

TRPV1、TRPA1 及 TRPM8 在疼痛中的作用机制及研究进展

莫洁红¹, 赵雷²

1. 暨南大学第二临床医学院, 深圳市人民医院麻醉科, 广东 深圳 518020

2. 暨南大学第二临床医学院, 深圳市人民医院日间医疗中心, 广东 深圳 518020

DOI:10.61369/MRP.2026060025

摘要 : 瞬时受体电位 (TRP) 通道是参与健康及疼痛、炎症、代谢紊乱等疾病过程的多功能信号分子。其中, TRPA1 和 TRPM8 感知冷觉温度, 而 TRPV1 感知热觉温度, 三者均对温度伤害感受及神经病理性疼痛至关重要。阿片类镇痛药疗效有限, 且会导致严重的依赖性和成瘾性。因此, 研究 TRP 通道可为开发新型非成瘾性镇痛靶点提供新思路。本综述总结了与疼痛相关的关键 TRP 通道 (TRPV1、TRPA1、TRPM8) 的研究现状、致痛机制及抑制剂研究进展, 阐述了其生物学特性及在不同疼痛类型中的作用, 并对其作为非成瘾性镇痛靶点的临床转化前景进行了展望。

关键词 : TRP 离子通道; 疼痛; 镇痛分子靶点

The Mechanism of Action and Research Progress of TRPV1, TRPA1 and TRPM8 in Pain

Mo Jiehong¹, Zhao Lei^{2*}

1. The Second Clinical Medical College of Jinan University, Department of Anesthesiology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518020

2. Second Clinical Medical College of Jinan University, Daytime Medical Center of Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518020

Abstract : Transient receptor potential (TRP) channels are multifunctional signaling molecules involved in health and diseases like pain, inflammation and metabolic disorders. Among them, TRPA1 and TRPM8 sense cold temperature, while TRPV1 senses thermal temperature, all essential for temperature nociception and neuropathic pain. Opioid analgesics have limited efficacy, causing excessive dependence and addiction. Thus, studying TRP channels provides a new non-addictive analgesic target. This review summarizes the research status, pain-producing mechanisms and inhibitors of key pain-related TRP channels (TRPV1, TRPA1, TRPM8), elaborates their biological characteristics and roles in different pains, and prospects their clinical transformation as non-addictive analgesic targets.

Keywords : TRP ion channels; pain; analgesic molecular targets

瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 通道是一类多功能的信号分子, 目前大量的临床前和临床研究支持 TRP 通道参与特别是疼痛、炎症、癌症、心血管疾病和代谢紊乱^[1] which can be divided into seven subfamilies based on amino acid sequence homology: TRPA (Ankyrin。其中 TRPA1、TRPM8 感知冷温度, TRPV1 感知热温度, 均对温度伤害感受和神经病理性疼痛至关重要。阿片类镇痛药疗效有限, 易致依赖和成瘾^[2]。本综述总结疼痛相关关键 TRP 通道 (TRPV1、TRPA1、TRPM8) 的研究现状、致痛机制及抑制剂, 为临床镇痛提供理论依据, 推动其非成瘾性镇痛靶点的临床应用。

一、引言

(一) 疼痛的基本概念

2020 年, 国际疼痛学会 (International Association for the Study of Pain) 对疼痛定义进行了修订: 一种不愉快的感觉和情绪体验, 与

实际或潜在的组织损伤有关, 或与之相似的经历。当有害刺激导致组织损伤时, 疼痛感知通过专门的伤害感受器传递, 主要由 A δ 纤维和 C 纤维传导, 其中 A δ 纤维是快速传导的感觉纤维, 通常传递急性、锐利的疼痛信号 (即快速痛), C 纤维是传导慢性、钝痛 (即持续痛) 的感觉纤维, 通常与持续的、钝痛或烧灼痛相关^[3]。

