



电子、语音版

·综述·

## 瞬时受体电位锚蛋白亚型 1 在偏头痛病理生理机制中的应用

林诗雨, 詹逸珺, 王瑞奇, 裴建  
上海中医药大学附属龙华医院针灸科, 上海 200032

**摘要:** 偏头痛是一种常见的慢性神经系统疾病,其发病机制尚不清楚。近年来,瞬时受体电位锚蛋白亚型 1(TRPA1)通道已成为包括偏头痛在内的各种疼痛疾病病理生理学研究关注的焦点。遗传学和药理学数据表明,TRPA1 通道在疼痛以及硬脑膜传入神经的激活和敏化中发挥作用。TRPA1 介导的氧化应激相关偏头痛触发因素可能会显著促进偏头痛的发生发展,是其发病机制之一。此外,TRPA1 通道蛋白在三叉神经系统和与偏头痛病理生理学密切相关的大脑区域广泛表达,并与偏头痛发作及进展有关的神经肽共定位。该综述旨在讨论 TRPA1 通道在偏头痛病理生理机制中的作用及其治疗的适用性,为偏头痛的治疗提供新思路。

**关键词:** 偏头痛;瞬时受体电位锚蛋白亚型 1;神经源性炎症;氧化应激

中图分类号:R747.2

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.03.011

### Role of transient receptor potential ankyrin 1 in the pathophysiological mechanisms of migraine

LIN Shiyu, ZHAN Yijun, WANG Ruiqi, PEI Jian

Department of Acupuncture and Moxibustion, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: PEI Jian, Email: longhuaacup@aliyun.com

**Abstract:** Migraine is a common chronic neurological disorder, and its pathogenesis remains unclear. In recent years, transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) has been the focus in the pathophysiology of various pain disorders including migraine. Genetic and pharmacological data suggest that TRPA1 plays a role in pain sensation and the activation and sensitization of dural afferents. TRPA1-mediated oxidative stress-related migraine triggers may significantly promote the development and progression of migraine and are involved in the pathogenesis of migraine. In addition, TRPA1 channel protein is widely expressed in the trigeminal nervous system and the brain regions closely associated with the pathophysiology of migraine, and furthermore, it is co-localized with the neuropeptides that are associated with the attack and progression of migraine. This article reviews the role of TRPA1 channel in the pathophysiological mechanisms of migraine and their therapeutic applicability, in order to provide new ideas for the treatment of migraine.

**Keywords:** migraine; transient receptor potential ankyrin 1; neurogenic inflammation; oxidative stress

偏头痛是世界范围内最常见的神经血管疾病,以发作性的一侧或双侧中、重度搏动性头痛为特征,常伴有可逆性的神经和全身症状,如恶心或呕吐、畏光和畏声等。

偏头痛的发病机制目前主要归因于神经源性炎症<sup>[1]</sup>、三叉神经血管系统敏化<sup>[2]</sup>和皮质扩散性抑制<sup>[3]</sup>。脑膜痛觉感受器起源于三叉神经节,其激活会导致三叉神经血管

**基金项目:**上海市科学技术委员会科研项目(22Y11922900、18401970500);上海市卫生健康委员会海派中医流派传承研究项目[Zy(2021-2023)-0209-10、Zy(2018-2020)-CCCX-1006];上海申康重大临床研究项目(SHDC2020CR3091B)。

**收稿日期:**2024-12-26;**修回日期:**2025-06-02

**作者简介:**林诗雨(1997—),女,医师,硕士,主要从事神经系统疾病的针灸临床治疗。Email:lsy837791795@126.com。

**通信作者:**裴建(1965—),男,主任医师,博士,主要从事针灸治疗神经系统疾病的临床与机制研究。Email:longhuaacup@aliyun.com。

系统敏化。三叉神经节在形态和功能上是连接外周和中枢区域的关键交汇点,富含神经肽和炎症介质,神经节内信号传导活跃,有助于促进外周和中枢敏化<sup>[4]</sup>。目前,用于偏头痛治疗的药物主要有针对5-羟色胺受体的曲坦类药物、靶向降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)受体拮抗剂和CGRP单克隆抗体<sup>[5]</sup>。这些药物的开发推进了偏头痛的治疗,但有效率偏低,长期不良反应尚不确定。因此,仍需努力开发具有更高疗效和耐受性的新型药物。

