

基于生姜温中及TRPV1离子通道视角探析生姜中药功效新解

康伟聪¹, 尹璐², 杨阳^{3,4*}

1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京
2. 石家庄外国语学校教育集团国际课程中心, 河北石家庄;
3. 河北中医药大学, 河北石家庄;
4. 河北省心脑血管病中医药防治研究重点实验室, 河北石家庄

摘要: 生姜作为我国最为古老的药用植物之一, 具有温中止呕、化痰解毒、散寒解表、调和胃肠、辛温益阳的功效。现代研究发现, 瞬时受体电位阳离子通道亚家族V族1型 (TRPV1) 对生姜有效成分作用敏感。本文基于TRPV1离子通道, 从改善吞咽功能、抑制胃酸分泌; 防治癌症; 促进肾上腺素分泌; 诱导肠道内Na⁺吸收; 调节免疫功能等角度对生姜的功效及部分含生姜的方剂功效进行全新解析。生姜的不同成分对TRPV1离子通道的激活调节可能是其对多种疾病发挥治疗作用的关键因素。

关键词: TRPV1; 生姜; 有效成分; 分子机制

New Interpretation of the Action Mechanism of Ginger Active Ingredients Based on TRPV1 ion channel

Weicong Kang¹, Lu Yin², Yang Yang^{3,4*}

1. National Cancer Center/National Cancer Clinical Research Center/Cancer Hospital of Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing ;
2. Shijiazhuang Foreign Language Education Group International Curriculum Center, Shijiazhuang, Hebei;
3. Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei;
4. Hebei Provincial Key Laboratory of Cardiovascular and Cerebrovascular Medicine, ShiJiaZhuang, Hebei

Abstract: Ginger, as one of the oldest Chinese medicine materials, has the effects of warming the middle-jiao to arrest vomiting, reducing phlegm and detoxification, dispelling cold and relieving exterior syndrome, reconciling the gastrointestinal tract, warming to enhance Yang qi. Modern studies have found that transient receptor potential cation channel subfamily group V type 1 (TRPV1) ion channel is sensitive to the ingredients of ginger. This article is based on the TRPV1 ion channel. Analyze the efficacy of traditional Chinese medicine of ginger and the efficacy of

* 基金项目: 1. 基于李士懋广汗法探讨寒痉汤作用于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对急性心肌缺血模型大鼠的保护作用机制 (YZZY2024020) 河北中医药大学燕赵医学研究项目; 2. 国医大师李士懋运用阴阳脉诊治心脑血管疾病的诊疗方案研究 (2023110) 河北省中医药管理局科研计划项目。

第一作者简介: 康伟聪, 医学硕士, 研究方向: 经典方剂的证治机理研究。

通讯作者简介: 杨阳*, 教授, 博士, 研究方向: 经典方剂的证治机理研究, Email: yangyang@hebm. edu. cn, Tel: 0311-89926263。

some ginger- containing prescriptions from the perspective of modern pharmacology, such as improving swallowing function and inhibiting gastric acid secretion; preventing and treating cancer; promoting epinephrine secretion; inducing intestinal Na⁺ absorption; regulating immune function, etc. The activation of TRPV1 ion channels by different components of ginger may be an important mechanism for its treatment of various diseases.

Keywords: TRPV1; Ginger; Effective ingredients; Molecular mechanism

瞬时受体电位阳离子通道亚家族V族1型(The transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, TRPV1)作为细胞膜上非选择性阳离子通道,对多种化学和物理刺激敏感[1-3]。1997年,美国加州大学旧金山分校Julius David教授团队首次从哺乳动物感觉神经元中成功克隆出该受体[4]。该受体是一种非选择性的阳离子通道,具有较高的Ca²⁺渗透性,对有害热刺激敏感。因其在结构上与TRP家族成员相似,被命名为香草受体亚型1型[4]。由于其易被辣椒素激活,又被称为辣椒素受体。

生姜是我国最为古老的药用植物之一,是姜科多年生草本植物的新鲜根茎。味辛、微温,归肺、脾、胃经,具有温中止呕,化痰解毒,散寒解表等功效[5]。现代研究发现生姜含有姜辣素、姜酚、黄酮类、多糖等多种成分,药理作用广泛,涉及抗炎[6]、抑菌[7]、抑癌[8]、止呕[9]、胃肠道黏膜保护[10]等多个方面。