作者简介: 莫洁红 (1999.11-), 女, 汉族, 广东云浮人, 本科, 医师, 研究方向: 临床麻醉学。

（二）与疼痛相关的 TRP 家族通道的发现与分类

我们对 TRP 通道结构和功能的大部分认识是基于过去 25 年收集的信息。继果蝇 TRP 通道被发现后，20 世纪 90 年代初对同系物的寻找揭示了哺乳动物 TRP 通道的存在。此时，大家并不知道 TRP 通道在感觉中的重要作用。1997 年 David Julius 等人发现了辣椒素（辣椒素）受体 TRPV1 的分子克隆，并且发现 TRPV1 是一个非选择性的阳离子通道，对钙离子极强通透，其结构上与 TRP 家族的其他离子通道相似。它不仅能够响应辣椒素的刺激，还能对温度变化产生反应，不仅如此，在长时间或反复刺激的情况下，TRPV1 的响应逐渐减弱，这与细胞外钙离子的浓度相关^[4]。随着时间的推移，参与痒觉和痛觉通路的其他几种 TRP 通道陆续被人们发现。2021 年，戴维·朱利叶斯（David Julius）团队获得诺贝尔医学和生理学奖：他们团队克隆并表征了一个冷感受器——冷-薄荷敏感受体 1（CMR1），该受体和 TRPM8 具有高度的序列同源性。研究表明，CMR1 与 TRPM8 在分子水平上非常相似，CMR1 被认为是大鼠中的冷感受器，而 TRPM8 是其在人类中的同源物。^[6]这一重大发现使得我们对感知寒冷的分子机制有了进一步的了解。2021 年 Ardem Patapoutian 获得诺贝尔奖，他和他的团队发现了机械激活的 Piezo 通道在触摸感受器方面发挥重要作用。同时，Patapoutian 和他的团队通过克隆 TRPM8^[8]和 TRPA1^[7]，并将共价结合确立为 TRPA1 蛋白独特的激活机制^[9]，对 TRPA1 和 TRPM8 的研究也做出了根本性的贡献。

二、TRP 通道的生物学特性

（一）结构与功能域

哺乳动物共表达 28 种不同的 TRP 通道蛋白，其中 6 种代表 TRP 亚家族。包括 TRPA（锚蛋白）、TRPC（经典）、TRPM（melastatin）、TRPML（黏脂素）、TRPP（多囊蛋白）、TRPV（香草素）受体^[9]。每个 TRP 通道蛋白由 6 个跨膜螺旋结构域（TM1-TM6）、胞质中的 N-和 C-末端区域、以及第五个和第六个结构域之间的环组成，形成重要的通道孔。其中，这个由第五个和第六个跨膜结构域而行成的孔隙产生了非选择性钙离子通道^[10]。

（二）调控机制

TRP 通道在炎症等病理条件下的变化主要通过转录调控和翻译后修饰（如磷酸化、糖基化）、膜转运等机制来实现。比如，在转录调控层面，外周炎症以转录非依赖的方式增加伤害性感受器外周终端的 TRPV1 水平，来产生对热的超敏反应^[11]，同时也可以诱导背根神经节的神经元中 TRPA1 的转录上调，来产生对冷的超敏反应^[12]；在翻译后修饰层面，可以通过糖基化、磷酸化、去乙酰化和乙酰化、二硫键形成、RNA 剪接及小 RNA^[13]的调控来调节 TRP 通道的功能；不仅如此，在炎症反应中，TRP 通道的数量和活性主要由其从细胞质向膜的转运决定。炎症介质通过激活第二信使通路，促进 TRP 通道从细胞质快速转运至质膜^[14]，这

个过程通常与 G 蛋白偶联受体通路相互影响。

三、主要疼痛相关 TRP 通道亚型

（一）TRPV1 通道

高温通过热觉受体作用于神经纤维，激活疼痛信号或引起热相关的疼痛感知。目前，TRPV1 也叫辣椒素受体，在 1996 年的研究中，Hwang 等人发现在大鼠背根神经节（dorsal root ganglion, DRG）神经元中，辣椒素可以通过激活具有高钙通透性的非选择性阳离子通道，该通道即为 TRPV1，也是第一个明确被温度变化激活的离子通道^[15]。TRPV1 通道作为一种对温度、酸性和辣椒素（如辣椒中的成分）敏感的离子通道^[16]。当温度超过 43℃ 时，TRPV1 通道被激活，导致钙离子（Ca²⁺）和钠离子（Na⁺）的内流，进而引发神经元的去极化^[17]。

（二）2TRPV1 通道的发现及分子调控机制

2001 年，Jahnel 及其同事在大鼠身上发现 Asn604 的糖基化确实会导致 TRPV1 通道的失活^[18]，这表明 Asn604 是 TRPV1 糖基化的位点；2005 年，Wirkner 以及其团队在体外构建了一个 Asn604 缺失的 TRPV1 通道，实验证明，糖基化的缺失导致受体的稳定性和膜表达减少，并改变了其对热和辣椒素的敏感性^[19]。这一发现为我们理解 TRPV1 受体的糖基化调控机制提供了新的视角，并可能对研究 TRPV1 在疼痛和炎症等疾病中的作用具有重要意义；

