

TRPV3通道研究进展

谭了汐, 王雨晶, 曹征宇*

(中国药科大学中药学院, 江苏 南京 211198)

摘要: 瞬时受体电位离子通道香草素亚家族3 (transient receptor potential vanilloid 3, TRPV3) 是位于细胞膜上的一种非选择性阳离子通道蛋白, 广泛表达于皮肤、大脑、背根神经节、心脏和结肠等器官。TRPV3参与感觉传导、皮肤屏障形成、毛发生长及血管舒张等生理过程, 并被证明与瘙痒、皮肤炎症性疾病及癌症等病理进程密切相关。TRPV3能应答非伤害性热刺激 ($\geq 33\text{ }^{\circ}\text{C}$)、内源性物质 (如焦磷酸法尼酯) 及外源性小分子化合物 (如香芹酚、樟脑和2-APB等)。近年来, 多种天然和合成的TRPV3抑制剂 (如蛇床子素、74a和达克罗宁等) 陆续被发现, 并且在多种疾病动物模型中表现出一定疗效, 说明TRPV3是具有潜力的药物开发靶点。本文综述了TRPV3通道蛋白结构、生理功能、相关疾病及调节剂的研究进展, 为TRPV3的后续研究提供理论参考。

关键词: 瞬时受体电位离子通道香草素亚家族3; 结构; 生理功能; 激动剂; 抑制剂

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)08-2269-14

Research progress on TRPV3 channel

TAN Liao-xi, WANG Yu-jing, CAO Zheng-yu*

(School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract: Transient receptor potential vanilloid 3 (TRPV3) is a non-selective cation channel, located on cell membranes. TRPV3 is extensively expressed in various organs such as skin, brain, dorsal root ganglia, heart and colon. It's reported that TRPV3 involves in many physiological processes including sensation, skin barrier formation, hair growth and vasodilatation, and pathological processes like pruritus, cutaneous inflammatory disease and cancer. TRPV3 can respond to innocuous warm stimulation ($\geq 33\text{ }^{\circ}\text{C}$), endogenous substances (e.g., farnesylpyrophosphate) and exogenous small molecules (e.g., carvacrol, camphor and 2-APB). Recently, several natural or synthetic small molecules (e.g., osthole, 74a and dyclonine) have been shown to suppress TRPV3 activity, accompanying with therapeutic efficacy in animal models of diseases, which suggests the potential of TRPV3 as drug target. This paper reviews the research progress on the structure, physiological functions, related diseases and modulators of the TRPV3 channel to provide theoretical references for the future study on TRPV3 channel.

Key words: transient receptor potential vanilloid 3; structure; physiological function; agonist; inhibitor

瞬时受体电位离子通道香草素亚家族 (transient receptor potential vanilloid, TRPV) 是存在于细胞膜上的一类非选择性阳离子通道, 广泛分布于哺乳动物的

组织器官中^[1,2]。TRPV亚家族包含6个成员, 分别是温度敏感型的TRPV1~4通道以及细胞内Ca²⁺敏感的TRPV5和TRPV6, 其中的TRPV3能应答非伤害性温热刺激 ($\geq 33\text{ }^{\circ}\text{C}$), 具有独特的敏化特性^[3]。TRPV3参与感觉传导、皮肤屏障形成和血管舒张等生理进程, 而且与多种疾病密切相关^[4]。最近, 多项研究证实TRPV3与特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 的发生发展密切相关^[5,6], 敲除TRPV3或利用TRPV3抑制剂能

收稿日期: 2022-03-07; 修回日期: 2022-04-26.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81972960, 21777192, 82100585); 国家科技重大专项“重大新药创新与开发”项目 (2018ZX09101003-004-002).

*通讯作者 Tel: 86-25-86185955, E-mail: zycao1999@hotmail.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-0290

缓解AD样症状,说明TRPV3是一个具有潜力的开发治疗AD药物的靶点。本文综述了TRPV3的结构特性、生理功能、相关疾病及配体的研究进展,为以TRPV3为靶点开发新型治疗药物提供理论依据。

1 TRPV3的通道特性与结构基础

TRPV3是一种多模式调节的非选择性阳离子通道,具有独特的敏化和温度感知($\geq 33\text{ }^{\circ}\text{C}$)特性^[3],表现为在激动剂或温度的反复刺激下,通道电流不断增强,单通道电导也随温度增加而增加(低温下,147~201 pS; $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下,256~337 pS)^[7]。TRPV3通道电流的翻转电位为0 mV,具有电压依赖性,表现为明显的外向整流,但是,敏化的电流逐渐失去整流特性,形成难以失活且无响应(off-response)的线性电流^[8],这种电压-电流依赖关系特性与通道处于不同开放状态有关。

结构生物学研究表明,TRPV3由4个相同的亚基组成对称的同源四聚体,在细胞膜上形似一个具有孔道的“篮网”^[9](图1A)。单个亚基从N端起包含锚蛋白重复域(N-terminal ankyrin repeated domain, ARD)、连接域(linker domain)、6个跨膜域(S1~S6)、典型的TRP域(TRP domain)和C端结构域(C-terminal domain, CTD)(图1B)^[9]。相邻亚基的CTD和ARD结合形成细胞质组装结构(cytoplasmic assembly interface, CAI),该结构不仅参与内源性物质对TRPV3活性的调节^[10],如腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)和磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2)分别作用于ARD结构域的Lys¹⁶⁹、Lys¹⁷⁴及TRP结构域的Arg⁶⁹⁶、Lys⁷⁰⁵,进而发挥抑制作用^[11,12](图1B);而且作为TRPV3敏化特性的结构基础之一,ARD结构域的Lys¹⁶⁹在影响整体构象变化中发挥重要作用:首先,破坏碱性氨基酸残基Lys¹⁶⁹与相邻亚基CTD的酸性氨基酸残基Glu⁷⁵¹和Asp⁷⁵²形成的盐桥可使TRPV3达到敏化状态并保持其开放构象^[13];其次,Lys¹⁶⁹残基作为钙调蛋白(calmodulin, CaM)抑制TRPV3活性的关键位点,参与Ca²⁺/CaM依赖性的敏化过程^[14]。此外,TRPV3敏化过程也基于二价阳离子对其抑制能力的减弱^[15]。研究发现,尽管孔道域的Asp⁶⁴¹残基是TRP通道抑制剂钌红发挥抑制活性的关键位点,细胞外Ca²⁺可通过与Asp⁶⁴¹残基结合参与对通道门控的调节^[14,16]。细胞内或细胞外的Mg²⁺也对TRPV3具有抑制作用,其结合位点包含外孔道域的Asp⁶⁴¹及内孔道域的Glu⁶⁷⁹和Glu⁶⁸²^[17](图1B)。

TRP通道(TRPV1、TRPV2、TRPV3和TRPV4)的温度敏感性基于孔道域和S6之间的环状域,该结构域位于细胞外侧,其中的Asn⁶⁴³、Ile⁶⁴⁴和Asn⁶⁴⁷决定了TRPV3对非伤害性温热刺激($\geq 33\text{ }^{\circ}\text{C}$)的应答^[18,19]

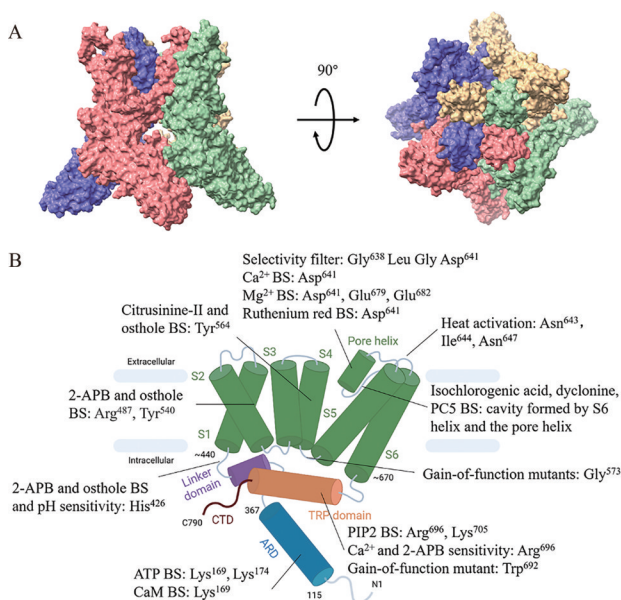


Figure 1 Structural basis of transient receptor potential vanilloid 3 (TRPV3). A: Cryo-electron microscopy (Cryo-EM) structure of TRPV3 (PDB ID: 6UW4); B: Schematic diagram of the structural basis of TRPV3 subunit. BS: Binding site; 2-APB: 2-Aminoethoxydiphenyl borate; ATP: Adenosine triphosphate; CaM: Calmodulin; PIP2: Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; TRP domain: Transient receptor potential domain; ARD: Ankyrin repeated domain; CTD: C-terminal domain