1 生姜对TRPV1离子通道的激活作用

1.1 生姜的多种化合物成分是TRPV1离子通道的激活剂

姜辣素作为生姜的主要活性成分之一,由多种化合物组成,包括[10]-姜辣二醇、[6]-姜辣二醇、[6]-姜辣二醇双乙酸酯、[8]-姜辣二醇、[10]-去氢姜辣二酮、[6]-去氢姜辣二酮、[6]-乙酰姜辣醇等。Vadim N等[11]研究发现生姜提取物-[6]-姜辣二醇和[8]-姜辣二醇可诱发背根节(Dorsal root ganglion, DRG)神经元细胞内Ca²⁺内流。王星等[12]通过模拟TRPV1激动剂药效团模型及虚拟筛选法来探讨其与辛辣药物之间的关系,研究证实生姜主要成分姜辣二醇类化合物、姜酮酚等对TRPV1有激活作用。

1.2 明晰的激活域分子构象

TRPV1蛋白的精确结构已通过电子低温显微镜获得[13-15]。Yang Fan等[16]观察到辣椒素与TRPV1结合激活时呈现一个“尾部向上,头朝下”的构象,香草醛和酰胺基形成特定的相互作用,以锚定其结合位置,辣椒素通过香草基与S4-S5接头之间的相互作用来稳定TRPV1离子通道的开放状态。

Ohbuchi Katsuya等[17]通过对人TRPV1蛋白进行突变分析,使用辣椒素、树脂毒素、[6]-姜烯酚、[6]-姜酚对参与调节的氨基酸残基进行识别,研究发现氨基酸L518, F591和L670参与配体结合和/或质子敏感性的调节。此外,通过计算机对接模拟实验和后续的突变研究表明,[6]-姜酚与[6]-姜烯酚虽然结构上具有高度的相似性,但两者可能以不同的方式结合并激活TRPV1离子通道。Yoshitomi Taichi等[18]通过LC-HRMS数据和PLS回归分析重点研究了生姜的热生成活性,成功构建了高精度的TRPV1激活模型,并确定了[6]-姜油醇和六氢姜黄素对TRPV1的刺激活性。

Yin Yue[19]等研究证实生姜化合物姜辣素、姜烯醇与TRPV1蛋白的结合形态与辣椒素相似,包括“头部朝下,尾向上”的结构象,辣椒素颈部酰胺基团与TRPV1离子通道S4区段T551的羧基之间形成的一个氢键,辣椒素头部的羟基与E571的羧基之间形成的另一个氢键,以及范德华力之间的相互作用在结合过程中所做的重要贡献,同时还确定了姜油酮的新型水平结合位置,使其可以直接与通道孔相互作用。

2 基于TRPV1受体蛋白解读生姜功效

2.1 温中止呕

生姜被誉为“呕家之圣药”,在历家名著中多

有记载。《神农本草经》中记载生姜“主胸满咳逆上气”。《金匱要略》原文第二十一条：“病人胸中似喘不喘，似呕不呕，似哕不哕，彻心中愤愤然无奈者，生姜半夏汤主之”。方中生姜、半夏，降逆气而扫痰浊也。Hirata Ayumu等[20]通过临床实验证实含生姜口腔崩解片可有效改善老年人的吞咽功能，而[6]-姜辣素以其对TRPV1离子通道的激活方式类似于辣椒素的原因被认为是改善吞咽功能的生姜主要成分。生姜化合物通过作用于TRPV1离子通道改善吞咽功能可理解为生姜止呕散结、调畅气机功效的直接表现。

除“生姜主治胸满，咳逆上气”外，陶弘景所著《本草经集注》云：“治中恶，生者尤良”。

《雷公炮制药性解》中亦提到生姜“止呕吐，畅脾胃”。含生姜方剂，如理中丸，治霍乱吐利，吐多者，去术，加生姜二两，以中郁胃逆，故作呕吐，生姜降胃逆而豁郁浊，善止呕吐也。Okumi Hirokuni等[21]研究证实姜辣素激活小鼠胃腔内TRPV1通道后，可显著且呈剂量依赖性地抑制小鼠胃酸的分泌。姜辣素通过作用于TRPV1离子通道发挥对小鼠胃酸分泌的抑制作用可能是生姜温中止呕，调畅脾胃药效的分子机制之一。

