



# 从机体 TRP 寒热感受环节挖掘中药四气的现代科学内涵

隋峰\*, 姜廷良\*

(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 中药药性理论是传统中医药理论体系不可分割的重要组成部分,在中医临床遣方用药过程中发挥着重要的理论指导作用。在这一理论体系中,中药的四性理论又处于核心和主导位置,是中药性质和作用完整表述不可或缺的组成部分。该文结合自身的研究体会,在对 TRP 通道蛋白与机体寒热感受和温度调节相关性分析和总结的基础上,提出从现代生物学的最新发现——机体寒热感受环节诠释寒热药性的现代科学内涵,应是中药四气理论体系现代化研究取得突破性进展的有效途径。

**[关键词]** 中药药性;中药四性;寒热感受;科学内涵

中药四气,又称四性,是说明药物作用性质的重要概念之一,处于中药药性理论的核心位置,在中医临床遣方用药过程中,发挥着不可替代的重要指导作用。基于对传统中药药性的现代认识,很多医药工作者分别从内分泌、交感神经-肾上腺、中枢神经递质、前列腺素和环核苷酸等或从生物热力学角度入手,以中药的生物学效应或动物的行为学变化为观察对象,对中药四性的现代生物学内涵和物质属性的解读和诠释做了有益的尝试,提出了一些新的看法和学术见解。本文结合作者近年的研究体会,提出将现代生物学中的最新发现——TRP 通道蛋白引入到中药四性的研究中,从寒热感受环节解析和揭示中药寒热属性的现代科学内涵和生物学分子机制,为中药寒热药性的研究提供了新的科研思路和研究领域。

**1 TRP 通道蛋白构成了机体内寒热感受功能的生物学基础**

为了适应生存环境,生物体必须通过感受和评估体内外的温度变化对自身的生理学行为学进行调整,以躲避或减少冷热刺激可能引起的伤害,保护机体结构和功能的稳定。长期以来,经典的生理学已经提供了大量的有关外周感觉神经和下丘脑处温度敏感神经不同亚型之间可能存在温度感觉功能分化方面的信息,但是寒热感受的分子机制一直仍是未解之谜。直到近年来,随着基因工程和分子生物学技术的逐

步成熟和迅猛发展,生命科学领域的工作者们已成功克隆了数个与感受温度相关的生物分子的基因,明确了它们编码的蛋白质是属于瞬时感受器电位(transient receptor potential, TRP)家族。

TRP 是存在于细胞膜或胞内细胞器膜上的非选择性阳离子通道。1969 年,TRP 基因作为果蝇的光感受器异常变异株基因被人们所认识。现已明确,它们编码的蛋白质广泛分布于包括人类在内的哺乳动物中。TRP 家族主要由超过 30 个家族成员的 7 个亚族组成:TRPC, TRPV, TRPM, TRPML, TRPP, TRPA, TRPN 等<sup>[1]</sup>。TRP 通道蛋白的基本结构中含有 6 个跨膜区(TM),其 N 末端和 C 末端均位于细胞膜内侧,在 TM5 和 TM6 之间有一段疏水基团构成孔型结构,大多数成员在 N 末端有 3 个锚蛋白重复区和 1 个富含脯氨酸区域, C 末端形成多个结构域。TRP 存在于从微生物到人类高等动物,组织分布非常广泛,在种属的进化上具有高度的保守性。除在神经系统以外,还分布于感觉器官和心血管、胃肠道、呼吸、泌尿生殖、造血、免疫系统中<sup>[2]</sup>。

在所有有关 TRP 通道蛋白的功能中,现已发现至少 6 个家族成员——TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM8, TRPA1 等与机体的体内寒热感知有关。这些敏感的 TRP 通道蛋白可因不同温度刺激开放,如 TRPV1 被热(>43℃), TRPV2 被热(>52℃), TRPV3 可被温(>34℃), TRPV4 被温(>27℃)所激活,而 TRPM8 被凉(<25℃), TRPA1 被寒(<17℃)所激活<sup>[3]</sup>。研究发现,寒热感受相关的 TRP 通道蛋白在哺乳动物的感觉神经中呈现高表达,且不同种类的神经表达的 TRP 寒热感受通道蛋白亚型与丰度亦各不相同,这些神经将外界的感受信息分别投射到其特定的脊髓区域的不同位点,使得外周感觉神经可选择性地感知寒、凉、温、热以及极端的热刺激,执行特定的生物学功能。在面对寒热刺