瞬时受体电位锚蛋白亚型1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)通道是一种广泛分布于三叉神经系统的Ca<sup>2+</sup>可渗透的非选择性阳离子通道,可被冷刺激、机械刺激和各种炎症介质激活。TRPA1在偏头痛的发病机制中起着核心作用,不仅与多种偏头痛诱发因素的激活有关,还参与神经源性炎症反应和痛觉过敏的产生。不仅能够介导三叉神经节中的氧化应激和一氧化氮(nitric oxide, NO)供体诱导的偏头痛模型中的痛觉产生<sup>[6]</sup>。还在调节皮质神经元活动和皮质扩散性抑制的易感性方面发挥着核心作用。CGRP的释放诱发的神经源性炎症是偏头痛发作的主要机制,TRPA1的激活会促进CGRP的释放,或许是TRPA1参与偏头痛发作的重要因素。最新研究证实,在偏头痛模型中,TRPA1通过激活细胞外信号调节激酶传递信号,增加中枢神经系统的敏感性和神经源性炎症,促进偏头痛的发生<sup>[7]</sup>。一些抗偏头痛药物,如舒马普坦和丙戊酸,可以减轻TRPA1介导的偏头痛相关痛觉过敏和脑膜血流<sup>[8]</sup>。这进一步支持TRPA1是偏头痛治疗有前途的靶点之一。因此,本综述旨在探讨TRPA1在偏头痛中的病理生理机制及其治疗潜力,为开发针对TRPA1的偏头痛治疗策略提供科学依据。

## 1 TRPA1通道的生理功能与疼痛

瞬时受体电位通道(transient receptor potential, TRP)家族是一类在细胞膜上表达的阳离子通道蛋白超家族,能够感知和传递痛觉信号<sup>[9]</sup>。TRPA1代表TRP通道超家族中的TRP ankyrin(TRPA)亚家族,是一种痛觉阳离子(主要是Ca<sup>2+</sup>)热反应通道,是外周伤害感受和疼痛感知信号的重要转导器。TRPA1在人体细胞中广泛表达,在神经系统中,TRPA1与其他TRP通道(TRPV1和TRPV4)<sup>[10]</sup>共同表达。TRPA1的表达不仅限于神经元,也存在于三叉神经血管系统、三叉神经尾核和皮质的星形胶质细胞、小胶质细胞等神经胶质细胞中<sup>[11]</sup>。

TRPA1在痛觉感知中起着至关重要的作用<sup>[12]</sup>。N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体在机械性异常性疼痛中起重要作用,而TRPA1通道与NMDA受体相互作用,以增加急性和慢性疼痛信号,并调控 $\mu$ -阿片受体抗伤害感受<sup>[13]</sup>。在炎症性疼痛的情况下,TRPA1通道以两种方式进行调节:一方面,TRPA1通道的激活促

进了炎症因子的释放,增加了伤害感受器的敏感性;另一方面,TRPA1的刺激通常与P物质或CGRP的释放相关,通过促进血管舒张、血浆蛋白渗漏和免疫细胞刺激来协调促炎机制。

TRPA1的激活和敏化通过增加炎症介质的释放来介导皮肤炎症;相反,炎症因子介导细胞内TRPA1的敏化,从而促使其激活<sup>[14]</sup>。

## 2 TRPA1通道在偏头痛发病中的作用

### 2.1 TRPA1通道参与神经源性炎症介导的超敏反应

在偏头痛的病理生理机制中,三叉神经外周及中枢痛觉通路激活后引起偏头痛患者产生颅内痛觉和颅内血流改变。致炎因子也可通过化学敏感神经传入纤维激活TRPA1受体,促使CGRP、P物质、神经激肽A、速激肽等血管活性物质释放,进而调节相应神经血管支配的硬脑膜血流增加和脑血管通透性增加,促使细胞释放类胰蛋白水解酶激活硬脑膜的化学感受器,形成硬脑膜-TRPA1-神经活性物质正反馈机制,从而加重偏头痛发作和偏头痛慢性化<sup>[15-16]</sup>。TRPA1是神经肽释放和C纤维神经源性炎症的关键调节因子<sup>[17]</sup>。有研究显示,背根神经节中的非神经元卫星胶质细胞也表达TRPA1通道,且在炎症后敏感性增加<sup>[18]</sup>。有研究进一步表明,TRPA1在慢性偏头痛模型中与胶质细胞的激活有密切的联系<sup>[19]</sup>。

