

师雨琛, 李小强. TRPV1 通道在小鼠组织纤维化中的作用研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(2): 259–266.
SHI Y C, LI X Q. Progress in study of the function of transient receptor potential vanillin subfamily 1 channel in tissue fibrosis of mouse models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(2): 259–266.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.02.011

TRPV1 通道在小鼠组织纤维化中的作用研究进展

师雨琛^{1,2}, 李小强^{1*}

(1. 空军军医大学药理学系中药与天然药物学教研室, 西安 710032;
2. 空军军医大学基础医学院, 西安 710032)

【摘要】 纤维化的主要病理特征为纤维结缔组织增多、实质细胞减少, 如持续进展可致器官结构破坏和功能减退。近年来研究发现, 非选择性阳离子通道-瞬时感受器电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid subfamily 1, TRPV1) 通道与纤维化密切相关。该通道被激活后可使胞内阳离子浓度升高, 引起相应的生理和病理变化, 特别是在调控组织纤维化过程中发挥关键作用。为了深入研究 TRPV1 通道参与组织纤维化的发生机制, 动物模型已成为了该类研究的重要工具。本文将综述 TRPV1 通道在小鼠心脏、肾、胰腺等脏器纤维化中的作用, 对 TRPV1 通道参与调控纤维化的相关信号通路进行总结, 以期对纤维化发病机制研究和药物研发提供新的思路。

【关键词】 纤维化; 瞬时感受器电位香草酸亚型 1 通道; 小鼠模型; 信号通路; 药物靶点

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 02-0259-08

Progress in study of the function of transient receptor potential vanillin subfamily 1 channel in tissue fibrosis of mouse models

SHI Yuchen^{1,2}, LI Xiaoqiang^{1*}

(1. Department of Chinese Materia Medica and Natural Medicines, School of Pharmacy, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 2. College of Basic Medicine, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)
Corresponding author: LI Xiaoqiang. E-mail: xxqqli@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Fibrosis is a pathological process characterized by an increase in connective tissue and a decrease in parenchymal cells within organ tissues. During its progression, fibrosis can lead to structural damage and functional decline of the affected organ. In recent years, it has found that non-selective cation channel transient receptor potential vanilloid subfamily 1 (TRPV1) channel is closely related to fibrosis. When this channel is activated, it can increase the intracellular cation concentration and cause corresponding physiological and pathological changes, playing a particularly crucial role in regulating tissue fibrosis. Animal models have become important tools in studies into the mechanism by which the TRPV1 channel induces organ fibrosis. This article reviews the role of TRPV1 channels in the fibrosis of organs such as the heart, kidney, and pancreas in mice. The relevant signaling pathways in which TRPV1 channels participate to regulate fibrosis are summarized to provide new ideas for studying the pathogenesis of fibrosis and the development of targeted drugs.

【基金项目】 国家自然科学基金(82270357), 空军军医大学“青苗”基金(2024QMJJ013)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (82270357), Sapling Fund Foundation of Air Force Medical University (2024QMJJ013).

【作者简介】 师雨琛, 女, 在读本科生, 研究方向: 药物的筛选与评价。E-mail: 2494741746@qq.com

【通信作者】 李小强, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 离子通道调控疾病的分子基础与应用。Email: xxqqli@fmmu.edu.cn

【Keywords】 fibrosis; transient receptor potential vanilloid subfamily 1 channel; mouse model; signaling pathway; drug target

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

瞬时感受器电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid subfamily 1, TRPV1) 通道是一种非选择性阳离子通道,广泛分布于神经、心血管等多个系统中^[1]。TRPV1 通道被激活时,能引起 Ca^{2+} 、 K^{+} 、 Mg^{2+} 和 Na^{+} 等阳离子内流,其对 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 有相对选择特异性,为其他阳离子的 5 ~ 10 倍,可引起相应的生理和病理变化^[2]。在生理条件下,TRPV1 通道参与疼痛感知、炎症反应和细胞信号传导等过程^[1]。在纤维化进程中,TRPV1 的表达异常,参与调节心脏、肾、胰腺、肺、肝等多组织的纤维化。鉴于纤维化疾病的共性特征,本文将结合小鼠模型,总结 TRPV1 通道与组织纤维化之间的关系,阐明 TRPV1 通道在调节纤维化过程中发挥的作用,分析 TRPV1 通道参与调控纤维化的相关信号通路,以及 TRPV1 通道作为纤维化疾病治疗靶点的潜力,为纤维化的研究提供新的思路。