**[稿件编号]** 20111105007

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(30873393);北京市自然科学基金项目(7112098)

**[通信作者]** \*姜廷良,研究员, Tel: (010) 64041008, E-mail: jiangt2005@sohu.com; 隋峰,研究员, Tel: (010) 64041008, E-mail: suifeng2136@126.com



激时,感觉神经对极端温度的反应与对相对温和的温度刺激的反应不同。值得注意的是,这种差异是与机体面对强烈刺激需采取紧急躲避行动,而对于温和的温度刺激,机体只是需要调整行为学以及通过生理调节等慢反应来应对相适应的<sup>[4]</sup>。可见,感知内外环境温度变化和伤害性刺激是 TRP 通道蛋白最重要的生理功能之一。

## 2 TRP 通道蛋白通过寒热感受机制参与体温调节和热稳态过程

虽然直到近年才逐步明确辣椒素可以通过作用于辣椒素受体(TRPV1)发挥生物学作用,但早在 20 世纪 70 年代就已有研究报道,口服或皮下给予辣椒素(capsaicin)或辣椒素的类似物树脂毒素(resiniferatoxin, RTX)不仅产生热痛的感觉,还能够显著调节机体的温度。用药的 30 min 内,机体的中心温度(core body temperature)出现了大幅下降<sup>[5]</sup>。在随后的研究中发现,这种降温的作用一般在 2~3 h 内恢复,但是如果剂量过大,通常在降温之后有一个持续几天的升温过程<sup>[6,7]</sup>。研究认为,产生这种生物学效应的机制是复杂的,可能涉及到通过尾部皮肤血管扩张的散热过程以及以氧消耗增加为特征的产热过程。后者主要与激活肾上腺髓质释放儿茶酚胺有关<sup>[6,8]</sup>。在最初的几个小时内,散热过程占优势;而在随后的一段时间内,产热过程占优势。近年有人研究报道,TRPV1 阻断剂能够引起短暂的动物体温升高<sup>[9]</sup>。另有研究发现,TRPV1 基因敲除小鼠的一日内温度变化幅度远大于野生型小鼠,而辣椒素去敏化野生型小鼠的变化幅度又大于 TRPV1 基因敲除小鼠<sup>[10]</sup>,尤其是新近有研究者发现,TRPV1 通道阻断剂能够下调热刺激引起的人皮肤血流速度的升高,表明 TRPV1 能够通过调节机体的散热过程影响机体的温度<sup>[11]</sup>。

有关辣椒素或 RTX 在体内产生作用的特定位点,目前主要存在 2 种假说,一是它们激活了躯体感觉或迷走神经的辣椒素受体,然后再通过多种突触通路投射到下丘脑视前区和下丘脑前区。在此处,温觉神经激活后又进一步通过调节交感神经提高皮肤的血流以及调整机体的行为学,从而增加热散失。在这个模型中,辣椒素敏感性神经能够将皮肤温度的微小增高的信号传递到神经中枢系统的温觉感受神经。与此相吻合,将人舌头用辣椒素预处理会导致人的心理和生理对温热感受阈值上调。另有支持外周作用点的证据也显示,大鼠静注 RTX 会产生趋向于冷的行为学变化和体温下降<sup>[12]</sup>。鉴于辣椒素能够通过神经途径促进降钙素基因相关肽(CGRP)等神经肽的释放扩张肠系膜小动脉,因此,这种变化可能与血管传入神经的直接作用密切相关。内脏组织神经中 TRPV1 呈现高表达以及辣椒素能够促进神经肽在这些神经中的释放的科研发现提示内脏热敏感性传入神经可能是辣椒素发挥作用的另一作用位点<sup>[13]</sup>。总之,辣椒素受体很可能是通过背根神经节、脊髓、脑桥臂旁核将外周温觉信号传入视前区一下丘脑前部(PO/AH)。当然,通过表达 TR-