TRPA1通道在痛觉的产生及痛觉敏感性增强的病理过程中起重要作用<sup>[20]</sup>,是介导机械刺激长期超敏反应的关键因素<sup>[21-22]</sup>。TRPA1在炎症和刺激物引起的超敏反应中的相关性已得到有力证实。成像技术证实,偏头痛发作时血管通透性和炎症活动的增加<sup>[23]</sup>。偏头痛相关的超敏反应是炎症介质释放的结果,TRPA1不仅在急性炎症性疼痛中发挥作用,在去除有害刺激并消除炎症数周后,还观察到TRPA1活性的长期改变,诱发了由伤害性刺激引起的超敏反应<sup>[19]</sup>。人体中引起偏头痛的物质(CGRP、垂体腺苷酸环化酶激活多肽、前列腺素E2、前列环素和组胺)能够作用于三叉神经传入神经末梢,引发小鼠眼眶周围机械异常性疼痛(periorbital mechanical allodynia, PMA)<sup>[24]</sup>。TRPA1拮抗剂ADM\_12可在急性和慢性偏头痛模型中预防痛觉过敏,这也证实了TRPA1会导致偏头痛相关的超敏反应<sup>[19]</sup>。

### 2.2 TRPA1通道介导的氧化应激相关机制

TRPA1是氧化应激的传感器和调节剂,参与感知和调节氧化应激的机制,主要基于TRPA1的N端半胱氨酸和赖氨酸的修饰,并调节氧化应激相关酶的活性。因此,TRPA1可能是包括偏头痛在内的氧化应激相关疾病的诊断和治疗靶点。活性氧和活性氮作为TRPA1的激动剂,能够引发NMDA受体反应,并增强从初级感觉神经元到投射神经元的疼痛信号传导<sup>[25]</sup>。活性氮可能是神经元和神经胶质细胞中TRPA1调节的一个重要因素。

神经元中的氧化应激与活性氮的过量产生有关, TRPA1可能参与了疼痛传导和神经源性炎症,氧化应激时产生的内源性激动剂可能刺激疼痛传导和神经源性炎症产生<sup>[26]</sup>。TRPA1介导的氧化应激相关偏头痛触发因素可能显著促进偏头痛的发病。TRPA1感知氧化应激产物,向感觉神经元发送信号,诱导CGRP释放,并激活三叉血管系统引发头痛。

NO在偏头痛发病机制中具有核心地位,NO的供体是偏头痛诱发的原型<sup>[27]</sup>。NO是TRPA1-CGRP通路的重要介质,TRPA1是从氧化应激和NO产生到CGRP释放的信号通路的关键因素。TRPA1的激活可能是由NO介导直接靶向TRPA1产生的相互作用,以及三叉神经节中还还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)活性增加导致的活性氮生成所诱导的<sup>[6]</sup>。活性氮通过三叉神经节神经元中明显的自分泌途径,使脑膜伤害感受器和二级三叉神经元敏感,从而维持眶周机械性痛觉过敏。皮质扩散抑制会导致还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)合成的早期严重下降,从而削弱抗氧化系统<sup>[28]</sup>。然而,NADH结合和局部缺氧会导致电子传递链产生过多的活性氮。此外,皮质扩散抑制可能直接诱导氧化应激。在大鼠三叉神经伤害感受系统中,TRPA1介导过氧化氢的促氧化作用。