2.2 化痰解毒

痰乃体内津液输布失常，水湿凝聚而成，具有皮里膜外，全身上下，无处不到的特点。罗安明[22]等在论癌症归属中把癌症归为中医“痹痰”的范畴。常富业等[23]在对癌症的认识中提到了痰毒作祟论，指出癌症的治疗应当斟酌病情，适时以祛痰、解毒、软坚、开郁、折气为要。《金匱要略》云“病痰饮者，当以温药和之”。生姜味辛，性温，有温化痰饮之效。李中梓在《雷公炮炙药性解》中提到生姜“散郁结，疗痰嗽”。《本草经解》云：“生姜取自然汁晒粉，同甘草、半夏、陈皮、白茯苓为末，治中焦湿郁之痰”。除化痰功效外，生姜可用于鱼蟹、禽兽肉等食物中毒。《本草拾遗》中记载生姜：“本功外，汁解毒药，余自破血，调中，去冷，除痰，开胃。须热即去皮，要冷即留皮”。

Geng Shengnan等[24]研究发现[6]-姜辣素在聚氨基诱导的肺癌模型中，可逆转辣椒素的促癌作用，

具体表现为提高肺黏膜上皮细胞TRPV1的表达水平，降低肺上皮生长因子受体（Epidermal growth factor receptor, EGFR）、核因子（Nuclear factor- κ B, NF- κ B）和细胞周期蛋白D1（Cyclin D1）的水平，减少肺上皮细胞的增殖和上皮-间质转化（Epithelial-mesenchymal transition, EMT）的增加。Li Xiao-Hong等[25]发现S-[6]-姜辣素可引起肝癌细胞系HuH-7细胞中Ca²⁺的瞬时升高，通过激活HuH-7细胞中的TRPV1蛋白进而诱导NF- κ B的活化，促进抗凋亡基因的表达，增强细胞的存活能力。生姜成分姜辣素通过作用于TRPV1离子通道发挥对癌症的调节作用一方面体现了生姜化痰解毒的功效，另一方面从实验研究角度阐述了癌症与痰、毒之间的关系。

2.3 解表散寒

《长沙药解》中记载：“生姜为行经之要品，发表之良药”。《神农本草经》中提到：“生姜可出汗，逐风”。《雷公炮炙药性解》中对生姜“散风寒”的作用也有提及。生姜作为解表药在临床治疗外感风寒轻症时被广泛使用，但其解表散寒微微促汗出的作用机制尚未得到全面揭示。Iwasaki Yusaku等[26]通过实验研究阐述了[6,8,10]-姜辣素和姜烯酮均可通过激活小鼠体内TRPV1离子通道增加肾上腺素的分泌。肾上腺素的分泌可以提高机体的新陈代谢，对皮肤、黏膜的血管呈现收缩作用，促进腺体如汗腺等分泌的增加，增强机体抵御外寒，促汗外出的能力，给邪以出路，调和脏腑，宣达营卫。《黄帝内经·灵枢·本脏》中记载：“肾合三焦膀胱，三焦膀胱者，腠理毫毛其应”。这句话揭示了肾与腠理毫毛之间的关系，我们可以通过腠理毫毛推断三焦膀胱及肾脏的内在变化。同时为生姜有效成分作用于TRPV1离子通道促进肾上腺素分泌的增加发挥其解表散寒的功效提供内在理论支撑。

2.4 调和胃肠

《神农本草经》和《本草经集注》中均记载生姜“治肠澼、下利”。《雷公炮制药性解》中也提到生姜可“除泄泻”。《伤寒论》原文第157条：“伤寒，汗出解之后，胃中不和，心下痞硬，

干噫食臭，胁下有水气，腹中雷鸣，下利者，生姜泻心汤主之”。方中生姜、半夏温中和胃，黄连、黄芩涤热泻痞，人参、大枣、甘草补养脾胃，共奏调和胃肠、温中止泻之功。Tsuchiya等[27]研究发现生姜主要成分姜辣素通过作用于小鼠结肠、回肠、空肠黏膜上的TRPV1受体可诱导肠道内 Na^+ 离子的吸收，在结肠中检测到姜辣素浓度为 $10\mu\text{M}$ 时促进 Na^+ 吸收的效果最佳，进而调节小鼠的肠道运动，达到调和胃肠的效果。

