

辣椒素对内脏痛觉过敏的影响及其机制

张琴, 谭婷婷, 彭燕

■背景资料

随着生活水平的提高、饮食结构的改变, 功能性胃肠病发病率呈逐年上升趋势, 很多患者表现为内脏痛觉过敏。辣椒素药理学作用广泛, 近年来研究发现, 辣椒素具有镇痛作用, 对其进行深入研究具有重要的临床意义。

张琴, 谭婷婷, 彭燕, 泸州医学院附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

作者贡献分布: 论文的文献检索分析及撰写由张琴与谭婷婷完成; 选题和审校由彭燕完成。

通讯作者: 张琴, 646000, 四川省泸州市, 泸州医学院附属医院消化内科. ziqing0020@sina.com
电话: 0830-3165331

收稿日期: 2008-09-21 修回日期: 2008-11-03

接受日期: 2008-11-03 在线出版日期: 2008-12-08

Influence of capsaicin on visceral hyperalgesia and its mechanism

Qin Zhang, Ting-Ting Tan, Yan Peng

Qin Zhang, Ting-Ting Tan, Yan Peng, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Qin Zhang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. ziqing0020@sina.com

Received: 2008-09-21 Revised: 2008-11-03

Accepted: 2008-11-03 Published online: 2008-12-08

Abstract

Capsaicin (CAP) has multiple pharmacological actions, and researches have been centered on its effect on visceral hyperalgesia (VHL). Relevant studies have shown that low doses of CAP may cause VHL, while high doses can inhibit VHL. This kind of mechanism may be associated with vanilloid receptor subtype 1 (VR1) phosphorylation and dephosphorylation, substance P (SP), calcitonin-gene-related peptide (CGRP) and protease-activated receptor 2 (PAR2). CAP may be promising as a new drug for VHL treatment.

Key Words: Capsaicin; Visceral hyperalgesia; Mechanism

Zhang Q, Tan TT, Peng Y. Influence of capsaicin on visceral hyperalgesia and its mechanism. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(34): 3884-3889

摘要

辣椒素(capsaicin, CAP)药理作用广泛, 其对内脏痛觉过敏(visceral hyperalgesia, VHL)的影

响已引起广大学者的关注。研究显示小剂量CAP可能诱发VHL, 而大剂量的CAP可能对VHL有抑制作用。CAP对VHL的作用机制可能与CAP受体(vanilloid receptor subtype 1, VR1)及其VR1的磷酸化和去磷酸化、P物质(SP)、降钙素基因相关肽(CGRP)、蛋白水解酶激活型受体2(protease-activated receptor 2, PAR2)等有关。CAP可能成为一种有前景的治疗VHL的新药。

关键词: 辣椒素; 内脏痛觉过敏; 机制

张琴, 谭婷婷, 彭燕. 辣椒素对内脏痛觉过敏的影响及其机制. *世界华人消化杂志* 2008; 16(34): 3884-3889

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3884.asp>

0 引言

功能性胃肠疾病是近年来导致消化病谱变化的主要因素, 此类疾病发病机制仍不清楚, 患者及实验动物表现出内脏痛觉过敏(visceral hyperalgesia, VHL)^[1-6]。然而目前改善VHL的药物较少, 且作用不理想, 随着对CAP的深入研究及VR1的克隆表达, VR1基因敲出小鼠模型的建立, CAP及VR1对VHL的作用已受到越来越多的关注。本文就CAP对VHL的研究进展作一综述。

1 CAP、CAP受体及其作用

CAP是辣椒中的主要辛辣成分, 其药理作用广泛, 具有镇痛、止痒、抗氧化等作用。大量研究显示CAP对带状疱疹后遗神经痛、三叉神经痛、糖尿病神经痛等有显著疗效。20世纪50年代, Jancso提出CAP参与了激活感知痛觉的神经元的活动。此后, 有关CAP在疼痛中的研究愈来愈多。

CAP是通过初级传人神经元末梢和胞膜上特殊的分子受体介导而产生作用的, 这一受体称为VR1^[7-10], 他是一类表达在感觉神经末梢上的受体, 同时也是一个配体门控的非选择性阳离子通道, 属于瞬时感受器电位通道(transient receptor potential channel, TRP channel)家族, 又称TRPV1^[11]。VR1广泛分布在脊髓背根神经节、