### 2.3 TRPA1促进CGRP释放的神经通路机制

三叉神经元末梢释放的CGRP参与了与偏头痛有关的神经源性炎症,是偏头痛发作的主要机制<sup>[1]</sup>。CGRP的释放和由此产生的血管舒张与慢性头痛高度相关<sup>[29]</sup>。因此,TRPA1与CGRP的相互作用可能是TRPA1参与偏头痛的重要因素。

在三叉神经痛觉感受器上,TRPA1的激活会促进CGRP的释放,从而启动导致神经源性炎症和偏头痛的分子机制。研究表明,TRPA1激动剂和拮抗剂可调节TRPA1和CGRP的表达,而TRPA1对CGRP的激活可能

是由促分裂原活化蛋白激酶1信号通路介导的<sup>[30]</sup>。有研究证实,TRPA1在三叉神经传入神经介导的血管反应中的直接作用,TRPA1激活后可诱导CGRP释放和脑膜血管舒张<sup>[31]</sup>。在急性和慢性偏头痛模型中,三叉神经节中CGRP表达的增加是由TRPA1介导的<sup>[19]</sup>。在三叉神经节来源的神经元细胞培养物中,TRPA1激动剂丙烯醛可诱导CGRP的释放<sup>[32]</sup>。TRPA1的激活可调节CGRP表达,导致背根神经节细胞培养物中CGRP免疫阳性神经元数量增加<sup>[33]</sup>。TRPA1致敏和CGRP释放导致三叉神经系统被激活,而后者又反过来加强了疼痛信号的传递和延续,以及促痛觉分子的释放,TRPA1拮抗剂的抑制作用可能与维持系统长期激活的前馈循环机制被中断有关<sup>[34]</sup>。

研究显示,CGRP特异性地靶向激活施万细胞上的CGRP受体复合体(CLR/RAMP1)来引发PMA,以引发与内质体中激动剂-受体复合物内化相关的细胞内事件,导致持续的环腺苷酸依赖性NO的生成,进而激活TRPA1/NOX1(施万细胞上的TRPA1门控)后释放ROS<sup>[35]</sup>。一方面,ROS继续靶向施万细胞的TRPA1/NOX1,维持ROS的产生,加剧神经炎症;另一方面,ROS靶向神经元TRPA1,向中枢神经系统发出机械异常性疼痛信号。通过使用纳米颗粒和内吞作用抑制剂靶向内质体CLR/RAMP1,可以缓解CGRP诱发的PMA。

### 3 TRPA1拮抗剂在偏头痛临床治疗中的应用前景

口服选择性TRPA1拮抗剂HC-030031能够有效抑制炎症性和神经性疼痛动物模型的机械性痛觉过敏<sup>[36]</sup>。在硝酸甘油处理的大鼠中,TRPA1拮抗剂ADM\_12在急性和慢性偏头痛临床前模型中均显示出抗痛觉过敏作用,抑制了三叉神经节中促炎细胞因子、CGRP和神经胶质细胞活化的mRNA水平<sup>[19]</sup>。有研究证明,TRPA1拮抗剂(1E, 3E)-1-(4-氟苯基)-2-甲基-1-戊烯-3-酮脲(A-967079)是一种临床有效的TRPA1抑制剂<sup>[37]</sup>。作为潜在的新型镇痛药,近年来,TRPA1小分子拮抗剂的临床前研究十分迅速(表1)。

表1 TRPA1拮抗剂临床试验研究进展

化合物	适应症	研发阶段
GRC-17536 <sup>[38]</sup>	炎症和神经性疼痛 呼吸道炎症和支气管收缩等呼吸道疾病 糖尿病疼痛性周围神经病变	2012年2月在荷兰完成I期试验,现已完成;疼痛II期试验
kCB-625 <sup>[39]</sup>	慢性疼痛和某些炎症性疾病	2012年进行治疗急性手术疼痛的I期临床试验,由于溶解度低和药代动力学差,于第一阶段研究后终止开发
GDC-0334 <sup>[40]</sup>	咳嗽和过敏性气道炎症	2017年12月进入I期临床试验,2019年因临床前物种中发现毒性而终止开发
HX-100 <sup>[39]</sup>	疼痛性糖尿病神经病变 过敏性哮喘	2015年进入I期试验,目前尚未公布有关该试验结果的详细信息
ODM-108 <sup>[39]</sup>	神经性疼痛	2016年进行I期试验后由于复杂的药代动力学而在终止开发
LY3526318 (旧称HX-260) <sup>[38]</sup>	慢性腰痛 关节炎引起的膝盖疼痛 糖尿病周围神经性疼痛	现已完成疼痛II期试验
GDC-6599 <sup>[38]</sup>	慢性咳嗽	2024年1月进入II期试验