2.5 辛温益阳

叶天士所著《本草经解》中提到：“生姜气微温，味辛，无毒。久服，去臭气，通神明”。臭气，阴浊之气也。久服生姜可辛温益阳，阳能去阴，所以去臭气也。阳气，即赖以生存的正气，对机体起保护作用。Schoenknecht Carola等[28]给予两名受试者口服姜茶后使用稳定同位素稀释法定量测定人血浆中的姜类化合物的含量，阐述了生姜化合物姜黄醇在人T淋巴细胞活化解育过程中，可升高细胞内 Ca^{2+} 浓度并增加 γ 干扰素（ $\text{IFN}-\gamma$ ）分泌的现象。姜黄醇诱导的 $\text{IFN}-\gamma$ 分泌增加可以被特异性TRPV1拮抗剂阻断，揭示了姜黄醇与TRPV1受体在活化T淋巴细胞中的相互作用导致 $\text{IFN}-\gamma$ 分泌的增加，同时指出了姜类化合物免疫调节的潜力。这也是临床对生姜久服，辛温益阳表现的合理印证。

3 小结与展望

生姜味辛，性温，可治疗脾胃虚寒引起的腹痛、腹泻、呕吐、食少等症；治疗肺寒咳嗽，无论有无外感或痰多痰少皆可用之；发汗解表，祛风散寒，多用于风寒感冒轻症；调和胃肠功能，治疗寒证引起的肠癖、泄泻等；久服具有辛温益阳之效。生姜作为TRPV1离子通道激动剂的研究已有10余年，其对TRPV1离子通道的激活作用与激活的结构方式已日趋明朗化。生姜的不同成分对TRPV1离子通道的激活调节可能是其治疗各种疾病发挥作用的重要机制之一。

肾主骨生髓。虽然Iwasaki Yusaku等[26]阐述了生姜有效成分可通过激活TRPV1促进肾上腺素的分

泌，但查阅典籍及现行教材均未发现有关生姜及含生姜方剂对骨发挥作用的相关记载。Khan Kainat等[29]研究发现，生姜主要成分[6]-姜辣素对成年雌性小鼠的骨小梁有破坏作用，且可通过对TRPV1通道的激活诱导和增强破骨细胞的分化及其功能，但不影响小鼠的骨形成。这可能是关于生姜功效有待揭示的又一问题，同时也为生姜的进一步研究提供新的思路与方向。

致谢

感谢河北省中医药管理局科研计划项目及河北中医药大学燕赵医学研究项目对文章提供的资金支持。感谢杨阳教授从论文的选题、研究框架的构建到最后的定稿给予的帮助与指导。感谢审稿专家在百忙之中审阅论文并提出宝贵意见。

参考文献

- [1]Siemens Jan,Zhou Sharleen,Piskorowski Rebecca,et al.Spider toxins activate the capsaicin receptor to produce inflammatory pain[J]. Nature,2006,444(7116):208-212.
- [2]Yang Shilong,Yang Fan,Wei Ningning,et al.A pain-inducing centipede toxin targets the heat activation machinery of nociceptor TRPV1[J].Nat Commun,2015,30(6):8297.
- [3]Tominaga M,Caterina M J,Malmberg A B,et al.The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli[J]. Neuron,1998,21(3):531-543.
- [4]Caterina M J,Schumacher MA, Tominaga M,et al.The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway[J]. Nature,1997,389(6653):816-24.
- [5]宋立人.现代中药学大辞典[M].北京:人民卫生出版社,2001.
- [6]郁红礼,毛善虎,赵腾斐,等.姜辣素拮抗半夏凝集素蛋白刺激巨噬细胞所致炎症因子 $\text{TNF}-\alpha$ 释放增加、ROS过量生成及RIP3表达增高[J].中国中药杂志,2015,40(18): 3630-3635.
- [7]刘增亮,汪茜,宋娟,等.生姜共生真菌的分离及其体外抑菌效应初探[J].菌物学报,2019,38(11):1958-1964.
- [8]杨鹰,王爱民,石振艳,等.紫苏叶与生姜组合物在癌症放、化疗中止吐增效作用[J].中华中医药学刊,2015,33(02):355-357.
- [9]杜耀光,秦玉龙.邹澍辨治呕吐的临床经验[J].西部中医药,2017,30(02):41-42.