(图1B)。温度对TRPV3的敏化作用则依赖N末端环状域(412~414位氨基酸残基)的构象变化。在高温刺激($> 50\text{ }^{\circ}\text{C}$)引起TRPV3通道开放时,该环状域向S2-S3连接域靠近并形成相互作用,将通道稳定在一个易于开放的构象,类似于温度激活的TRPV1构象^[7]。不过,由于TRPV3的N末端环状域缺乏TRPV1的N末端Ser⁴⁰⁴氨基酸残基,使得TRPV3表现出门控的迟滞,进而形成了通道的敏化及使用依赖性^[7]。

2 TRPV3的生理功能

TRPV3在人体各组织器官中广泛分布,在皮肤、睾丸、十二指肠、结肠、大脑、脊髓和背根神经节(dorsal roots ganglion, DRG)中高表达,在心脏、肺、食道、胃、膀胱和卵巢等中低表达^[20](图2A)。研究表明,TRPV3能调控皮肤屏障形成和毛发生长、感觉传导(温觉和痒觉等)及血管舒张^[5,21,22](图2B)。虽然TRPV3在睾丸和小肠中高表达,但其生理意义尚未深入研究^[20]。最近也有研究报道TRPV3在肺中表达,其活化可能介导肺泡上皮损伤或参与非小细胞肺癌的恶化,但仍需进一步确证^[23,24]。因此,本节主要综述TRPV3在皮肤、神经系统和心血管系统中的作用。

2.1 TRPV3调控表皮屏障和毛发生长 TRPV3主要表达在皮肤角质形成细胞(keratinocytes, KCs),而KCs

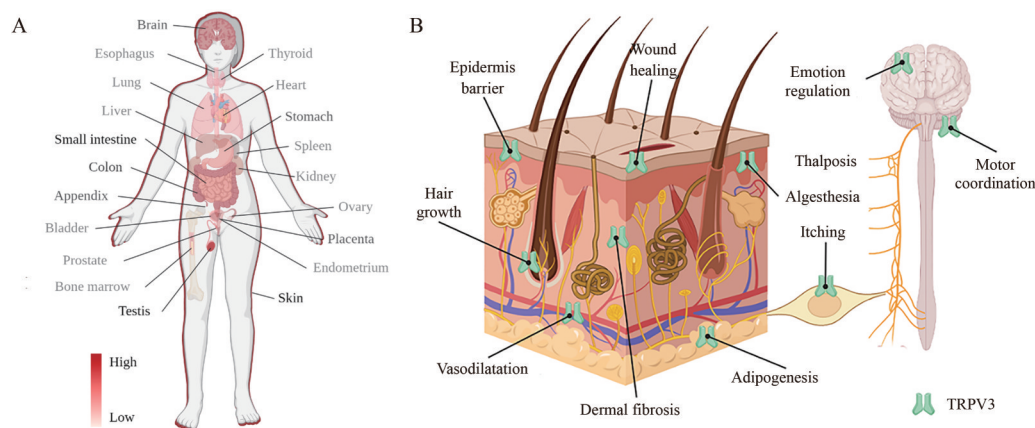


Figure 2 Distribution and physiological function of TRPV3. A: Expression and distribution of TRPV3 in various organs of the body; B: Physiological functions of TRPV3 in skin and nervous system

是皮肤表皮层中最主要的细胞^[22]。终末分化的KC的细胞膜会被由蛋白质和脂质交联形成的角质细胞被膜 (the cornified cell envelope, CE) 替代, 而CE是皮肤发挥屏障功能的基础^[22]。在携带TRPV3功能获得性突变 (主要是Gly⁵⁷³突变, 简称GOF, 图1B) 基因的人或啮齿动物中, 皮肤表皮层表现为棘皮层过度肥厚, 颗粒层断裂或消失, 角质层角化不全伴角化过度, 这些结构上的病变直接导致屏障功能丧失, 引起皮肤水分散失加快的同时, 也使机体更易受到外界刺激 (包括温度、酸碱、毒素、病原微生物和过敏原等)^[25,26]。但是, TRPV3敲除 (knock-out, KO) 小鼠也表现出屏障功能损伤, 这是由于TRPV3-KO导致了KC中Ca²⁺依赖性转谷氨酰胺酶 (TGase) 活性下降, 进而影响了CE的形成^[22]。此外, 携带TRPV3-GOF突变基因的人和啮齿动物具有无毛的表型, 这是由于TRPV3-GOF突变导致的毛囊KC死亡或过早的分化会造成毛发生长抑制^[27]。然而, TRPV3-KO小鼠出现毛发蜷曲的表型, 则是由于TRPV3-KO小鼠皮肤毛囊的形态学异常^[22]。本课题组也发现TRPV3激动剂香芹酚 (carvacrol) 在低浓度 (30~100 μmol·L⁻¹) 下能促进KC增殖, 但在高浓度下 (300 μmol·L⁻¹) 抑制KC的活性, 结合以上研究结果, 提示TRPV3具有精细调节KC增殖的能力^[28]。

2.2 TRPV3参与感觉传导和情绪调节 温度敏感型TRP通道 (TRPV1~4, TRPA1和TRPM8等) 在温度感知中发挥着关键作用, 而TRPV3主要参与非伤害性温热 (≥ 33 °C) 的感知。Patapoutian课题组^[29]发现TRPV3-KO小鼠缺乏对非伤害和伤害性温度的应答。随后的研究进一步揭示受温度活化的TRPV3促进KC分泌ATP, 后者作用于感觉神经元的嘌呤能P2受体调控温觉传导^[30]。Marics等^[31]也报道了单独敲除TRPV3不能完全使小鼠失去温度感受, 这是由于

TRPV1和TRPV3活化在温度范围上的重叠产生了生理功能的补偿, 进而提示皮肤上的TRPV3和初级感觉神经上的TRPV1在调节温热感受中的协同作用。

在小鼠和人类DRG、三叉神经节和大脑中, TRPV3与TRPV1共表达, 而且TRPV3具有独特的敏化特性, 因此TRPV3可能在痛觉感受上发挥着不同于TRPV1的作用^[32]。尽管过表达TRPV3的转基因小鼠并未在温度疼痛感知上表现出与野生型小鼠的差异, 但当抑制TRPV1后, TRPV3过表达小鼠表现出更强的温热痛觉, 这说明TRPV3的疼痛感知作用会被TRPV1的功能掩盖^[33]。在患有乳痛症的女性中, 皮肤KC的TRPV3表达上调; 而损伤引起的痛觉过敏也伴随着邻近损伤部位的外周神经中TRPV3的表达增加, 提示TRPV3活性或表达的变化与疼痛感知密切相关^[34]。研究指出KC上TRPV3的活化能引起ATP或前列腺素E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 的释放, 进而激活临近的痛觉神经元^[30]。因此, 注射TRPV3内源性激动剂焦磷酸法尼酯 (farnesyl pyrophosphate, FPP) 能引起小鼠的炎症性疼痛反应并增强对伤害性热刺激的敏感性^[35]。

除了痛觉, 痒也是对有潜在伤害的刺激的感觉。TRPV3-GOF突变导致的皮肤遗传病Olmsted综合征, 以剧烈瘙痒为特征^[36]。而携带TRPV3-GOF突变基因 (即Gly⁵⁷³分别突变成Ser和Cys) 的DS-Nh小鼠和WBN/Kob-Ht大鼠会自发产生AD样皮炎, 具有剧烈瘙痒、皮肤角化过度、CD4⁺T细胞和肥大细胞浸润以及血清白介素 (interleukin, IL)-4和免疫球蛋白E (immunoglobulin E, IgE) 水平增加等特征^[26]。胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 由上皮和基质细胞产生, 是一种内源性的致痒原。在DS-Nh小鼠的KC中, TSLP显著增加, 随后的研究发现, 热刺激或化学刺激TRPV3能促进AD患者的KC

分泌更多的 TSLP^[6,37]。而在卡泊三醇(即 MC903)诱导的 AD 小鼠模型中,热刺激能提高 TSLP 水平并增加搔抓行为,这些均可被 TRPV3 抑制剂和 TSLP 中和抗体所抑制^[38]。在烧伤后瘙痒的疤痕中,TRPV3 的表达和活性显著上调,进而增强 TSLP 的产生^[39]。而且,这种 TRPV3-TSLP 诱导瘙痒的机制也参与蛋白酶激活受体 2 介导的瘙痒^[38]。实际上,除了 TSLP,TRPV3 活化还引起 KCs 分泌其他致痒原,包括神经生长因子、PGE₂ 和 IL-33 等^[5,33]。最近,Larkin 等^[5]发现了 TRPV3 介导瘙痒的新路径:在 AD 病理状态中,IL-31 诱导感觉神经元合成并释放 B 型促尿钠排泄肽(B-type natriuretic peptide, BNP),BNP 与 KCs 上的神经肽受体 1 结合,上调 TRPV3 转录。而提高的 TRPV3 表达引起 KCs 释放更多的丝氨酸蛋白酶抑制剂 E1 (serpin E1),serpin E1 可活化皮肤中的感觉神经纤维,从而传导痒觉^[5]。TRPV3 激动剂香芹酚本身就是一种皮肤刺激剂,涂抹香芹酚在小鼠背部皮肤或烧伤患者疤痕皮肤上均可引起瘙痒^[40,41]。

