et al. A 'toothache tree' alkylamide inhibits Adelta mechanonociceptors to alleviate mechanical pain[J]. *J Physiol*, 2013, 591(Pt 13):3325-3340.

[26] Bandell M, Story GM, Hwang SW, et al. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin[J]. *Neuron*, 2004, 41(6):849-857.

[27] Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO, et al. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain[J]. *Science*, 2008, 321(5889):702-705.

[28] Noel J, Zimmermann K, Busserolles J, et al. The mechano-activated  $K^{+}$  channels TRAAK and TREK-1 control both warm and cold perception[J]. *EMBO J*, 2009, 28(9):1308-1318.

[29] Xu H, Delling M, Jun JC, et al. Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9(5):628-635.

[30] Xu H, Blair NT, Clapham DE. Camphor activates and strongly desensitizes the transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel in a vanilloid-independent mechanism[J]. *J Neurosci: Off J Soc Neurosci*, 2005, 25(39):8924-8937.