

瞬时受体电位在上气道高反应疾病 神经免疫通路中的作用

张琪,赵长青,程冯丽,王艳杰

(山西医科大学第二医院 耳鼻咽喉头颈外科 山西省气道炎性疾病神经免疫重点培育实验室,山西 太原 030001)

摘 要:临床非特异性冷热刺激诱发无变应原者上气道高反应表现、加重变应性鼻炎患者相关症状,依赖现有免疫药物治疗效果不佳,上述问题在临床顽固存在但尚无有效解决方案。瞬时受体电位 (TRP) 在上气道高反应 (AHR) 疾病中的发现为其提供了新思路。神经-免疫通路是 AHR 发病机制的重要构成,TRP 的表达和激发与其有着密不可分的关系,相关研究最终会阐明此类症状具体的发病机制,成为未来临床治疗及干预的新方向。本综述突出了 AHR 神经免疫通路发病机制的重点构成及相关 TRP 通道的作用,且 TRP 亚家族 TRPV1 及 TRPA1 相关阻滞剂正逐步进入临床,TRP 亚家族 TRPV4、TRPM8 有望成为药物研究新热点。

关 键 词:上气道高反应疾病;瞬时受体电位;神经-免疫通路
中图分类号:R765. 21

Role of transient receptor potential in upper airway hyper-responsiveness disease in neuroimmune pathway

ZHANG Qi, ZHAO Changqing, CHENG Fengli, WANG Yanjie

(Department of Otolaryngology Head Neck Surgery, the Second Hospital, Shanxi Medical University, Key Research Laboratory of Airway Neuroimmunology, Shanxi Province, Taiyuan 030001, China)

Abstract: Clinical nonspecific cold and heat stimulation induces upper airway hyper-responsiveness in patients without allergens, aggravates relevant symptoms in patients with AR. Relying on existing immune drugs to treat the related symptoms of the patients is not effective. The above problems persist in clinic, but there is no effective solution. The discovery of transient receptor potential (TRP) provides a new insight into upper airway hyper-responsiveness (AHR) disease. Neuroimmune pathway is an important component of the pathogenesis of AHR. The expression and stimulation of TRP are closely related to TRP. Relevant research will eventually clarify the mystery of the specific pathogenesis of the symptoms, which will become a new direction of clinical treatment and intervention in the future. This review highlights the key components of AHR neural immune pathway and the role of related TRP channels. TRPV1 of TRP subfamily and TRPA1-related blockers are gradually entering the clinic. TRPV4 and TRPM8 of the TRP subfamily are expected to become new hot spots in drug research.

Keywords: Upper airway hyper-responsiveness disease; Transient receptor potential; Neuroimmune pathway

随着生态环境的变化,上气道高反应 (upper airway hyper-responsiveness, AHR) 疾病发病率逐年升高,流行病学调查提示全球约 30% 的人群受其影响^[1],严重损害患者生活质量,造成众多的经济损失及社会负担^[2]。在规律用药后有约 1/5 的患者相

关症状无法得到有效控制^[3-4],根本原因是具体发病机制不明。目前 AHR 分为变应性鼻炎、血管运动型鼻炎、局部变应性鼻炎、嗜酸性粒细胞增多综合征等^[5]。传统的免疫学理论及神经反射无法独立地对非特异性刺激所致 AHR 作出完整解释,神经-免

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82171119,81870707)。
第一作者简介:张琪,女,硕士,住院医师。
通信作者:赵长青,Email: fahyj@126. com

疫通路填补了上述空白^[6-7]。作为一个复杂的系统性疾病,神经-免疫通路经体内神经递质及免疫介质,实现神经系统与免疫细胞间复杂且精准的联系,但目前相关研究仅初露头角。

