



TRPV1 通道的功能、门控机制及其调节剂在 药物研发中的应用

魏鑫森¹⁾ 杨启帆¹⁾ 田家豪¹⁾ 杨行^{1,2)} 潘里^{1)*} 丁俊杰^{1)*}

(¹⁾ 国民核生化灾害防护国家重点实验室, 北京 102205; ²⁾ 四川轻化工大学物理与电子工程学院, 自贡 643000)

摘要 TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1) 是配体门控的非选择性阳离子通道, 属于瞬时受体电位通道家族, 能够被多种物理和化学刺激激活。TRPV1 是药物研发的重要靶点之一, 其异常刺激和表达与多种疾病的发病机制有关。一直以来, TRPV1 因其调节剂优异的镇痛效果而备受关注。2021 年诺贝尔生理学奖对温度和触觉感受器研究工作的认可, 使 TRPV1 再一次成为关注的焦点。TRPV1 已有 20 多年的研究基础, 但是其门控机制和药物研发仍然是研究的难点。本文从 TRPV1 的生理功能、门控机制和药物发现的角度出发, 综述了 TRPV1 的表达分布、功能特点和结构特征, 重点阐述了 3 种门控机制及 TRPV1 调节剂在药物发现上的进展, 并对未来的 TRPV1 药物进行展望。

关键词 TRPV1 通道, 门控机制, 调节剂, 激动剂, 拮抗剂

中图分类号 Q71, R914

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0198

TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1) 是哺乳动物中第一个被发现的 TRPV 亚家族成员, 也是研究最广泛、最受关注的瞬时受体电位通道, 又称为辣椒素受体和香草酸受体 (vanilloid receptor 1, VR1)。Caterina 等^[1] 在 1997 年首次鉴定、克隆出 TRPV1, 发现其是重要的温度感受器, 并由此获得了 2021 年诺贝尔生理学或医学奖。TRPV1 是一种具有多种激活机制的非选择性阳离子通道, 可被多种物理和化学刺激激活, 如热 (温度 >43°C)、质子 (pH<5.9)^[1]、渗透压^[2]、机械力^[3]、内源性配体 (N-花生四烯酰乙醇胺^[4]、2-花生四烯基甘油^[4]、5-脂氧合酶^[5]、炎症介质^[6] 等) 以及外源性配体 (辣椒素^[1]、树脂毒素 (resiniferatoxin, RTX)、姜辣素、胡椒碱、吴茱萸碱、动物毒素等^[7-10])。TRPV1 存在于感觉神经元和一些非神经元细胞和组织中, 与多种疾病的发病机制有关, 如疼痛、炎症、心血管疾病、咳嗽、精神疾病和糖尿病等。其中, TRPV1 在疼痛方面的研究最多, 其激动剂和拮抗剂均可以产生镇痛作用。此外, TRPV1 的强效激动剂如辣椒素, 除了应用于镇痛药之外, 还在海洋防污涂料、防蚁防鼠

忌避剂、反恐防暴等领域起到重要的作用。然而, 目前上市的 TRPV1 药物只有辣椒素的外用制剂。随着对 TRPV1 通道作用机制的深入研究, TRPV1 通道可作为一种极好的药物治疗靶点, 用于开发不同类型的镇痛药, 同时也可以发展治疗心血管疾病、精神疾病和糖尿病等的新型药物。

本文主要围绕 TRPV1 作用机制及其在药物研发中的应用, 对 TRPV1 的表达分布、生理功能、结构特征、门控机制和调节剂在药物研发中的应用进行归纳总结, 并对未来 TRPV1 调节剂的研究做出展望。

1 TRPV1 的分布与生理功能

TRPV1 主要分布于周围神经系统的感觉神经元中, 如背根神经节、三叉神经节和迷走神经节中的中小直径 C 纤维和部分 A δ 纤维^[11-12]。此外, 在中枢神经系统^[13] 以及心血管系统、肝脏、皮肤表

* 通讯联系人。

丁俊杰 Tel: 13671166693, E-mail: dj224@163.com

潘里 Tel: 18610797349, E-mail: bk6180b@163.com

收稿日期: 2022-04-29, 接受日期: 2022-08-10

皮、胃肠道上皮细胞、膀胱尿路上皮细胞和平滑肌细胞等非神经元组织和细胞中也有表达^[14]。

TRPV1具有多种生理功能，涉及多种生理和病理过程。在组织炎症和神经损伤的情况下，伤害感受器上的TRPV1被各种促炎因子和促痛因子敏化，通道开放的几率增加，引发疼痛过敏^[15]。这种神经源性炎症与多种急性或慢性疼痛有关，如关节炎、肠易激综合征、胰腺炎、偏头痛和癌症疼痛^[16]。TRPV1还参与了部分瘙痒通路，与瘙痒受体共同发挥作用^[17-18]。由于C纤维在气管和支气管等呼吸系统的器官中大量存在，TRPV1也与咳嗽、

呼吸困难等呼吸道疾病有关^[19]。此外，TRPV1还与体温调节^[10]、肥胖^[20]、糖尿病^[20]、心血管疾病^[21]、胃肠道疾病^[22]、神经精神疾病^[23]等生理病理过程有密切联系。

2 TRPV1的结构与门控机制

2.1 TRPV1的结构

TRPV1是由4个相同亚基组成的同源四聚体，每个亚基包括跨膜区域、胞内N端和胞内C端^[24]。如图1、2所示，TRPV1通道的胞内N端由锚蛋白重复结构域（ankyrin repeat domain, ARD）、连接

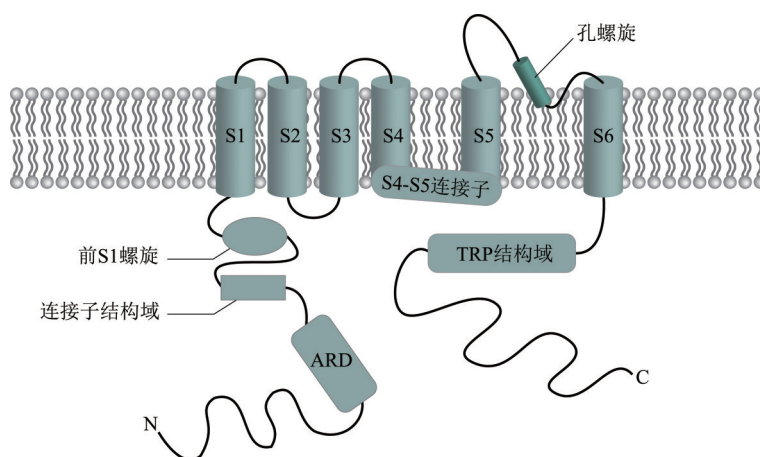


Fig. 1 The pattern of functional domain of TRPV1 channel in membrane

图1 TRPV1通道的功能域模式图

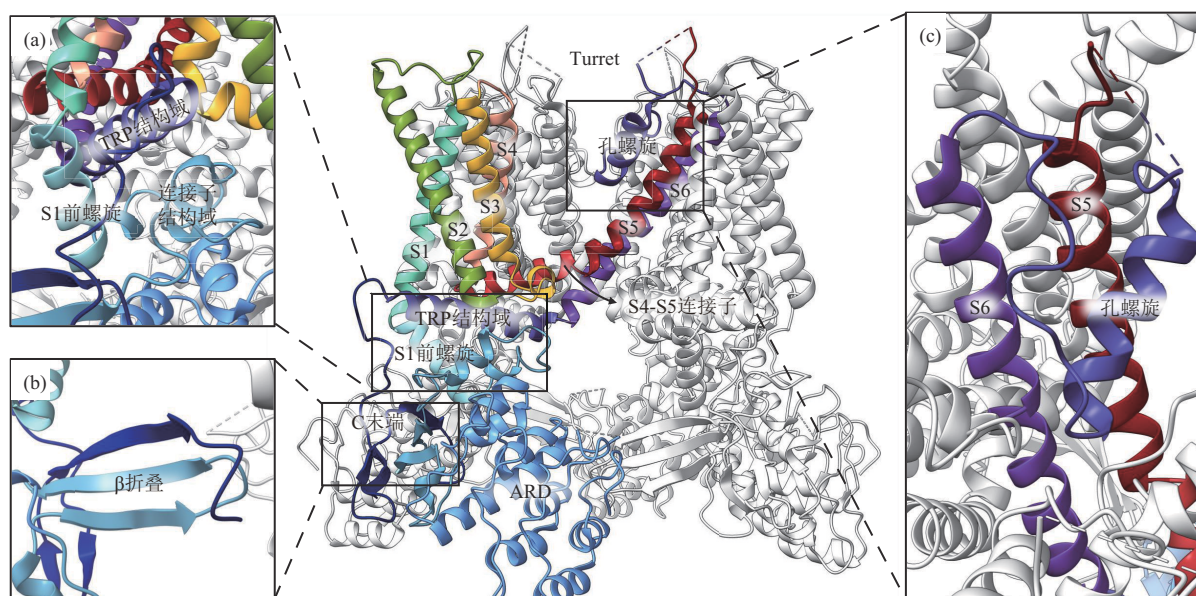


Fig. 2 The 3D structure of TRPV1 channel

图2 TRPV1的三维结构图

用非灰白颜色来表示TRPV1通道的一个单体，(a-c)为局部细节图。(a) S1前螺旋的前一段结构为连接子结构域。(b) β 折叠片区由C端和N端ARD之前的一段结构构成。(c) S5、孔螺旋和S6的结构细节，其中S5与孔螺旋之间的虚线表示未被解析出来的长环(loop)结构，即中间图的turret。

子结构域 (linker domain) 和 S1 前螺旋 (pre-S1 helix) 组成。其中 ARD 有 6 个锚蛋白 (ankyrin, ANK) 重复序列 (残基 101~364)。ATP 与 ARD 结合使通道敏化, 在辣椒素的作用下产生更大的电流^[25]。TRPV1 的胞内 N 端参与氧化应激反应^[26-27]、敏化与脱敏过程^[25, 28-31]。TRPV1 的 C 端包含 TRP 结构域和 β 折叠片区^[24]。TRP 结构域靠近孔道, 由 30 个残基组成, 在亚基四聚化和通道功能中起到关键作用^[32-34]。TRP 盒是 TRP 结构域中一段由 6 个残基组成的高度保守片段, 涉及刺激感知和通道的变构偶合^[32]。其中, TRP 盒上的 I696 和 W697 是电压门控、辣椒素激活和热激活的关键残基, 两个残基的突变显著降低了通道对刺激的敏感性^[35]。

TRPV1 的跨膜区域包括 6 个跨膜螺旋 S1~S6, 其中 S1~S4 跨膜螺旋和 S4-S5 连接子是保守结构域。TRPV1 通道的 S1~S4 称为电压传感器样结构域 (voltage sensor-like domain, VSLD)。S5、孔螺旋和 S6 螺旋形成了通道的中心孔道, S5 和孔螺旋之间的 loop 区压盖在孔道的上方, 称为 turret^[36]。香草酸结合口袋位于跨膜区域的下方, 由 S3、S4、S4-S5 连接子和相邻亚基的 S5 和 S6 构成, 是辣椒