1 基于小鼠模型探讨 TRPV1 通道在各脏器纤维化过程中的作用机制

TRPV1 通道在不同器官中均有表达,其主要生理功能是感受热、痛等伤害性刺激,且与炎症、损伤等多种病理过程密切相关^[1]。在纤维化疾病中,主要是通过调节细胞内 Ca^{2+} 浓度影响纤维化细胞的激活和分化^[2]。TRPV1 通道还参与多条纤维化信号通路的调控,如转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β) 信号通路、核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 等^[3]。在这些信号通路中,TRPV1 通过调控细胞因子、炎症介质和生长因子的生成与释放,影响纤维化的发展。TRPV1 通道在各个脏器纤维化中的作用是多方面的,其激活或抑制可能对纤维化进程产生不同的影响。因此,深入理解 TRPV1 在纤维化中的作用机制对于开发针对性的治疗策略具有重要意义。

1.1 TRPV1 通道在调控心肌纤维化信号通路中的作用

在心肌纤维化研究中,通过异丙肾上腺素、

高盐饮食、左冠状动脉前降支结扎等方法构建的小鼠模型显示,TRPV1 对心肌纤维化具有保护作用,可以抑制纤维细胞的增殖和分化^[4-6]。然而,在主动脉弓缩窄 (transverse aortic constriction, TAC) 所引起的压力超负荷状态的小鼠模型中,TRPV1 的保护作用并不显著,甚至可能产生相反的效果。一项研究指出 TRPV1 能抑制促炎细胞因子的分泌以及巨噬细胞的浸润而对心肌肥大发挥保护作用^[7]。而另一项研究发现与野生型小鼠相比,TRPV1 基因敲除小鼠的心脏功能得到改善,心肌肥大、纤维化和组织重塑减少^[8]。有研究者分析原因可能在于不同的实验条件,例如心脏超声心动图前后不同的测试时间点、用于开发 TAC 的针头大小的差异以及使用不同剂量的拮抗剂等^[9]。提示,对于 TRPV1 相关功能研究,需要改进动物模型制备和应用体系来规避实验条件对 TRPV1 功能的评价。

进一步探究心肌纤维化的分子机制,发现 TRPV1 通道对 TGF- β 信号通路、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和组织金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) 等关键介质的调控起着核心作用^[10-12]。研究表明,TRPV1 激活剂辣椒素可以抑制野生型小鼠压力超负荷引起的 TGF- β 、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 的上调和 SMAD2/3 蛋白 (SMAD family member 2/3, SMAD2/3) 的磷酸化,但对 TRPV1 基因敲除小鼠没有影响^[13]。长期食用富含辣椒素的饮食能够缓解高盐饮食所引发的心脏肥大和纤维化。这一保护效果是由于 TRPV1 通道的激活,进而促进了过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (peroxisome proliferator-activated receptor-delta, PPAR- δ) 的表达增加所致^[14]。此外, MARSHALL 等^[15] 在高脂饮食喂养的野生型小鼠血浆中检测到较多的白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10),但在 TRPV1 基因敲除小鼠中未观察到明显变化。TAC 是一种通过手术模拟心脏后

负荷增加,进而引发心力衰竭的小鼠模型,其病理过程与高血压或主动脉瓣狭窄引起的心力衰竭相似。有研究表明,TAC 能够增加肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的水平,激活 TRPV1,减少炎症介质的产生,并促进降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 的释放;相比之下,TRPV1 基因敲除的小鼠并未表现出这种反应,表明 TRPV1 的激活对于抑制炎症反应具有重要作用^[7]。

鉴于动物模型在 TRPV1 研究中的重要意义,在选择动物模型时,需要考虑每种模型的特点,例如,异丙肾上腺素诱导的模型能够快速模拟心肌纤维化,适合研究急性效应,但可能无法完全模拟人类心肌纤维化的慢性过程。高盐饮食模型则更贴近人类饮食习惯引起的病理变化,但可能需要较长时间来观察效果^[16]。左冠状动脉前降支结扎模型则能够模拟心肌缺血后的纤维化,但其手术操作复杂,对技术要求较高。横主动脉缩窄模型则能够模拟长期压力超负荷下的心肌纤维化,但其对心脏的负荷是逐渐增加的,可能更适合研究慢性纤维化过程^[17-18]。