随后越来越多的TRPA1拮抗剂被开发出来,部分已进入人体试验阶段<sup>[38-41]</sup>。然而,不同物种之间TRPA1的差异限制了转化研究,并且由于药代动力学缺陷,大多数临床试验已停止,其余的一些试验尚未进行详细研究报道。美国临床试验资料库(ClinicalTrials.gov)列出了19项TRPA1临床试验,其中大部分与疼痛相关。然而,尽管其中一种涉及神经源性炎症和疼痛,但没有一种与偏头痛直接相关。

一些广泛用于急性头痛发作的镇痛药和中草药有可能通过TRPA1的脱敏起作用。对乙酰氨基酚的高活性代谢物N-乙酰基对苯醌亚胺(N-Acetyl-parabenzoquinone-imine, NAPQI)以TRPA1为靶点,减轻神经源性炎症反应,但对肝脏和肾脏具有毒副作用<sup>[42]</sup>。CYP450单氧化酶活性可能会在脊髓中产生NAPQI和对苯醌,从而局部激活TRPA1,并导致初级感觉神经元中电压门控钙和钠电流的长时间脱敏。吡唑酮衍生物(包括安乃近、安替比林、氨基比林和丙吡酮)可用于缓解急性偏头痛发作。体外和体内研究发现,二吡唑酮和丙吡酮可选择性地拮抗TRPA1,并通过TRPA1介导的机制减轻神经性和炎症性疼痛动物模型的伤害感受和异常性疼痛,而不依赖于前列腺素的产生<sup>[43]</sup>。

中草药中的小白菊和蜂斗菜(款冬/毛茛)可以通过TRPA1脱敏发挥作用。在啮齿类动物模型中,小白菊内酯和isopetasin可作为TRPA1的部分激动剂<sup>[44-45]</sup>。研究显示,蜂斗菜根提取物中的isopetasin对TRPV1和TRPA1介导的CGRP释放具有抑制作用,用petasins预处理后,与用乙醇作为载体预孵育相比,用TRPA1受体激动剂异硫氰酸烯丙酯或TRPV1受体激动剂辣椒素刺激后,从硬脑膜和三叉神经节释放的CGRP部分显著降低<sup>[46]</sup>。小白菊内酯在初始激活后,会对表达该通道的肽能痛觉感受器产生长时间的浓度和剂量依赖性的特异性TRPA1脱敏和非特异性脱敏作用<sup>[44]</sup>。伤害性感受器神经纤维对任何刺激都没有反应,并且无法从其末端释放CGRP。另一种偏头痛抑制药物藁本内酯(当归)也被证明可通过与TRPA1的pre-S1区域的连接域相互作用直接激活TRPA1。通过代谢转化,6,7-环氧川芎嗪(EM-Lig)在高浓度和长时间暴露下与TRPA1的Cys703形成共价键。这种不可逆的结合阻止了内源性电亲和产物进入TRPA1的配体结合口袋的半胱氨酸活性中心,从而抑制了通过通道开放的Ca<sup>2+</sup>内流,最终缓解了疼痛<sup>[47]</sup>。

研究证实,TRPA1拮抗作用通过调节神经胶质激活来阻止炎症途径的多种变化。TRPA1拮抗剂ADM-12缓解大鼠的急性和慢性偏头痛,减少三叉神经核尾部区域小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,并降低延髓和三叉神经节中促炎因子的表达<sup>[19]</sup>。在三叉神经疼痛的眶下神经模型中,TRPA1激活增加氧化应激,从而在神经损伤部