素、RTX、胡椒碱和姜辣素等香草酸化合物的结合位点, 在不结合配体状态 (apo) 下通常与磷脂酰肌醇结合。

2.2 TRPV1的门控机制

TRPV1 是多模态受体, 可被香草酸衍生物、多肽毒素 DkTx (double-knot toxin)、质子以及热刺激激活, 使 Ca^{2+} 等阳离子通过通道进入细胞 (图 3)。通常认为 TRPV1 具有辣椒素、质子以及伤害热刺激 3 种激活模式^[37]。辣椒素结合在香草酸结合口袋, 质子作用于外孔区域, 而伤害热刺激属于物理刺激, 引起通道结构的整体变化。在 apo 状态下, 中心孔道 3 处最窄点的残基为 M644、G643 和 I679^[24], 其中 M644~G643 形成了选择性过滤器, 为孔道细胞外侧最窄的位置; S6 螺旋上的 I679 构成了通道的下门, 为孔道细胞质侧最窄的位置^[24]。为研究 TRPV1 从关闭到打开过程中结构的变化, 一般使用 DkTx 和 RTX 稳定 TRPV1 的打开构象。DkTx 结合在通道的外孔区域, 常用来稳定外孔区域的打开构象; RTX 结合在香草酸结合口袋, 常用来稳定下门的打开。随着对门控机制的深入理解, TRPV1 的不同激活模式之间存在一定的共性和联系, 这是 TRPV1 变构偶联的特点。

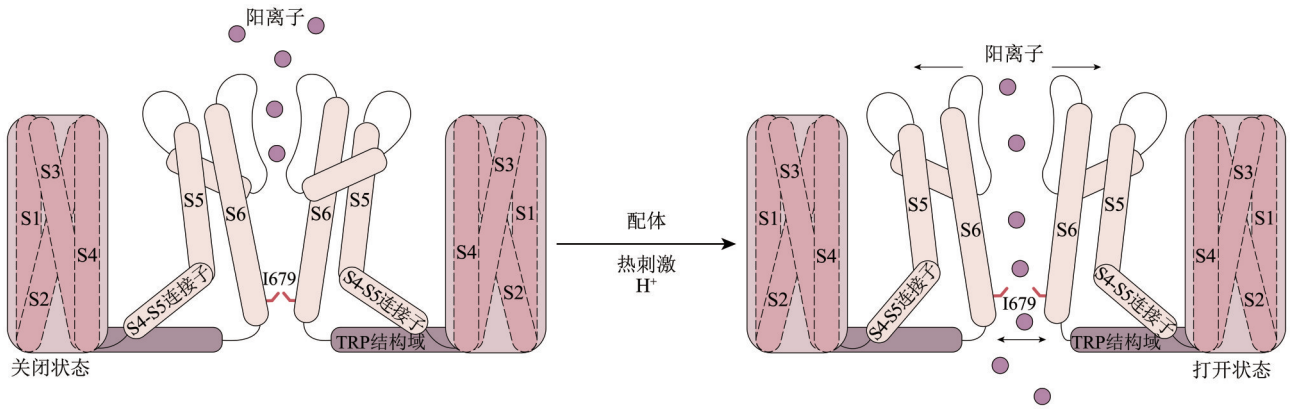


Fig. 3 The activation of TRPV1 channel from closed state to open state

图3 TRPV1通道从关闭到打开的激活过程

紫色的圆点为阳离子, TRPV1通道的下门由S6螺旋的I679决定, 当TRPV1通道被配体结合或受到热刺激和酸刺激后, S6螺旋的下半部分以及上门扩张, 通道由关闭状态转到打开状态。

2.2.1 香草酸类化合物激活的门控机制

辣椒素作为香草酸类化合物的代表, 其结合模式以及激活机制十分重要。早期的突变研究发现, 与辣椒素结合的重要残基有 S3 上的 Y511 和

S512^[38]、S4 上的 M547 和 T550^[39]。2013 年 Cao 等^[40]首次测定了结合辣椒素的 TRPV1 通道的冷冻电镜结构, 然而由于辣椒素的密度过小, 无法显示辣椒素的结合模式。Yang 等^[41]通过分子模拟与相

关实验验证, 确定了辣椒素在香草酸结合口袋中“头朝下、尾朝上”的取向, 即辣椒素的香草基头部向下指向S4-S5连接子, 脂肪链尾部向上指向S4 (图4)。模拟结果显示, 辣椒素的尾部构象十分灵活, 在香草酸结合口袋的疏水空腔中可采取多种构象, 解释了冷冻电镜结构中缺乏清晰的尾部电子密度的现象。实验结果显示, 辣椒素的结合依赖氢键和范德华力相互作用, 辣椒素的尾部主要提供了范德华相互作用, 而香草基头部的羟基和颈部酰胺基的羰基氧分别与E570和T550形成氢键。Yang等^[41]根据模拟结果描述了辣椒素门控过程: 辣椒素的尾部先与S4上半部分接触, 形成范德华力相互作用, 随后颈部与T550之间形成氢键相互作用,

然后辣椒素的头部羟基与E570之间形成氢键相互作用, 头部甲基与连接体之间形成范德华力相互作用, 稳定S4-S5连接子的向外构象, 最后S4-S5连接子的移动带动了S6的移动。另外, 他们还通过内插弹性网络建模观察到门控过程中与尾部相互作用的残基先移动, 最后是S6下门的打开和Y511的移动。然而, Kwon等^[36]的辣椒素复合物冷冻电镜结构并未显示出T550与颈部有相互作用的存在, 认为T550的作用为构象波的传递。

除了辣椒素外, 也有研究报道胡椒碱^[42]、姜刺激化合物^[43] (图4) 以及内源性大麻素^[44]的结合模式。通过对比辣椒素的结合模式发现, 香草酸类化合物呈现出相似的结合模式。但是胡椒碱与辣

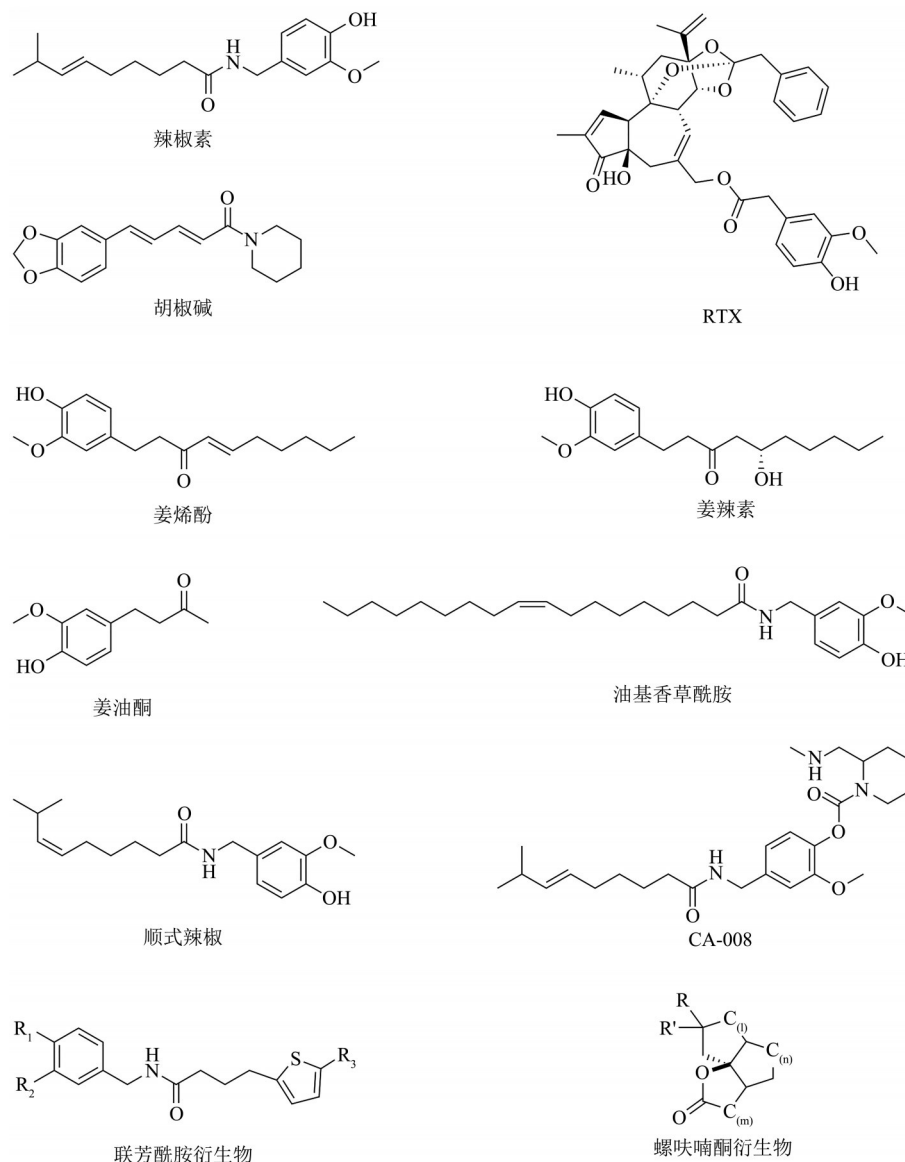


Fig. 4 Molecular structure of TRPV1 agonists

图4 TRPV1代表性激动剂的分子结构

椒素的结构差异导致其与T550和E570均未形成稳定结合的氢键。Dong等^[42]的计算和功能研究表明,胡椒碱可能跳过了S4-S5连接子,直接与S6上的T670相互作用从而控制通道的打开。姜主要有姜烯酚(6-shogaol)、姜辣素(6-gingerol)和姜油酮(zingerone)3种刺激性物质,Yin等^[43]的分子模拟研究表明这3种化合物采取与辣椒素一样的“头朝下、尾朝上”结合模式,此外姜油酮还存在一种水平的结合构象,与胡椒碱一样直接与S6上的T670形成相互作用。Yin等^[43]表明,这3种化合物的亲和力与脂肪链尾部的长度具有较强的线性关系,无脂肪链尾部的姜油酮结合力最差。然而这种线性关系仅限于一定的碳原子数目范围内,超出范围亲和力反而下降^[45]。Li等^[44]采用多种实验技术证明了内源性大麻素同样结合在香草酸结合口袋,但是内源性大麻素的脂肪链尾部比辣椒素长,所以内源性大麻素在口袋内采取不同于辣椒素的结合构象。这也证明了脂肪链尾部的长度并非越长结合力越强。此外,突变实验和结构表明,激动剂打开通道的一个前提条件是R557与E570存在相互作用,该相互作用在apo和与TRPV1拮抗剂辣椒平(capsazepine)结合的结构中消失^[37, 41, 46]。可见,R557与E570之间的相互作用可能是调节剂激活或拮抗TRPV1的原因之一。

RTX是一种十分强效的TRPV1激动剂,复合物结构表明RTX也结合在香草酸结合口袋(图5)^[40]。被RTX激活后,S6螺旋向后倾斜并旋转远离中心孔道^[40]。Zhang等^[47]的机制研究表明,RTX结合后,S6上的 π 螺旋先转变成 α 螺旋,之后进一步向后倾斜至打开构象。在S6构象改变的过程中,M682成为新的门控残基(对角线距离5.0 Å)。并且RTX必须完全取代所有4个口袋内的磷脂酰肌醇才能使所有亚基中的S5产生足够的移动,从而使S6移动打开下门。