1.2 TRPV1 通道在调控肾纤维化信号通路中的作用

目前肾纤维化研究的关键问题是:炎症反应如何形成、如何调控胞外基质。TRPV1 是高血压引起的肾纤维化的重要通道蛋白,可与炎症相关的 TGF- β 及 NF- κ B 信号串扰抑制纤维化。据报道,激活 TRPV1 通道可降低脱氧皮质酮醋酸酯盐 (deoxycorticosterone acetate, DOCA) 诱导的高血压小鼠的肾损伤,抑制纤连蛋白的上调、I 型和 III 型胶原蛋白的表达,从而延缓肾间质纤维化的进展^[19]。单侧输尿管梗阻引起肾纤维化的小鼠模型中,辣椒素可抑制 TGF- β 1/SMAD2/3 信号传导来延缓肌成纤维细胞的活化,从而显著改善肾纤维化^[20]。因此,激活 TRPV1 通道,抑制 TGF- β 1 的产生可能有助于减少细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 积累并延缓肾间质纤维化的进展。再者,NF- κ B 以及多种炎症相关基因的异常激活会加剧肾损伤。TRPV1 的缺失会产生大量有害的促炎细胞因子,增加肾小管间质损伤。DOCA 处理的野生型小鼠与 TRPV1 基因敲除小鼠相比,TRPV1 基因敲除小鼠中 NF- κ B 活性显著增

加^[21]。这些数据表明 NF- κ B 在 TRPV1 介导的抗炎中发挥着核心调节作用。

在动物模型的选择上,单侧输尿管梗阻模型因其较好的重复性和快速的肾间质纤维化发生,是研究肾间质纤维化的常用动物模型^[22]。然而,每种模型都有其特定的应用场景和局限性。例如,DOCA 诱导的高血压模型适合研究长期高血压对肾的影响,而单侧输尿管梗阻模型则更适用于研究急性肾损伤后的纤维化过程。需要选择不同的模型评估 TRPV1 激活在不同病理状态下对肾纤维化的潜在治疗价值。

1.3 TRPV1 通道在调控胰腺纤维化信号通路中的作用

在胰腺中,TRPV1 多在感觉神经元和脊髓神经元中表达,所以其介导的机制多与神经肽 P 物质 (substance P, SP) 相关。有研究表明,TRPV1 通道的激活可释放 SP 并与内皮细胞上的神经激肽-1 受体 (neurokinin-1 receptor, NK1R) 结合,导致间质水肿和中性粒细胞浸润^[23]。在雨蛙素诱导的胰腺炎小鼠模型中,使用 TRPV1 拮抗剂辣椒西平可抑制初级感觉神经元并减少组织炎症,从而抑制 SP 的释放和 NK1R 激活,最终减轻胰腺纤维化的严重程度^[24]。雨蛙素诱导的胰腺炎模型因其能够模拟人类胰腺炎的关键病理特征,包括胰腺组织的炎症细胞浸润、纤维化及胰腺功能的损伤,已成为研究胰腺纤维化的重要工具。此模型不仅有助于理解疾病的发展机制,还对评估潜在治疗干预策略具有重要价值。尽管如此,针对 TRPV1 治疗策略的有效性和安全性仍需在更广泛的临床前模型和临床研究中进行系统验证。

1.4 TRPV1 通道在调控肺纤维化信号通路中的作用

研究人员在肺纤维化的过程中观察到 TRPV1 激活与肺泡上皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞和肌成纤维细胞的分布和数量变化有关。特别是早期阶段,成纤维细胞和促炎巨噬细胞显著增加,这表明 TRPV1 可能在急性炎症反应中发挥作用^[25-27]。此外,特定蛋白如 MMP12、骨膜蛋白 (periostin, POSTN) 和 I 型胶原蛋白 α 1 链 (collagen type I alpha 1 chain, COL1A1) 在肺纤维化过程中的表达变化也与 TRPV1 通道的激活状态有关^[28]。

在特发性肺纤维化临床患者的研究中,发现内质网与线粒体之间的相互作用减弱,这一现象与磷脂酸簇分类蛋白 2(phosphofurin acidic cluster sorting protein-2, PACS-2)的表达降低有关。研究还揭示了 TRPV1 通道与 PACS-2 之间的相互作用,并且通过使用辣椒素可恢复 PACS-2 的水平,减少肺泡上皮细胞的凋亡。这些发现提示,调节 PACS-2/TRPV1 轴可能是特发性肺纤维化患者治疗的潜在新策略^[29]。在肺纤维化诱导的咳嗽模型中,TRPV1 和瞬时受体电位 A1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)通道在肺部的表达均增加。与对照组相比,模型组肺组织中这两种通道蛋白的表达显著上调,并且这种上调与 Ashcroft 纤维化评分呈负相关^[30]。最后,研究还发现小剂量辣椒素通过激活 TRPV1、促进 CGRP 的释放,抑制细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinases, ERK)的磷酸化并下调真核翻译起始因子 3A(eukaryotic translation initiation factor 3 subunit A, EIF3A)的表达,从而逆转肺泡上皮细胞的上皮间质转化^[31]。上述研究结果表明,TRPV1 通道在肺纤维化的发展中起着多方面的作用,包括内质网-线粒体联系、影响固有免疫细胞的反应,以及参与咳嗽敏感性的调节。这些发现为肺纤维化的治疗提供了新的潜在靶点。