然而,最新的研究发现 TRPV3-GOF (*Trpv3*^{G573S}) 小鼠表现出异常的体感行为,包括降低的冷觉(含丙酮诱导的清凉)、点状及剧烈机械痛觉及各种过敏原引起的痒觉^[42]。而该现象可能与 TRPV3-GOF 小鼠皮肤中感觉神经(神经末梢及 C 型 DRG 神经元)支配降低密切相关,而神经细胞的缺失可能正是由于功能增强型 TRPV3 引起了钙超载诱导的细胞死亡^[42]。综合这些研究结果,除了 KCs 的 TRPV3 通过促进神经递质分泌传导感觉信号,感觉神经元的 TRPV3 在感觉行为中也具有重要意义。

此外,研究者利用 TRPV3 的激动剂和抑制剂揭示了 TRPV3 在中枢神经系统中表达的意义。在焚香散发出的成分中,醋酸因香酚(incensole acetate)是一种强力的 TRPV3 激动剂,能通过活化大脑中的 TRPV3 抵抗小鼠焦虑和抑郁的行为,提示 TRPV3 在情绪调节中发挥着作用^[43]。研究还发现只有部分能穿过血脑屏障的 TRPV3 拮抗剂可改善非诱导型疼痛引起的睡眠紊乱,该作用与 TRPV3 调节神经自发活性有关^[44]。最近的研究发现小脑定位注射 TRPV3 抑制剂会影响大鼠的步幅、运动活性和旋转保留时间,提示在小脑表达的 TRPV3 还调节运动协调能力^[45]。

2.3 TRPV3 影响血管舒张 TRPV3 已被证实表达于大脑实质小动脉、子宫辐射状动脉及肺动脉,定量 PCR 和免疫组化结果进一步表明 TRPV3 在动脉平滑肌细胞和内皮细胞中均有表达,因此,TRPV3 活化可通过内皮依赖型及非依赖型的方式引起动脉舒张^[46,47]。TRPV3 活化提高动脉内皮细胞的内钙浓度,激活中电

导 Ca²⁺ 激活型钾通道(intermediate-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel, IK_{Ca}) 和小电导 Ca²⁺ 激活型钾通道,进而介导内皮依赖型动脉舒张,并且此过程不依赖一氧化氮(nitric oxide, NO)合酶和环氧酶的活性^[48,49]。另一方面,TRPV3 在动脉平滑肌细胞中也以一种 IK_{Ca} 依赖的方式引起超极化,进而舒张血管,但受到 NO-可溶性鸟苷酸环化酶-蛋白激酶 G 信号通路的影响^[46]。确实,腹腔或静脉注射 TRPV3 激动剂香芹酚能降低啮齿动物的体温,而且更高的静脉注射剂量会引起血压明显下降,提示 TRPV3 活化引起血管舒张,进而增加散热^[50]。结合 TRPV3 对温度变化的敏感性,这些证据似乎解释了变温动物的体温调节机制。

3 与 TRPV3 相关的疾病

TRPV3 起初被认为是一个镇痛的药物靶点,自 2006 年开始,海德拉生物科学公司(Hydra Inc.)、格兰马克制药公司(Glenmark pharmaceutical company)和艾伯为制药公司(AbbVie Inc.)分别在专利中公开了一系列小分子 TRPV3 抑制剂,这些分子对炎症性和神经性疼痛具有很好的改善效果^[4]。与此同时,日本盐野义制药株式会社发现 *Trpv3*^{Gly573Ser} 突变基因导致 DS-*Nh* 小鼠和 WBN/Kob-Ht 大鼠的无毛及自发型 AD 的表型^[26]。直到 2012 年,TRPV3 功能获得性突变被发现是人类罕见的遗传性皮肤病 Olmsted 综合征的发病原因,TRPV3 在皮肤炎症中的作用开始被重视^[25]。近年来,TRPV3 也被报道参与肠道疾病、心血管疾病及多种癌症的发生发展。

3.1 TRPV3 与皮肤疾病 携带 TRPV3-GOF 突变基因的人和啮齿动物出现严重的皮肤炎症,伴随着 IgE 水平升高、炎症因子表达增加(IL-13、IL-17、IL-1 α 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 和 TSLP 等)以及炎症细胞过度活化(CD4⁺ T 细胞浸润、树突状细胞迁移和肥大细胞脱颗粒等)^[51,52]。研究发现 TRPV3 的表达随 AD 的严重程度而升高,TRPV3 活化诱导 KCs 分泌的 IL-6 和 TSLP 分别直接或间接地促进 T 细胞分化,而活化的免疫细胞产生的炎症因子进一步刺激 KCs,最终放大 AD 的炎症环路^[5,6]。另外,上文提及 TRPV3 功能获得性突变或过度活化会引起毛囊 KCs 的凋亡,进而影响毛发生长^[53],这提示 TRPV3 表达增加或活性增强可能引起脱发或斑秃。

3.2 TRPV3 与肠道疾病 TRPV3 在肠道黏膜上皮中的表达量也较高,但其生理意义尚不明确^[54]。最近的研究发现牛的瘤胃中功能性表达 TRPV3 (the bovine homologue of TRPV3, bTRPV3),参与 Na⁺、K⁺、Ca²⁺ 和 NH₄⁺ 的转运,这些结果为理解 TRPV3 在人肠道上皮中的作用提供了参考^[55,56]。在溃疡性结肠炎(ulcerative

colitis, UC) 患者的结肠组织中, TRPV3 的表达是否和正常组织有差异存在争议, 有研究发现在 UC 患者的结肠黏膜中 TRPV3 的表达显著低于正常人^[57]; 然而也有研究指出 UC 患者和正常人肠道中 TRPV3 的表达没有显著差异^[58]。在应激性肠道综合征患者中, TRPV3 在十二指肠中的表达显著升高, 进而可能介导应激性肠道综合征患者的餐后症状^[59]。在巴豆油诱导的小鼠肠炎中, 大麻环萜酚能够降低 TRPV3 的表达, 进而缓解肠炎^[60]。在分离培养的原代结肠上皮细胞上, 2-APB 和香芹酚能诱导 TRPV3 介导的细胞内 Ca^{2+} 浓度上升或全细胞电流, 而且香芹酚促进原代结肠上皮细胞释放 ATP^[54]。这些研究提示结肠上皮细胞的 TRPV3 可能参与肠道炎症性疾病的发生发展。

3.3 TRPV3 与心血管疾病 在心血管系统中, TRPV3 参与心肌肥大的病理进程^[47,61]。在妊娠或缺氧状态下, TRPV3 在心血管系统中的表达显著增加, 尤其是动脉平滑肌细胞^[46,47]。而表达升高的 TRPV3 能通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶信号通路促进动脉平滑肌细胞增殖, 引起动脉壁增厚型动脉高血压, 从而间接地导致心脏肥厚^[47]。事实上, TRPV3 在心肌细胞和心脏成纤维细胞中也有表达^[62]。研究指出, 在血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大模型中, TRPV3 的表达显著增加, 而且 TRPV3 激动剂 (香芹酚) 或抑制剂 (钋红) 能通过钙调磷酸酶 (calcineurin)/活化 T 细胞核因子 3 信号通路发挥调节作用^[62]。在主动脉缩窄造成的大鼠压力负荷模型中, 大鼠心肌细胞中 TRPV3 的表达上调, 随之促进心脏的自噬活性, 进而加重心脏肥大; 此外, TRPV3 活化还通过转化生长因子 $\beta 1$ /细胞周期蛋白依赖激酶 2/细胞周期蛋白 E (cyclin E) 信号通路促进心脏成纤维细胞增殖, 从而使心脏肥大向心脏纤维化转变^[63]。最后, 值得注意的是, Qi 等^[61]发现内源性小 RNA (microRNA, miRNA) 能靶向调节 TRPV3 的表达, 影响心脏肥大的进程。利用 miRNA-369 抑制 TRPV3 的表达, Wang 等^[64]证实 TRPV3 还参与缺氧诱导的心肌细胞凋亡与炎症反应。

3.4 TRPV3 与癌症 TRPV 通道与多种人类癌症相关, 其表达的改变通过增强细胞增殖, 改变细胞分化及损伤细胞死亡等影响着癌症进程。TRPV 通道表达的变化被认为在癌症的末期才发挥作用^[65], 然而, 研究指出 TRPV3 可作为肾透明细胞癌和乳腺癌的预后标志物^[66], 提示 TRPV3 与特定器官的癌症进程具有密切联系。TRPV3 在不同癌症中表达的情况不同, 如在结肠直肠癌和脑膜瘤中, TRPV3 的表达降低^[67,68]; 而在非小细胞肺癌、前列腺癌、鳞状细胞癌和结节性基底细胞癌中, TRPV3 的表达增加^[24,69,70]。在非小细胞肺癌中, 过