2.2.2 DkTx和质子(酸)激活的门控机制

DkTx是一种长度为75个氨基酸的多肽,由两个独立折叠的毒素片段(knot1和knot2)与一个连接子组成^[48-49]。冷冻电镜结构显示,两个DkTx以反向平行的方式与一个TRPV1四聚体结合^[37],DkTx的knot1和knot2与磷脂形成疏水相互作用,而磷脂的亲水头部则与胞外的残基形成极性相互作用,这种结合形成了脂质-通道-毒素的三方复合物^[37](图6)。此外,DkTx进入磷脂双层导致脂质的移动,由此产生的能量损失通过毒素-通道相互

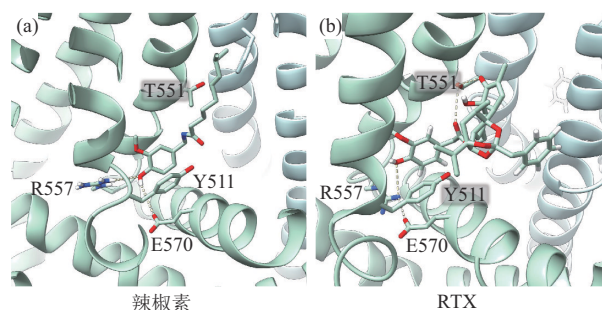


Fig. 5 The binding modes of capsaicin and RTX in TRPV1 channel

图5 辣椒素(a)和RTX(b)在TRPV1通道中的结合模式 (a) 辣椒素在TRPV1通道中的结合模式,结构显示,辣椒素与R557和E570之间存在氢键相互作用。(b) RTX与TRPV1通道的结合模式,其中RTX与R557、E570和T551都有氢键相互作用。

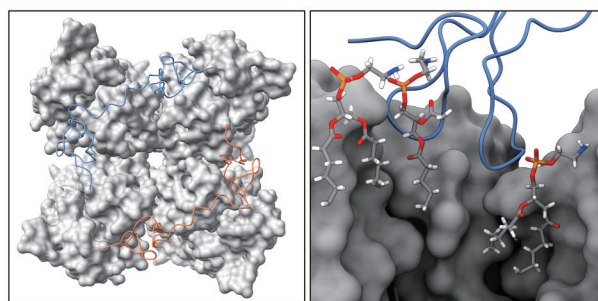


Fig. 6 DkTx-TRPV1-lipid tripartite complex 3D structure

图6 DkTx、TRPV1通道和磷脂复合物三维结构示意图 图中蓝色和橙色的两条线表示DkTx的knot1和knot2。右图中的分子是磷脂,DkTx的knot与TRPV1通道和磷脂构成了一个三方复合物。

作用以及通道和置换脂质之间形成的新相互作用来补偿^[37]。在该复合物中turret结构未表达,然而有研究表明,turret的存在可能会产生空间位阻,限制DkTx对孔道的打开^[50]。在DkTx从预结合到打开通道的过程中,VSLD逐渐向后倾斜,使S5螺旋和S6远离中央离子通路,并且只有当VSLD发生足够大的倾斜和移动时,S6才会进一步变化从而打开下门^[47]。在DkTx的激活过程中S6螺旋也发生了由 π 螺旋向 α 螺旋的转变。

与DkTx一样,质子^[47, 51-52]靶向外孔区域,改变下门的构象。质子结合的两个关键残基为胞外loop上的E600和E648^[51]。在apo状态下,E600与Y653和D654的主链氮原子之间可能存在氢键桥接^[40],与相邻亚基VSLD上的R455之间有盐桥相

相互作用^[47]；E648与K639之间存在盐桥相互作用^[47]。在酸性条件下（pH=6.0），E600质子化，远离R455，干扰了稳定apo构象的氢键^[47]，从pH6a到pH6c，E600逐渐远离N652和R455（图7）。而E648的质子化发生在E600的质子化之后，在这个过程中E648逐渐远离K639^[47]。同DkTx一样，E600的质子化会使VSLD向后倾斜，从而引起S5的移动，但是由于构象变化较小，无法引起S6的移动^[47]。此外，由于DkTx对磷脂双分子层的扭曲导致脂质尾部插入相邻亚基的S5和S6螺旋之间的疏水裂缝，稳定下门的打开，因此与pH=6

时相比，DkTx对下门的打开程度更大^[47]。

这些研究表明，外孔区域对S6螺旋及下门的影响是通过VSLD的向后倾斜运动实现的，并且选择性过滤器的主要作用不是一个控制通道开关的门，而是作为一个推动器促进下门的打开^[47, 53]。此外，尽管辣椒素和RTX等香草酸激动剂在电镜结构中只起到打开下门的作用，对选择性过滤器和VSLD无明显影响^[37, 40, 47, 54]，但是多项研究表明，下门的打开有利于选择性过滤器打开构象的形成和稳定^[47-48, 53]。

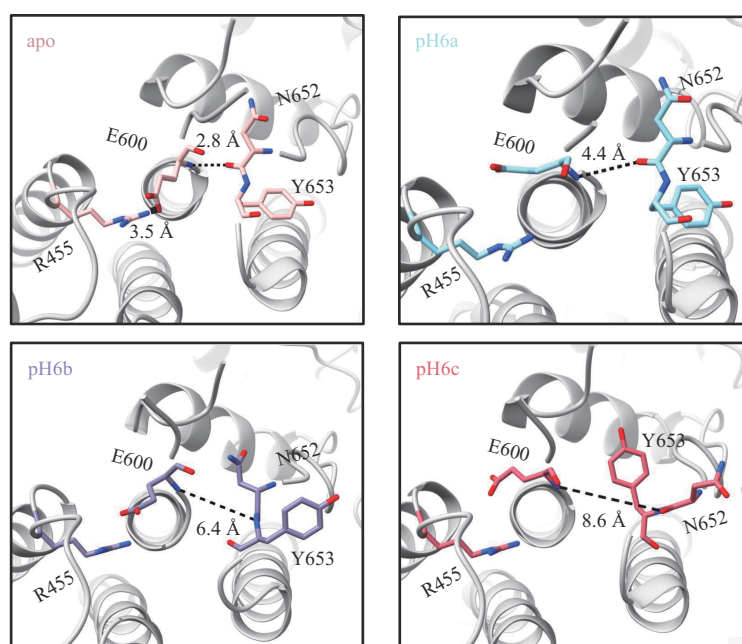


Fig. 7 The proton-induced conformational changes of external pore region^[47]

图7 质子诱导的外孔区域的构象变化^[47]

apo为H⁺未与E600结合时的构象，pH6a到pH6c为pH=6时构象变化的过程。apo状态下，E600与Y653存在氢键，而从pH6a到pH6c，E600与Y653之间的氢键消失，距离越来越大。

2.2.3 热激活的门控机制

TRPV1具有很高的温度敏感性，在激活温度下从关闭构象到打开构象的变化过程中会发生较大的焓变（约100 kcal/mol）^[55]，温度敏感性可达 $Q_{10}=40$ ，为配体或电压依赖性门控通道的5倍。Clapham等^[56]发现，TRPV1等温度敏感通道的高温敏感性来源于通道打开构象和关闭构象之间的热容差 ΔC_p 。自然热敏或冷敏离子通道的温度依赖门控可能源于不同结构发生的微小构象变化，使得极性氨基酸残基的溶剂可及表面积发生变化，从而导致总热容具有较大变化^[57]。单点突变显著降低或提高TRPV1的温度敏感性，表明某些残基位点

可能直接参与温度的感应^[36]。TRPV1在25℃和48℃两种状态下（结合有辣椒素以辅助通道打开）的电镜结构表明，通道结构在热激活的过程中有两次较大的转变^[36]。在第一次转变中，TRPV1的整体构象变化较大，多个结构域收缩，致使S6的下门轻微扩张。在第二次转变中，外孔区域发生大量重排，导致选择性过滤器向外扩张，S6形成的下门打开，S6上I668-L673形成的 π 螺旋发生构象重排。对残基的溶剂可及表面积分析表明，第二次转变的热容差远大于第一次，是总体热容差的主要贡献。TRPV1存在一个热激活的残基偶联网络，该网络包括通道的各个子结构。热激活过程中，偶联

网络中残基的构象及相互作用均发生较大变化, 促使S6下门最终打开^[36]。

在低温下, 电镜结构显示辣椒素和RTX等香草酸类配体不能使选择性过滤器和VSLD发生相应的变化, 只有随着温度的提高才能最终促进通道的开放。这个结果表明, 辣椒素的门控过程涉及到热激活的变构路径。多项研究^[36, 58]表明, 外孔区域的turret在热激活过程中非常重要。Turret除了与热敏感性有关, 还与TRPV1通道的热激活阈值有关, 但是激活阈值的定量表述有待进一步的研究发现。

总览TRPV1所有激活模式的门控过程, 发现这些激活模式虽然存在差异, 但是它们的变构过程存在共同部分, 尤其是热激活与辣椒素和质子的激活模式都存在变构偶联。这引起了对开发TRPV1拮抗剂的思考: 在香草酸结合位点上设计拮抗剂是否能够仅阻断辣椒素激活模式, 而不影响质子或热激活模式? 或者是否也可以从别的角度入手? 最近的研究^[59]发现了一个位于VSLD胞外区域的、新的结合位点以及结合在该靶点的非香草酸类激动剂, 结果表明VSLD内部的动态变化在辣椒素激活的门控过程中至关重要。这为TRPV1调节剂的设计提供了新的思路, 如果能够找到抑制VSLD区域的调节剂, 通过截断辣椒素调控的中间模块, 那么或许就能够在起到拮抗作用的同时不产生对体温调节的影响。

3 TRPV1调节剂在药物研发中的应用

根据调节剂对通道的作用类型, TRPV1调节剂可分为激动剂和拮抗剂。TRPV1激动剂产生的脱敏作用可以缓解啮齿类动物上的疼痛类行为^[60]和人类的疼痛^[61], 而TRPV1拮抗剂可以逆转啮齿类动物炎症^[62-65]和骨关节炎^[63]模型中的疼痛行为, 所以TRPV1激动剂和拮抗剂都可以用于疼痛治疗。除了用于镇痛剂外, TRPV1调节剂在其他的疾病方面也有大量的临床研究。

3.1 TRPV1调节剂在疼痛中的应用

3.1.1 TRPV1激动剂

临床前研究已经证明辣椒素和RTX这种强效激动剂在多种动物模型上具有镇痛效果^[61]。但是在高剂量下出现了对血压、呼吸和其他反射途径的不良反应, 致使无法区分出有效性和毒性^[60-61, 66], 而且在用药开始阶段会造成灼热感和疼痛感, 引起疼痛病患的不适。而以油基香草酰胺 (olvanil,

NE 19950) 为代表的非刺激性激动剂^[67-70], 尽管在临床前试验中有较好的效果^[71-73], 但是这种非刺激性激动剂的药代动力学和药物代谢性质较差, 口服生物利用度有限。因此, 目前TRPV1激动剂主要作为局部镇痛剂来使用。