PV1 的迷走神经传到孤束核也可能是另一种传入方式<sup>[14]</sup>。另有学者认为辣椒素可以通过血脑屏障进入大脑,直接作用于下丘脑中的热感觉神经元受体<sup>[15-17]</sup>。

不管是通过外周还是通过中枢神经,辣椒素受体参与机体温度的调节过程基本上得到了学术界的认可。除 TRPV1 以外,其他的寒热感受相关的 TRP 通道蛋白,如 TRPV4, TRPM8 等也有研究认为通过温觉感受机制参与了体温的调节过程。如有研究报道,下丘脑视前内侧区和正中视前核有 TRPV4 的表达,并显示出与下丘脑热敏感性神经相类似的温觉反应特征。虽然 TRPV4 基因敲除小鼠并未显示出基础体温和对环境温度适应的异常变化,但鉴于 TRPV4 在调节渗透压方面的作用以及下丘脑处渗透压与温度之间的相互作用,研究者们仍认为 TRPV4 在中枢的体温调节中扮演者一定的角色<sup>[18]</sup>。TRPM8 作为冷觉受体之一,能够被薄荷醇激活,目前有关其在中枢的温觉调制过程中所起到的作用方面的研究虽然不多,但已有的研究显示,给予小鼠体表施用薄荷醇能够激活皮肤末梢神经 TRPM8 受体,通过机体自主和行为学调节,引起体温的升高,表明 TRPM8 参与了机体的温度调节过程<sup>[19]</sup>。TRPA1, TRPV2, TRPV3 等与体温的相关性尚有待进一步的深入研究。

## 3 TRP 寒热感受通道蛋白是诠释中药寒热四性生物学内涵新的突破口

现代科学的研究表明,机体的温度变化是受到产热和散热影响和调控的。产热增多或散热减少,机体的温度会升高;反之,如果产热减少或散热增多,机体的温度则会下降。机体的产热或散热过程,究其生物学本质,在现代医学中属于生理条件下的能量代谢变化范畴。而在形成于远古时代的传统中医学中,限于历史条件,对机体的寒热感受和体温调节的认识尚不能上升到能量代谢的层面上。对机体在寒热感受方面的异常状态,也只能通过对来自“望闻问切”所收集到的生物学信息和资料加以概括并宏观地描述为寒证或热证。不应忽视的是,在中医临床上,对病人寒热证的重要判断依据和判别标准是“寒证恶寒喜暖;热证恶热喜冷”这一重要的临床表现和病理特征。而现代生物学的研究发现,这种“喜恶”的寒热感受作为一种自身的适应性调节变化,是通过激活机体位于初级感觉神经上相应的 TRP 通道蛋白而获知的。据此推知,处于寒(寒证)或热(热证)条件下的机体对“寒”或“热”的喜恶可能是机体对自身能量代谢的某个或某些环节的异常状态所做出的反馈调节或病理学表征。从这一层面上讲,有理由认为,中医学中对机体寒热状态(寒证或热证)的客观描述与现代医学中的能量代谢异常(热稳态失衡)似有异曲同工之妙或至少存在部分对接之处和相容性。

在中医学的治则中,“寒者热之,热者寒之”;“治热以寒,治寒以热”,属于辨证论治的范畴。也就是说,对于八纲辨证中的“寒证”和“热证”,分别予以热性中药和寒性中药



加以治疗。囿于当时的科技水平和条件,古代医家虽不能通过生物学指标检测等方式开展对病人“证”的识别和对药物疗效的验证,但其司外揣内的诊疗模式往往也能够药到病除。从现代生物学的观点来看,其良好疗效获得的客观基础可能与中药通过激活、干预、调节、阻断等方式逆转了机体能量代谢生物分子网络中的某一或某些环节的病理状态,从而使其恢复到了正常的生理水平(热稳态)有关。首先,已有研究显示 TRPV1, TRPM8 等通道蛋白不仅与寒热感受相关,也参与与能量代谢密切相关的体温调节过程;其次,本课题组及其他实验室的研究结果显示,部分寒热性中药的成分能够通过激活、调节(表达、功能等)等方式与特定的寒热感受相关的 TRP 通道蛋白相互作用(辣椒素激活 TRPV1 受体,薄荷醇激活 TRPM8 受体等),并能对机体产生相应的能量代谢方面的影响,似乎体现了中药寒热药性的一种现代生物学表征<sup>[20-23]</sup>。