表达的 TRPV3 通过增加肺癌细胞内 Ca^{2+} 浓度, 活化钙调蛋白激酶, 进而影响细胞周期, 促进细胞增殖^[24]。尽管 TRPV3 调控癌症进程的作用方式尚待深入研究, 考虑到在 KCs 中 TRPV3 与 EGFR 形成信号复合物, 而且 TRPV3 的活化能增强 EGFR 信号的活性, 进而调控上皮细胞增殖^[22], 这提示 TRPV3 抑制剂可能在皮肤癌、乳腺癌和非小细胞肺癌等癌症的 EGFR 靶向治疗中发挥协同作用。

4 TRPV3 的调节剂

TRPV3 除了应答温热刺激, 其活性还受各种化学调节剂影响。研究发现了许多调控 TRPV3 的内源性物质、天然产物及合成的化合物 (表 1、2)。本节针对 TRPV3 的激动剂和抑制剂综述如下。

4.1 激动剂 TRPV3 的内源性激动剂包括许多脂肪代谢产物 (表 1), 如 FPP 在外源性表达 TRPV3 的 HEK293 细胞及内源性表达 TRPV3 的 KCs 上, 能诱导 TRPV3 介导的 Ca^{2+} 内流及全细胞电流, EC_{50} 为 $0.13 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 且具有一定的选择性^[35]。尽管花生四烯酸 (arachidonic acid) 及其代谢产物能直接活化 TRPV1 和 TRPV4, 但仅能起到增强 TRPV3 活性的作用^[71,72]。维生素 B3 即烟碱酸 (nicotinic acid, NA), 也能增强 TRPV3 活性, 但 NA 直接激活 TRPV1 并能抑制 TRPV2 和 TRPV4^[73]。NO 是一个多效性的细胞信号分子, 能通过激活 TRPV1、TRPV3 和 TRPV4 引起钙内流^[74]。NO 对 TRPV3 的激动作用依赖半胱氨酸的硝基化作用, 这一反应在 TRP 通道中具有保守性^[74]。此外, 细胞内质子 (H^+) 能强烈地激活 TRPV3, 而 TRPV3 的 N 末端接近细胞膜结构域上的 His⁴²⁶ 残基发挥了这种 pH 感知作用^[75] (图 1B)。

多种天然来源的单萜化合物都具有激动 TRPV3 的活性 (表 1), 如来源于香樟的单萜化合物樟脑 (camphor) 能激活 TRPV3, 并使人类产生温暖的感觉, 但其激动作用较弱, EC_{50} 约为 $6 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[29]。其他单萜类化合物如 [(+)-冰片 (borneol)、叔丁基间甲酚 (6-tert-butyl-m-cresol)、香芹酚、百里香酚 (thymol)、二氢香芹醇 (dihydrocarveol) 和 (-)-香芹醇 (carveol)] 都表现出 TRPV3 激动活性, EC_{50} 分别为 3.45 ± 0.13 、 0.37 ± 0.1 、 0.49 ± 0.07 、 0.86 ± 0.07 、 2.57 ± 0.42 和 $3.03 \pm 1.16 \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[76]。从构效关系可以看出 (表 1), 羟基的位置及其是否氧化成酮羰基决定着单萜类化合物对 TRPV3 激动活性的强弱^[77]。尽管 TRPV3 具有敏化特性, 但有研究发现单萜类化合物樟脑和 1,8-桉树脑 (1,8-cineol) 长时间孵育会导致 TRPV3 的脱敏, 这可能是樟脑和 1,8-桉树脑可用作止痛剂的原因^[77]。醋酸因香酚来源于焚香后产生的物质, 也能激动 TRPV3 ($\text{EC}_{50} =$

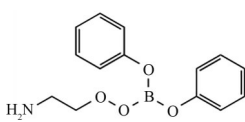
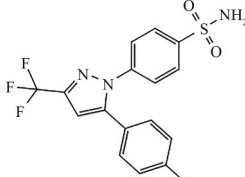
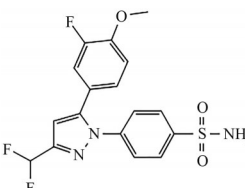
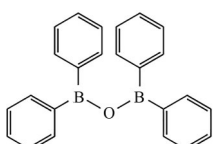
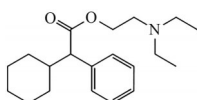
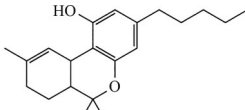
16 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 进而发挥情绪调节作用^[43]。此外, 从天然产物中发现的大麻二酚 (cannabidiol) 和 γ -五味子素

(γ -schisandrins) 能激动 TRPV3, 而天然来源的 α -羟基酸作为质子供体也具有 TRPV3 激动作用^[60,75,78]。

Table 1 Properties of TRPV3 agonists. Activities listed are TRPV3-related. EC_{50} : Half effective concentration; FPP: Farnesyl pyrophosphate; NA: Nicotinic acid; NO: Nitric oxide

Ligand	Structure	EC_{50}	Activity
Endogenous ligands			
Arachidonic acid		-	Pro-inflammatory effect
FPP		0.13 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Hyperalgesia
NA		-	-
NO, H ⁺	-	-	-
Natural ligands			
(-)-Carveol		3.03 \pm 1.16 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	-
(+)-Borneol		3.45 \pm 0.13 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	-
1,8-Cineol		-	-
6-tert-Butyl-m-cresol		0.37 \pm 0.1 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	-
Camphor		6 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	Pain relief
Cannabidiol		0.8 \pm 0.3 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	-
Carvacrol		0.49 \pm 0.07 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	Promotion of proliferation, fibrosis, and itch; reduction of the body temperature and blood pressure
Dihydrocarveol		2.57 \pm 0.42 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	-
Incensole acetate		16 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Effects of anti-anxiety, anti-depression, anti-inflammation, and neuroprotection
Thymol		0.86 \pm 0.07 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	Emotion regulation
α -Hydroxy acid		-	Apoptosis induction
γ -Schisandrins		-	-

Continued

Ligand	Structure	EC ₅₀	Activity
Chemosynthetic ligands			
2-APB		28 μmol·L ⁻¹	-
Celecoxib		-	Pain relief and anti-inflammation
Deracoxib		-	Pain relief and anti-inflammation
Diphenylborinic anhydride		85.1 μmol·L ⁻¹	-
Drofenine		207 μmol·L ⁻¹	Promotion of fibrosis
Tetrahydrocannabinol		9.5 ± 1.9 μmol·L ⁻¹	-

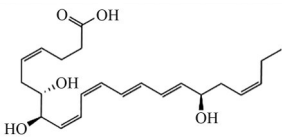
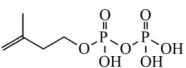
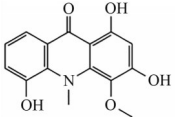
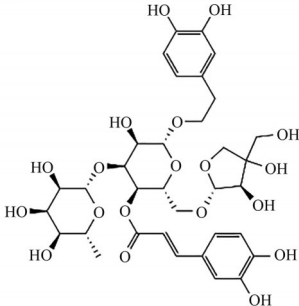
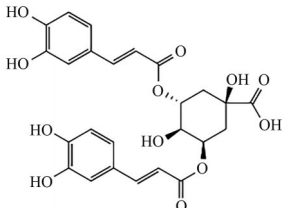
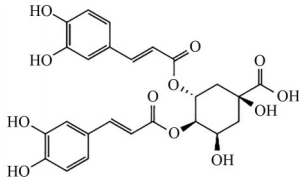
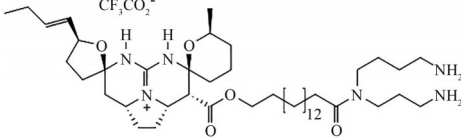
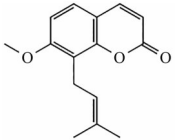
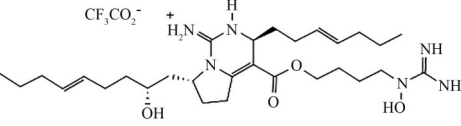
化学合成的 2-APB 是最常用的 TRPV3 激动剂, EC₅₀ 为 28 μmol·L⁻¹ [81]。但是, 2-APB 也能激动 TRPV1 和 TRPV2 [8,79]。利用高通量突变位点筛选发现 His⁴²⁶ 和 Arg⁶⁹⁶ 残基在 2-APB 激动 TRPV3 中具有关键作用 (图 1B), 将 TRPV4 的相应位点替换成 TRPV3 应答 2-APB 的关键残基 (Asn⁴²⁶His 和 Trp⁷³⁷Arg), 使突变的 TRPV4 也获得了 2-APB 的敏感性 [79]。2-APB 的结构类似物联苯硼酸酐 (diphenylborinic anhydride) 和六氢芬宁 (drofenine) 具有与 2-APB 类似的 TRPV3 激动活性, EC₅₀ 分别为 85.1 和 207 μmol·L⁻¹ [16,80]。研究还报道了 2 种环氧化酶-2 的抑制剂塞来昔布 (celecoxib) 和德拉昔布 (deracoxib) 能有效增强 TRPV3 活性 [81]。此外, 大麻中的天然产物四氢大麻酚改构后得到的四氢大麻素 (tetrahydrocannabinol) 也具有激动 TRPV3 的作用 [60,82]。