位释放聚集的单核细胞的副产物,而HC-030031的神经周围给药减轻了疼痛<sup>[48]</sup>。

迄今为止,尚无确凿的证据证明TRPA1拮抗剂对抑制TRPA1的治疗效果<sup>[49-50]</sup>。然而,TRPA1在头痛疾病中的治疗潜力得到了以下事实的支持,即标志性的抗偏头痛药物舒马普坦已被证明可以抑制TRPA1介导的脑膜组织中的血管舒张<sup>[30]</sup>。

#### 4 总结与展望

TRPA1具有明确的抗炎、解热、镇痛等作用,被认为是偏头痛、其他原发性头痛和其他疼痛相关疾病的药物靶点<sup>[51]</sup>。一些传统药物(包括某些中草药)可以通过与TRPA1的相互作用发挥抗偏头痛作用<sup>[44]</sup>。CGRP受体拮抗剂和针对CGRP及其受体的抗体的应用,标志着偏头痛治疗的革命性变革<sup>[52]</sup>。尽管这些药物总体上耐受性良好,但临床研究表明,约1/3患者的症状缓解率不到50%<sup>[17,53-55]</sup>。因此,亟待寻求新的治疗靶点,靶向调控TRPA1有望为偏头痛的防治提供新的策略。

2020年以来,临床试验中关于TRPA1拮抗剂的数量有限,然而,基础研究不仅揭示了TRPA1在新型生理病理机制中的关键角色,还进一步扩展了其调节剂在疾病治疗中的潜在价值<sup>[38]</sup>。TRPA1作为离子通道类镇痛靶点,没有阿片类药物的成瘾和滥用风险。TRPA1处于疼痛信号通路的上游,靶向药物在阻断疼痛信号的同时,并不会影响机体的感觉模式。另外,TRPA1在中枢神经系统和心脏中的表达丰度较低,降低了发生中枢神经系统和心脏不良反应的风险,与其他镇痛靶点相比具有优越性。然而,由于TRPA1具有除疼痛传递之外的多种功能,TRPA1作为偏头痛药物靶点的可行性需要进一步研究。

#### 参 考 文 献

- [1] HONG Y, MA MM, LI CL, et al. Poly-IC alleviates nitroglycerin-induced migraine by inhibiting neuroinflammation via TLR3/TRIF signaling pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(5): e70444.
- [2] FERRARI MD, GOADSBY PJ, BURSTEIN R, et al. Migraine[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2022, 8(1): 2.
- [3] KITAMURA E, IMAI N. Molecular and cellular neurobiology of spreading depolarization/depression and migraine: a narrative review[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(20): 11163.
- [4] ZHANG JT, SIMOES R, GUO TT, et al. Neuroimmune interactions in the development and chronification of migraine headache[J]. *Trends Neurosci*, 2024, 47(10): 819-833.
- [5] CHIANG CC, PORRECA F, ROBERTSON CE, et al. Potential treatment targets for migraine: emerging options and future prospects[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(3): 313-324.
- [6] MARONE IM, DE LOGU F, NASSINI R, et al. TRPA1/NOX in the soma of trigeminal ganglion neurons mediates migraine -