- [10]王婷婷,钟凌云.不同姜汁制黄连抑制胃黏膜损伤方面的机制分析[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(12):18-22.
- [11]Vadim N. Dedov, Van H. Tran,Colin C. Duke,et al.Gingerols: a novel class of vanilloid receptor (VR1) agonists[J].British Journal of Pharmacology,2002,137:793-798.
- [12]王星,张燕玲,王耘,等.TRPV1离子通道与中药辛味药性的关系研究[J].中国中药杂志, 2014, 39(13): 2422-2427.
- [13]Liao Maofu,Cao Erhu, Julius David,et al.Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy[J]. Nature,2013,504(7478):107-112.
- [14] Cao Erhu,Liao Maofu,Cheng Yifan,et al.TRPV1 structures in distinct conformations reveal activation mechanisms[J]. Nature,2013,504(7478):113-118.
- [15]Gao Yuan,Cao Erhu, Julius David,et al.TRPV1 structures in nanodiscs reveal mechanisms of ligand and lipid action[J]. Nature,2016,534(7607): 347-351.
- [16]Yang Fan,Xiao Xian,Cheng Wei,et al.Structural mechanism underlying capsaicin binding and activation of the TRPV1 ion channel[J].Nat Chem Biol,2015,11(7):518-524.
- [17]Ohbuchi Katsuya,Mori Yoshikazu, Ogawa Kazuo,et al.Detailed Analysis of the Binding Mode of Vanilloids to Transient Receptor Potential Vanilloid Type I (TRPV1) by a Mutational and Computational Study[J]. PLoS One,2016,11(9):e0162543.
- [18]Yoshitomi Taichi,Oshima Naohiro,Goto Yuto,et al.The construction of prediction models for the TRPV1-stimulating activity of ginger and processed ginger based on LC-HRMS data and PLS regression analyses[J]. J Agric Food Chem,2017,65(17):3581-3588.
- [19]Yin Yue, Dong Yawen, Vu Simon,et al.Structural mechanisms underlying activation of TRPV1 channels by pungent compounds in gingers[J]. Br J Pharmacol,2019,176(17):3364-3377.
- [20]Hirata Ayumu,Funato Hiroki,Nakai Megumi,et al.Ginger Orally Disintegrating Tablets to Improve Swallowing in Older People[J].Biol Pharm Bull,2016,39(7):1107-1111.
- [21]Okumi Hirokuni,Tashima Kimihito,Matsumoto Kenjiro,et al.Dietary Agonists of TRPV1 Inhibit Gastric Acid Secretion in Mice[J]. Planta Med,2012,78(17):1801-1806.
- [22]罗安明,戎志斌.论癌症归属中医“痹痰”的范畴[J].中国中医基础医学杂志,2015,21(01):14- 15.
- [23]常富业,王永炎.浅识王永炎院士论癌症[J].中华中医药杂志,2010,25(03):389-390.
- [24]Geng Shengnan,Zheng Yaqui,Meng Mingjing,et al.Gingerol Reverses the Cancer-Promoting Effect of Capsaicin by Increased TRPV1 Level in a Urethane-Induced Lung Carcinogenic Model[J]. J Agric Food Chem,2016,64(31):6203-6211.
- [25]Li Xiao-Hong,McGrath Kristine C Y,Tran Van H,et al.Identification of a Calcium Signalling Pathway of S-[6]-Gingerol in HuH-7 Cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2013,2013: 951758.
- [26]Iwasaki Yusaku,Morita Akihito, Iwasawa Takahito,et al.A nonpungent component of steamed ginger--[10]-shogaol--increases adrenaline secretion via the activation of TRPV1[J]. Nutr Neurosci, 2006,9,(3-4):169-178.
- [27]Tsuchiya Y, Fujita R, Saitou A,et al.[6]-gingerol induces electrogenic sodium absorption in the rat colon via the capsaicin receptor TRPV1[J]. Journal of nutritional science and vitaminology,2014, 60,(6):403-407.
- [28]Schoenknecht Carola,Andersen Gaby,Schmidts Ines,et al.Quantitation of Gingerols in Human Plasma by Newly Developed Stable Isotope Dilution Assays and Assessment of Their Immunomodulatory Potential[J]. J Agric Food Chem,2016,64,(11):2269-2279.
- [29]Khan Kainat,Singh Akanksha,Mittal Monika,et al.[6]-Gingerol induces bone loss in ovary intact adult mice and augments osteoclast function via the transient receptor potential vanilloid 1 channel[J]. Mol Nutr Food Res,2012,56,(12):1860-1873.