1.5 TRPV1 通道在调控肝纤维化信号通路中的作用

在肝纤维化过程中,TRPV1 通道的作用机制同样受到关注。研究表明,TRPV1 通过与无菌 α 及 Toll/白细胞介素受体含基序蛋白 1(sterile alpha and toll/interleukin receptor motif-containing protein 1, SARM1)的相互作用,维持肝星状细胞的静止状态,从而在肝纤维化过程中起到保护作用。在肝纤维化患者和小鼠模型中,TRPV1 表达水平显著下调。此外,TRPV1 的遗传和药理抑制导致 NF- κ B 激活和促炎细胞因子的产生,这表明 TRPV1 可能通过抑制炎症反应来减缓肝纤维化的进程^[32]。

四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl_4)诱导的小鼠模型也被用来研究 TRPV1 在肝纤维化中的作用。随着 CCl_4 浓度的增加,小鼠肝逐渐出现纤维化,血清中丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨

基转移酶含量逐渐升高,而白蛋白含量降低。此外,IL-6 和 TGF- β 1 等炎症因子的表达也随之增加,这可能与 TRPV1 通道的激活状态有关^[33]。

1.6 TRPV1 通道在调控其他脏器纤维化信号通路中的作用

TRPV1 同样调控角膜、口腔粘膜、皮肤等组织的纤维化,这些组织含有丰富的神经末梢,多参与温度感知、痛觉传递等功能^[34-36]。在小鼠角膜碱烧伤模型的研究中发现,TRPV1 的缺失显著降低了眼成纤维细胞中 TGF- β 1 及其他促炎因子的表达水平,有效抑制了小鼠角膜愈合过程中的炎症反应和疤痕形成^[34]。在口腔粘膜方面,热、辣和酸性食物引起的灼痛感加剧了口腔粘膜的纤维化,这与 TRPV1 的激活密切相关^[35]。尽管如此,目前对于 TRPV1 在口腔粘膜纤维化中的具体作用机制的研究还相对有限,需通过进一步的实验来阐明。在皮肤系统性硬化症的研究中,使用 TRPV1 受体和 CGRP 基因敲除小鼠的研究表明,TRPV1 受体的激活可能通过诱导 SP 的释放来调节炎症过程,这可能对纤维化过程具有保护作用^[36]。总的来说,TRPV1 在角膜、口腔粘膜和皮肤等组织中的表达和激活状态可能通过多种机制影响纤维化的发展。这些机制包括对炎症反应的调节、成纤维细胞的活化和细胞外基质的重塑等。

2 TRPV1 通道在各脏器纤维化治疗中的应用

鉴于 TRPV1 在纤维化中的重要作用,靶向 TRPV1 可能成为纤维化治疗的新策略。研究发现,部分天然化合物和药物可通过调控 TRPV1 通道活性,减轻纤维化程度。例如姜黄素等天然化合物以及部分钙通道拮抗剂,均可调控 TRPV1 通道活性,从而达到抗纤维化的效果。

为了评价 TRPV1 激动剂及拮抗剂的治疗效果,研究者根据脏器纤维化诱因的不同开发了多种动物模型模拟患者的病理性损伤。心肌纤维化模型主要是由压力超负荷、免疫损伤、缺血、高糖等因素诱导建立。在压力超负荷诱导的小鼠模型中,TRPV1 激动剂辣椒素改善了心脏肥大和纤维化^[13]。但辣椒素对于异丙肾上腺素诱导的