- related pain of glyceryl trinitrate in mice[J]. *Brain*, 2018, 141(8): 2312-2328.
- [7] LI HY, WANG CY, GONG ZY, et al. Transient receptor potential ankyrin 1-dependent activation of extracellular signal-regulated kinase 2 in the cerebral cortices contributes to cortical spreading depolarization[J]. *Neuroscience*, 2024, 543: 90-100.
- [8] EDELMAYER RM, LE LN, YAN J, et al. Activation of TRPA1 on dural afferents: a potential mechanism of headache pain[J]. *Pain*, 2012, 153(9): 1949-1958.
- [9] ZHANG M, MA YM, YE XL, et al. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 261.
- [10] STORY GM, PEIER AM, REEVE AJ, et al. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures[J]. *Cell*, 2003, 112(6): 819-829.
- [11] ZHANG SS, AZUBUINE J, SCHMEER C. A systematic literature review on the role of glial cells in the pathomechanisms of migraine[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1219574.
- [12] ANAND S, RAJAGOPAL S. A comprehensive review on the regulatory action of TRP channels: a potential therapeutic target for nociceptive pain[J]. *Neurosci Insights*, 2023, 18: 26331055231220340.
- [13] CORTÉS - MONTERO E, RODRÍGUEZ - MUÑOZ M, RUIZ - CANTERO MDC, et al. Calmodulin supports TRPA1 channel association with opioid receptors and glutamate NMDA receptors in the nervous tissue[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 229.
- [14] GOUIN O, L'HERONDELLE K, LEBONVALLET N, et al. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro - inflammatory response induced by their activation and their sensitization[J]. *Protein Cell*, 2017, 8(9): 644-661.
- [15] NASSINI R, MATERAZZI S, BENEMEI S, et al. The TRPA1 channel in inflammatory and neuropathic pain and migraine[J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, 2014, 167: 1-43.
- [16] RUSSO AF, HAY DL. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond[J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(2): 1565-1644.
- [17] SPEKKER E, KÖRTÉSI T, VÉCSEI L. TRP channels: recent development in translational research and potential therapeutic targets in migraine[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 700.
- [18] SHIN SM, ITSON-ZOSKE B, CAI YS, et al. Satellite glial cells in sensory ganglia express functional transient receptor potential ankyrin 1 that is sensitized in neuropathic and inflammatory pain[J]. *Mol Pain*, 2020, 16: 1744806920925425.
- [19] DEMARTINI C, GRECO R, MAGNI G, et al. Modulation of glia activation by TRPA1 antagonism in preclinical models of migraine[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14085.
- [20] HUANG Q, CHEN Y, GONG N, et al. Methylglyoxal mediates streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain via activation of the peripheral TRPA1 and Nav1.8 channels[J]. *Metabolism*, 2016, 65(4): 463-474.
- [21] LEWIS CM, GRIFFITH TN. Ion channels of cold transduction and transmission[J]. *J Gen Physiol*, 2024, 156(10): e202313529.
- [22] MASOOD T, LAKATOS S, ROSTA J. Modification of the TRP channel TRPA1 as a relevant factor in migraine - related intracranial hypersensitivity[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5375.
- [23] ALBRECHT DS, MAINERO C, ICHIJO E, et al. Imaging of neuroinflammation in migraine with aura: a [<sup>11</sup>C]PBR28 PET/MRI study[J]. *Neurology*, 2019, 92(17): e2038-e2050.
- [24] DE LOGU F, LANDINI L, JANAL MN, et al. Migraine - provoking substances evoke periorbital allodynia in mice[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1): 18.
- [25] KOIVISTO A, CHAPMAN H, JALAVA N, et al. TRPA1: a transducer and amplifier of pain and inflammation[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 114(1): 50-55.
- [26] FILA M, PRZYSŁOŁ, DERWICH M, et al. The TRPA1 ion channel mediates oxidative stress - related migraine pathogenesis[J]. *Molecules*, 2024, 29(14): 3385.
- [27] THOMSEN LL, OLESEN J. Nitric oxide in primary headaches[J]. *Curr Opin Neurol*, 2001, 14(3): 315-321.
- [28] TAKANO T, TIAN GF, PENG WC, et al. Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(6): 754-762.
- [29] ALRASHEED AS, ALMAQBOUL TM, ALSHAMRANI RA, et al. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of migraines in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(22): 6713.
- [30] YAO KF, DOU BM, ZHANG Y, et al. Inflammation - the role of TRPA1 channel[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1093925.
- [31] HANSTED AK, BHATT DK, OLESEN J, et al. Effect of TRPA1 activator allyl isothiocyanate (AITC) on rat dural and pial arteries[J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(4): 565-572.
- [32] KUNKLER PE, BALLARD CJ, OXFORD GS, et al. TRPA1 receptors mediate environmental irritant - induced meningeal vasodilatation[J]. *Pain*, 2011, 152(1): 38-44.
- [33] WANG XL, CUI LW, LIU Z, et al. Effects of TRPA1 activation and inhibition on TRPA1 and CGRP expression in dorsal root ganglion neurons[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(1): 140-148.
- [34] DEMARTINI C, TASSORELLI C, ZANABONI AM, et al. The role of the transient receptor potential ankyrin type-1 (TRPA1) channel in migraine pain: evaluation in an animal model[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 94.
- [35] DE LOGU F, NASSINI R, HEGRON A, et al. Schwann cell endosome CGRP signals elicit periorbital mechanical allodynia in mice[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 646.
- [36] EID SR, CROWN ED, MOORE EL, et al. HC-030031, a TRPA1 selective antagonist, attenuates inflammatory - and neuropathy - induced mechanical hypersensitivity[J]. *Mol Pain*, 2008, 4: 48.
- [37] HEBER S, GOLD - BINDER M, CIOTU CI, et al. A human TRPA1-specific pain model[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(20): 3845-