TRPV1 受体的细胞质末端（位于细胞内部的部分）和细胞内环（跨膜区域之间的部分）在受体的调节中起着关键作用。这些区域是别构调节和转录后修饰（如磷酸化）发生的主要部位，能显著影响 TRPV1 的功能。

在炎症疼痛中，TRPV1 是一种在感知热和炎症疼痛中关键的感觉神经元受体。根据 Caterina^[20] 及其团队和 Davis^[21] 及其团队的研究，TRPV1 缺失的小鼠显示出对炎症诱导的热痛觉过敏的缺陷。此外，组织损伤会导致背根神经节（DRG）中的 TRPV1 表达增加（Amaya 等人，2003 年；Luo 等人，2004 年）。Mishra 等人（2011 年）开发的条件性小鼠模型也显示，选择性消融 TRPV1 表达的神经元导致对急性伤害性热和热痛敏感性的丧失，表明 TRPV1 主要与炎症疼痛相关。

同时，神经元会释放相关神经递质，如 P 物质和 5-HT（5-羟色胺），这些递质通过中枢敏感化和炎症反应促进疼痛信号的传递^[22]。这表明 TRPV1 的激活不仅在外周产生疼痛信号，还能增强中枢神经系统的敏感性，从而增强疼痛感知。

（三）TRPM8

TRPM8 最初被认为是冷感觉传入的受体，由某些已知能产生这种感觉的天然分子激活，如薄荷醇、icilin 和桉树脑。TRPM8 的激活具有多模式特性，可同时被冷刺激、化学配体及物理刺激激活，其激活阈值区间明确，生理性温和冷刺激（10℃-28℃）即可有效激活该通道，是机体区分无害冷与伤害性冷刺激的关键分子。^[23]

1. TRPM8 的结构和分子调控机制

TRPM8 主要特异性表达于背根神经节（DRG）、三叉神经节

的小型感觉神经元中,这类神经元多为 A δ 纤维与 C 纤维,与痛觉传导通路高度重合。^[24] 生理状态下,TRPM8 主要介导温和冷感的传递,维持机体体温感知与温度调节稳态,并不会直接引发疼痛;但在病理条件下,TRPM8 的异常激活与表达上调,是神经病理性疼痛、炎症痛、偏头痛等疾病中冷诱发痛的核心机制^[25]。在炎性疼痛中,TRPM8 的作用呈现双向性:低剂量薄荷醇激活 TRPM8 可抑制外周炎症因子释放,缓解机械痛觉过敏与热痛觉过敏,发挥镇痛效应;而长期慢性炎症导致的 TRPM8 过度活化,则会加重冷痛觉过敏,形成疼痛恶性循环。^[26,27] 在糖尿病周围神经病变、坐骨神经损伤等神经病理性疼痛模型中,TRPM8 表达显著升高,冷刺激可通过过度激活 TRPM8,引发 Ca²⁺ 持续内流,导致神经元异常兴奋与中枢敏化,使患者出现轻微冷接触即产生剧烈刺痛、灼痛的异常疼痛症状。^[24,28]

(四) TRPA1

1999 年,瞬时受体电位通道蛋白 A1 即 TRPA1,最初是 Jaquemar D 等人在肺成纤维细胞中发现,并命名为 "锚蛋白 -like protein with transmembrane domains protein 1" (ANKTM1)^[29],后来 Story GM 等人证明其与 TRP 其他通道有同源性,就此确认为 TRP 成员^[30]。TRPA1 是一个关键的感应通道,能够对有害刺激产生反应,包括化学物质(乳酸、甲醛、丙烯醇)、温度变化等^[31]。在神经系统中,TRPA1 主要在感官神经元(尤其是 C 纤维和 A δ 纤维)中表达,这些神经元是痛觉传导的核心。

1. TRPA1 的结构及分子调控机制

与其他 TRP 家族通道类似,TRPA1 也具有羧基端及氨基端。TRPA1 的羧基末端含有一个带正电离子的区域,与无机多聚磷酸盐、磷脂酰肌醇 (PI) 等结合,促使 TRPA1 的激活^[32];而 TRPA1 的氨基末端则稍微复杂,连接多个 ankyrin 重复结构域^[33],这些结构与 TRPA1 的感知功能紧密相关。不仅如此,NH2 末端还含有大量的半胱氨酸和赖氨酸残基,这些残基对于形成二硫键至关重要^[34]。