心肌纤维化并没有保护作用^[4]。在 TAC 诱导的心脏肥大模型中,两项研究比较了 TRPV1 基因敲除和 TRPV1 拮抗剂辣椒西平减轻心肌纤维化的效果。发现在 TRPV1 基因敲除鼠中,可出现代偿性纤维化进展^[37]。然而,TRPV1 通道拮抗剂的使用,与基因敲除技术明显不同,拮抗剂以急性方式阻断 TRPV1,抑制纤维化,并不产生代偿反应^[38]。同时,在高盐、高糖诱导的心脏肥大动物模型中,可能会诱发慢性发作,从而与 TAC 模型的快速刺激形成对比。在两种模型中 TRPV1 选择性受体激动剂香草酸类激动剂树脂毒素可产生类似的治疗效果^[39]。总之,TRPV1 不同的干预方法在不同的小鼠模型中可能产生类似或不同的效果。

在肾纤维化中,仅有一项研究提出,在缺血/再灌注小鼠模型中使用辣椒素和树脂毒素进行体内研究,发现两种激动剂均能预防缺血/再灌注引起的肾功能障碍,并保护肾免受损伤和纤维化^[19]。在胰腺纤维化中,TRPV1 通道的激活促进胰腺纤维化进展,故多使用 TRPV1 的拮抗剂进行干预。例如,TRPV1 拮抗剂辣椒西平可减轻胰腺纤维化程度^[24]。全身使用 TRPV1 拮抗剂 SB-366791 可显著逆转胰腺炎症并缓解纤维化程度^[38]。研究表明,TRPV1 拮抗剂 PAC-14028 乳膏是一种非甾体类化合物,通过阻断 TRPV1 通道,减少 SP 的释放,从而减轻瘙痒和皮肤炎症。临床试验表明,PAC-14028 乳膏在改善特应性皮炎症状和体征方面表现出良好的疗效和安全性^[40]。上述结论均采用小鼠纤维化模型,评价了 TRPV1 通道激动剂或拮抗剂对脏器纤维化的影响。机制层面发现 TGF- β 的激活是促进纤维化进展的主要原因。那么该信号通路的拮抗剂曲尼斯特、吡菲尼酮与 TRPV1 拮抗剂的联合应用可能达到更好的治疗效果。另外,TRPV1 激动剂或拮抗剂的使用能否增强常用一线治疗药物的敏感性等治疗策略仍需要深入研究。

3 总结与展望

纤维化动物模型在纤维化发病机制研究、药物研发等方面具有重要价值。TRPV1 通道在纤维化过程中具有重要的作用,通过建立合适的动物模型开展研究,有助于揭示纤维化疾病的病理

生理特征,为预防组织纤维化发生提供理论依据,为临床治疗纤维化疾病提供新的思路。然而,TRPV1 在纤维化中的作用机制尚不完全明确,有待进一步研究。未来研究需要关注以下 4 个方面。

3.1 关注不同类型的纤维化动物模型

在研究 TRPV1 在脏器纤维化中的作用时,除了小鼠模型,还有其他动物模型被用于此类研究。例如,在骨癌痛模型中,大鼠胫骨内注射肺癌细胞后,研究者观察到 TRPV1 通道的激活与疼痛行为有关^[41]。此外,大鼠模型也被用于研究肝纤维化,其中 TRPV1 的表达和功能下降与肝星状细胞的激活有关^[32]。还有使用仓鼠模型来研究代谢功能障碍相关脂肪性肝炎,这是一种与肝纤维化相关的疾病。在这些研究中,通过使用基于全反式视黄酸的脂质纳米粒和融合蛋白策略,成功实现了药物在纤维化肝中的高效递送和治疗^[42]。这些不同的动物模型为研究 TRPV1 在脏器纤维化中的作用提供了多样化的方法和视角,有助于深入理解其在疾病发展中的作用机制,并为开发新的治疗方法提供了实验基础。

3.2 深入探讨 TRPV1 在纤维化信号通路中的作用及调控机制

纤维化多与急性或慢性炎症相关,但关于免疫细胞在纤维化中的作用研究甚少。事实上,在脏器损伤过程中会有大量免疫细胞聚集到损伤部位。比如辅助性 T 细胞(helper T cells, Th),包括 Th1、Th2 和 Th17 在纤维化中的作用备受关注,其中 Th1 主要分泌干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和 TNF- β 参与细胞免疫。而 IFN- γ 具有强大的抗纤维化活性,主要在纤维化的初始阶段发挥作用。Th2 主要分泌白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-5(interleukin-5, IL-5)、白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13),其中 IL-4 具有强大的促纤维化活性,在纤维化后期起作用。Th17 产生白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17),其最经典的靶细胞是成纤维细胞,可以促进胶原和 MMPs 的产生,促进纤维化^[43-45]。在缺血再灌注引起的急性肾损伤模型中,MEHROTRA 等^[46]发现瞬时受体电位阳离子通道亚家族 C 成员 3(transient receptor potential cation channel, subfamily C member 3, TRPC3)通道的突