TRPV1激动剂的相关药物主要为辣椒素的各種制剂。低剂量的辣椒素乳膏、辣椒素贴片(8%)以及液体辣椒素已获欧盟和美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市^[74-80]。此外还有一些临床试验正在测试辣椒素凝胶及贴片在神经病理性疼痛、急性背痛和颈痛^[81]、抗癌症治疗、糖尿病神经病变等疾病中的效果^[66]。

为避免辣椒素的副作用, 一些低辛辣的辣椒素异构体被研制出来, 如顺式辣椒素(又名Zucapsaicin、Civanex或Civamide等)^[82-84]和反式辣椒素CNTX-4975^[85]。顺式辣椒素被加拿大卫生部批准为治疗骨关节炎的外用乳膏(0.075%)。CNTX-4975是注射给药, 疼痛缓解的效果明显, 且随着剂量的加大效果逐步提升, 不良反应较轻。此外, CA-008是一种水溶性的前药, 在体内能迅速转化成辣椒素^[86], 也是为减轻辣椒素的副作用而设计出来, 然而还是出现了诸如灼热感、头痛、呕吐感等多种轻度至中度的不良反应^[87]。

RTX是最强效的TRPV1激动剂, 可引起伤害感觉神经元的快速收缩和去功能化^[88-90]。而在TRPV1缺失的情况下, 没有观察到RTX诱导的去功能化^[91]。此外, 不表达TRPV1的细胞不受RTX的影响^[92]。几种癌症和炎性疼痛的动物模型显示, RTX的鞘内或节内注射可持久镇痛, 且不会影响运动活性、协调性或机械敏感性^[93]。多数临床研究表明, RTX在晚期恶性肿瘤引起的严重难治性疼痛以及膝关节骨关节炎的疼痛治疗中有着十分优异的疗效, 且没有严重的不良反应^[94]。

此外还有其他的TRPV1激动剂, 如联芳酰胺衍生物^[95]和螺呋喃酮衍生物^[96]。部分联芳酰胺衍生物显示出较好的选择性和体外活性(1.6 μmol/L), 并且在福尔马林致痛模型中表现出了良好的体内活性。而螺呋喃酮衍生物活性普遍偏低, 2日龄(P2)大鼠三叉神经节感觉神经元的膜电位记录表明螺呋喃酮衍生物为慢效TRPV1激动剂。

3.1.2 TRPV1拮抗剂

虽然部分TRPV1激动剂已经获批上市, 但由于其毒副作用的存在, 药企和机构的研发重点聚焦在TRPV1拮抗剂上。第一个发现的TRPV1拮抗剂

为辣椒素的衍生物——辣椒平^[97]，然而辣椒平的选择性很差，对烟碱受体、电压门控钙通道和TRPM8均有较强的阻断效应^[97-98]。此后很多TRPV1拮抗剂相继出现，主要拮抗剂列于图8。拮抗剂的分子结构与辣椒素类似，可分为头部、颈部和尾部3个区域。头部结构通常是类似于辣椒素香草基的芳香族基团，颈部结构是连接基团，如尿素、硫脲、酯基和酰胺基，尾部结构一般是亲脂性的脂肪族基团，活性较高的化合物通常具有较长的

尾部。根据这3个部分的差异衍生出多种不同类型的拮抗剂。这些拮抗剂往往会造成体温升高、伤害性热刺激感知损伤等不良反应^[99]。为避免不良反应，人们开发了第二代TRPV1拮抗剂，旨在不影响体温调节的同时，又能起到良好的镇痛效果，这种拮抗剂又称为模式选择性TRPV1拮抗剂^[99]，主要有SB-705498^[64]和NEO-6860（结构未披露）^[100-101]。

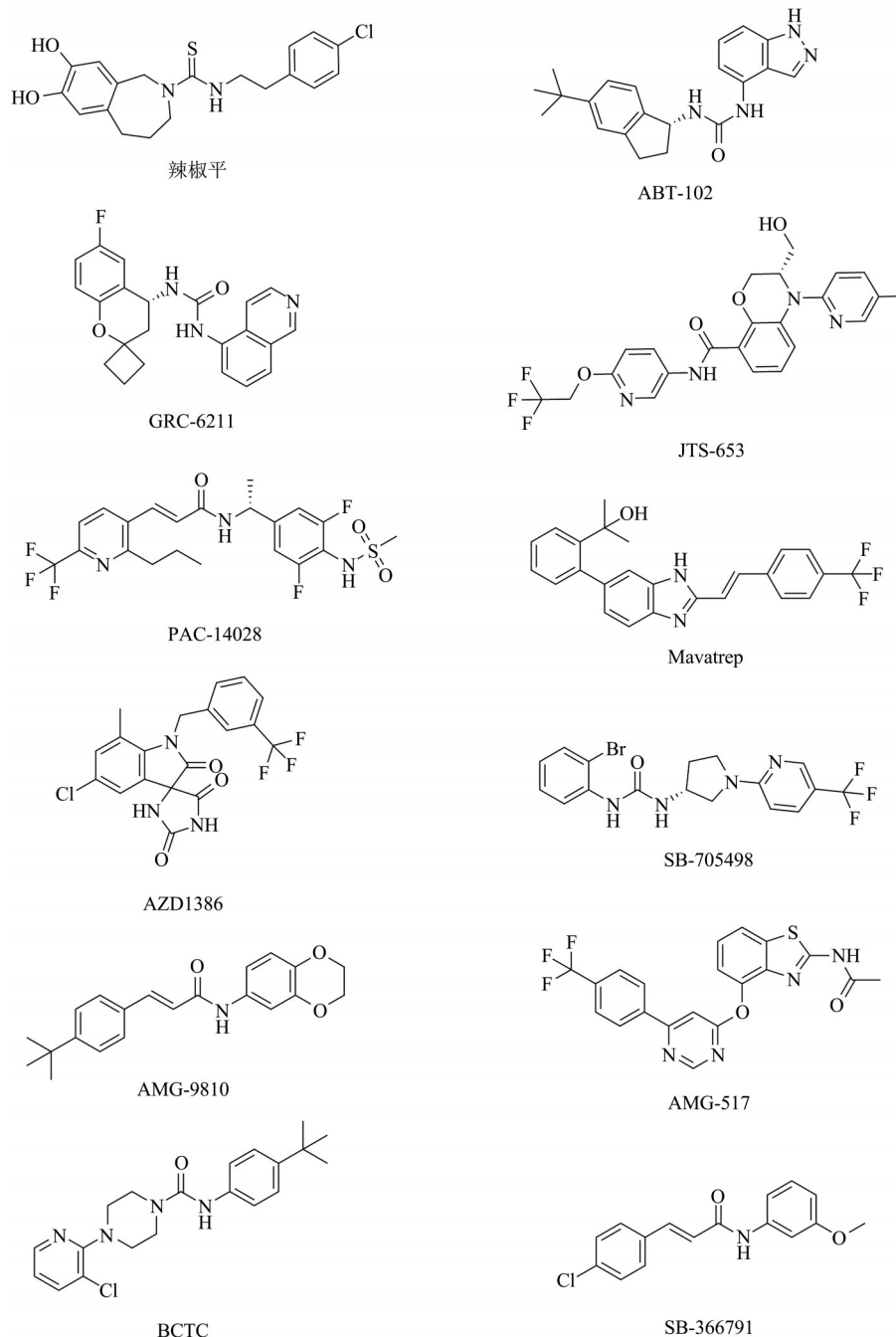


Fig. 8 Molecular structure of TRPV1 antagonists

图8 TRPV1代表性拮抗剂的分子结构

关于TRPV1拮抗剂的开发,一些国内机构也开展了很多先进的工作。河南大学发现的尿素和三唑衍生物,具有2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]咪唑骨架^[102],这些新化合物来源于中药吴茱萸的主要活性成分吴茱萸碱和吴茱萸次碱。此外,他们最近发现的一系列高活性拮抗剂源于对SB-705498和激动剂MDR-652的结合与改造,其中化合物(S)-N-(3-异丙基苯基)-2-(5-苯基噻唑-2-基)吡咯烷-1-甲酰胺可有效阻断辣椒素诱导的小鼠疼痛模型,且不会引起高热,同时也具有良好的血脑屏障渗透性、生物利用度和靶点选择性^[103]。中国药科大学发现的拮抗剂为一系列苯基喹啉衍生物^[104],其中部分化合物的活性明显高于传统止痛药辛可芬和经典的TRPV1拮抗剂BCTC,且几乎没有肝毒性、胃黏膜损伤和体温升高等副作用。

目前这些拮抗剂尚未展开临床试验的研究,对于安全性和药代动力学的性质有待进一步的验证和研究,未来期待出现更加安全有效的TRPV1拮抗剂。

3.2 TRPV1调节剂在心血管疾病中的应用

TRPV1表达于内皮细胞、平滑肌细胞和血管周围神经^[105],参与血管张力和血压的调节,在心血管病理中发挥重要作用^[106-107]。

在辣椒素(1 $\mu\text{mol/L}$)作用下,从野生型小鼠中分离出的血管约有80%~85%产生收缩,而TRPV1基因敲除小鼠的血管则不受影响^[108]。体内实验证实,辣椒素的局部给药导致小动脉收缩(~90%)而不影响邻近静脉,而在TRPV1敲除小鼠中未观察到小动脉收缩^[108]。所以TRPV1可能会成为调节血压的潜在靶点。在心肌缺血再灌注实验中,脊髓TRPV1的额外激活导致更严重的心肌损伤,而辣椒平的鞘内给药减小了梗塞区域的大小。脊髓中引入辣椒平也减轻了缺血再灌注后动物的心律失常^[109]。在小鼠运动加压反射模型中,动脉内输注辣椒素可导致平均动脉压和心率的剂量依赖性升高,而TRPV1拮抗剂可显著降低平均动脉压和心率,TRPV1敲除小鼠中则完全消除这种影响^[110]。此外,食品中的辣椒素可能通过提高Akt激酶和eNOS酶的磷酸化来缓解2K1C肾血管性高血压^[111]。辣椒素预处理通过p38MAPK通路减轻炎症反应,从而逆转肺动脉高血压^[112]。目前TRPV1通道对心血管疾病的研究还处在实验探索阶段,TRPV1调节剂在具体心血管疾病的临床研究尚未展开。

3.3 TRPV1调节剂在瘙痒中的应用

TRPV1是非组胺依赖性和组胺依赖性瘙痒的关键下游信号分子^[113-116]。TRPV1在银屑病、特应性皮炎中过表达,增加P物质(substance P, SP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)神经肽的释放,从而增强瘙痒症状^[117-119],因此TRPV1是治疗人类银屑病以及缓解瘙痒的潜在靶点^[120]。