- 3855.
- [38] VITALE RM, DE PETROCELLIS L, AMODEO P. An updated patent review of TRPA1 antagonists (2020 - present)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2024, 34(5): 315-332.
- [39] CHEN HF, TERRETT JA. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) antagonists: a patent review (2015-2019)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30(9): 643-657.
- [40] HU ZL, ZHANG Y, YU WH, et al. Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) modulators: recent update and future perspective[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 257: 115392.
- [41] MESCH S, WALTER D, LAUX - BIEHLMANN A, et al. Discovery of BAY - 390, a selective CNS penetrant chemical probe as transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) antagonist[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(2): 1583-1600.
- [42] ANDERSSON DA, GENTRY C, ALENMYR L, et al. TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol[J]. *Nat Commun*, 2011, 2: 551.
- [43] NASSINI R, FUSI C, MATERAZZI S, et al. The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyrone and pyrazolone derivatives[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(13): 3397-3411.
- [44] BENEMEI S, DE LOGU F, LI PUMA S, et al. The anti-migraine component of butterbur extracts, isopetasin, desensitizes peptidergic nociceptors by acting on TRPA1 cation channel[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(17): 2897-2911.
- [45] MATERAZZI S, BENEMEI S, FUSI C, et al. Parthenolide inhibits nociception and neurogenic vasodilatation in the trigeminovascular system by targeting the TRPA1 channel[J]. *Pain*, 2013, 154(12): 2750-2758.
- [46] KLEEBOEG - HARTMANN J, VOGLER B, MESSLINGER K. Petasin and isopetasin reduce CGRP release from trigeminal afferents indicating an inhibitory effect on TRPA1 and TRPV1 receptor channels[J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1): 23.
- [47] ZHANG KX, LIU WJ, SHEN FK, et al. Ligustilide covalently binds to Cys703 in the pre-S1 helix of TRPA1, blocking the opening of channel and relieving pain in rats with acute soft tissue injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 330: 118217.
- [48] TREVISAN G, BENEMEI S, MATERAZZI S, et al. TRPA1 mediates trigeminal neuropathic pain in mice downstream of monocytes/macrophages and oxidative stress[J]. *Brain*, 2016, 139 (Pt 5): 1361-1377.
- [49] KOIVISTO A, JALAVA N, BRATTY R, et al. TRPA1 antagonists for pain relief[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(4): 117.
- [50] KOIVISTO AP, VOETS T, IADAROLA MJ, et al. Targeting TRP channels for pain relief: a review of current evidence from bench to bedside[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2024, 75: 102447.
- [51] KOIVISTO AP, BELVISI MG, GAUDET R, et al. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(1): 41-59.
- [52] COHEN F, YUAN H, SILBERSTEIN SD. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) - targeted monoclonal antibodies and antagonists in migraine: current evidence and rationale[J]. *BioDrugs*, 2022, 36(3): 341-358.
- [53] ASHINA M, GOADSBY PJ, REUTER U, et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: three-plus year results from a five-year open - label extension study in episodic migraine[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(11): 1455-1464.
- [54] BENEMEI S, DUSSOR G. TRP channels and migraine: recent developments and new therapeutic opportunities[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(2): 54.
- [55] CHARLES AC, DIGRE KB, GOADSBY PJ, et al. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: an American Headache Society position statement update[J]. *Headache*, 2024, 64(4): 333-341.

责任编辑:龚学民