变会导致 Th17 细胞损伤,抑制肾纤维化进展。除 Th 淋巴细胞外,TRPV 通道可以调控巨噬细胞极化,影响脏器纤维化^[47-48]。因此,TRPV1 通道激活介导的免疫反应可能是治疗脏器纤维化的有效策略。但该现象是与免疫细胞分泌的炎性介质相关还是与免疫细胞本身的活化和迁移能力相关,机制尚不明确,需要进一步探索验证。

3.3 探讨 TRPV1 在不同器官纤维化中的表达差异及作用特点

TRPV1 在多种脏器纤维化疾病中发挥作用,包括心肌、肾、胰腺、肺和角膜纤维化等。TRPV1 的激活有利于肾、肺纤维化,而 TRPV1 的抑制有利于胰腺纤维化和角膜纤维化。然而,TRPV1 在心肌纤维化中的矛盾作用使得在治疗器官损伤引起的炎症和纤维化时很难决定是激活还是抑制 TRPV1。因此,进一步研究 TRPV1 在纤维化中的作用对于未来探究针对纤维化疾病的有效治疗干预策略至关重要。

3.4 发现新型 TRPV1 激活剂或抑制剂,为纤维化治疗新药的研发奠定基础

针对不同器官中 TRPV1 表达的差异性,临床上使用的 TRPV1 激动剂或抑制剂显示出较好的抑制纤维化的效果,但部分患者会出现血管痉挛和梗死。TRPV1 通道的结构极其复杂,不仅有相互作用的配体,还有多个蛋白激酶磷酸化位点,例如 Ca^{2+} 依赖性蛋白激酶 II^[49-50]。TRPV1 的配体及多个磷酸化位点的存在意味着这些蛋白和激酶可能具有调节作用。靶向 TRPV1 的磷酸化位点也可能是重要的研究方向,发现新型 TRPV1 激活剂或抑制剂,可能为纤维化治疗新药的研发奠定基础。

参 考 文 献(References)

- [1] ESANCY K, DHAKA A. Turning down the body heat: a novel mechanism for TRPV1 antagonist-induced hyperthermia [J]. *Neuron*, 2024, 112(11): 1727-1729.
- [2] OH S J, LIM J Y, SON M K, et al. TRPV1 inhibition overcomes cisplatin resistance by blocking autophagy-mediated hyperactivation of EGFR signaling pathway [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2691.
- [3] DIETRICH A, STEINRITZ D, GUDERMANN T. Transient receptor potential (TRP) channels as molecular targets in lung toxicology and associated diseases [J]. *Cell Calcium*, 2017, 67: 123-137.
- [4] WANG Q, ZHANG Y, LI D, et al. Transgenic overexpression of transient receptor potential vanilloid subtype 1 attenuates isoproterenol-induced myocardial fibrosis in mice [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(2): 601-609.
- [5] LANG H, LI Q, YU H, et al. Activation of TRPV1 attenuates high salt-induced cardiac hypertrophy through improvement of mitochondrial function [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(23): 5548-5558.
- [6] HUANG W, RUBINSTEIN J, PRIETO A R, et al. Enhanced postmyocardial infarction fibrosis via stimulation of the transforming growth factor-beta-smad2 signaling pathway: role of transient receptor potential vanilloid type 1 channels [J]. *J Hypertens*, 2010, 28(2): 367-376.
- [7] ZHONG B, RUBINSTEIN J, MA S, et al. Genetic ablation of TRPV1 exacerbates pressure overload-induced cardiac hypertrophy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 261-270.
- [8] BUCKLEY C L, STOKES A J. Mice lacking functional TRPV1 are protected from pressure overload cardiac hypertrophy [J]. *Channels*, 2011, 5(4): 367-374.
- [9] PENG G, TANG X, GUI Y, et al. Transient receptor potential vanilloid subtype 1: a potential therapeutic target for fibrotic diseases [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 951980.
- [10] KELLER M, MERGLER S, LI A, et al. Thermosensitive TRP channels are functionally expressed and influence the lipogenesis in human meibomian gland cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 4043.
- [11] INOUE R, KURAHARA L H, HIRAISHI K. TRP channels in cardiac and intestinal fibrosis [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94: 40-49.
- [12] XING C, BAO L, LI W, et al. Progress on role of ion channels of cardiac fibroblasts in fibrosis [J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1138306.
- [13] WANG Q, MA S, LI D, et al. Dietary capsaicin ameliorates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis through the transient receptor potential vanilloid type 1 [J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(12): 1521-1529.
- [14] GAO F, LIANG Y, WANG X, et al. TRPV1 activation attenuates high-salt diet-induced cardiac hypertrophy and fibrosis through PPAR- δ upregulation [J]. *PPAR Res*, 2014, 2014: 491963.
- [15] MARSHALL N J, LIANG L, BODKIN J, et al. A role for TRPV1 in influencing the onset of cardiovascular disease in obesity [J]. *Hypertension*, 2013, 61(1): 246-252.
- [16] BACMEISTER L, SCHWARZL M, WARNKE S, et al. Inflammation and fibrosis in murine models of heart failure [J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(3): 19.
- [17] HIROSE M, TAKANO H, HASEGAWA H, et al. The