#### 4 总结与展望

对于中药来说,多成分的化学实质决定了每一味中药于机体多部位和多靶点产生多效应的特点,加之物质基础不明确、作用机制不清楚,与以单一成分为主体的化学药相比,就自然具备了抽象性和模糊性的特质。中药的寒热药性又是对中药作用性质和性能的共性特征的描述和归纳,是在药效基础上的更高层次上的抽象。因此,相对于药理学,中药的寒热药性的研究具有复杂性和高难度的特点。这也决定了中药寒热药性科学内涵的研究和揭示是一个不断探索和积累的过程,探索的是方法,积累的是数据,只有采用适宜的方法对寒热药性明确的临床常用的有效中药踏踏实实不断深入地进行研究,才能最终辨识它们之间的共有特征,挖掘出有关寒热信息的规律性的联系。可见,这项工作不是一朝一夕能够完成的,需要多学科的相互合作和补充,并不断引入新思路、新方法、新技术和新手段。

对于中药四性的研究首先要克服 2 种极端和倾向,一是过分强调和夸大中药寒热药性理论的整体性、抽象性和动态性等中医学理念和特征。这样做的结果势必导致不可知论,有悖于事物发展的客观规律和要求。如果把中药的寒热药性形象地比喻为生物效应空间中的某个“面”,把这一空间中的特定生物效应比做“点”的话,就必须遵从由“点”到“面”的认识规律以及先“分析”后“整合”的研究过程。其次,也要克服完全脱离中医药理论和思想。在研究中,有些医药工作者把中药寒热性的客观属性和内涵与现代生物学或现代医学中的某些客观指标或生物学效应简单的对应起来,发现了相关性的方面就认为完成了全部的认识内容,这显然使问题过于简单化了,又走进了认知过程的另一误区。

本文中,作者强调中药寒热药性在机体内的寒热表现的分子机制可能涉及到能量代谢的多个环节,并不意味着两者可以划等号;作者突破以往的研究模式,提出从 TRP 寒热感受通道诠释中药的寒热药性,也并不代表 TRP 寒热感受通道

就能回答寒热药性内涵研究中的所有问题,它也可能只是中药表征寒热生物学特征的一种方式、因此成为认知中药寒热药性多种途径当中的其中一条而已。虽然已有的研究已经展示出了从 TRP 寒热感受环节诠释中药寒热的客观属性和内涵的广阔前景,但要实现中药寒热药性的全面揭示,还需同道们的共同参与以及更多的创新性思维的融入。

#### [参考文献]

- [ 1 ] Baruch Minke, Boaz Cook. TRP channel proteins and signal transduction[J]. *Physiol Rev*, 2002,82: 429.
- [ 2 ] Benjamin R Myers, Yoshiro Saimi, David Julius, et al. Multiple unbiased prospective screens identify TRP channels and their conserved gating elements[J]. *J Gen Physiol*, 2008,132: 481.
- [ 3 ] David E Clapham. Hot and cold TRP ion channels[J]. *Science*, 2002,295: 2228.
- [ 4 ] Michael J Caterina, Craig Montell. Take a TRP to beat the heat[J]. *Genes Dev*, 2005,19: 415.
- [ 5 ] Aurelia Jancsó-Gábor, J Szolcsányi, N Jancsó J. Irreversible impairment of thermoregulation induced by capsaicin and similar pungent substances in rats and guinea-pigs[J]. *Physiol*, 1970, 206: 495.
- [ 6 ] T Osaka, A Kobayashi, T H Lee, et al. Lack of integrative control of heat production and heat loss after capsaicin administration [J]. *Pflügers Arch*, 2000,440(3): 440.
- [ 7 ] M Szikszay, F Obal Jr, F Obal Naunyn. Dose-response relationships in the thermoregulatory effects of capsaicin[J]. *Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 1982,320(2): 97.
- [ 8 ] Akiko Kobayashi, Toshimasa Osaka, Yoshio Namba, et al. Capsaicin activates heat loss and heat production simultaneously and independently in rats[J]. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 1998,275: R92.
- [ 9 ] Narender R Gavva, Anthony W Bannon, David N Hovland, et al. Repeated administration of vanilloid receptor TRPV1 antagonists attenuates hyperthermia elicited by TRPV1 blockade[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007,323(1): 128.
- [ 10 ] Z Szelenyi, Z Hummel, J Szolcsanyi, et al. Daily body temperature rhythm and heat tolerance in TRPV1 knockout and capsaicin pretreated mice[J]. *Eur J Neurosci*, 2004,19(5): 1421.
- [ 11 ] Brett J Wong, Sarah M Fieger. Transient receptor potential vanilloid type-1 (TRPV-1) channels contribute to cutaneous thermal hyperaemia in humans[J]. *J Physiol*, 2010,588: 4317.
- [ 12 ] M C Almeida, A A Steiner, L G Branco, et al. Cold-seeking behavior as a thermoregulatory strategy in systemic inflammation [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23(12): 3359.
- [ 13 ] P Holzer. Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons[J]. *Pharmacol Rev*, 1991, 43: 143.
- [ 14 ] M Tominaga, M J Caterina, A B Malmberg, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli[J]. *Neuron*, 1998,21(3): 531.