1 神经免疫通路

中枢信号可通过神经反射性调控与神经递质、炎症介质链接,调控全身多个器官(骨髓、脾脏)及免疫细胞等,实现全方面、多位点的精准调控^[8]。其一主要包括刺激信号经外周传入,经中枢处理并作用于外周神经末梢及免疫细胞的闭环通路,例如持续炎症刺激下,鼻黏膜上皮细胞间、上皮血管周围及肥大细胞(mast cells, MCs)附近含有激素肽的神经纤维密度增加^[9-11]。相关研究提示,上气道高反应状态下神经肽可以相对独立地诱导呼吸道炎症^[12-13]。且 P 物质(substance P, SP)借助神经激肽受体 1(neurokinin receptor 1, NK1-R)作用于 MCs,后其细胞表面另一种 IgE 诱导相关受体 FcεRI 的表达水平发生变化,进一步促进 AHR 过程^[14]。二是中枢信号直接调控全身免疫系统,如在变应性鼻炎中,高级中枢的下丘脑视交叉上核通过下丘脑-垂体-肾上腺轴的内分泌调控,影响外周 MCs 生物钟基因 *Per1* 及相关产物实现其周期性脱颗粒^[15-17]。

2 神经源性炎症

神经源性炎症中瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)亚家族 TRPA1 受体激活后,传入神经释放 SP 和降钙素基因相关肽等神经肽直接调控 MCs 脱颗粒^[18-19]。前者可依赖 MCs 上的 *NK1-R* 及 *Mas* 基因相关 G 蛋白偶联受体 X2 在抗原介导的 MCs 脱颗粒中起重要作用^[20]。后者在变应性鼻炎患者鼻黏膜中主要定位于 MCs,也可通过相关受体激活 MCs^[21-23]。

轴索反射通过外界刺激诱发 C 神经纤维中非肾上腺素能非胆碱能神经产生双向动作电位^[24]。顺向动作电位经轴突经背根神经节传入中枢的脊髓背角引起中央末端去极化,将神经递质释放到三联突触、二级神经元和近端神经胶质细胞上启动背跟反射;逆行电位传导在感觉神经纤维外周,释放感觉

轴突的末端内容物、神经递质和营养因子,激活鼻黏膜腺体、微血管、趋化外周免疫细胞等,引起早期炎症瀑布样激发、鼻塞、流涕等症状,且动作电位可在轴突分支点沿多个轴突侧支传递抑制或兴奋性信息^[25-26]。上述逆行动作电位诱发的神经源性炎症也可控制免疫细胞的响应功能,是神经免疫通道的重要一环。

3 免疫细胞与神经元

AHR 患者的上气道黏膜神经纤维与免疫细胞的紧密作用在解剖学上也可得到一定证明。慢性炎症中大量嗜酸性粒细胞可聚集在神经轴突和副交感神经节周围,且通过释放碱性蛋白、降低神经元的激活阈值、刺激神经生长和改变神经肽表达,最终影响副交感神经及感觉神经功能,提高感觉神经的反应性^[27]。另外,嗜酸性粒细胞、2 型淋巴细胞、抗原提呈树突状细胞和 T 细胞等均在解剖关系上与感觉神经元有密切联系^[28-29]。炎症诱导下的神经纤维的敏化及重塑,依赖炎症介质与神经元的相互作用,炎症状态下中速激肽释放持续增加,可引起神经纤维密度持续增加,TRPV1 膜表达同时增强^[30]。在组胺诱发的瘙痒中,TRPV1 通道可作为 pcβ3 蛋白的下游靶点,引发神经元去极化动作后向中枢神经传导刺激信号^[31]。辣椒素治疗由冷干空气诱发的 AHR 患者鼻腔高反应,是依赖阻断鼻腔黏膜 TRPV1-SP 伤害性信号通路产生作用^[32]。

4 TRP 家族的介绍及作用

TRP 离子通道依据序列同源性共分为 6 个亚家族:TRPV、TRPM、TRPA、TRPML、TRPP、TRPC,是 6 个跨膜的锚蛋白结构域重复序列组成的 Ca^{2+} 通道,在域 5 与域 6 之间的阳离子孔被激活后可引起细胞去极化,在体内充当细胞传感器。TRP 离子通道的表达已被证实与许多免疫相关疾病的生理学及症状学有关,如呼吸道疾病:哮喘、慢性阻塞性肺疾病、皮肤病相关痒感及痛感等^[33-36]。研究 TRP 离子通道在 AHR 中的作用机制十分必要,以下主要分析、描述、讨论了 TRPV1、TRPA1、TRPV4 和 TRPM8 通道在上气道炎症反应中的作用。