TRPA1 通道在慢性疼痛中发挥重要作用,比如,在糖尿病神经病变中,体内大部分甲基乙二醛 (MG) 是通过糖酵解途径产生,该物质能与 TRPA1 上的半胱氨酸残基形成二硫键,从而改变 TRPA1 的构象,激活该通道^[35]。当 TRPA1 受体被激活后,会导

致钙离子 (Ca²⁺) 和钠离子 (Na⁺) 进入细胞。钙离子内流会进一步触发细胞内的信号传导通路,增强神经元的去极化,最终导致神经信号的传递,表现为疼痛感,由于患有代谢性疾病的患者体内 MG 的持续性蓄积,所以会导致患者出现慢性的病理性疼痛。

不仅如此,TRPA1 在炎性疼痛中也发挥重要作用。TRPA1 激动剂大部分是亲电试剂,比如能导致炎症发生的异硫氰酸盐、辣椒素等也是亲电试剂,这些通过共价键修饰位于细胞质结构域的特定位点半胱氨酸残基 (C621),改变了通道的构象,导致通道开启,从而产生疼痛^[36]。而参与炎症的一些因子,如前列腺素、缓激肽、组胺、胰蛋白酶等,他们大部分是 GPCRs 的激动剂,通过激动 G 蛋白偶联受体,可诱导细胞内的变化,直接或间接导致 TRPA1 的激活^[37]:当激活 AC 这条路径后,蛋白激酶 A 也可以促进 TRPA1 转运到细胞膜表面,从而增加 TRPA1 在细胞膜上的数量^[38];激活 PLC 路径这条路径后可以产生二酰甘油酯 (DAG) 和 IP₃,IP₃ 通过释放细胞内钙离子 (Ca²⁺) 来增加 TRPA1 通道的活性^[39]。

四、TRPA1、TRPV1、TRPM8 之间的相互作用

2005 年,Kobayashi K 等人在大鼠初级传入神经元中发现了 TRPA1、TRPV1 与 TrkA (NGF 受体) 高度共表达,说明这些通道可能受 NGF 调控,并参与炎症性疼痛^[40]。后来在 2014 年的时候,Fischer MJM 等人发现了 TRPV1 和 TRPA1 之间存在相互作用,证明了这两个通道之间形成了一个异源二聚体通道^[41],这意味着该二聚体通道会增加对外部刺激(如化学物质、温度变化等)的敏感性,从而导致更强烈的疼痛感知,这是痛感放大的一个重要机制。

总而言之,TRPV1、TRPA1 与 TRPM8 通道作为非成瘾性镇痛的核心靶点,其在疼痛中的作用机制研究已从单一通道的功能解析,迈入多通道交互调控的系统研究阶段。随着基础研究的不断深入与临床转化的逐步推进,靶向这类 TRP 通道的新型镇痛药物有望打破传统阿片类药物的局限,为急慢性疼痛、顽固性神经病理性疼痛患者提供全新的治疗选择,推动疼痛治疗领域向精准化、安全化、非成瘾化方向跨越式发展。

参考文献

- [1]ZHANG M, MA Y, YE X, et al. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases[J/OL]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8(1): 261. DOI:10.1038/s41392-023-01464-x.
- [2]VOLKOW N D, MCLELLAN A T. Opioid Abuse in Chronic Pain--Misconceptions and Mitigation Strategies[J/OL]. The New England Journal of Medicine, 2016, 374(13): 1253-1263. DOI:10.1056/NEJMr1507771.
- [3]WOOLF C J, MA Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors[J/OL]. Neuron, 2007, 55(3): 353-364. DOI:10.1016/j.neuron.2007.07.016.
- [4]CATERINA M J, SCHUMACHER M A, TOMINAGA M, et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway[J/OL]. Nature, 1997, 389(6653): 816-824. DOI:10.1038/39807.
- [5]MCKEMY D D, NEUHAUSSER W M, JULIUS D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation[J/OL]. Nature, 2002, 416(6876): 52-58. DOI:10.1038/nature719.
- [6]PEIER A M, MOQRICH A, HERGARDEN A C, et al. A TRP Channel that Senses Cold Stimuli and Menthol[J/OL]. Cell, 2002, 108(5): 705-715. DOI:10.1016/S0092-8674(02)00652-9.
- [7]STORY G M, PEIER A M, REEVE A J, et al. ANKTM1, a TRP-like Channel Expressed in Nociceptive Neurons, Is Activated by Cold Temperatures[J/OL]. Cell, 2003, 112(6): 819-829. DOI:10.1016/S0092-8674(03)00158-2.