■同行评议者

杜群, 副研究员, 广州中医药大学脾胃研究所药理室

三叉神经节和迷走神经节的中、小神经元上, 因此被认为是一种神经系统特异的受体^[12-13]. 近年来发现, 一些非神经组织也有VR1的分布, 如膀胱上皮、肝、肺、胃肠道、肥大细胞、巨噬细胞等^[14-17]. VR1除了可被辣椒素类物质激活外, 在体内还可被伤害性热刺激(>43℃)和酸性环境(pH<6)激活, 在炎症产生和痛觉传递过程中发挥重要作用. 有研究显示该受体参与机体对刺激的感知、疼痛和镇痛机制^[18]. 已有诸多证据表明其可探测和整合诱发痛觉的化学和热刺激信号, 基因敲除小鼠的研究分析有力证明了该离子通道参与了疼痛及组织损伤后痛觉过敏的产生, 而且是热诱发疼痛发生过程的关键分子^[19]. 随着对VR1不断深入的研究, 越来越多的证据表明VR1参与了疼痛的发生机制.

2 VHL的机制

向内脏器官施予一些化学物质(如松脂油, 乙酸)以诱发实验性炎症时, 通常可以使支配脏器的神经纤维的感受性发生变化, 本来对机械性刺激不敏感的沉默纤维变得对该刺激敏感, 即使是脏器的正常生理性刺激也能使其兴奋, 因为这种变化呈现一种对刺激过度敏感的特性, 因而称之为内脏痛觉过敏. VHL产生机制非常复杂, 研究认为主要是外周敏感化和中枢敏感化共同作用的结果.

2.1 外周敏感化

2.1.1 伤害性感受器的激活: 感受器上特异的受体和离子通道被激活以后自身特性发生改变, 开放阈值降低, 使伤害性感受器对后续刺激的敏感性升高. 研究发现VR1在受到热或CAP刺激以后通道的开放阈值降低, 相同程度的刺激引起受体放电幅度增加, 但放电频率未发生明显变化, VR1的这种变化同伤害性感受器对热刺激过敏的变化时相一致^[20-21].

2.1.2 伤害性感受器的调制: 调制是指受损的组织细胞以及浸润到损伤组织的炎细胞等释放的炎症介质如前列腺素(PG)、5-羟色胺、ATP、神经生长因子(NGF)等通过细胞内信号转导的级联机制使伤害性感受器的受体/离子通道磷酸化, 进一步使伤害性感受器的感受阈值降低, 细胞膜的兴奋性增强. (1)PG: 研究发现PGE2可增强VR1的反应, 提前使用PGE2受体拮抗剂可减少PGE2对VR1的异化作用^[22-23]. (2)ATP: Tomi-naga *et al*^[24]研究显示显示组织损伤后大量释放的ATP可以通过VR1的作用(主要是VR1磷酸化)

引起痛觉外周敏感化. (3)NGF: Shu *et al*研究显示sc NGF 20 min后VR1对温度的敏感性降低2℃^[25-26], 说明NGF可以直接作用于伤害性感受器上的特异性受体, 使其对刺激的敏感性降低.

2.1.3 伤害性感受器的改造: 炎症情况下伤害性感受器上的特殊受体和通道如VR1、酸敏感性离子通道(ASICs)的表达上调, 增加感觉神经末梢对炎症介质和伤害性刺激的敏感性.

2.2 中枢敏感化

2.2.1 兴奋性氨基酸和NMDA (N-甲基-D-天门冬氨酸)受体: 兴奋性氨基酸通过激活不同的受体亚型介导外周伤害性信息向中枢的传递, 其中NMDA受体在与学习记忆有关的长时程增强、外周感受阈的扩大、中枢过度兴奋以及热敏过程中发挥重大作用.

2.2.2 P物质(SP): SP是一种公认的传递伤害性信息的神经肽. SP可以通过作用于神经激肽(NK)1受体引起突触后膜的缓慢去极化以消除Mg²⁺对NMDA受体的电压依赖性阻断, 从而促进后者的激活; 此现象提示SP参与了痛觉过敏的形成.

2.2.3 细胞外信号调节蛋白激酶(ERK1/2): ERK1/2是MAPK家族的一种. Galan *et al*采用Western blot检测技术, 发现在灌注CAP引起的直肠痛和痛觉过敏的大鼠腰段脊髓的ERK1/2被激活^[27-28], 他们还发现iv ERK1/2的抑制剂-UOI26不影响原发痛的产生和直肠的炎症反应, 却呈剂量依赖性抑制痛觉过敏. 所以他们认为ERK1/2在辣椒素引起的内脏痛觉过敏的维持中起了一定的作用. 从而可知ERK1/2信号转导通路在辣椒素引起的内脏痛觉过敏的痛信号传递中起到一定的作用.