4.2 抑制剂 内源性的某些脂质代谢产物具有 TRPV3 抑制活性, 如消退素 (resolvins) 是一类由 ω-3 脂质代谢产生的内源性抗炎和促溶解脂质分子, 其中, 17(R)-resolvin D1 能在温度敏感型 TRP 通道中选择性

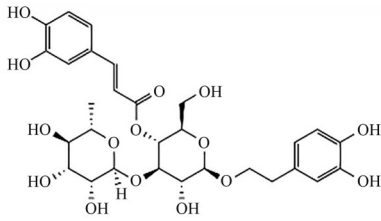
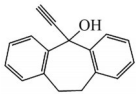
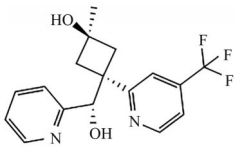
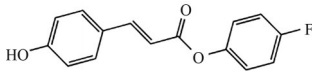
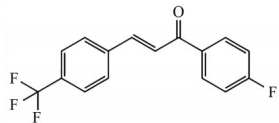
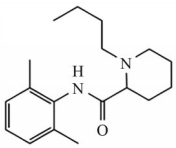
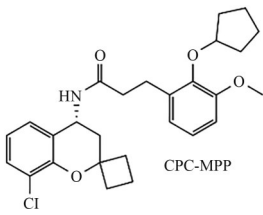
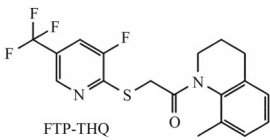
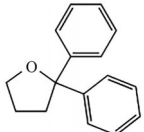
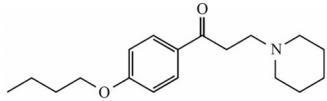
地抑制 TRPV3, IC₅₀ 为 0.4 μmol·L⁻¹ [83]。尽管 FPP 是一种内源性的 TRPV3 激动剂, 但在天然 FPP 合成的甲羟戊酸途径中, 一个前体分子一异戊烯焦磷酸 (isopentenyl pyrophosphate, IPP) 能抑制 TRPV3 和 TRPA1, IC₅₀ 分别为 0.24 和 7.5 μmol·L⁻¹ [84]。这些内源性的脂质分子表现出对 TRPV3 的多种调节作用 (表 2), 提示了 TRPV3 可能拥有感受机体脂质代谢变化的能力。

近年来, 研究报道了很多来源于天然产物的 TRPV3 抑制剂。如天然的毛蕊花昔 (verbascoside) 通过抑制 TRPV3 发挥抗炎抗瘙痒活性, IC₅₀ 为 14.1 ± 3.3 μmol·L⁻¹ [85]。蛇床子素 (osthole) 是传统中药蛇床子 (*Cnidium monnieri*) 的主要活性成分, 能抑制 TRPV3 介导的 Ca²⁺ 内流和全细胞电流, IC₅₀ 为 37.0 ± 1.9 μmol·L⁻¹, 被报道在温度敏感型 TRP 通道中对 TRPV3 具有选择性 [86]。Sobolevsky 课题组 [87] 利用冷冻电镜及点突变技术阐明了蛇床子素是一种变构竞争性抑制剂, 其结合位点与 2-APB 的结合位点相同, 包括: ① S1-S4 结构域胞内段与 TRP 螺旋的 C 末端形成的结合口袋; ② Pre S1 结构域、Linker 结构域和 TRP 螺旋形成

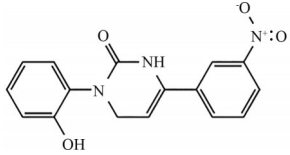
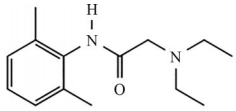
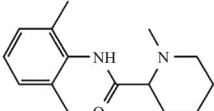
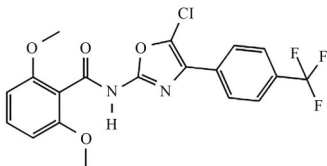
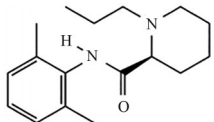
Table 2 Properties of TRPV3 inhibitors. Activities listed are TRPV3-related. IC₅₀: Half inhibitory concentration; IPP: Isopentenyl pyrophosphate; DPTHF: 2,2-Diphenyltetrahydrofuran

Ligand	Structure	IC ₅₀	Activity
Endogenous ligands			
17(<i>R</i>)-Resolvin D1		0.4 μmol·L ⁻¹	Pain relief
IPP		0.24 μmol·L ⁻¹	Pain relief, motor coordination, and anti-vasodilation
Natural ligands			
Citrusinine-II		12.43 μmol·L ⁻¹	Pain and itching relief
Forsythiaside B		6.7 ± 0.7 μmol·L ⁻¹	Itching relief and inhibition of apoptosis
Isochlorogenic acid A		2.7 ± 1.3 μmol·L ⁻¹	Itching relief and anti-inflammation
Isochlorogenic acid B		0.9 ± 0.3 μmol·L ⁻¹	Itching relief and anti-inflammation
Monanchomycalin B		3.25 μmol·L ⁻¹	–
Osthole		37.0 ± 1.9 μmol·L ⁻¹	Itching relief and anti-inflammation
Urupocidin A		23.55 μmol·L ⁻¹	–

Continued

Ligand	Structure	IC ₅₀	Activity
Verbascoside		14.1 ± 3.3 μmol·L ⁻¹	Itching relief and anti-inflammation
Chemosynthetic ligands			
26E01		Inward: 3.3 μmol·L ⁻¹ ; outward: 7.8 μmol·L ⁻¹	-
74a		0.38 μmol·L ⁻¹	Pain relief and anti-inflammation
7c		1.05 μmol·L ⁻¹	-
8c		86 nmol·L ⁻¹	-
Bupivacaine		0.17 mmol·L ⁻¹	-
Compounds of Glenmark pharmaceutical company		< 100 nmol·L ⁻¹	-
Compounds of Hydra Inc.		< 1 μmol·L ⁻¹	-
DPTHF		6–10 μmol·L ⁻¹ → 0.15–0.23 mmol·L ⁻¹	Antipruritic effect
Dyclonine		3.2 μmol·L ⁻¹	Itching relief and inhibition of apoptosis

Continued

Ligand	Structure	IC ₅₀	Activity
Icilin		Calcium: 0.5 μmol·L ⁻¹ ; calcium-free: 7 μmol·L ⁻¹	-
Lidocaine		2.5 mmol·L ⁻¹	-
Mepivacaine		1.4 mmol·L ⁻¹	-
PC5		2.63 μmol·L ⁻¹	-
Ropivacaine		0.28 mmol·L ⁻¹	-

的结合口袋; ③ S1-S4 结构域胞外段之间^[87] (图 1B)。蛇床子素的结合使 TRPV3 稳定在一种新的构象, 其构象变化顺序为 S1 和 S2 以及 S1 前部和 TRP 螺旋分离, 带动 S3 和 S4 远离中央孔道, 进而使 S5 和 S6 发生移动, 打开上孔道; TRP 螺旋的移动导致 S4-S5 连接域的扭结, 进而使 S5 和 S6 出现更大的分离, 然后 S6 螺旋出现 π - α 转变, 随之导致 S6 下部发生 100° 旋转, 进而将不同的氨基酸侧链转向了孔道; 这些氨基酸侧链中包括蛋氨酸 Met⁶⁷⁷, 其疏水性导致了孔道封闭^[87]。从传统藏药独一味 (*Lamiophlomis rotata*) 中发现对 TRPV3 具有抑制作用的成分是连翘酯苷 B (forsythiaside B), 其 IC₅₀ 为 6.7 ± 0.7 μmol·L⁻¹, 且具有选择性^[88]。从海洋海绵动物 (*Monanchora pulchra*) 中分离到两种环状肌生物碱 monanchomycalin B 和 urupocidin A 对 TRPV1、TRPV2 和 TRPV3 均有抑制作用^[89]。最近, 一种吡啶酮生物碱 (citrusinine-II) 被报道选择性地抑制 TRPV3, IC₅₀ 为 12.43 μmol·L⁻¹, TRPV3 的 S4 螺旋 Tyr⁵⁶⁴ 位点突变可大大降低 citrusinine-II 的抑制作用^[90]。从菊科植物蓍草 (*Achillea wilsoniana*) 中分离得到的异绿原酸 (isochlorogenic acid) A 和 B 也被证实具有 TRPV3 抑制活性, IC₅₀ 分别是 2.7 ± 1.3 和 0.9 ± 0.3 μmol·L⁻¹, 而 TRPV3 的 Thr⁶³⁶ 和 Phe⁶⁶⁶ 残基在这两个同分异构体的抑制作用中起了重要作用^[91] (图 1B)。