表 1 TRP 通道在 AHR 中的主要作用

名称	激动剂	分布	在 AHR 中的作用
TRPV1	化学物质如辣椒素、树胶脂毒素、伤害性热刺激(> 43 ℃)、酸类物质(pH < 5.9);内源性物质如花生四烯酸乙醇胺、脂氧酶代谢产物等	神经:背根神经节、三叉神经节及迷走神经结 鼻腔:鼻腔初级感觉神经元、黏膜下腺体、上皮细胞和血管内皮细胞等 细胞:人 T 细胞株、人原代 T 细胞和小鼠原代脾 T 细胞等	诱发周围神经炎症反应;参与 G 蛋白偶联受体过程;传导呼吸道感觉神经末梢刺激;检测环境污染物颗粒;引起血管扩张;参与诱导多种免疫细胞活化等
TRPV4	低 pH、柠檬酸盐、内源性大麻酚类物质、花生四烯酸代谢产物、NO、双穿心莲内酯 A、热刺激(>27 ℃)、低渗透压(<30 mosM)等	组织:心、肝、肺、脾、睾丸、肾等多个组织 细胞:人 T 细胞株、人原代 T 细胞和小鼠原代脾 T 细胞	温度依赖性免疫调节的重要通道;参与免疫细胞活化、炎症因子产生;增加毛细血管通透性等
TRPA1	寒天气温(<17 ℃)、异硫氰酸烯丙酯(芥子油中的辛辣化合物)、大蒜素、肉桂醛、薄荷醇、四氢大麻酚、尼古丁和缓激肽等物质激活	神经:背根神经节、三叉神经节、部分交感神经的感觉神经末梢 细胞:MCs、黑素细胞、表皮角质形成细胞等	调节血管舒张;参与 MCs 脱颗粒
TRPM8	低温(<28 ℃)、多种冷性化合物(薄荷醇、桉油精、留兰香等)激活	神经:三叉神经节和背根神经节的小型神经元、前列腺 鼻腔:上皮、黏膜腺和血管	介导 MCs 释放组胺;诱导鼻腔黏膜释放黏性分泌物

注:TRP(瞬时受体电位);AHR(上气道高反应疾病);MCs(肥大细胞)。

4.1 TRPV1

TRPV1 多位于背根神经节、三叉神经节及迷走神经结的传入神经元中,鼻腔内在初级感觉神经元、黏膜下腺体、上皮细胞和血管内皮细胞等处表达^[37]。它在传导有害信号及维持炎症刺激方面表现出高度敏感性,化学物质(如辣椒素、树胶脂毒素)伤害性热刺激(>43 ℃)、酸类物质(pH<5.9)、内源性物质(如花生四烯酸乙醇胺、脂氧酶代谢产物)等都可使其活化且因对炎症因子表现出高度敏感性多被称作“病理性受体”^[38]。

体内 TRPV1 参与周围神经炎症反应等过程。在通过药物或手术方式切断小鼠背跟神经后,分别使用辣椒素、P 物质及降钙素基因相关肽注入小鼠脚掌,发现实验小鼠脚掌血流速度及脚掌厚度与正常小鼠比,前组明显减少、后组无明显差异;小鼠脚掌在使用 TRPV1 受体抑制剂处理后,再次注射辣椒素刺激,脚掌厚度及血流速度无明显变化。提示,TRPV1 是伤害刺激传入的第一环节,刺激在传入背跟神经后可释放 SP 及降钙素基因相关肽引起周围神经炎症反应^[39]。呼吸道高反应状态中 TRPV1 参与 G 蛋白偶联受体过程^[40]、传导呼吸道感觉神经末梢刺激等作用,含 TRPV1 通道的神经纤维支配整个呼吸道,包括上呼吸道的鼻、喉和下呼吸道的气管、肺实质、肺泡、平滑肌和血管。使用辣椒素、柠檬酸等多种激动剂分别刺激不同组小鼠气道均可诱发小鼠产生咳嗽动作,证明 TRP 受体在呼吸道感觉神经末梢广泛存在;而 TRPV1 抑制剂可明显减少咳嗽反射,提示它影响呼吸道感觉神经末梢刺激传导^[41]。