- effects of dipeptidyl peptidase-4 on cardiac fibrosis in pressure overload-induced heart failure [J]. *J Pharmacol Sci*, 2017, 135(4): 164–173.
- [18] BARRICK C J, DONG A, WAIKEL R, et al. Parent-of-origin effects on cardiac response to pressure overload in mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(3): H1003-H1009.
- [19] WANG Y, WANG D H. Protective effect of TRPV1 against renal fibrosis via inhibition of TGF- β /Smad signaling in DOCA-salt hypertension [J]. *Mol Med*, 2011, 17(11/12): 1204–1212.
- [20] LIU Z, WANG W, LI X, et al. Capsaicin ameliorates renal fibrosis by inhibiting TGF- β 1-Smad2/3 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154067.
- [21] WANG Y, CUI L, XU H, et al. TRPV1 agonism inhibits endothelial cell inflammation via activation of ENOS/NO pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 260: 13–19.
- [22] SUZUKI T, KIMURA M, ASANO M, et al. Role of atrophic tubules in development of interstitial fibrosis in microembolism-induced renal failure in rat [J]. *Am J Pathol*, 2001, 158(1): 75–85.
- [23] LI B, HAN X, YE X, et al. Substance P-regulated leukotriene B4 production promotes acute pancreatitis-associated lung injury through neutrophil reverse migration [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 57: 147–156.
- [24] NATHAN J D, PATEL A A, MCVEY D C, et al. Capsaicin vanilloid receptor-1 mediates substance P release in experimental pancreatitis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 281(5): G1322-G1328.
- [25] SZALLASI A, CORTRIGHT D N, BLUM C A, et al. The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(5): 357–372.
- [26] MCGARVEY L P, BUTLER C A, STOKESBERRY S, et al. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(3): 704–712.
- [27] BAXTER M, ELTOM S, DEKKAK B, et al. Role of transient receptor potential and pannexin channels in cigarette smoke-triggered ATP release in the lung [J]. *Thorax*, 2014, 69(12): 1080–1089.
- [28] SCHERAGA R G, OLMAN M A. TRP channels in pulmonary fibrosis: variety is a spice of life [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2023, 68(3): 241–242.
- [29] KNOELL J, CHILLAPPAGARI S, KNUDSEN L, et al. PACS₂-TRPV1 axis is required for ER-mitochondrial tethering during ER stress and lung fibrosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(3): 151.
- [30] GUO Y, YING S, ZHAO X, et al. Increased expression of lung TRPV1/TRPA1 in a cough model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in guinea pigs [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 27.
- [31] 卢林明, 俞婷婷, 何晓伟, 等. 小剂量辣椒素抗小鼠肺纤维化的作用及其机制 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2020, 36(3): 216–222.
- LU L M, YU T T, HE X W, et al. Effect of small dose capsaicin for treatment of pulmonary fibrosis in mice and its mechanism [J]. *Chin J Appl Physiol*, 2020, 36(3): 216–222.
- [32] TAO L, YANG G, SUN T, et al. Capsaicin receptor TRPV1 maintains quiescence of hepatic stellate cells in the liver via recruitment of SARM1 [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(4): 805–819.
- [33] QIAN K, LEI X, LIU G, et al. Transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) alleviates hepatic fibrosis via TGF- β signaling [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 3100943.
- [34] OKADA Y, REINACH P S, SHIRAI K, et al. TRPV1 involvement in inflammatory tissue fibrosis in mice [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(6): 2654–2664.
- [35] HUANG Z, SHARMA M, DAVE A, et al. The antifibrotic and the anticarcinogenic activity of capsaicin in hot chili pepper in relation to oral submucous fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 888280.
- [36] SZABÓ A, CZIRJÁK L, SÁNDOR Z, et al. Investigation of sensory neurogenic components in a bleomycin-induced scleroderma model using transient receptor potential vanilloid 1 receptor- and calcitonin gene-related peptide-knockout mice [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(1): 292–301.
- [37] WANG L, WANG D H. TRPV1 gene knockout impairs postischemic recovery in isolated perfused heart in mice [J]. *Circulation*, 2005, 112(23): 3617–3623.
- [38] ZAHNER M R, LI D P, CHEN S R, et al. Cardiac vanilloid receptor 1-expressing afferent nerves and their role in the cardiogenic sympathetic reflex in rats [J]. *J Physiol*, 2003, 551(2): 515–523.
- [39] HORTON J S, SHIRAIISHI T, ALFULAIJ N, et al. TRPV1 is a component of the atrial natriuretic signaling complex, and using orally delivered antagonists, presents a valid therapeutic target in the longitudinal reversal and treatment of cardiac hypertrophy and heart failure [J]. *Channels*, 2019, 13(1): 1–16.
- [40] PARK C W, KIM B J, LEE Y W, et al. Asivatrep, a TRPV1 antagonist, for the topical treatment of atopic dermatitis: phase 3, randomized, vehicle-controlled study (CAPTAIN-AD) [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(4): 1340–1347.
- [41] SHAN X, ZHAO Z, LAI P, et al. RNA nanotherapeutics