TRPV1拮抗剂AMG-9810能有效抑制皮下注射impepip二氢溴酸盐(一种选择性组胺H4受体激动剂)引起的瘙痒行为^[18]。TRPV1拮抗剂SB366791可有效抑制由蛋白激酶激活受体(proteinase-activated receptor 4, PAR4)或PAR2激活诱导的小鼠瘙痒反应^[121-122]。鞘内注射SB-366791可以减少吗啡诱导的瘙痒,且不会引起高热,也不会抑制吗啡诱导的小鼠抗伤害作用^[123-124]。TRPV1拮抗剂PAC-14028专门用于治疗皮肤瘙痒和各种相关的皮肤疾病,其有效性已在小鼠特应性皮炎模型中得到证实^[125]。二期和三期临床试验结果表明,Asivatrep(1%含量的PAC-14028乳膏)可持续显著改善特应性皮炎的临床体征和瘙痒等症状,并且具有良好的安全性和耐受性^[126-127]。尽管Asivatrep对特应性皮炎有很好的止痒效果,但是另一种TRPV1拮抗剂SB-705498对组胺或非组胺引起的瘙痒没有明显的疗效^[128]。然而,SB-705498对辣椒素或中波紫外线照射引起的热诱发疼痛和皮肤致敏有很好的抑制作用^[129],可见TRPV1介导的疼痛和瘙痒可能涉及不同的机制。

3.4 TRPV1调节剂在咳嗽中的应用

与气道炎症和咳嗽有关的介质通过激活G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)而间接激活TRPV1通道^[130]。慢性咳嗽患者中TRPV1通道的表达量大约是健康人的5倍,并且慢性咳嗽患者对辣椒素的反应大大增强^[131]。豚鼠中的TRPV1拮抗剂充分抑制了由各种化学刺激(包括辣椒素、前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)、缓激肽和pH变化)引起的迷走神经激活和咳嗽,这些研究表明TRPV1参与了慢性咳嗽的病理过程^[132]。

临床试验中测试的TRPV1拮抗剂有两种,SB-705498和XEN-D0501。尽管SB-705498降低了受试者对辣椒素的反应,但是与安慰剂相比没有显著改善咳嗽频率^[133]。在抑制辣椒素诱导的豚鼠和人离体的迷走神经去极化上,XEN-D0501具有

1 000 倍于 SB-705498 的效力, 然而患者的自发性咳嗽频率并未改善^[134]。因此排除了 TRPV1 作为难治性咳嗽的有效治疗靶点的可能。TRPV1 拮抗剂的有限功效和安全性可能会阻碍进一步开展该领域的临床工作。

3.5 TRPV1 调节剂在精神疾病中的应用

TRPV1 在中枢神经系统和不同脑区中都有表达^[135-137], 参与抑郁症、恐慌和焦虑、条件性恐惧、药物成瘾和神经发育障碍等精神疾病的病理过程^[23]。实验表明, TRPV1 敲除小鼠在各种模型中的焦虑样反应都有减少^[138-140], 辣椒素和辣椒平在动物模型中都可以起到抗焦虑作用^[141]。目前, TRPV1 拮抗剂的抗精神疾病作用仅在临床前研究中进行了测试^[142], 包括辣椒平、SB-366791 和 AMG-9810。这些化合物具有显著的抗抑郁和抗焦虑样特性^[142]。动物成瘾模型的研究证明了 TRPV1 拮抗剂在阿片类药物、甲基苯丙胺和可卡因成瘾治疗的有效性^[23]。然而, TRPV1 似乎对乙醇的成瘾也起到了重要作用^[143]。关于 TRPV1 拮抗剂治疗精神疾病和成瘾性疾病的可行性需要进一步的探究和临床试验来阐明。

3.6 TRPV1 调节剂在糖尿病中的应用

表达 TRPV1 的感觉神经支配所有的器官, 包括胰腺^[144-145] 和脂肪组织^[146]。然而, 非神经元 TRPV1 受体在脂肪细胞和胰岛 β 细胞中的生理作用仍然未知^[147]。2 型糖尿病 (T2DM) 和肥胖伴有低度炎症^[148], 至少部分症状由表达 TRPV1 的感觉神经元维持^[147]。辣椒素敏感神经元的脱敏可防止成年 Zucker 糖尿病脂肪 (ZDF) 大鼠发生自发性高血糖症^[144]。胰腺中 TRPV1 过高的活性增加了 SP 和 CGRP 的释放, 从而促进 2 型糖尿病的发展^[149]。口服 TRPV1 拮抗剂 BCTC 可改善肥胖 Zucker 大鼠的葡萄糖耐量^[147, 150]。与肥胖的 Zucker 大鼠相似, 肥胖小鼠的血浆 CGRP 水平更高^[151]。在这些动物中口服 BCTC 不仅使 CGRP 水平正常化, 而且刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素, 从而提高靶组织 (如肝脏和骨骼肌) 的胰岛素敏感性, 并使脂质代谢正常化^[151]。

然而, Zhong 等^[152] 发现, 在 TRPV1 敲除小鼠中葡萄糖诱导的胰岛素分泌减少, 这可能是因为化学去神经没有完全消融感觉神经, 剩余的感觉神经可能足以通过上调和敏化 TRPV1 通道来补偿。并且对野生型小鼠注射 AMG-9810 抑制了葡萄糖诱导的胰岛素分泌^[152]。他们的结果还显示, 在葡萄糖

刺激后, 野生型小鼠中 CGRP 的释放高于 TRPV1 敲除小鼠, 表明 CGRP 参与了葡萄糖诱导的胰岛素分泌^[152]。可见, TRPV1 对葡萄糖诱导的胰岛素分泌的影响仍存在争议, 不同实验的结果并不一致。

4 总结与展望

TRPV1 作为一种多模态受体, 其表达分布十分广泛, 具有多种生理功能, 可被多种物理和化学刺激激活, 是药物研发的重要靶点之一。TRPV1 有香草酸类化合物、质子和热激活 3 种门控机制, 且这 3 种门控机制存在共同的变构部分, 然而不同门控机制之间具体差异的结构基础仍不清楚。控制孔道开关的选择性过滤器和下门之间存在双向变构偶联, 并且 VSLD 是变构偶联中重要的中间模块。此外, 最近的研究发现了 VSLD 的内部结构在门控过程中的动态变化, 还发现了位于 VSLD 胞外的结合位点和结合于该位点的新型激动剂。深入研究 TRPV1 的各种门控机制的特点和规律, 将为基于靶点的新型高效、高选择性的激动剂和拮抗剂设计提供理论依据。

TRPV1 激动剂对伤害感受神经元的脱敏作用使得人们重新兴起对 TRPV1 激动剂的研究。辣椒素的局部用药已得到安全性和有效性的证明。RTX 的安全性和临床疗效的评估也是较为热门的研究领域。合理开发和完善 TRPV1 激动剂 (尤其是 RTX) 的给药途径能提高 TRPV1 激动剂使用的安全性和有效性。TRPV1 拮抗剂由于具有严重的副作用, 目前仍没有任何一种药物上市。以 NEO-6860 为代表的模式选择性拮抗剂有望解决其副作用, 但模式选择性拮抗剂可能会降低疗效水平, 因此还需要进一步的深入研究。

现有的 TRPV1 调节剂主要来源于天然产物改造、骨架跃迁、高通量筛选等方法。而在理性药物设计方面, 只有少数研究将 3D-QSAR^[153-154]、药效团模型^[153, 155] 以及分子对接^[156] 等计算机辅助药物设计的方法应用于 TRPV1 调节剂的设计和发现中。近年来, 随着高性能计算的发展、更优算法的出现及海量化学和生物等信息的积累, 具有强大数据挖掘能力的人工智能技术已逐渐应用于药物研发的各个阶段。虽然目前还未见应用机器学习和深度学习算法辅助 TRPV1 药物研发成功的案例。但相信在不久的将来, 随着 TRPV1 通道门控机制的深入研究, 医药数据的进一步积累及更先进机器学习算法的开发, 特别是适用于小数据集建模的机器学习算

法的发展, 数据驱动的人工智能技术将应用于 TRPV1 调节剂的设计和发现, 加快 TRPV1 药物的研发。

TRPV1 通道是一个极具潜力的药物靶点, 尤其是在镇痛药物的研发中。但是目前的研究不足以开发出安全有效的 TRPV1 药物, 因此需要在门控机制和新化学实体的发现上做出突破性的研究。

参 考 文 献

- [1] Caterina M J, Schumacher M A, Tominaga M, *et al.* The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 1997, **389**(6653): 816-824
- [2] Minke B, Cook B. TRP channel proteins and signal transduction. *Physiol Rev*, 2002, **82**(2): 429-472
- [3] Clapham D E. TRP channels as cellular sensors. *Nature*, 2003, **426**(6966): 517-524
- [4] Tsumura M, Sobhan U, Muramatsu T, *et al.* TRPV1-mediated calcium signal couples with cannabinoid receptors and sodium-calcium exchangers in rat odontoblasts. *Cell Calcium*, 2012, **52**(2): 124-136
- [5] Flynn D L, Rafferty M F, Bockor A M. Inhibition of human neutrophil 5-lipoxygenase activity by gingerdione, shogaol, capsaicin and related pungent compounds. *Prostaglandins Leukot Med*, 1986, **24**(2): 195-198
- [6] Benítez-Angeles M, Morales-Lázaro S L, Juárez-González E, *et al.* TRPV1: structure, endogenous agonists, and mechanisms. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(10): 3421
- [7] Cuypers E, Yanagihara A, Karlsson E, *et al.* Jellyfish and other cnidarian envenomations cause pain by affecting TRPV1 channels. *FEBS Lett*, 2006, **580**(24): 5728-5732
- [8] Hakim M A, Jiang W, Luo L, *et al.* Scorpion toxin, BmP01, induces pain by targeting TRPV1 channel. *Toxins*, 2015, **7**(9): 3671-3687
- [9] Siemens J, Zhou S, Piskrowski R, *et al.* Spider toxins activate the capsaicin receptor to produce inflammatory pain. *Nature*, 2006, **444**(7116): 208-212
- [10] Yang S, Yang F, Wei N, *et al.* A pain-inducing centipede toxin targets the heat activation machinery of nociceptor TRPV1. *Nat Commun*, 2015, **6**: 8297
- [11] Gao M, Wang Y, Liu L, *et al.* A patent review of transient receptor potential vanilloid type 1 modulators (2014–present). *Expert Opin Ther Patents*, 2021, **31**(2): 169-187
- [12] Aghazadeh Tabrizi M, Baraldi P G, Baraldi S, *et al.* Medicinal chemistry, pharmacology, and clinical implications of TRPV1 receptor antagonists. *Med Res Rev*, 2017, **37**(4): 936-983
- [13] Cavanaugh D J, Chesler A T, Jackson A C, *et al.* Trpv1 reporter mice reveal highly restricted brain distribution and functional expression in arteriolar smooth muscle cells. *J Neurosci*, 2011, **31**(13): 5067-5077
- [14] Abbas M A. Modulation of TRPV1 channel function by natural products in the treatment of pain. *Chem Biol Interact*, 2020, **330**: 109178
- [15] Julius D. TRP channels and pain. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2013, **29**(1): 355-384
- [16] Szallasi A, Sheta M. Targeting TRPV1 for pain relief: limits, losers and laurels. *Expert Opin Investig Drugs*, 2012, **21**(9): 1351-1369
- [17] Shim W S, Tak M H, Lee M H, *et al.* TRPV1 mediates histamine-induced itching *via* the activation of phospholipase A₂ and 12-lipoxygenase. *J Neurosci*, 2007, **27**(9): 2331-2337
- [18] Jian T, Yang N, Yang Y, *et al.* TRPV1 and PLC participate in histamine H₄ receptor-induced itch. *Neural Plast*, 2016, **2016**: 1682972
- [19] Thomas K C, Ethirajan M, Shahrokh K, *et al.* Structure-activity relationship of capsaicin analogs and transient receptor potential vanilloid 1-mediated human lung epithelial cell toxicity. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, **337**(2): 400-410
- [20] Zsombok A, Derbenev A. TRP channels as therapeutic targets in diabetes and obesity. *Pharmaceuticals*, 2016, **9**(3): 50
- [21] Storozhuk M V, Moroz O F, Zholos A V. Multifunctional TRPV1 ion channels in physiology and pathology with focus on the brain, vasculature, and some visceral systems. *Biomed Res Int*, 2019, **2019**: 5806321
- [22] Wang P, Yan Z, Zhong J, *et al.* Transient receptor potential vanilloid 1 activation enhances gut glucagon-like peptide-1 secretion and improves glucose homeostasis. *Diabetes*, 2012, **61**(8): 2155-2165
- [23] Iglesias L P, Aguiar D C, Moreira F A. TRPV1 blockers as potential new treatments for psychiatric disorders. *Behav Pharmacol*, 2022, **33**(1): 2-14
- [24] Liao M, Cao E, Julius D, *et al.* Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy. *Nature*, 2013, **504**(7478): 107-112
- [25] Lishko P V, Procko E, Jin X, *et al.* The ankyrin repeats of TRPV1 bind multiple ligands and modulate channel sensitivity. *Neuron*, 2007, **54**(6): 905-918
- [26] Ogawa N, Kurokawa T, Fujiwara K, *et al.* Functional and structural divergence in human TRPV1 channel subunits by oxidative cysteine modification. *J Biol Chem*, 2016, **291**(8): 4197-4210
- [27] Tanaka M, Hayakawa K, Ogawa N, *et al.* Structure determination of the human TRPV1 ankyrin-repeat domain under nonreducing conditions. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*, 2020, **76**(Pt 3): 130-137
- [28] Touska F, Marsakova L, Teisinger J, *et al.* A “cute” desensitization of TRPV1. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, **12**(1): 122-129
- [29] Numazaki M, Tominaga T, Takeuchi K, *et al.* Structural determinant of TRPV1 desensitization interacts with calmodulin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(13): 8002-8006
- [30] Luo L, Wang Y, Li B, *et al.* Molecular basis for heat desensitization of TRPV1 ion channels. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 2134
- [31] Petrushenko M O, Petrushenko E A, Lukyanetz E A. Activation and desensitization of TRPV1 channels under the influence of capsaicin. *Neurophysiology*, 2020, **52**(4): 256-260
- [32] García-Sanz N, Fernández-Carvajal A, Morenilla-Palao C, *et al.* Identification of a tetramerization domain in the C terminus of the vanilloid receptor. *J Neurosci*, 2004, **24**(23): 5307-5314
- [33] García-Sanz N, Valente P, Gomis A, *et al.* A role of the transient