甲苯二异氰酸酯(toluene diisocyanate,TDI)致敏小鼠中,TRPV1、TRPA1 可与 MCs 共同作用,经 SP 通路诱导气道高反应性^[42]。吸入性污染物可增加大鼠支气管中 TRPV1 受体基因的表达,也可检测环境颗粒物、污染物并做出反应^[43]。

在对鼻腔的报道中,作为辣椒素感受受体,TRPV1 已被证实可作为治疗变应性鼻炎的靶点^[44]。辣椒素已在多个实验中均被证实可明显减少干冷空气刺激下的流涕等表现,TRPV1 拮抗剂(Sb-705498)可降低辣椒素刺激引起的上气道症状总积分^[45]。主要原因可能在于,TRPV1 的表达水平与鼻腔分泌物中 SP 水平的增加有关,TRPV1-SP 伤害性信号通路是辣椒素治疗 AHR 的重要扳机点^[32]。TRPV1 通道对鼻腔反应有一定的保护作用:TRPV1 受体基因敲除小鼠通过鼻腔吸入的变应原后,与野生型小鼠相比,其血清总 IgE、白介素-4(interleukin-4,IL-4)、嗜酸性粒细胞水平明显升高,提示吸入变应原引起的 2 型免疫反应致敏率较野生小鼠高^[46],在诱发神经源性炎症及增加呼吸道敏感性的病理发生过程中扮演着重要角色。

TRPV1 也与炎症细胞密切相关,且参与了 AHR 的发展过程。在对人及小鼠中 TRPV1 通道与 CD4⁺T 细胞的研究中发现,TRPV1 通道主要在静止 CD4⁺T 细胞的质膜上表达,且可诱导 CD4⁺T 细胞活化、促进干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)、IL-17A、IL-2、IL-10、IL-4 等炎性细胞因子的释放,反之,TRPV1 受体抑制剂可抑制 CD4⁺T 细胞的活化、炎性因子的释放,且抑制炎性因子的释放作用与 CD4⁺T 细

胞凋零与否无明显相关性^[47]。多种方法证实 *TRPV1* 基因、*TRPV1* 相关蛋白均可在人鼻腔上皮细胞内表达,且呼吸道上皮细胞可被辣椒素激活相关受体,进一步产生 *IL-6*^[48]。

4.2 TRPV4

TRPV4 在体内心、肝、肺、脾、睾丸、肾等多个组织细胞广泛分布,它可被低 pH、柠檬酸盐、内源性大麻酚类物质、花生四烯酸代谢产物、NO、双穿心莲内酯 A、热刺激($>27\text{ }^{\circ}\text{C}$)、低渗透压($<30\text{ mosM}$)等多种物理及化学因素激活,是一种多觉感受器通道^[38]。

TRPV4 通道对温度微小变化的敏感性及温度依赖活性,使其成为温度依赖性免疫调节的重要通道,且与 DC 的激活和成熟等免疫细胞有关^[49]。采用流式细胞术和共聚焦显微镜下发现 *TRPV4*、*TRPV1* 通道在人 T 细胞株、人原代 T 细胞和小鼠原代脾 T 细胞中均有表达。*TRPV* 通道抑制剂通过抑制肿瘤坏死因子、*IL-2* 和 *IFN- γ* 等炎症因子的释放,调节 T 细胞活化及炎症因子的产生^[50]。通过对 *TRPV4* 基因敲除小鼠离体背根神经的相关研究证明,*TRPV4* 介导的致敏过程是炎症介质直接作用于初级传入神经元^[51]。*TRPV4* 通道也被证实与毛细血管的通透性有密切联系,*TRPV4* 激动剂可通过破坏细胞基质,而增加野生型小鼠毛细血管的通透性,但对 *TRPV4* 基因敲除小鼠没有类似反应^[52],虽 *TRPV4* 通道对鼻腔黏膜血管的影响暂无确切研究,但考虑鼻塞、流涕等症状均与毛细血管通透性直接相关,故推测鼻部使用 *TRPV4* 受体阻断剂可作为临床用药研究方向。

4.3 TRPA1

TRPA1 与 *TRPV1* 相似,不仅可在背根神经节、三叉神经节、部分交感神经的感觉神经末梢上选择性表达,而且在 MCs、黑素细胞、表皮角质形成细胞等细胞中均可测得。它可被寒冷气温($<17\text{ }^{\circ}\text{C}$)、异硫氰酸烯丙酯(芥子油中的辛辣化合物)、大蒜素、肉桂醛、薄荷醇、四氢大麻酚、尼古丁和缓激肽等物质激活^[38]。