- [15] M Hajos, F Obal Jr, G Jancso, et al. Capsaicin impairs preoptic serotonin-sensitive structures mediating hypothermia in rats[J]. *Neurosci Lett*, 1985,54(1): 97.
- [16] A Toth, J Boczan, N Kedei, et al. Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005,135(1/2): 162.
- [17] D M Swanson, A E Dubin, C Shah, et al. Identification and biological evaluation of 4-(3-trifluoromethylpyridin-2-yl) piperazine-1-carboxylic acid (5-trifluoromethylpyridin-2-yl) amide, a high affinity TRPV1 (VR1) vanilloid receptor antagonist[J]. *J Med Chem*, 2005,48(6): 1857.
- [18] Ali Deniz Güler, Hyosang Lee, Tohko Iida, et al. Heat-evoked activation of the ion channel, TRPV4[J]. *J Neurosci*, 2002, 22: 6408.
- [19] Koji Tajino, Kiyoshi Matsumura, Kaori Kosada, et al. Application of menthol to the skin of whole trunk in mice induces autonomic and behavioral heat-gain responses[J]. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 2007,293: R2128.
- [20] 隋峰, 姜廷良, 霍海如, 等. TRPV1 通道蛋白的生理病理机制研究[J]. *医学分子生物学杂志*, 2008,5(1):55.
- [21] 隋峰, 杨娜, 张畅斌, 等. 寒热性中药的成分对 TRPV1 和 TRPM8 通道蛋白基因表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(12):1594.
- [22] 隋峰, 张畅斌, 杜新亮, 等. 寒热性中药的成分对 TRPV1 通道蛋白功能的影响[J]. *中药药理与临床*, 2009,25(5):18.
- [23] 隋峰, 张畅斌, 杜新亮, 等. 寒热性中药的成分对薄荷醇受体离子通道蛋白功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010,16(2):68.

## Study on scientific connotation of four herbal properties on basis of cold and hot perceptions

SUI Feng\*, JIANG Tingliang\*

(*Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*)

[**Abstract**] The theory of herbal properties of traditional Chinese medicine (TCM) is an indispensable part of theoretical system of TCM and plays an important role in the clinical prescription and application of TCM. In this theoretical system, the theory of four herbal properties takes a core and dominant position and becomes an indispensable part of TCM natures and actions. In combination of studies and experience, this essay proposes the latest discovery in modern biology-modern scientific connotation of cold and hot herbal properties on the basis of cold and hot perceptions of organism on the basis of analysis and summary of TRP channel protein and correlation of cold and hot perceptions of organism and thermoregulation, which is an effective approach to make breakthroughs in studies on modernization drive of the theory of four herbal properties of TCM.

[**Key words**] herbal properties of traditional Chinese medicine; four properties of traditional Chinese medicine; cold-hot perception; biological connotation

doi:10.4268/cjmm20121631

[责任编辑 张宁宁]