- receptor potential domain of vanilloid receptor I in channel gating. *J Neurosci*, 2007, **27**(43): 11641-11650
- [34] Valente P, García-Sanz N, Gomis A, *et al.* Identification of molecular determinants of channel gating in the transient receptor potential box of vanilloid receptor I. *FASEB J*, 2008, **22**(9): 3298-3309
- [35] Gregorio-Teruel L, Valente P, González-Ros JM, *et al.* Mutation of I696 and W697 in the TRP box of vanilloid receptor subtype I modulates allosteric channel activation. *J Gen Physiol*, 2014, **143**(3): 361-375
- [36] Kwon D H, Zhang F, Suo Y, *et al.* Heat-dependent opening of TRPV1 in the presence of capsaicin. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, **28**(7): 554-563
- [37] Gao Y, Cao E, Julius D, *et al.* TRPV1 structures in nanodiscs reveal mechanisms of ligand and lipid action. *Nature*, 2016, **534**(7607): 347-351
- [38] Jordt S E, Julius D. Molecular basis for species-specific sensitivity to “hot” chili peppers. *Cell*, 2002, **108**(3): 421-430
- [39] Gavva N R, Klionsky L, Qu Y, *et al.* Molecular determinants of vanilloid sensitivity in TRPV1. *J Biol Chem*, 2004, **279**(19): 20283-20295
- [40] Cao E, Liao M, Cheng Y, *et al.* TRPV1 structures in distinct conformations reveal activation mechanisms. *Nature*, 2013, **504**(7478): 113-118
- [41] Yang F, Xiao X, Cheng W, *et al.* Structural mechanism underlying capsaicin binding and activation of the TRPV1 ion channel. *Nat Chem Biol*, 2015, **11**(7): 518-524
- [42] Dong Y W, Yin Y, Vu S M, *et al.* A distinct structural mechanism underlies TRPV1 activation by piperine. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **516**(2): 365-372
- [43] Yin Y, Dong Y W, Vu S, *et al.* Structural mechanisms underlying activation of TRPV1 channels by pungent compounds in gingers. *Br J Pharmacol*, 2019, **176**(17): 3364-3377
- [44] Li Y, Chen X, Nie Y, *et al.* Endocannabinoid activation of the TRPV1 ion channel is distinct from activation by capsaicin. *J Biol Chem*, 2021, **297**(3): 101022
- [45] Vu S, Singh V, Wulff H, *et al.* New capsaicin analogs as molecular rulers to define the permissive conformation of the mouse TRPV1 ligand-binding pocket. *eLife*, 2020, **9**: e62039
- [46] Boukalova S, Marsakova L, Teisinger J, *et al.* Conserved residues within the putative S4-S5 region serve distinct functions among thermosensitive vanilloid transient receptor potential (TRPV) channels. *J Biol Chem*, 2010, **285**(53): 41455-41462
- [47] Zhang K, Julius D, Cheng Y. Structural snapshots of TRPV1 reveal mechanism of polymodal functionality. *Cell*, 2021, **184**(20): 5138-5150.e5112
- [48] Bohlen C J, Priel A, Zhou S, *et al.* A bivalent tarantula toxin activates the capsaicin receptor, TRPV1, by targeting the outer pore domain. *Cell*, 2010, **141**(5): 834-845
- [49] Zhu S, Darbon H, Dyason K, *et al.* Evolutionary origin of inhibitor cystine knot peptides. *FASEB J*, 2003, **17**(12): 1765-1767
- [50] Geron M, Kumar R, Zhou W, *et al.* TRPV1 pore turret dictates distinct DkTx and capsaicin gating. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **115**(50): E11837-E11846
- [51] Caterina M J, Leffler A, Malmberg A B, *et al.* Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*, 2000, **288**(5464): 306-313
- [52] Jordt S E, Tominaga M, Julius D. Acid potentiation of the capsaicin receptor determined by a key extracellular site. *J Neurochem*, 2000, **97**(14): 8134-8139
- [53] Jara-Oseguera A, Huffer K E, Swartz K J. The ion selectivity filter is not an activation gate in TRPV1-3 channels. *Elife*, 2019, **8**: e51212
- [54] Nadezhdin K D, Neuberger A, Nikolaev Y A, *et al.* Extracellular cap domain is an essential component of the TRPV1 gating mechanism. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 2154
- [55] Yao J, Liu B, Qin F. Kinetic and energetic analysis of thermally activated TRPV1 channels. *Biophys J*, 2010, **99**(6): 1743-1753
- [56] Clapham D E, Miller C. A thermodynamic framework for understanding temperature sensing by transient receptor potential (TRP) channels. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(49): 19492-19497
- [57] Chowdhury S, Jarecki Brian W, Chanda B. A molecular framework for temperature-dependent gating of ion channels. *Cell*, 2014, **158**(5): 1148-1158
- [58] Du G, Tian Y, Yao Z, *et al.* A specialized pore turret in the mammalian cation channel TRPV1 is responsible for distinct and species-specific heat activation thresholds. *J Biol Chem*, 2020, **295**(28): 9641-9649
- [59] Sun M Y, Zhang X, Yu P C, *et al.* Vanilloid agonist-mediated activation of TRPV1 channels requires coordinated movement of the S1-S4 bundle rather than a quiescent state. *Sci Bull (Beijing)*, 2022, **67**(10): 1062-1076
- [60] Szallasi A, Blumberg P M. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev*, 1999, **51**(2): 159-212
- [61] Knotkova H, Pappagallo M, Szallasi A. Capsaicin (TRPV1 agonist) therapy for pain relief: farewell or revival?. *Clin J Pain*, 2008, **24**(2): 142-154
- [62] Gavva N R, Tamir R, Qu Y, *et al.* AMG 9810 [(E)-3-(4-*t*-butylphenyl)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4] dioxin-6-yl)acrylamide], a novel vanilloid receptor 1 (TRPV1) antagonist with antihyperalgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, **313**(1): 474-484
- [63] Honore P, Wismer C T, Mikusa J, *et al.* A-425619 [1-isoquinolin-5-yl-3-(4-trifluoromethyl-benzyl)-urea], a novel transient receptor potential type V1 receptor antagonist, relieves pathophysiological pain associated with inflammation and tissue injury in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, **314**(1): 410-421
- [64] Rami H K, Thompson M, Stemp G, *et al.* Discovery of SB-705498: a potent, selective and orally bioavailable TRPV1 antagonist suitable for clinical development. *Bioorg Med Chem Lett*, 2006, **16**(12): 3287-3291
- [65] Walker K M, Urban L, Medhurst S J, *et al.* The VR1 antagonist capsazepine reverses mechanical hyperalgesia in models of inflammatory and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, **304**(1): 56-62
- [66] Remadevi R, Szallasi A. Adlea (ALGRX-4975), an injectable capsaicin (TRPV1 receptor agonist) formulation for longlasting