TRPA1 通道可链接外界刺激与感觉神经纤维,实现对血管的准确调节。研究发现,大蒜提取物和刺激性大蒜衍生物等 *TRPA1* 受体激动剂可直接激活三叉神经节和背根神经节感觉神经元上的 *TRPA1* 通道,使初级感觉神经元去极化,通过释放降钙素基因相关肽、SP 及其他炎性递质以调节血管舒张^[53]。

TRPA1 通道与 MCs 脱颗粒状态息息相关。首先,*TRPA1* 也是一种敏感的氧离子感受器,*TRPA1*

被缺氧和高氧激活,当氧气浓度接近生理值时,*TRPA1* 处于低活性信号,但在高氧及低氧状态下可增强感觉神经及迷走神经的放电,以适应体内氧浓度的改变,且它在相对缺氧状态下可诱导 MCs 产生脱颗粒动作^[54]。寒冷、线粒体消耗、锌离子干扰等因素也可通过影响细胞内氧气浓度,从而刺激这一过程^[55]。*TRPA1* 在 MCs 中主要被定位于囊泡结构中,*TRPA1* 通道可引起 *Secretory Granule III* 蛋白过度表达,两者的相互结合可促进 MCs 产生脱颗粒效果,加速炎症因子的释放^[56]。

4.4 TRPM8

TRPM8 在三叉神经节和背根神经节的初级传入感觉神经元以及前列腺中存在;鼻腔内多表达于上皮、黏膜腺和血管中。它可被低温($<28\text{ }^{\circ}\text{C}$)及多种冷性化合物(薄荷醇、桉油精、留兰香等)激活^[38]。

TRPM8 可介导 MCs 释放组胺、诱导鼻腔黏膜释放黏性分泌物,与冷刺激下的 AHR 相关症状息息相关。*TRPM8* 受体激动剂可刺激 MCs 释放组胺、引起变态反应,相反干扰 *TRPM8* 转录后上述症状可有明显减少^[57]。*TRPM8* 通道是鼻腔黏液分泌的重要调节因子。鼻黏膜上皮经由免疫组化染色分析后显示 *TRPM8*、黏蛋白 5AC 等均为阳性,冷刺激及 *TRPM8* 受体激动剂及作用于鼻黏膜上皮后可检测到黏蛋白 5AC 分泌明显增多,相反 *TRPM8* 受体拮抗剂有明显的抑制作用^[58-59]。以上研究证实,冷刺激后鼻腔分泌大量清涕,可造成流涕及鼻后滴漏现象。因此,可考虑将 *TRPM8* 拮抗剂挖掘为治疗血管运动型鼻炎的新靶点。

5 小结

TRP 通道在生理和病理条件下对上气道黏膜的影响研究正在逐步开展,已被证实是多种气道疾病发病机制中的重要参与者。AHR 中它既作为感觉神经元上接受外界刺激的重要感受器,也进一步在神经免疫相互间起桥梁作用。目前 *TRPV1* 阻滞剂、*TRPA1* 阻滞剂正逐步进入临床治疗研究,开启了 TRP 通道调节剂治疗 AHR 的新篇章。基因敲除、选择性 TRP 调节剂等多重实验均证明其在鼻黏膜功能性研究中发挥重要作用,有望使生理及病理下的表达模式、调控机制等谜底被逐个揭晓,而 TRP 通道作为神经免疫相互作用的关键点对 AHR 发病机制及临床药物新靶点的研究均有广阔的前景。

参考文献:

- [1] Bro ek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017,140(4):950-958.
- [2] Segboer CL, Terreehorst I, Gevorgyan A, et al. Quality of life is significantly impaired in nonallergic rhinitis patients[J]. *Allergy*, 2018,73(5):1094-1100.
- [3] Bousquet PJ, Bachert C, Canonica GW, et al. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: a cluster randomized trial [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010,126(3):666-668.
- [4] Meng Y, Wang C, Zhang L. Diagnosis and treatment of non-allergic rhinitis: focus on immunologic mechanisms[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2021,17(1):51-62.
- [5] Lieberman PL, Smith P. Nonallergic rhinitis: Treatment[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016,36(2):305-319.
- [6] Nassenstein C, Krasteva-Christ G, Renz H. New aspects of neuroinflammation and neuroimmune crosstalk in the airways[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018,142(5):1415-1422.
- [7] Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013,131(6):1479-1490.
- [8] Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulation of immunity: molecular mechanisms and clinical translation[J]. *Nat Neurosci*, 2017,20(2):156-166.
- [9] 李秋婷,赵长青.肥大细胞脱颗粒的神经免疫调控机制研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015,392(12):1118-1120.
- [10] Spaziano G, Luongo L, Guida F, et al. Exposure to allergen causes changes in NTS neural activities after intratracheal capsaicin application, in endocannabinoid levels and in the glia morphology of NTS[J]. *Biomed Res Int*, 2015,2015:980983.
- [11] Hale MW, Rook GA, Lowry CA. Pathways underlying afferent signaling of bronchopulmonary immune activation to the central nervous system[J]. *Chem Immunol Allergy*, 2012,98:118-141.
- [12] 王文静,皇甫辉,党瑶,等.运动模式对变应性鼻炎影响的研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022,28(1):38-42.
- [13] 薛金梅,赵长青,安云芳.大鼠变应性鼻炎模型鼻黏膜P物质受体 mRNA 的表达(英文)[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2004,10(4):19-23.
- [14] 赵长青,李超.变应性鼻炎时肥大细胞脱颗粒的神经内分泌机制及其研究进展[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018,53(10):730-732.
- [15] Baumann A, Gönnerwein S, Bischoff SC, et al. The circadian clock is functional in eosinophils and mast cells[J]. *Immunology*, 2013,140(4):465-474.
- [16] Nakamura Y, Nakano N, Ishimaru K, et al. Circadian regulation of allergic reactions by the mast cell clock in mice[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014,133(2):568-575.
- [17] Kulka M, Sheen CH, Tancowny BP, et al. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production[J]. *Immunology*, 2008,123(3):398-410.
- [18] Kühn H, Kolkhir P, Babina M, et al. Mas-related G protein-coupled receptor X2 and its activators in dermatologic allergies[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021,147(2):456-469.
- [19] Saunders CJ, Christensen M, Finger TE, et al. Cholinergic neurotransmission links solitary chemosensory cells to nasal inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014,111(16):6075-6080.
- [20] Sobkowiak P, Langwiński W, Nowakowska J, et al. Neuroinflammatory gene expression pattern is similar between allergic rhinitis and atopic dermatitis but distinct from atopic asthma[J]. *Biomed Res Int*, 2020,2020:7196981.
- [21] Lin YP, Nelson C, Kramer H, et al. The allergen der p3 from house dust mite stimulates store-operated Ca^{2+} channels and mast cell migration through PAR4 receptors[J]. *Mol Cell*, 2018,70(2):228-241. e5.
- [22] Le DD, Schmit D, Heck S, et al. Increase of mast cell-nerve association and neuropeptide receptor expression on mast cells in perennial allergic rhinitis[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2016,23(5-6):261-270.
- [23] Tancowny BP, Karpov V, Schleimer RP, et al. Substance P primes lipoteichoic acid- and Pam3CysSerLys4-mediated activation of human mast cells by up-regulating Toll-like receptor 2[J]. *Immunology*, 2010,131(2):220-230.
- [24] Pavlov VA, Chavan SS, Tracey KJ. Molecular and functional neuroscience in immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018,36:783-812.
- [25] Sousa-Valente J, Brain SD. A historical perspective on the role of sensory nerves in neurogenic inflammation[J]. *Semin Immunopathol*, 2018,40(3):229-236.
- [26] Suzuki H, Mizumoto T, Seto Y, et al. Respirable powder formulation of a shortened vasoactive intestinal peptide analog for treatment of airway inflammatory diseases[J]. *J Pept Sci*, 2018,24(3).
- [27] Wallrapp A, Riesenfeld SJ, Burkett PR, et al. The neuropeptide NMU amplifies ILC2-driven allergic lung inflammation[J]. *Nature*, 2017,549(7672):351-356.
- [28] Veres TZ, Rochlitz S, Shevchenko M, et al. Spatial interactions between dendritic cells and sensory nerves in allergic airway inflammation[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007,37(5):553-561.
- [29] Imamachi N, Park GH, Lee H, et al. TRPV1-expressing primary afferents generate behavioral responses to pruritogens via multiple mechanisms[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009,106(27):11330-11335.
- [30] Shim WS, Tak MH, Lee MH, et al. TRPV1 mediates histamine-induced itching via the activation of phospholipase A2 and 12-lipoxygenase[J]. *J Neurosci*, 2007,27(9):2331-2337.
- [31] Van Gerven L, Steelant B, Hellings PW. Nasal hyperreactivity in rhinitis: A diagnostic and therapeutic challenge [J]. *Allergy*, 2018,73(9):1784-1791.