2.2.4 CGRP: CGRP大量存在于内脏的传入纤维上, 从传入神经的外周末梢释放的CGRP曾被认为在内脏痛觉过敏的外周机制中发挥了重要作用^[29]. Gschossmann *et al*发现, 在鞘内注射CGRP受体拮抗剂可呈剂量依赖性的减少反复扩张结肠导致的内脏痛觉过敏引起的腹部肌肉收缩的次数^[30-31]. 因此他们推测反复扩张结肠导致的内脏痛觉过敏与脊髓中CGRP的释放有一定的关系.

此外, Laird *et al*采用神经激肽(NK)1受体基因敲除大鼠研究VHL, 发现敲除NK1基因的大鼠原发性痛觉过敏的行为学反应减轻^[32-35].

3 CAP在VHL中的作用

CAP药理作用复杂, 不同剂量的CAP或CAP给

■相关报道

大量研究显示辣椒素药理作用广泛, 具有镇痛、抗炎抗氧化等作用, 甚至认为辣椒素受体对痛觉是必不可少的, 但是辣椒素及其受体对内脏痛觉过敏的作用目前尚不清楚, 国内这方面研究较少.

■应用要点

本文着重对辣椒素对内脏痛觉过敏的作用及其机制进行阐述,综述了辣椒素及其受体在内脏痛觉过敏的形成和维持中起了一定作用,而一定剂量的辣椒素有减轻内脏痛的作用,这对于临床研究具有重要的意义。

药的不同时期对机体产生的作用效果是不同的。CAP初次施用于外周神经末梢,可引起患者烧灼样的刺激感,施用区产生疼痛,局部血管扩张,微循环量增加,形成一个痛觉过敏区。CAP引起神经肽释放与疼痛有关。继续使用CAP,神经元变得迟钝。对CAP及其他伤害性致痛刺激无反应性,产生镇痛效果,即产生“脱敏”作用。大剂量使用CAP是有毒性的,这可引起传入神经中的C纤维变性、减少,导致CAP敏感传入神经元长期受到损害,失去信息传入功能,即CAP的化学“去神经”作用。多数学者报道在大鼠身上CAP用量 ≥ 50 mg/kg是饱和剂量,可引起化学“去神经”作用^[36],在新生动物身上大剂量使用CAP,可使某部分体积较小的神经元细胞死亡,进而造成动物永久性痛觉丧失。患者在手术后或者组织损伤后,切口周围对于伤害性和非伤害性刺激的敏感性会增强,出现痛觉过敏或者触诱发痛。Pospisilova *et al*^[37]采用大鼠足底切伤模型进行实验,给动物足底切口sc高浓度CAP,引起CAP敏感的伤害性感受器失活。大鼠分别在切伤前6 d或者24 h以及在切伤后2 h应用CAP,然后测试动物对机械刺和辐射热刺激的缩爪反应时间。结果显示,切伤前6 d使用CAP组大鼠,在切伤前引起热痛觉减退,但是不能完全抑制切伤后引起的热痛觉过敏,同时对机械刺激的敏感性减弱。切伤后2 h使用CAP组大鼠,在注射后2 h起作用,在注射后24 h其作用与切伤前6 d使用的作用相当。这些结果提示VR1敏感性伤害性感受器在术后痛敏发生过程中发挥重要的作用,同时表明局部,高浓度使用CAP可以缓解术后痛的发生。CAP对人体皮肤痛阈也有明显影响,在志愿者上臂涂1% CAP乙醇溶液,并测定热刺激痛阈,结果0-10 h痛阈下降3.5℃(变态反应),从第2-10 h平均痛阈值上升1.9℃(镇痛反应)^[38]。蛛网膜下隙注入CAP 0.4 mg可使脊髓后角胶质中的C类纤维末梢大突触囊泡选择性变性。这些可能都是导致CAP产生长时间无痛的原因。可以预测,CAP能引起痛觉过敏,但一定剂量、一定时间可能减轻甚至治疗痛觉过敏。

CAP选择性作用于无髓鞘的C纤维和有髓鞘的A δ 纤维的初级感觉神经元,与感觉神经末梢膜成分进行相互作用产生感觉丧失而不引起感觉神经主要物质的减少。CAP这种选择性作用和相当严格的结构,表明CAP通过激活位于伤害性感受器上的受体,即VR1产生生物学活性。CAP激活VR1后,Ca²⁺通道开放,大量Ca²⁺内流,