2-APB 的类似物 DPTHF 抑制 TRPV3 活化的量效

曲线表现出高、低亲和力这两个位点结合的特性, 高亲和力位点 IC₅₀ 为 6~10 μmol·L⁻¹, 低亲和力位点 IC₅₀ 为 0.15~0.23 mmol·L⁻¹^[16]。TRPM8 激动剂 icilin 被报道具有 TRPV3 抑制作用, 在有钙环境下 IC₅₀ 为 0.5 μmol·L⁻¹, 在无钙环境下 IC₅₀ 为 7 μmol·L⁻¹^[92]。最近的研究报道多种局部麻醉药利多卡因 (lidocaine)、卡波卡因 (mepivacaine)、罗哌卡因 (ropivacaine) 和丁哌卡因 (bupivacaine) 能分别以 2.5、1.4、0.28 和 0.17 mmol·L⁻¹ 的 IC₅₀ 值抑制 2-APB 诱导的 TRPV3 电流, 分子机制可能依赖于它们的带电形式与通道的外孔道域之间的相互作用^[93]。本课题组最近报道^[94] 局麻药达克罗宁也具有 TRPV3 抑制活性, IC₅₀ 为 3.2 μmol·L⁻¹, TRPV3 的 Leu⁶⁵⁵ 和 Phe⁶⁶⁶ 残基是达克罗宁发挥抑制作用的关键位点 (图 1B), 这两个位点分别位于沿孔道域排列的两个口袋, 前者与达克罗宁结合会阻碍 TRPV3 门控过程中孔道螺旋的结构重排, 而后者位于选择性滤器的下方, 作为一个体积较大的疏水性侧链在通道开放状态维持口袋的形状, Phe⁶⁶⁶ 的突变导致达克罗宁无法进入该口袋, 从而阻碍其发挥抑制作用。

此外, 利用高通量筛选, 研究者发现了 TRPV3 新型抑制剂 26E01 (该化合物系人工合成) 对 TRPV3 内外向电流的 IC₅₀ 分别为 3.3 和 7.8 μmol·L⁻¹, 具有一定选择性^[95]。Zhang 等^[96] 利用虚拟筛选、结构优化与生物学评价相结合的方式发现以化合物 P1 [2,6-二甲氧基-

n-(4-(4-(三氟甲基)苯基)恶唑-2-基)苯甲酰胺]为先导优化的TRPV3抑制剂PC5,确定了其 IC_{50} 为 $2.63 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 以及作用位点为Val⁶²⁹和Phe⁶³³(图1B)。一直以来,研究人员也致力于合成新型强效的TRPV3抑制剂(表2)。如美国艾伯为公司于2016年报道了吡啶基甲醇衍生物74a具有强效的TRPV3抑制活性, IC_{50} 为 $0.38 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,且具有一定的选择性^[97]。美国海德拉公司以稠合嘧啶酮为骨架,合成了一系列对TRPV3有抑制作用, IC_{50} 为 $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或更低的化合物^[98]。瑞士格兰马克公司更是针对TRPV3合成了一系列稠合咪唑甲酰胺、稠合嘧啶酮、稠合嘧啶衍生物、色原烷衍生物及色烯酮衍生物,从中筛选到高亲合力的TRPV3抑制剂($IC_{50} < 100 \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[99,100]。最近,Lv等^[101]合成了一系列肉桂酸酯衍生物并从中发现TRPV3抑制剂7c和8c, IC_{50} 分别为 $1.05 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $86 \text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$,且在TRPV亚家族中具有良好的选择性。

5 总结与展望

TRPV3是一个多模式调节的非选择性阳离子通道,能应答非伤害性温热刺激($\geq 33 \text{ }^\circ\text{C}$)并具有敏化特性^[1,3]。虽然目前TRPV3的研究取得了一定进展,但仍缺乏亲和力强且选择性好的激动剂和抑制剂,尤其缺乏亲和力高且具有选择性的激动剂,这在很大程度上阻碍了对TRPV3生理功能的研究^[102]。因此,TRPV3配体的发现一直是该领域的研究热点。最近对于TRPV3和配体复合物空间结构的解析为进一步合理设计,发现高亲和力、高选择性的TRPV3调节剂提供了有用的信息。

TRPV3广泛分布于各器官,包括大脑、皮肤、结肠、睾丸、心脏、肺和肝脏等^[20]。目前研究揭示了TRPV3在温度感知、痛觉传导、皮肤屏障与炎症、肠道吸收与炎症及血管舒张和心脏肥厚中发挥着调节作用。最近的研究集中报道了TRPV3表达和活性改变在皮肤炎症性疾病(如AD)中对瘙痒、表皮层增厚及炎性浸润等临床症状的影响及其分子机制,TRPV3抑制剂在小鼠AD模型上的疗效显著提示TRPV3是一个极具潜力的治疗皮肤疾病的药物靶点。法国皮肤科医生Dr. Greco受EGFR与TRPV3形成信号复合物并互相调控彼此活性的启发,利用EGFR抑制剂erlotinib治疗TRPV3-GOF引起的Olmsted综合征,取得良好的效果^[103]。相信深入研究TRPV3的生理功能及其分子机制对TRPV3相关疾病的临床治疗和先导治疗药物开发具有非常重要的意义。

作者贡献: 谭了汐负责查阅文献、撰写及修改草稿;王雨晶指导手稿撰写并修改草稿;曹征宇对论文的内容提出指

导与修改意见。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Smith GD, Gunthorpe MJ, Kelsell RE, et al. TRPV3 is a temperature-sensitive vanilloid receptor-like protein [J]. *Nature*, 2002, 418: 186-190.
- [2] Xue XW, Zhang F, Cao ZY. Advances in structure and pharmacological function of temperature-sensitive TRPV2 channel [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2021, 56: 2720-2727.
- [3] Xu H, Ramsey IS, Kotecha SA, et al. TRPV3 is a calcium-permeable temperature-sensitive cation channel [J]. *Nature*, 2002, 418: 181-186.
- [4] Broad LM, Mogg AJ, Eberle E, et al. TRPV3 in drug development [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2016, 9: 55.
- [5] Larkin C, Chen W, Szabo IL, et al. Novel insights into the TRPV3-mediated itch in atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147: 1110-1114.e1115.
- [6] Seo SH, Kim S, Kim SE, et al. Enhanced thermal sensitivity of TRPV3 in keratinocytes underlies heat-induced pruritogen release and pruritus in atopic dermatitis [J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140: 2199-2209.e2196.
- [7] Liu B, Qin F. Single-residue molecular switch for high-temperature dependence of vanilloid receptor TRPV3 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114: 1589-1594.
- [8] Chung MK, Lee H, Mizuno A, et al. 2-Aminoethoxydiphenyl borate activates and sensitizes the heat-gated ion channel TRPV3 [J]. *J Neurosci*, 2004, 24: 5177-5182.
- [9] Shimada H, Kusakizako T, Nguyen THD, et al. The structure of lipid nanodisc-reconstituted TRPV3 reveals the gating mechanism [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2020, 27: 645-652.
- [10] Zubcevic L, Borschel WF, Hsu AL, et al. Regulatory switch at the cytoplasmic interface controls TRPV channel gating [J]. *eLife*, 2019, 8: e47746.
- [11] Phelps CB, Wang RR, Choo SS, et al. Differential regulation of TRPV1, TRPV3, and TRPV4 sensitivity through a conserved binding site on the ankyrin repeat domain [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 731-740.
- [12] Doerner JF, Hatt H, Ramsey IS. Voltage- and temperature-dependent activation of TRPV3 channels is potentiated by receptor-mediated pi(4,5)p2 hydrolysis [J]. *J Gen Physiol*, 2011, 137: 271-288.
- [13] Deng Z, Maksaev G, Rau M, et al. Gating of human TRPV3 in a lipid bilayer [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2020, 27: 635-644.
- [14] Xiao R, Tang J, Wang C, et al. Calcium plays a central role in the sensitization of TRPV3 channel to repetitive stimulations [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 6162-6174.
- [15] Liu B, Yao J, Zhu MX, et al. Hysteresis of gating underlines sensitization of TRPV3 channels [J]. *J Gen Physiol*, 2011, 138:

- 509-520.
- [16] Chung MK, Guler AD, Caterina MJ. Biphasic currents evoked by chemical or thermal activation of the heat-gated ion channel, TRPV3 [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 15928-15941.
- [17] Luo J, Stewart R, Berdeaux R, et al. Tonic inhibition of TRPV3 by Mg^{2+} in mouse epidermal keratinocytes [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132: 2158-2165.
- [18] Kim SE, Patapoutian A, Grandl J. Single residues in the outer pore of TRPV1 and TRPV3 have temperature-dependent conformations [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e59593.
- [19] Singh AK, McGoldrick LL, Demirkhanyan L, et al. Structural basis of temperature sensation by the TRP channel TRPV3 [J]. *Biophys J*, 2020, 118: 22a.
- [20] Fagerberg L, Hallstrom BM, Oksvold P, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2014, 13: 397-406.
- [21] Fromy B, Josset-Lamaugarny A, Aimond G, et al. Disruption of TRPV3 impairs heat-evoked vasodilation and thermoregulation: a critical role of CGRP [J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138: 688-696.
- [22] Cheng X, Jin J, Hu L, et al. TRP channel regulates EGFR signaling in hair morphogenesis and skin barrier formation [J]. *Cell*, 2010, 141: 331-343.
- [23] Burrell KL, Nguyen ND, Deering-Rice CE, et al. Dynamic expression of TRPV3 and integrated signaling with growth factor pathways during lung epithelial wound repair following wood smoke particle and other forms of lung cell injury [J]. *Mol Pharmacol*, 2021, 100: 295-307.
- [24] Li X, Zhang Q, Fan K, et al. Overexpression of TRPV3 correlates with tumor progression in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 437.
- [25] Lin Z, Chen Q, Lee M, et al. Exome sequencing reveals mutations in TRPV3 as a cause of olmsted syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 90: 558-564.
- [26] Asakawa M, Yoshioka T, Matsutani T, et al. Association of a mutation in TRPV3 with defective hair growth in rodents [J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126: 2664-2672.
- [27] Xiao R, Tian J, Tang J, et al. The TRPV3 mutation associated with the hairless phenotype in rodents is constitutively active [J]. *Cell Calcium*, 2008, 43: 334-343.
- [28] Wang Y, Li H, Xue C, et al. TRPV3 enhances skin keratinocyte proliferation through EGFR-dependent signaling pathways [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37: 313-330.
- [29] Moqrich A, Hwang SW, Earley TJ, et al. Impaired thermosensation in mice lacking TRPV3, a heat and camphor sensor in the skin [J]. *Science*, 2005, 307: 1468-1472.
- [30] Mandadi S, Sokabe T, Shibasaki K, et al. TRPV3 in keratinocytes transmits temperature information to sensory neurons *via* ATP [J]. *Pflugers Arch*, 2009, 458: 1093-1102.
- [31] Marics I, Malapert P, Reynders A, et al. Acute heat-evoked temperature sensation is impaired but not abolished in mice lacking TRPV1 and TRPV3 channels [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e99828.
- [32] Facer P, Casula MA, Smith GD, et al. Differential expression of the capsaicin receptor TRPV1 and related novel receptors TRPV3, TRPV4 and TRPM8 in normal human tissues and changes in traumatic and diabetic neuropathy [J]. *BMC Neurol*, 2007, 7: 11.
- [33] Huang SM, Lee H, Chung MK, et al. Overexpressed transient receptor potential vanilloid 3 ion channels in skin keratinocytes modulate pain sensitivity *via* prostaglandin E_2 [J]. *J Neurosci*, 2008, 28: 13727-13737.
- [34] Gopinath P, Wan E, Holdcroft A, et al. Increased capsaicin receptor TRPV1 in skin nerve fibres and related vanilloid receptors TRPV3 and TRPV4 in keratinocytes in human breast pain [J]. *BMC Womens Health*, 2005, 5: 2.
- [35] Bang S, Yoo S, Yang TJ, et al. Farnesyl pyrophosphate is a novel pain-producing molecule *via* specific activation of TRPV3 [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 19362-19371.
- [36] Zhong W, Hu L, Cao X, et al. Genotype–phenotype correlation of TRPV3-related olmsted syndrome [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141: 545-554.
- [37] Yamamoto-Kasai E, Yasui K, Shichijo M, et al. Impact of TRPV3 on the development of allergic dermatitis as a dendritic cell modulator [J]. *Exp Dermatol*, 2013, 22: 820-824.
- [38] Zhao J, Munanairi A, Liu XY, et al. PAR2 mediates itch *via* TRPV3 signaling in keratinocytes [J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140: 1524-1532.
- [39] Kim HO, Cho YS, Park SY, et al. Increased activity of TRPV3 in keratinocytes in hypertrophic burn scars with postburn pruritus [J]. *Wound Repair Regen*, 2016, 24: 841-850.
- [40] Kim HO, Cheol KJ, Gyeong KY, et al. Itching caused by TRPV3 (transient receptor potential vanilloid-3) activator application to skin of burn patients [J]. *Medicina*, 2020, 56: 560.
- [41] Cui TT, Wang GX, Wei NN, et al. A pivotal role for the activation of TRPV3 channel in itch sensations induced by the natural skin sensitizer carvacrol [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39: 331-335.
- [42] Fatima M, Slade H, Horwitz L, et al. Abnormal somatosensory behaviors associated with a gain-of-function mutation in TRPV3 channels [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 14: 790435.
- [43] Moussaieff A, Rimmerman N, Bregman T, et al. Incense acetate, an incense component, elicits psychoactivity by activating TRPV3 channels in the brain [J]. *FASEB J*, 2008, 22: 3024-3034.
- [44] McGaraughty S, Chu KL, Xu J, et al. TRPV3 modulates nociceptive signaling through peripheral and supraspinal sites in rats [J]. *J Neurophysiol*, 2017, 118: 904-916.
- [45] Singh U, Upadhya M, Basu S, et al. Transient receptor potential vanilloid 3 (TRPV3) in the cerebellum of rat and its role in motor coordination [J]. *Neuroscience*, 2020, 424: 121-132.

- [46] Murphy TV, Kanagarajah A, Toemoe S, et al. TRPV3 expression and vasodilator function in isolated uterine radial arteries from non-pregnant and pregnant rats [J]. *Vascu Pharmacol*, 2016, 83: 66-77.
- [47] Zhang Q, Cao Y, Luo Q, et al. The transient receptor potential vanilloid-3 regulates hypoxia-mediated pulmonary artery smooth muscle cells proliferation *via* PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Cell Prolif*, 2018, 51: e12436.
- [48] Earley S. Endothelium-dependent cerebral artery dilation mediated by transient receptor potential and Ca^{2+} -activated K^{+} channels [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57: 148-153.
- [49] Pires PW, Sullivan MN, Pritchard HAT, et al. Unitary TRPV3 channel Ca^{2+} influx events elicit endothelium-dependent dilation of cerebral parenchymal arterioles [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309: H2031-H2041.
- [50] Feketa VV, Marrelli SP. Systemic administration of the TRPV3 ion channel agonist carvacrol induces hypothermia in conscious rodents [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0141994.
- [51] Yoshioka T, Imura K, Asakawa M, et al. Impact of the Gly573Ser substitution in TRPV3 on the development of allergic and pruritic dermatitis in mice [J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129: 714-722.
- [52] Imura K, Yoshioka T, Hirasawa T, et al. Role of TRPV3 in immune response to development of dermatitis [J]. *J Inflamm*, 2009, 6: 17.
- [53] Yan K, Sun X, Wang G, et al. Pharmacological activation of thermo-transient receptor potential vanilloid 3 channels inhibits hair growth by inducing cell death of hair follicle outer root sheath [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 370: 299-307.
- [54] Ueda T, Yamada T, Ugawa S, et al. TRPV3, a thermosensitive channel is expressed in mouse distal colon epithelium [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 383: 130-134.
- [55] Liebe H, Liebe F, Sponder G, et al. Beyond Ca^{2+} signalling: the role of TRPV3 in the transport of NH_4^{+} [J]. *Pflugers Arch*, 2021, 473: 1859-1884.
- [56] Schrapers KT, Sponder G, Liebe F, et al. The bovine TRPV3 as a pathway for the uptake of Na^{+} , Ca^{2+} , and NH_4^{+} [J]. *PLoS One*, 2018, 13: e0193519.
- [57] Toledo Maurino JJ, Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, et al. TRPV subfamily (TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPV5, and TRPV6) gene and protein expression in patients with ulcerative colitis [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 2906845.
- [58] Rizopoulos T, Papadaki-Petrou H, Assimakopoulou M. Expression profiling of the transient receptor potential vanilloid (TRPV) channels 1, 2, 3 and 4 in mucosal epithelium of human ulcerative colitis [J]. *Cells*, 2018, 7: 61.
- [59] Grover M, Berumen A, Peters S, et al. Intestinal chemosensitivity in irritable bowel syndrome associates with small intestinal TRPV channel expression [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 54: 1179-1192.
- [60] De Petrocellis L, Orlando P, Moriello AS, et al. Cannabinoid actions at TRPV channels: effects on TRPV3 and TRPV4 and their potential relevance to gastrointestinal inflammation [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2012, 204: 255-266.
- [61] Qi H, Ren J, E M, et al. MiR-103 inhibiting cardiac hypertrophy through inactivation of myocardial cell autophagy *via* targeting TRPV3 channel in rat hearts [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 1926-1939.
- [62] Zhang Q, Qi H, Cao Y, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid 3 channel (TRPV3) aggravated pathological cardiac hypertrophy *via* calcineurin/NFATc3 pathway in rats [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22: 6055-6067.
- [63] Liu Y, Qi H, E M, et al. Transient receptor potential vanilloid-3 (TRPV3) activation plays a central role in cardiac fibrosis induced by pressure overload in rats *via* TGF- β 1 pathway [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2018, 391: 131-143.
- [64] Wang J, Chen X, Huang W. MicroRNA-369 attenuates hypoxia-induced cardiomyocyte apoptosis and inflammation *via* targeting TRPV3 [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54: e10550.
- [65] Santoni G, Farfariello V, Amantini C. TRPV channels in tumor growth and progression [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2011, 704: 947-967.
- [66] Gong Z, Xie J, Chen L, et al. Integrative analysis of TRPV family to prognosis and immune infiltration in renal clear cell carcinoma [J]. *Channels (Austin)*, 2022, 16: 84-96.
- [67] Sozucan Y, Kalender ME, Sari I, et al. TRP genes family expression in colorectal cancer [J]. *Exp Dermatol*, 2015, 37: 208-212.
- [68] Fusi C, Materazzi S, Minocci D, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) is downregulated in keratinocytes in human non-melanoma skin cancer [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134: 2408-2417.
- [69] Izutani-Kitano A, Okada Y, Ichikawa K, et al. Alteration of expression pattern of transient receptor potential vanilloid 2 and transient receptor potential vanilloid 3 in ocular surface neoplasm [J]. *Taiwan J Ophthalmol*, 2020, 10: 106-110.
- [70] Nagai H, Takaoka Y, Sugano A, et al. Identification of a heterozygous p.Gly568Val missense mutation in the TRPV3 gene in a Japanese patient with olmsted syndrome: *in silico* analysis of TRPV3 [J]. *J Dermatol*, 2017, 44: 1059-1062.
- [71] Watanabe H, Vriens J, Prenen J, et al. Anandamide and arachidonic acid use epoxyeicosatrienoic acids to activate TRPV4 channels [J]. *Nature*, 2003, 424: 434-438.
- [72] Hu HZ, Xiao R, Wang C, et al. Potentiation of TRPV3 channel function by unsaturated fatty acids [J]. *J Cell Physiol*, 2006, 208: 201-212.
- [73] Ma L, Lee BH, Clifton H, et al. Nicotinic acid is a common regulator of heat-sensing TRPV1-4 ion channels [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8906.
- [74] Yoshida T, Inoue R, Morii T, et al. Nitric oxide activates TRP channels by cysteine S-nitrosylation [J]. *Nat Chem Biol*, 2006, 2: 596-607.