with fibrosis overexpression and retention for MASH treatment [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7263.

[42] ZAI K, ISHIHARA N, OGUCHI H, et al. Regulation of inflammatory response of macrophages and induction of regulatory T cells by using retinoic acid-loaded nanostructured lipid carrier [J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2019, 30(1): 1–11.

[43] YANG B, ZHANG G, ELIAS M, et al. The role of cytokine and immune responses in intestinal fibrosis [J]. J Dig Dis, 2020, 21(6): 308–314.

[44] FROIDURE A, CRESTANI B. Regulation of immune cells in lung fibrosis: the reign of regnase-1? [J]. Eur Respir J, 2021, 57(3): 2004029.

[45] SPAGNOLO P, TONELLI R, SAMARELLI A V, et al. The role of immune response in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: far beyond the Th1/Th2 imbalance [J]. Expert Opin Ther Targets, 2022, 26(7): 617–631.

[46] MEHROTRA P, STUREK M, NEYRA J A, et al. Calcium channel orai1 promotes lymphocyte IL-17 expression and progressive kidney injury [J]. J Clin Invest, 2019, 129(11): 4951–4961.

[47] USUI-KUSUMOTO K, IWANISHI H, ICHIKAWA K, et al. Suppression of neovascularization in corneal stroma in a TRPA1-null mouse [J]. Exp Eye Res, 2019, 181: 90–97.

[48] SCHWARTZ E S, LA J H, SCHEFF N N, et al. TRPV1 and TRPA1 antagonists prevent the transition of acute to chronic inflammation and pain in chronic pancreatitis [J]. J Neurosci, 2013, 33(13): 5603–5611.

[49] CHEN Y S, LU M J, HUANG H S, et al. Mechanosensitive transient receptor potential vanilloid type 1 channels contribute to vascular remodeling of rat fistula veins [J]. J Vasc Surg, 2010, 52(5): 1310–1320.

[50] BONNINGTON J K, MCNAUGHTON P A. Signalling pathways involved in the sensitisation of mouse nociceptive neurones by nerve growth factor [J]. J Physiol, 2003, 551(2): 433–446.

[收稿日期] 2024-05-22

《中国实验动物学报》2025 年征订启事

《中国实验动物学报》由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是实验动物与动物实验相关的生命科学各分支学科。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

开设栏目:研究报告和研究进展。

读者对象:生物学、医学、药学、环保、体育、国防等单位的科技工作者、教育工作者、管理人员及相关的生产者、院校师生等。

刊期及订价:月刊,大 16 开本,160 页。月末出版。每期 50 元,全年 12 期,合 600 元。邮发代号:2-748。

汇款方式:银行转帐:中国农业银行股份有限公司北京潘家园支行

帐号:11220201040003764 单位抬头全称:中国实验动物学会

请注明订刊数量,并写明刊物寄往地址及收件人。收到汇款后,我们会及时将发票寄给您。