细胞去极化,神经元兴奋,引起神经元及其纤维释放神经肽,如P物质、神经激肽A、CGRP、血管活性肠肽及兴奋性氨基酸,如:谷氨酸、天冬氨酸^[21]而发挥作用。一定剂量CAP具有脱敏作用,可使感觉神经元持续兴奋,CGRP、SP等释放耗竭排空,对外界的刺激不敏感从而产生镇痛的效果。Caterina *et al*^[19]成功地培育出敲除VR1基因的小鼠,无VR1的小鼠可以存活,VR1阴性小鼠对sc CAP,喝辣椒水无疼痛抗拒行为,但对伤害性机械刺激反应正常。体外培养的VR1阴性小鼠的初级感觉神经细胞则对各种有害刺激的反应都严重削弱。可见VR1在多型伤害性刺激的传递中起关键作用,甚至认为VR1对痛觉是必不可缺的^[39]。VR1在内脏痛中起重要作用,洪迅 *et al*^[40]研究发现内皮素-1腹腔内注射能引起内脏痛,但在VR1基因敲除小鼠引起的内脏痛明显减轻^[19]。所以,VR1是一个镇痛药物开发的靶点。

Chan *et al*^[42]报道在腹部不适伴便秘或腹泻等症状的IBS患者的直肠肌层黏膜下层及黏膜层VR1阳性细胞增加,患者直肠对热刺激及直肠扩张刺激敏感性增强,说明VR1在IBS的发病过程及内脏痛觉过敏的产生中可能起作用。我国学者梁杰贤 *et al*^[41-42]研究显示大鼠去除VR1神经元后,对CAP的刺激不敏感,在直结肠扩张刺激下也不产生内脏痛觉过敏。也说明VR1参与了IBS的VHL的形成。

Winston *et al*在大鼠初生时期给予短暂的伤害性刺激导致大鼠永久的内脏感觉障碍^[43-44],并证实在使用伤害性刺激之前使用VR1拮抗剂的大鼠对内脏扩张刺激敏感性降低,说明了VR1在VHL的形成和维持中都起着十分重要的作用。

4 CAP在VHL中的作用机制

CAP在内脏痛觉过敏形成中的作用机制非常复杂,至今尚不完全清楚。大量研究显示,VR1虽然广泛分布于背根神经节、三叉神经节和迷走神经节中的神经元上,但在腹腔内脏传入神经中的分布多于躯体传入神经,在倡导黏膜下神经丛和肌间神经丛均有VR1阳性神经元分布,从而对内脏痛产生一定作用,其机制主要与下列因素有关。

4.1 SP 大多数实验表明,CAP的镇痛作用是通过与含SP的一级感觉神经终端膜上的某些化合物牢固结合,使SP释放增多、合成中断而衰竭导致;此过程亦有CGRP和NO参加。大剂量的CAP(≥ 50 mg/kg)可产生神经毒性作用,使细胞

内的组织失去统一性开始分解,破坏了感觉神经的微管系统致使顺行性和逆行性轴索运输缺如,因此微管系统的生化过程被破坏,使末梢或中枢合成SP的神经肽蓄积减少或补充受到抑制.另外还干扰传入神经的营养因子的逆向转运.该因子有使SP减少的作用,随着SP合成的不断减少,数天或数小时后SP逐渐耗竭,随之,产生CAP易感种属动物不可修复的感觉丧失.

4.2 CGRP CGRP是一种致炎、致痛的初级传入痛觉递质,富含于CAP敏感性传入神经纤维中.章菲菲 *et al*^[45]在大鼠胃内置入气囊,诱发大鼠内脏痛觉过敏,观察伤害性扩张或静注CGRP对大鼠疼痛阈值的影响及给予CGRP受体拮抗剂hCGRP8-37后疼痛阈值的变化,结果显示CGRP能使大鼠疼痛阈值降低,hCGRP8-37能逆转伤害性扩张和CGRP引起的内脏敏感性增高.有研究显示全身应用CAP可使CGRP耗竭^[46],佟世义 *et al*^[47]通过行为学、免疫组化观察正常大鼠硬膜外间隙注射CAP的镇痛效果,发现注射0.1% CAP组由于浓度较低,神经刺激作用较小,使初级痛觉传入纤维释放的CGRP较少,且痛阈升高可能仅由其阻断作用引起;而注射0.2% CAP组可引起CGRP大量释放,而CAP的短期镇痛效应可能是由初级痛觉递质耗竭和转运障碍双重因素引起的.这些均说明了CGRP在CAP所致的痛觉过敏中起着非常重要的作用.