- [8]MACPHERSON L J, DUBIN A E, EVANS M J, et al. Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines[J/OL]. *Nature*, 2007, 445(7127): 541–545. DOI:10.1038/nature05544.
- [9]YUE L, XU H. TRP channels in health and disease at a glance[J/OL]. *Journal of Cell Science*, 2021, 134(13): jcs258372. DOI:10.1242/jcs.258372.
- [10]HUANG Y, FLIEGERT R, GUSE A H, et al. A structural overview of the ion channels of the TRPM family[J/OL]. *Cell Calcium*, 2020, 85: 102111. DOI:10.1016/j.ceca.2019.102111.
- [11]JI R R, SAMAD T A, JIN S X, et al. p38 MAPK Activation by NGF in Primary Sensory Neurons after Inflammation Increases TRPV1 Levels and Maintains Heat Hyperalgesia[J/OL]. *Neuron*, 2002, 36(1): 57–68. DOI:10.1016/S0896-6273(02)00908-X.
- [12]OBATA K. TRPA1 induced in sensory neurons contributes to cold hyperalgesia after inflammation and nerve injury[J/OL]. *Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115(9): 2393–2401. DOI:10.1172/JCI25437.
- [13]VOOLSTRA O, HUBER A. Post–Translational Modifications of TRP Channels[J/OL]. *Cells*, 2014, 3(2): 258–287. DOI:10.3390/cells3020258.
- [14]ZHANG X, HUANG J, MCNAUGHTON P A. NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat – gated ion channels[J/OL]. *The EMBO Journal*, 2005, 24(24): 4211–4223. DOI:10.1038/sj.emboj.7600893.
- [15]Capsaicin activates a nonselective cation channel in cultured neonatal rat dorsal root ganglion neurons – PubMed汉化版 [EB/OL]. [2026–03–31]. <https://www.ipubmed.cn/Archive/Detail/8774434>.
- [16]CATERINA M J, SCHUMACHER M A, TOMINAGA M, et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway[J/OL]. *Nature*, 1997, 389(6653): 816–824. DOI:10.1038/39807.
- [17]TOMINAGA M, CATERINA M J, MALMBERG A B, et al. The Cloned Capsaicin Receptor Integrates Multiple Pain–Producing Stimuli[J/OL]. *Neuron*, 1998, 21(3): 531–543. DOI:10.1016/S0896-6273(00)80564-4.
- [18]JAHNEL R, DREGER M, GILLEN C, et al. Biochemical characterization of the vanilloid receptor 1 expressed in a dorsal root ganglia derived cell line[J/OL]. *European Journal of Biochemistry*, 2001, 268(21): 5489–5496. DOI:10.1046/j.1432-1033.2001.02500.x.
- [19]WIRKNER K, HOGNESTAD H, JAHNEL R, et al. Characterization of rat transient receptor potential vanilloid 1 receptors lacking the N-glycosylation site N604: [J/OL]. *NeuroReport*, 2005, 16(9): 997–1001. DOI:10.1097/00001756-200506210-00023.
- [20]CATERINA M J, LEFFLER A, MALMBERG A B, et al. Impaired Nociception and Pain Sensation in Mice Lacking the Capsaicin Receptor[J/OL]. *Science*, 2000, 288(5464): 306–313. DOI:10.1126/science.288.5464.306.
- [21]DAVIS J B, GRAY J, GUNTHORPE M J, et al. Vanilloid receptor–1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia[J/OL]. *Nature*, 2000, 405(6783): 183–187. DOI:10.1038/35012076.
- [22]DAI Y. TRPs and pain[J/OL]. *Seminars in Immunopathology*, 2016, 38(3): 277–291. DOI:10.1007/s00281-015-0526-0.
- [23]IZQUIERDO C, MARTÍN-MARTÍNEZ M, GÓMEZ-MONTERREY I, et al. TRPM8 Channels: Advances in Structural Studies and Pharmacological Modulation[J/OL]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(16): 8502. DOI:10.3390/ijms22168502.
- [24]XING H, CHEN M, LING J, et al. TRPM8 Mechanism of Cold Allodynia after Chronic Nerve Injury[J/OL]. *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27(50): 13680–13690. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2203-07.2007.
- [25]PERTUSA M, SOLORZA J, MADRID R. Molecular determinants of TRPM8 function: key clues for a cool modulation[J/OL]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1213337. DOI:10.3389/fphar.2023.1213337.