- [75] Cao X, Yang F, Zheng J, et al. Intracellular proton-mediated activation of TRPV3 channels accounts for the exfoliation effect of alpha-hydroxyl acids on keratinocytes [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287: 25905-25916.
- [76] Vogt-Eisele AK, Weber K, Sherkheli MA, et al. Monoterpenoid agonists of TRPV3 [J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 151: 530-540.
- [77] Sherkheli MA, Benecke H, Doerner JF, et al. Monoterpenoids induce agonist-specific desensitization of transient receptor potential vanilloid-3 (TRPV3) ion channels [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2009, 12: 116-128.
- [78] Nam Y, Kim HJ, Kim YM, et al. Activation of transient receptor potential vanilloid 3 by the methanolic extract of *Schisandra chinensis* fruit and its chemical constituent gamma-schisandrin [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2017, 21: 309-316.
- [79] Hu HZ, Gu Q, Wang C, et al. 2-Aminoethoxydiphenyl borate is a common activator of TRPV1, TRPV2, and TRPV3 [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 35741-35748.
- [80] Deering-Rice CE, Mitchell VK, Romero EG, et al. Drofenine: a 2-APB analogue with greater selectivity for human TRPV3 [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2014, 2: e00062.
- [81] Spyra S, Meisner A, Schaefer M, et al. COX-2-selective inhibitors celecoxib and deracoxib modulate transient receptor potential vanilloid 3 channels [J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174: 2696-2705.
- [82] Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid ligands targeting TRP channels [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 487.
- [83] Bang S, Yoo S, Yang TJ, et al. 17(R)-Resolvin D1 specifically inhibits transient receptor potential ion channel vanilloid 3 leading to peripheral antinociception [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165: 683-692.
- [84] Bang S, Yoo S, Yang TJ, et al. Isopentenyl pyrophosphate is a novel antinociceptive substance that inhibits TRPV3 and TRPA1 ion channels [J]. *Pain*, 2011, 152: 1156-1164.
- [85] Sun X, Qi H, Wu H, et al. Anti-pruritic and anti-inflammatory effects of natural verbascoside through selective inhibition of temperature-sensitive Ca²⁺-permeable TRPV3 channel [J]. *J Dermatol Sci*, 2020, 97: 229-231.
- [86] Sun X, Sun L, Wei N, et al. Selective inhibition of thermosensitive TRPV3 channel by natural coumarin osthole for itch relief [J]. *Biophys J*, 2018, 114: 484a-485a.
- [87] Neuberger A, Nadezhdin KD, Zakharian E, et al. Structural mechanism of TRPV3 channel inhibition by the plant-derived coumarin osthole [J]. *EMBO Rep*, 2021, 22: e53233.
- [88] Zhang H, Sun X, Qi H, et al. Pharmacological inhibition of the temperature-sensitive and Ca²⁺-permeable transient receptor potential vanilloid TRPV3 channel by natural forsythoside B attenuates pruritus and cytotoxicity of keratinocytes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 368: 21-31.
- [89] Korolkova Y, Makarieva T, Tabakmakher K, et al. Marine cyclic guanidine alkaloids monanchomycalin B and urupocidin act as inhibitors of TRPV1, TRPV2 and TRPV3, but not TRPA1 receptors [J]. *Mar Drugs*, 2017, 15: 87.
- [90] Han Y, Luo A, Kamau PM, et al. A plant-derived TRPV3 inhibitor suppresses pain and itch [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178: 1669-1683.
- [91] Qi H, Shi Y, Wu H, et al. Inhibition of temperature-sensitive TRPV3 channel by two natural isochlorogenic acid isomers for alleviation of dermatitis and chronic pruritus [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 723-734.
- [92] Sherkheli MA, Gisselmann G, Hatt H. Supercooling agent icilin blocks a warmth-sensing ion channel TRPV3 [J]. *Sci World J*, 2012, 2012: 982725.
- [93] Horishita R, Ogata Y, Fukui R, et al. Local anesthetics inhibit transient receptor potential vanilloid subtype 3 channel function in xenopus oocytes [J]. *Anesth Analg*, 2021, 132: 1756-1767.
- [94] Liu Q, Wang J, Wei X, et al. Therapeutic inhibition of keratinocyte TRPV3 sensory channel by local anesthetic dyclonine [J]. *eLife*, 2021, 10: e68128.
- [95] Bischof M, Olthoff S, Glas C, et al. TRPV3 endogenously expressed in murine colonic epithelial cells is inhibited by the novel TRPV3 blocker 26E01 [J]. *Cell Calcium*, 2020, 92: 102310.
- [96] Zhang F, Lin Y, Min W, et al. Computational discovery, structural optimization and biological evaluation of novel inhibitors targeting transient receptor potential vanilloid type 3 (TRPV3) [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 114: 105093.
- [97] Gomtsyan A, Schmidt RG, Bayburt EK, et al. Synthesis and pharmacology of (pyridin-2-yl)methanol derivatives as novel and selective transient receptor potential vanilloid 3 antagonists [J]. *J Med Chem*, 2016, 59: 4926-4947.
- [98] Moran MM, Mahadevan ANU, Fanger C, et al. Compounds for modulating TRPV3 function: US, US8916550B2 [P]. 2014-12-23.
- [99] Lingam VSP, Thomas A, Gharat Laxmikant A, et al. Chromane derivatives as TRPV3 modulators: US, US20080808937 [P]. 2008-12-16.
- [100] Lingam VSP, Thomas A, More Dattaguru A, et al. Fused pyrimidine derivatives as TRPV3 modulators: US, US20090811975 [P]. 2009-01-07.
- [101] Lv M, Wu H, Qu Y, et al. The design and synthesis of transient receptor potential vanilloid 3 inhibitors with novel skeleton [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 114: 105115.
- [102] Wang G, Wang K. The Ca²⁺-permeable cation transient receptor potential TRPV3 channel: an emerging pivotal target for itch and skin diseases [J]. *Mol Pharmacol*, 2017, 92: 193-200.
- [103] Céline G, Stéphanie LM, Sarah C, et al. Use of epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib to treat palmoplantar keratoderma in patients with olmsted syndrome caused by TRPV3 mutations [J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156: 191-195.