4.3 VR1的磷酸化和去磷酸化 VR1的磷酸化和去磷酸化调节着其对刺激物的敏感性,Mandadi *et al*实验结果证明,去磷酸化的VR1产生急性脱敏,重新磷酸化后可以恢复对CAP的敏感性^[48-49],这对于痛觉过敏和镇痛有重要意义.炎症时可以产生许多细胞因子,如PGE₂、缓激肽等,同时局部的温度和H⁺浓度较高.大多数细胞因子可以激活PKA而使感觉神经末梢的VR1对温度和H⁺高度敏感^[50-51],这可能与炎症时疼痛和热痛觉过敏有关.VR1的功能受很多因素影响,如细胞因子和蛋白激酶等,而蛋白激酶又是通过其对VR1的磷酸化和去磷酸化调节而发挥作用.Lee *et al*^[52]用CAP处理转染VR1的HEK(人胚肾)293细胞后,发现VR1对CAP的反应增强,同时伴有VR1的磷酸化显著增加,Mohapatra *et al*^[53]的实验进一步说明FSK通过激活PKA而使VR1对CAP的敏感性增强,并且PKA磷酸化Thr 370在VR1敏感性增强中起着关键作用.Wang *et al*研究证实,蛋白激酶C直接磷酸化VR1的ser 116而增强CAP对温度及酸的反应性^[54-57].可以预测,

抑制PKA和PKC的激活,或者抑制TRPV1的某些关键部位的磷酸化,将产生良好的镇痛效应,这或许是将来镇痛药开发研究的方向.

4.4 PAR₂ 研究显示,多种物质可通过易化VR1的作用引起VHL,PAR₂被激活时可以激活蛋白激酶C(protein kinase c, PKC),从而增强VR1对CAP的敏感性^[58-61],大鼠结肠内给药,可引起内脏痛觉过敏^[62-66],梁杰贤 *et al*^[41]的研究显示,通过PKC途径激活VR1从而引起实验大鼠VHL是可能的原因之一.Amadesi *et al*^[59-60]报道注射PAR₂拮抗剂可导致实验大鼠持久的热痛觉过敏,而这种情况却可以被使用VR1拮抗剂或缺乏VR1者所抑制,且CAP诱导的VHL也可以被缺失VR1或使用PKC拮抗剂后抑制.同时还发现PAR₂能同时激活PKC ϵ 和PKA,后者磷酸化VR1,而增强其敏感性,这可能与炎症时的痛觉过敏有关.

5 结论

总之,CAP及其受体仍是目前研究的热点,其对VHL的形成和维持有重要作用,可能通过SP、CGRP、VR1的磷酸化与去磷酸化及PAR₂产生作用,然而这仅仅是一个粗略的了解,参与其中的分子及其相互间的作用等仍有许多不够明确之处,进一步探讨CAP与VHL的关系,对认识CAP新用途和对VHL的治疗具有重要意义,同时也对功能性胃肠病的治疗开辟了一条新的途径.

6 参考文献

- 1 Drossman DA. Rome III: the new criteria. *Chin J Dig Dis* 2006; 7: 181-185
- 2 Delvaux M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut* 2002; 51 Suppl 1: i67-i71
- 3 Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganière M, Verrier P, Poitras P. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology* 2002; 122: 1771-1777
- 4 Saruc M, Ozden N, Turkel N, Ayhan S, Demir MA, Tuzcuoglu I, Akarca US, Yuceyar H. Functional dyspepsia: relationship between clinical subgroups and Helicobacter pylori status in Western Turkey. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 747-751
- 5 Wood JD. Neuropathophysiology of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: S11-S22
- 6 Wood JD. Neuropathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1313-1332
- 7 Benham CD, Davis JB, Randall AD. Vanilloid and TRP channels: a family of lipid-gated cation channels. *Neuropharmacology* 2002; 42: 873-888
- 8 郭峰, 姜晓钟, 赵云富. 辣椒素的作用机制及其镇痛应用. *第二军医大学学报* 2002; 23: 96-98
- 9 衡立君, 高国栋, 陈军. 辣椒素受体VR1在局部炎症状

■名词解释

1 辣椒素: 是一种常用的香料,是辣椒中的主要辛辣成分,气化学名称为反-8-甲基-N-香草基-6-壬烯基酰胺.

2 辣椒素受体: 辣椒素通过刺激初级传入神经元末梢和细胞膜上的特殊受体而产生作用,此受体称为辣椒素受体,又称香草醛受体亚型1,同时它也是一个配体门控的非选择性阳离子通道,属于瞬时感受器电位通道,又称TRPV1.