- pain relief. IDrugs, 2008, **11**(2): 120-132
- [67] Walpole C S J, Wrigglesworth R, Bevan S, *et al.* Analogs of capsaicin with agonist activity as novel analgesic agents; structure-activity studies. 1. The aromatic "A-region". J Med Chem, 1993, **36**(16): 2362-2372
- [68] Walpole C S J, Wrigglesworth R, Bevan S, *et al.* Analogs of capsaicin with agonist activity as novel analgesic agents; structure-activity studies. 2. The amide bond "B-region". J Med Chem, 1993, **36**(16): 2373-2380
- [69] Walpole C S J, Wrigglesworth R, Bevan S, *et al.* Analogs of capsaicin with agonist activity as novel analgesic agents; structure-activity studies. 3. The hydrophobic side-chain "C-region". J Med Chem, 1993, **36**(16): 2381-2389
- [70] Wrigglesworth R, Walpole C S J, Bevan S, *et al.* Analogues of capsaicin with agonist activity as novel analgesic agents: structure-activity studies. 4. Potent, orally active analgesics. J Med Chem, 1996, **39**(25): 4942-4951
- [71] Dray A, Bettaney J, Rueff A, *et al.* NE-19550 and NE-21610, antinociceptive capsaicin analogues: studies on nociceptive fibres of the neonatal rat tail *in vitro*. Eur J Pharmacol, 1990, **181**(3): 289-293
- [72] Janusz J M, Buckwalter B L, Young P A, *et al.* Vanilloids. 1. Analogs of capsaicin with antinociceptive and antiinflammatory activity. J Med Chem, 1993, **36**(18): 2595-2604
- [73] Urban L, Campbell E A, Panesar M, *et al.* *In vivo* pharmacology of SDZ 249-665, a novel, non-pungent capsaicin analogue. Pain, 2000, **89**(1): 65-74
- [74] Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. Br J Anaesth, 2011, **107**(4): 490-502
- [75] Basith S, Cui M, Hong S, *et al.* Harnessing the therapeutic potential of capsaicin and its analogues in pain and other diseases. Molecules, 2016, **21**(8): 966
- [76] Fattori V, Hohmann M S N, Rossaneis A C, *et al.* Capsaicin: current understanding of its mechanisms and therapy of pain and other pre-clinical and clinical uses. Molecules, 2016, **21**(7): 844
- [77] Lu M, Chen C, Lan Y, *et al.* Capsaicin—the major bioactive ingredient of chili peppers: bio-efficacy and delivery systems. Food Funct, 2020, **11**(4): 2848-2860
- [78] Baranidharan G, Das S, Bhaskar A. A review of the high-concentration capsaicin patch and experience in its use in the management of neuropathic pain. Ther Adv Neurol Disord, 2013, **6**(5): 287-297
- [79] Bonezzi C, Costantini A, Cruccu G, *et al.* Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: an expert opinion. Expert Opin Pharmacother, 2020, **21**(11): 1377-1387
- [80] Kolasinski S L, Neogi T, Hochberg M C, *et al.* 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Rheumatol, 2020, **72**(2): 220-233
- [81] Predel H G, Ebel-Bitoun C, Peil B, *et al.* Efficacy and safety of diclofenac + capsaicin gel in patients with acute back/neck pain: a multicenter randomized controlled study. Pain Ther, 2020, **9**(1): 279-296
- [82] Bourne N, Bernstein D I, Stanberry L R. Civamide (*cis*-capsaicin) for treatment of primary or recurrent experimental genital herpes. Antimicrob Agents Chemother, 1999, **43**(11): 2685-2688
- [83] Sałat K, Jakubowska A, Kulig K. Zucapsaicin for the treatment of neuropathic pain. Expert Opin Investig Drugs, 2014, **23**(10): 1433-1440
- [84] Saper J R, Klapper J, Mathew N T, *et al.* Intranasal civamide for the treatment of episodic cluster headaches. Arch Neurol, 2002, **59**(6): 990-994
- [85] Stevens R M, Ervin J, Nezzar J, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intraarticular trans-capsaicin for pain associated with osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheumatol, 2019, **71**(9): 1524-1533
- [86] Concentric Analgesics I. Concentric analgesics announces positive topline results from phase 2 clinical trial of CA-008 in bunionectomy[EB/OL]. San Francisco, CA: Concentric Analgesics, Inc, 2018[2018-11-08]. <https://www.concentricanalgesics.com/concentric-analgesics-announces-positive-topline-results-from-phase-2-clinical-trial-of-ca-008>
- [87] Gottlieb I J, Beaton A, Solanki D, *et al.* A randomized placebocontrolled trial of intraoperative administration of CA-008 for postoperative analgesia after bunionectomy[EB/OL]. Las Vegas, Nevada: SciGen, 2019[2019-04-11]. <https://www.epostersonline.com/ASRASPRING19/node/1194>
- [88] Acs G, Biro T, Acs P, *et al.* Differential activation and desensitization of sensory neurons by resiniferatoxin. J Neurosci, 1997, **17**(14): 5622-5628
- [89] Kárai L J, Russell J T, Iadarola M J, *et al.* Vanilloid receptor 1 regulates multiple calcium compartments and contributes to Ca²⁺-induced Ca²⁺ release in sensory neurons. J Biol Chem, 2004, **279**(16): 16377-16387
- [90] Szallasi A, Szabó T, Bíró T, *et al.* Resiniferatoxin-type phorboid vanilloids display capsaicin-like selectivity at native vanilloid receptors on rat DRG neurons and at the cloned vanilloid receptor VR1. Br J Pharmacol, 1999, **128**(2): 428-434
- [91] Cernit V, Sénécal J, Othman R, *et al.* Reciprocal regulatory interaction between TRPV1 and Kinin B1 receptor in a rat neuropathic pain model. Int J Mol Sci, 2020, **21**(3): 821
- [92] Caudle R M, Karai L, Mena N, *et al.* Resiniferatoxin-induced loss of plasma membrane in vanilloid receptor expressing cells. Neurotoxicology, 2003, **24**(6): 895-908
- [93] Neubert J K, Karai L, Jun J H, *et al.* Peripherally induced resiniferatoxin analgesia. Pain, 2003, **104**(1): 219-228
- [94] Brown D C. Resiniferatoxin: the evolution of the "molecular scalpel" for chronic pain relief. Pharmaceuticals, 2016, **9**(3): 47
- [95] Siena U D S D, Calabria U D. Biaryl amide or urea derivatives as TRPV1 ligands: USA, WO2015162216. 2015-10-29
- [96] 中国医学科学院医药生物技术研究所. 芳基取代的酰胺类化合物及其制备方法、包含其的药物组合物及其应用: 中国, CN105198786. 2015-12-30
- Institute of Medical Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences. Aryl substituted amide compounds and their preparation methods, pharmaceutical compositions containing them and their

- applications: China, CN105198786. 2015-12-30
- [97] Bevan S, Hothi S, Hughes G, *et al.* Capsazepine: a competitive antagonist of the sensory neurone excitant capsaicin. *Br J Pharmacol*, 1992, **107**(2): 544-552
- [98] Weil A, Moore S E, Waite N J, *et al.* Conservation of functional and pharmacological properties in the distantly related temperature sensors TRPV1 and TRPM8. *Mol Pharmacol*, 2005, **68**(2): 518-527
- [99] Iftinca M, Defaye M, Altier C. TRPV1-targeted drugs in development for human pain conditions. *Drugs*, 2021, **81**(1): 7-27
- [100] Brown W, Leff R L, Griffin A, *et al.* Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics study in healthy subjects of oral NEO6860, a modality selective transient receptor potential vanilloid subtype 1 antagonist. *J Pain*, 2017, **18**(6): 726-738
- [101] Arsenaault P, Chiche D, Brown W, *et al.* NEO6860, modality-selective TRPV1 antagonist: a randomized, controlled, proof-of-concept trial in patients with osteoarthritis knee pain. *Pain Rep*, 2018, **3**(6): e696
- [102] Li J Y, Nie C B, Qiao Y, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel 2, 3, 4, 9-tetrahydro-1H-pyrido 3, 4-b indole triazole derivatives as potent TRPV1 antagonists. *Eur J Med Chem*, 2019, **178**: 433-445
- [103] Qiao Y, Zhang Y, Qiao Z, *et al.* Discovery of (S)-N-(3-isopropylphenyl)-2-(5-phenylthiazol-2-yl)pyrrolidine-1-carboxamide as potent and brain-penetrant TRPV1 antagonist. *Eur J Med Chem*, 2022, **233**: 114191
- [104] 中国药科大学. 苯基喹啉类 TRPV1 拮抗剂及其制备方法和应用: 中国, CN107721919. 2018-02-23
China Pharmaceutical University. Phenyl quinoline TRPV1 antagonists and their preparation and application: China, CN107721919. 2018-02-23
- [105] Baylie R L, Brayden J E. TRPV channels and vascular function. *Acta Physiologica*, 2011, **203**(1): 99-116
- [106] Robbins N, Koch S E, Rubinstein J. Targeting TRPV1 and TRPV2 for potential therapeutic interventions in cardiovascular disease. *Transl Res*, 2013, **161**(6): 469-476
- [107] Zholos A V, Curtis T M. TRP channels in vascular disorders. *Curr Top Med Chem*, 2013, **13**(3): 295-309
- [108] Phan T X, Ton H T, Gulyás H, *et al.* TRPV1 expressed throughout the arterial circulation regulates vasoconstriction and blood pressure. *J Physiol*, 2020, **598**(24): 5639-5659
- [109] Dou M, Ma Z, Cheng X, *et al.* Intrathecal lentivirus-mediated RNA interference targeting nerve growth factor attenuates myocardial ischaemia-reperfusion injury in rat. *Br J Anaesth*, 2019, **123**(4): 439-449
- [110] Li Q, Garry M G. A murine model of the exercise pressor reflex. *J Physiol*, 2020, **598**(15): 3155-3171
- [111] Segawa Y, Hashimoto H, Maruyama S, *et al.* Dietary capsaicin-mediated attenuation of hypertension in a rat model of renovascular hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 2020, **42**(4): 352-359
- [112] Xu Y, Gu Q, Qu C. Capsaicin pretreatment reversed pulmonary arterial hypertension by alleviating inflammation via p38MAPK pathway. *Exp Lung Res*, 2017, **43**(1): 8-18
- [113] Kittaka H, Tominaga M. The molecular and cellular mechanisms of itch and the involvement of TRP channels in the peripheral sensory nervous system and skin. *Allergol Int*, 2017, **66**(1): 22-30
- [114] Shim W S, Tak M H, Lee M H, *et al.* TRPV1 mediates histamine-induced itching via the activation of phospholipase A₂ and 12-lipoxygenase. *J Neurosci*, 2007, **27**(9): 2331-2337
- [115] 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 Allergy Clin Immunol*, 2014, **133**(2): 448-460.e447
- [116] Serhan N, Basso L, Sibilano R, *et al.* House dust mites activate nociceptor – mast cell clusters to drive type 2 skin inflammation. *Nat Immunol*, 2019, **20**(11): 1435-1443
- [117] Aubdool A A, Brain S D. Neurovascular aspects of skin neurogenic inflammation. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2011, **15**(1): 33-39
- [118] Mollanazar N K, Smith P K, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: getting the itch out?. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, **51**(3): 263-292
- [119] Perner C, Flayer C H, Zhu X, *et al.* Substance P release by sensory neurons triggers dendritic cell migration and initiates the type-2 immune response to allergens. *Immunity*, 2020, **53**(5): 1063-1077. e1067
- [120] Gladkikh I N, Sintsova O V, Leychenko E V, *et al.* TRPV1 ion channel: structural features, activity modulators, and therapeutic potential. *Biochemistry (Mosc)*, 2021, **86**(1): S50-S70
- [121] Patricio E S, Costa R, Figueiredo C P, *et al.* Mechanisms underlying the scratching behavior induced by the activation of proteinase-activated receptor-4 in mice. *J Invest Dermatol*, 2015, **135**(10): 2484-2491
- [122] Costa R, Marotta D M, Manjavachi M N, *et al.* Evidence for the role of neurogenic inflammation components in trypsin-elicited scratching behaviour in mice. *Br J Pharmacol*, 2008, **154**(5): 1094-1103
- [123] Sakakibara S, Imamachi N, Sakakihara M, *et al.* Effects of an intrathecal TRPV1 antagonist, SB366791, on morphine-induced itch, body temperature, and antinociception in mice. *J Pain Res*, 2019, **12**: 2629-2636
- [124] Mazeto T K, Picada J N, Correa Á P, *et al.* Antinociceptive and genotoxic assessments of the antagonist TRPV1 receptor SB-366791 on morphine-induced tolerance in mice. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2020, **393**(3): 481-490
- [125] Yun J W, Seo J A, Jeong Y S, *et al.* TRPV1 antagonist can suppress the atopic dermatitis-like symptoms by accelerating skin barrier recovery. *J Dermatol Sci*, 2011, **62**(1): 8-15
- [126] Lee Y W, Won C H, Jung K, *et al.* Efficacy and safety of PAC-14028 cream - a novel, topical, nonsteroidal, selective TRPV1 antagonist in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb randomized trial. *Br J Dermatol*, 2019, **180**(5): 1030-1038
- [127] Park C W, Kim B J, Lee Y W, *et al.* Asivatrep, a TRPV1 antagonist, for the topical treatment of atopic dermatitis: phase 3, randomized, vehicle-controlled study (CAPTAIN-AD). *J Allergy Clin Immunol*, 2022, **149**(4): 1340-1347.e1344
- [128] Gibson R A, Robertson J, Mistry H, *et al.* A randomised trial