- [26]LIU B, FAN L, BALAKRISHNA S, et al. TRPM8 is the principal mediator of menthol-induced analgesia of acute and inflammatory pain[J/OL]. *Pain*, 2013, 154(10): 2169–2177. DOI:10.1016/j.pain.2013.06.043.
- [27]WINCHESTER W J, GORE K, GLATT S, et al. Inhibition of TRPM8 Channels Reduces Pain in the Cold Pressor Test in Humans[J/OL]. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2014, 351(2): 259–269. DOI:10.1124/jpet.114.216010.
- [28]CHUNG M K, CATERINA M J. TRP Channel Knockout Mice Lose Their Cool[J/OL]. *Neuron*, 2007, 54(3): 345–347. DOI:10.1016/j.neuron.2007.04.025.
- [29]JAQUEMAR D, SCHENKER T, TRUEB B. An Ankyrin-like Protein with Transmembrane Domains Is Specifically Lost after Oncogenic Transformation of Human Fibroblasts[J/OL]. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(11): 7325–7333. DOI:10.1074/jbc.274.11.7325.
- [30]STORY G M, PEIER A M, REEVE A J, et al. ANKTM1, a TRP-like Channel Expressed in Nociceptive Neurons, Is Activated by Cold Temperatures[J/OL]. *Cell*, 2003, 112(6): 819–829. DOI:10.1016/S0092-8674(03)00158-2.
- [31]VIANA F. TRPA1 channels: molecular sentinels of cellular stress and tissue damage[J/OL]. *The Journal of Physiology*, 2016, 594(15): 4151–4169. DOI:10.1113/JP270935.
- [32]SAMAD A, SURA L, BENEDIKT J, et al. The C-terminal basic residues contribute to the chemical- and voltage-dependent activation of TRPA1[J/OL]. *Biochemical Journal*, 2011, 433(1): 197–204. DOI:10.1042/BJ20101256.
- [33]GAUDET R. A primer on ankyrin repeat function in TRP channels and beyond[J/OL]. *Molecular BioSystems*, 2008, 4(5): 372–379. DOI:10.1039/B801481G.
- [34]SUO Y, WANG Z, ZUBCEVIC L, et al. Structural Insights into Electrophile Irritant Sensing by the Human TRPA1 Channel[J/OL]. *Neuron*, 2020, 105(5): 882–894.e5. DOI:10.1016/j.neuron.2019.11.023.
- [35]EBERHARDT M J, FILIPOVIC M R, LEFFLER A, et al. Methylglyoxal Activates Nociceptors through Transient Receptor Potential Channel A1 (TRPA1)[J/OL]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(34): 28291–28306. DOI:10.1074/jbc.M111.328674.
- [36]SUO Y, WANG Z, ZUBCEVIC L, et al. Structural Insights into Electrophile Irritant Sensing by the Human TRPA1 Channel[J/OL]. *Neuron*, 2020, 105(5): 882–894.e5. DOI:10.1016/j.neuron.2019.11.023.
- [37]BESSAC B F, JORDT S E. Breathtaking TRP Channels: TRPA1 and TRPV1 in Airway Chemosensation and Reflex Control[J/OL]. *Physiology*, 2008, 23(6): 360–370. DOI:10.1152/physiol.00026.2008.
- [38]SCHMIDT M, DUBIN A E, PETRUS M J, et al. Nociceptive Signals Induce Trafficking of TRPA1 to the Plasma Membrane[J/OL]. *Neuron*, 2009, 64(4): 498–509. DOI:10.1016/j.neuron.2009.09.030.
- [39]ZYGMUNT P M, HÖGESTÄTT E D. TRPA1[M/OL]//NILIUS B, FLOCKERZI V. Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels: 卷 222. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014: 583–630[2026–03–31]. https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-54215-2_23. DOI:10.1007/978-3-642-54215-2_23.
- [40]KOBAYASHI K, FUKUOKA T, OBATA K, et al. Distinct expression of TRPM8, TRPA1, and TRPV1 mRNAs in rat primary afferent neurons with a δ /c – fibers and colocalization with trk receptors[J/OL]. *Journal of Comparative Neurology*, 2005, 493(4): 596–606. DOI:10.1002/cne.20794.
- [41]FISCHER M J M, BALASURIYA D, JEGGLE P, et al. Direct evidence for functional TRPV1/TRPA1 heteromers[J/OL]. *Pfl ü gers Archiv – European Journal of Physiology*, 2014, 466(12): 2229–2241. DOI:10.1007/s00424-014-1497-z.