■同行评价

本文选题很好,是当前研究的热点和难点问题,为进一步研究奠定了理论依据和实践基础。

- 10 态下的敏化机制. 神经解剖学杂志 2004; 20: 315-318
- 11 陈敏, 张陆勇, 严明. 辣椒素受体研究进展. 中国临床药理学与治疗学 2006; 11: 126-130
- 12 Zimov S, Yazulla S. Vanilloid receptor 1 (TRPV1/VR1) co-localizes with fatty acid amide hydrolase (FAAH) in retinal amacrine cells. *Vis Neurosci* 2007; 24: 581-591
- 13 Chan CL, Facer P, Davis JB, Smith GD, Egerton J, Bountra C, Williams NS, Anand P. Sensory fibres expressing capsaicin receptor TRPV1 in patients with rectal hypersensitivity and faecal urgency. *Lancet* 2003; 361: 385-391
- 14 Brady CM, Apostolidis AN, Harper M, Yiangou Y, Beckett A, Jacques TS, Freeman A, Scaravilli F, Fowler CJ, Anand P. Parallel changes in bladder suburothelial vanilloid receptor TRPV1 and pan-neuronal marker PGP9.5 immunoreactivity in patients with neurogenic detrusor overactivity after intravesical resiniferatoxin treatment. *BJU Int* 2004; 93: 770-776
- 15 Birder LA, Kanai AJ, de Groat WC, Kiss S, Nealen ML, Burke NE, Dineley KE, Watkins S, Reynolds IJ, Caterina MJ. Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 13396-13401
- 16 Kato S, Aihara E, Nakamura A, Xin H, Matsui H, Kohama K, Takeuchi K. Expression of vanilloid receptors in rat gastric epithelial cells: role in cellular protection. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1115-1121
- 17 B  r   T, Maurer M, Modarres S, Lewin NE, Brodie C, Acs G, Acs P, Paus R, Blumberg PM. Characterization of functional vanilloid receptors expressed by mast cells. *Blood* 1998; 91: 1332-1340
- 18 Turner H, del Carmen KA, Stokes A. Link between TRPV channels and mast cell function. *Handb Exp Pharmacol* 2007; 457-471
- 19 Nielsen GD. Mechanisms of activation of the sensory irritant receptor by airborne chemicals. *Crit Rev Toxicol* 1991; 21: 183-208
- 20 Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeitz KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288: 306-313
- 21 Zimov S, Yazulla S. Vanilloid receptor 1 (TRPV1/VR1) co-localizes with fatty acid amide hydrolase (FAAH) in retinal amacrine cells. *Vis Neurosci* 2007; 24: 581-591
- 22 Andrew D, Greenspan JD. Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. *J Neurophysiol* 1999; 82: 2649-2656
- 23 Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth* 2001; 87: 3-11
- 24 Coutaux A, Adam F, Willer JC, Le Bars D. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 359-371
- 25 Tominaga M, Wada M, Masu M. Potentiation of capsaicin receptor activity by metabotropic ATP receptors as a possible mechanism for ATP-evoked pain and hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6951-6956
- 26 Shu XQ, Mendell LM. Neurotrophins and hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 7693-7696
- 27 Malin SA, Molliver DC, Koerber HR, Cornuet P, Frye R, Albers KM, Davis BM. Glial cell line-derived neurotrophic factor family members sensitize nociceptors in vitro and produce thermal hyperalgesia in vivo. *J Neurosci* 2006; 26: 8588-8599