- evaluating the effects of the TRPV1 antagonist SB705498 on pruritus induced by histamine, and cowhage challenge in healthy volunteers. *PLoS One*, 2014, **9**(7): e100610
- [129] Chizh B A, O'donnell M B, Napolitano A, *et al.* The effects of the TRPV1 antagonist SB-705498 on TRPV1 receptor-mediated activity and inflammatory hyperalgesia in humans. *Pain*, 2007, **132**(1): 132-141
- [130] Mazzone S B, Mcgarvey L. Mechanisms and rationale for targeted therapies in refractory and unexplained chronic cough. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, **109**(3): 619-636
- [131] Groneberg D A, Niimi A, Dinh Q T, *et al.* Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, **170**(12): 1276-1280
- [132] Grace M, Birrell M A, Dubuis E, *et al.* Transient receptor potential channels mediate the tussive response to prostaglandin E2 and bradykinin. *Thorax*, 2012, **67**(10): 891-900
- [133] Khalid S, Murdoch R, Newlands A, *et al.* Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonism in patients with refractory chronic cough: a double-blind randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, **134**(1): 56-62.e54
- [134] Belvisi M G, Birrell M A, Wortley M A, *et al.* XEN-D0501, a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist, does not reduce cough in patients with refractory cough. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, **196**(10): 1255-1263
- [135] Mezey É, Tóth Z E, Cortright D N, *et al.* Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(7): 3655-3660
- [136] Kauer J A, Gibson H E. Hot flash: TRPV channels in the brain. *Trends Neurosci*, 2009, **32**(4): 215-224
- [137] Viereckel T, Dumas S, Smith-Anttila C J A, *et al.* Midbrain gene screening identifies a new mesoaccumbal glutamatergic pathway and a marker for dopamine cells neuroprotected in Parkinson's disease. *Sci Rep*, 2016, **6**(1): 35203
- [138] Marsch R, Foeller E, Rammes G, *et al.* Reduced anxiety, conditioned fear, and hippocampal long-term potentiation in transient receptor potential vanilloid type 1 receptor-deficient mice. *J Neurosci*, 2007, **27**(4): 832-839
- [139] Rossi S, Sacchetti L, Napolitano F, *et al.* Interleukin-1 β causes anxiety by interacting with the endocannabinoid system. *J Neurosci*, 2012, **32**(40): 13896-13905
- [140] You I J, Jung Y H, Kim M J, *et al.* Alterations in the emotional and memory behavioral phenotypes of transient receptor potential vanilloid type 1-deficient mice are mediated by changes in expression of 5-HT1A, GABAA, and NMDA receptors. *Neuropharmacology*, 2012, **62**(2): 1034-1043
- [141] Terzian A L B, Aguiar D C, Guimarães F S, *et al.* Modulation of anxiety-like behaviour by transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channels located in the dorsolateral periaqueductal gray. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, **19**(3): 188-195
- [142] Escelsior A, Sterlini B, Murri M B, *et al.* Red-hot chili receptors: a systematic review of TRPV1 antagonism in animal models of psychiatric disorders and addiction. *Behav Brain Res*, 2020, **393**: 112734
- [143] Gregor D M, Zuo W, Fu R, *et al.* Elevation of transient receptor potential vanilloid 1 function in the lateral habenula mediates aversive behaviors in alcohol-withdrawn rats. *Anesthesiology*, 2019, **130**(4): 592-608
- [144] Gram D X, Ahrén B, Nagy I, *et al.* Capsaicin-sensitive sensory fibers in the islets of Langerhans contribute to defective insulin secretion in Zucker diabetic rat, an animal model for some aspects of human type 2 diabetes. *Eur J Neurosci*, 2007, **25**(1): 213-223
- [145] Wick E C, Hoge S G, Grahm S W, *et al.* Transient receptor potential vanilloid 1, calcitonin gene-related peptide, and substance P mediate nociception in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, **290**(5): G959-G969
- [146] Osaka T, Kobayashi A, Namba Y, *et al.* Temperature- and capsaicin-sensitive nerve fibers in brown adipose tissue attenuate thermogenesis in the rat. *Pflügers Archiv*, 1998, **437**(1): 36-42
- [147] Gram D X, Holst J J, Szallasi A. TRPV1: a potential therapeutic target in type 2 diabetes and comorbidities?. *Trends Mol Med*, 2017, **23**(11): 1002-1013
- [148] Frasca D, Blomberg B B, Paganelli R. Aging, obesity, and inflammatory age-related diseases. *Front Immunol*, 2017, **8**: 1745
- [149] Ishizuka J, Greeley G H, Cooper C W, *et al.* Effect of calcitonin gene-related peptide on glucose and gastric inhibitory polypeptide-stimulated insulin release from cultured newborn and adult rat islet cells. *Regul Pept*, 1988, **20**(1): 73-82
- [150] Gram D X, Fribo J, Nagy I, *et al.* TRPV1 antagonists as novel anti-diabetic agents: regulation of oral glucose tolerance and insulin secretion through reduction of low-grade inflammation?. *Med Sci (Basel)*, 2019, **7**(8): 82
- [151] Tanaka H, Shimaya A, Kiso T, *et al.* Enhanced insulin secretion and sensitization in diabetic mice on chronic treatment with a transient receptor potential vanilloid 1 antagonist. *Life Sci*, 2011, **88**(11): 559-563
- [152] Zhong B, Ma S, Wang D H. TRPV1 mediates glucose-induced insulin secretion through releasing neuropeptides. *In Vivo*, 2019, **33**(5): 1431-1437
- [153] Kristam R, Parmar V, Viswanadhan V N. 3D-QSAR analysis of TRPV1 inhibitors reveals a pharmacophore applicable to diverse scaffolds and clinical candidates. *J Mol Graph Model*, 2013, **45**: 157-172
- [154] Kristam R, Rao S N, D'cruz A S, *et al.* TRPV1 antagonism by piperazinyl-aryl compounds: a Topomer-CoMFA study and its use in virtual screening for identification of novel antagonists. *J Mol Graph Model*, 2017, **72**: 112-128
- [155] Goldmann D, Pakfeifer P, Hering S, *et al.* Novel scaffolds for modulation of TRPV1 identified with pharmacophore modeling and virtual screening. *Future Med Chem*, 2015, **7**(3): 243-256
- [156] Feng Z, Pearce L V, Xu X, *et al.* Structural insight into tetrameric hTRPV1 from homology modeling, molecular docking, molecular dynamics simulation, virtual screening, and bioassay validations. *J Chem Inf Model*, 2015, **55**(3): 572-588

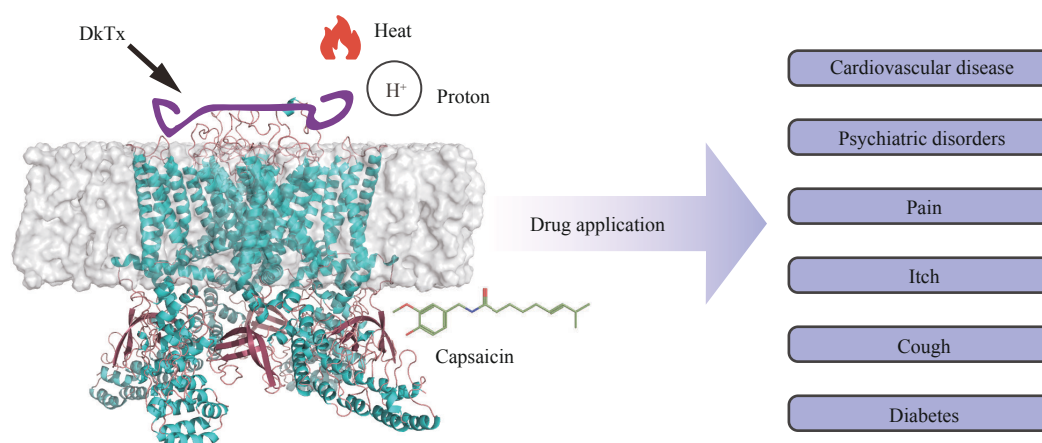
The Function and Gating Mechanism of TRPV1 Channel and The Application of Its Modulators in Drug Research and Development

WEI Xin-Miao¹⁾, YANG Qi-Fan¹⁾, TIAN Jia-Hao¹⁾, YANG Hang^{1,2)}, PAN Li¹⁾*, DING Jun-Jie¹⁾*

⁽¹⁾State Key Laboratory of NBC Protection for Civilian, Beijing 102205, China;

⁽²⁾School of Physics and Electronic Engineering, Sichuan University of Science & Engineering, Zigong 643000, China)

Graphical abstract



Abstract Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channel, belonging to transient receptor potential (TRP) channel superfamily, is a ligand gated non-selective cation channel which can be activated by multiple physical and chemical stimuli. The abnormal irritation and expression of TRPV1 is involved in pathogenesis of various diseases, so that TRPV1 channel is one of the important targets for drug research and development. For a long time, TRPV1 channel has attracted much attention because of the excellent analgesic effect of TRPV1 modulators. Due to the recognition of the research work of receptors for temperature and touch by the 2021 Nobel Prize in physiology or medicine, TRPV1 channel has become the focus of attention once again. It has been more than 20 years of the research for TRPV1, but the gating mechanism and drug development are still the difficulties. TRPV1 agonists can only be used for topical administration, and the antagonists could be used for oral administration. However, the problem with antagonists is that they cause hyperthermia and damage to noxious heat detection, which is the result of TRPV1 antagonists simultaneously affecting capsaicin, H⁺ and heat gating. Studies have shown that there are common processes of the three gating mechanisms, but no way to affect a single gating mechanism. From the angles of physiological function, gating mechanism and drug discovery, this paper reviews the distribution and expression, functions and features as well as structural characteristics of TRPV1 channel. This paper focuses on three gating mechanisms and the progress of TRPV1 modulators in drug discovery. TRPV1 modulators are a exceptional analgesia drug, and have been studied in cardiovascular diseases, itch, cough, psychiatric disorders and diabetes. With the emerging of artificial intelligence (AI)-assisted drug design and the continuous exploration of gating mechanism, we should have confidence in the future of TRPV1 modulators.

Key words TRPV1 channel, gating mechanism, modulators, agonists, antagonists

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0198

* Corresponding author.

DING Jun-Jie. Tel: 86-13671166693, E-mail: dj224@163.com

PAN Li. Tel: 86-18610797349, E-mail: bk6180b@163.com

Received: April 29, 2022 Accepted: August 10, 2022