- 28 Galan A, Cervero F, Laird JM. Extracellular signaling-regulated kinase-1 and -2 (ERK 1/2) mediate referred hyperalgesia in a murine model of visceral pain. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 116: 126-134
- 29 Obata K, Yamanaka H, Dai Y, Mizushima T, Fukuoka T, Tokunaga A, Noguchi K. Activation of extracellular signal-regulated protein kinase in the dorsal root ganglion following inflammation near the nerve cell body. *Neuroscience* 2004; 126: 1011-1021
- 30 Di Sebastiano P, Friess H, Di Mola FF, Innocenti P, B  chler MW. Mechanisms of pain in chronic pancreatitis. *Ann Ital Chir* 2000; 71: 11-16
- 31 Gschossmann JM, Coutinho SV, Miller JC, Huebel K, Naliboff B, Wong HC, Walsh JH, Mayer EA. Involvement of spinal calcitonin gene-related peptide in the development of acute visceral hyperalgesia in the rat. *Neurogastroenterol Motil* 2001; 13: 229-236
- 32 Li N, Lundberg T, Yu LC. Involvement of CGRP and CGRP1 receptor in nociception in the nucleus accumbens of rats. *Brain Res* 2001; 901: 161-166
- 33 Laird JM, Oliver T, Roza C, De Felipe C, Hunt SP, Cervero F. Deficits in visceral pain and hyperalgesia of mice with a disruption of the tachykinin NK1 receptor gene. *Neuroscience* 2000; 98: 345-352
- 34 Laird JM, Souslova V, Wood JN, Cervero F. Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3)-null mice. *J Neurosci* 2002; 22: 8352-8356
- 35 Laird JM, Martinez-Caro L, Garcia-Nicas E, Cervero F. A new model of visceral pain and referred hyperalgesia in the mouse. *Pain* 2001; 92: 335-342
- 36 Negri L, Lattanzi R, Giannini E, Colucci M, Margheriti F, Melchiorri P, Vellani V, Tian H, De Felice M, Porreca F. Impaired nociception and inflammatory pain sensation in mice lacking the prokineticin receptor PKR1: focus on interaction between PKR1 and the capsaicin receptor TRPV1 in pain behavior. *J Neurosci* 2006; 26: 6716-6727
- 37 Dedov VN, Roufogalis BD. Mitochondrial calcium accumulation following activation of vanilloid (VR1) receptors by capsaicin in dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 2000; 95: 183-188
- 38 Pospisilova E, Palecek J. Post-operative pain behavior in rats is reduced after single high-concentration capsaicin application. *Pain* 2006; 125: 233-243
- 39 张军. 辣椒素的药理与临床研究进展. 国外医学·中医中药分册 1996; 18: 8-11
- 40 Vogel G. Hot pepper receptor could help manage pain. *Science* 2000; 288: 241-242
- 41 洪迅, 梁杰贤, 季文进, 郭中敏. 腹腔内注射内皮素-1对硫酸镁引起腹痛的影响. 热带医学杂志 2006; 6: 455-456
- 42 梁杰贤, 季文进, 洪迅, 吉锦泉, 梅莉. 辣椒素受体在肠易激综合症内脏痛觉过敏中的作用. 热带医学杂志 2007; 7: 342-344
- 43 梁杰贤, 洪迅, 季文进, 郭中敏, 刘培庆. 辣椒素受体在腹腔注射内皮素-1引起内脏痛中的作用. 中国疼痛医学杂志 2006; 12: 167-169
- 44 Winston J, Shenoy M, Medley D, Naniwadekar A, Pasricha PJ. The vanilloid receptor initiates and maintains colonic hypersensitivity induced by neonatal colon irritation in rats. *Gastroenterology*

- 2007; 132: 615-627
- 44 Xu GY, Winston JH, Shenoy M, Yin H, Pendyala S, Pasricha PJ. Transient receptor potential vanilloid 1 mediates hyperalgesia and is up-regulated in rats with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 133: 1282-1292
- 45 章菲菲, 莫剑忠, 吕有灵, 陈胜良, 吕鸣, 张珏莹, 杨龙. CGRP在大鼠胃痛觉过敏形成机制中的作用. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2484-2487
- 46 Hanesch U, Heppelmann B, Schmidt RF. Substance P- and calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in primary afferent neurons of the cat's knee joint. *Neuroscience* 1991; 45: 185-193
- 47 佟世义, 焦岩然, 廖旭, 薛富善. 大鼠硬膜外间隙应用辣椒素镇痛的研究. *中国疼痛医学杂志* 2004; 10: 37-41
- 48 Mandadi S, Numazaki M, Tominaga M, Bhat MB, Armati PJ, Roufogalis BD. Activation of protein kinase C reverses capsaicin-induced calcium-dependent desensitization of TRPV1 ion channels. *Cell Calcium* 2004; 35: 471-478
- 49 Tominaga M, Tominaga T. Structure and function of TRPV1. *Pflugers Arch* 2005; 451: 143-150
- 50 Rathee PK, Distler C, Obreja O, Neuhuber W, Wang GK, Wang SY, Nau C, Kress M. PKA/AKAP/VR-1 module: A common link of Gs-mediated signaling to thermal hyperalgesia. *J Neurosci* 2002; 22: 4740-4745
- 51 Varga A, Bölcskei K, Szöke E, Almási R, Czéh G, Szolcsányi J, Pethő G. Relative roles of protein kinase A and protein kinase C in modulation of transient receptor potential vanilloid type 1 receptor responsiveness in rat sensory neurons in vitro and peripheral nociceptors in vivo. *Neuroscience* 2006; 140: 645-657
- 52 Lee SY, Lee JH, Kang KK, Hwang SY, Choi KD, Oh U. Sensitization of vanilloid receptor involves an increase in the phosphorylated form of the channel. *Arch Pharm Res* 2005; 28: 405-412
- 53 Mohapatra DP, Nau C. Regulation of Ca²⁺-dependent desensitization in the vanilloid receptor TRPV1 by calcineurin and cAMP-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 2005; 280: 13424-13432
- 54 Wang Y, Kedei N, Wang M, Wang QJ, Huppler AR, Toth A, Tran R, Blumberg PM. Interaction between protein kinase C and the vanilloid receptor type 1. *J Biol Chem* 2004; 279: 53674-53682
- 55 Numazaki M, Tominaga T, Toyooka H, Tominaga M. Direct phosphorylation of capsaicin receptor VR1 by protein kinase C and identification of two target serine residues. *J Biol Chem* 2002; 277: 13375-13378
- 56 Gavva NR, Klionsky L, Qu Y, Shi L, Tamir R, Edenson S, Zhang TJ, Viswanadhan VN, Toth A, Pearce LV, Vanderah TW, Porreca F, Blumberg PM, Lile J, Sun Y, Wild K, Louis JC, Treanor JJ. Molecular determinants of vanilloid sensitivity in TRPV1. *J Biol Chem* 2004; 279: 20283-20295
- 57 Wang Y, Szabo T, Welter JD, Toth A, Tran R, Lee J, Kang SU, Suh YG, Blumberg PM, Lee J. High affinity antagonists of the vanilloid receptor. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 947-956
- 58 Dai Y, Moriyama T, Higashi T, Togashi K, Kobayashi K, Yamanaka H, Tominaga M, Noguchi K. Proteinase-activated receptor 2-mediated potentiation of transient receptor potential vanilloid subfamily 1 activity reveals a mechanism for proteinase-induced inflammatory pain. *J Neurosci* 2004; 24: 4293-4299
- 59 Amadesi S, Nie J, Vergnolle N, Cottrell GS, Grady EF, Trevisani M, Manni C, Geppetti P, McRoberts JA, Ennes H, Davis JB, Mayer EA, Bunnett NW. Protease-activated receptor 2 sensitizes the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid receptor 1 to induce hyperalgesia. *J Neurosci* 2004; 24: 4300-4312
- 60 Amadesi S, Cottrell GS, Divino L, Chapman K, Grady EF, Bautista F, Karanjia R, Barajas-Lopez C, Vanner S, Vergnolle N, Bunnett NW. Protease-activated receptor 2 sensitizes TRPV1 by protein kinase C and A-dependent mechanisms in rats and mice. *J Physiol* 2006; 575: 555-571
- 61 Gatti R, Andre E, Amadesi S, Dinh TQ, Fischer A, Bunnett NW, Harrison S, Geppetti P, Trevisani M. Protease-activated receptor-2 activation exaggerates TRPV1-mediated cough in guinea pigs. *J Appl Physiol* 2006; 101: 506-511
- 62 Kawabata A, Kawao N, Kitano T, Matsunami M, Satoh R, Ishiki T, Masuko T, Kanke T, Saito N. Colonic hyperalgesia triggered by proteinase-activated receptor-2 in mice: involvement of endogenous bradykinin. *Neurosci Lett* 2006; 402: 167-172
- 63 Kawao N, Ikeda H, Kitano T, Kuroda R, Sekiguchi F, Kataoka K, Kamanaka Y, Kawabata A. Modulation of capsaicin-evoked visceral pain and referred hyperalgesia by protease-activated receptors 1 and 2. *J Pharmacol Sci* 2004; 94: 277-285
- 64 Dale CS, Cenac N, Britto LR, Juliano MA, Juliano L, Vergnolle N, Giorgi R. The C-terminus of murine S100A9 protein inhibits hyperalgesia induced by the agonist peptide of protease-activated receptor 2 (PAR2). *Br J Pharmacol* 2006; 149: 374-384
- 65 Grant AD, Cottrell GS, Amadesi S, Trevisani M, Nicoletti P, Materazzi S, Altier C, Cenac N, Zamponi GW, Bautista-Cruz F, Lopez CB, Joseph EK, Levine JD, Liedtke W, Vanner S, Vergnolle N, Geppetti P, Bunnett NW. Protease-activated receptor 2 sensitizes the transient receptor potential vanilloid 4 ion channel to cause mechanical hyperalgesia in mice. *J Physiol* 2007; 578: 715-733
- 66 Zhang H, Cang CL, Kawasaki Y, Liang LL, Zhang YQ, Ji RR, Zhao ZQ. Neurokinin-1 receptor enhances TRPV1 activity in primary sensory neurons via PKCepsilon: a novel pathway for heat hyperalgesia. *J Neurosci* 2007; 27: 12067-12077

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