- [32] Fokkens W, Hellings P, Segboer C. Capsaicin for Rhinitis[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2016,16(8):60.
- [33] Mickle AD, Shepherd AJ, Mohapatra DP. Sensory TRP channels: the key transducers of nociception and pain[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015, 131: 73 – 118.
- [34] Mickle AD, Shepherd AJ, Mohapatra DP. Sensory TRP channels: the keytransducers of nociception and pain[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015,131:73 – 118.
- [35] Parenti A, De Logu F, Geppetti P, et al. What is the evidence for the role of TRP channels in inflammatory and immune cells? [J]. Br J Pharmacol, 2016,173(6):953 – 969.
- [36] Gerhold KA, Bautista DM. Molecular and cellular mechanisms of trigeminal chemosensation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2009,1170: 184 – 189.
- [37] Khalifa Ahmed M, Takumida M, Ishibashi T, et al. Expression of transient receptor potential vanilloid (TRPV) families 1, 2, 3 and 4 in the mouse olfactory epithelium[J]. Rhinology, 2009,47(3): 242 – 247.
- [38] Clapham DE. SnapShot: mammalian TRP channels[J]. Cell, 2007,129(1):220.
- [39] Lin Q, Li D, Xu X, et al. Roles of TRPV1 and neuropeptidergic receptors in dorsal root reflex-mediated neurogenic inflammation induced by intradermal injection of capsaicin[J]. Mol Pain, 2007, 3:30.
- [40] Amadesi S, Nie J, Vergnolle N, et al. Protease-activated receptor 2 sensitizes the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid receptor 1 to induce hyperalgesia[J]. J Neurosci, 2004,24(18):4300 – 4312.
- [41] Grace M, Birrell MA, Dubuis E, et al. Transient receptor potential channels mediate the tussive response to prostaglandin E2 and bradykinin[J]. Thorax, 2012,67(10):891 – 900.
- [42] Sahoo SS, Majhi RK, Tiwari A, et al. Transient receptor potential ankyrin1 channel is endogenously expressed in T cells and is involved in immune functions[J]. Biosci Rep, 2019, 20:39(9).
- [43] Taylor-Clark TE, McAlexander MA, Nassenstein C, et al. Relative contributions of TRPA1 and TRPV1 channels in the activation of vagal bronchopulmonary C-fibres by the endogenous autacoid 4-oxononanal[J]. J Physiol, 2008,586(14):3447 – 3459.
- [44] Van Gerven L, Steelant B, Cools L, et al. Low-dose capsaicin (0.01 mM) nasal spray is equally effective as the current standard treatment for idiopathic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Allergy Clin Immunol,2021,147(1): 397 – 400.
- [45] Alenmyr L, Greiff L, Andersson M, et al. Effect of mucosal TRPV1 inhibition in allergic rhinitis[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol,2012,110(3):264 – 268.
- [46] Mori T, Saito K, Ohki Y, et al. Lack of transient receptor potential vanilloid-1 enhances Th2-biased immune response of the airways in mice receiving intranasal, but not intraperitoneal, sensitization[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2011,156(3):305 – 312.
- [47] Bertin S, Aoki-Nonaka Y, de Jong PR, et al. The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4 T cells[J]. Nat Immunol, 2014,15(11):1055 – 1063.
- [48] Van Gerven L, Alpizar YA, Wouters MM, et al. Capsaicin treatment reduces nasal hyperreactivity and transient receptor potential cation channel subfamily V, receptor 1 (TRPV1) overexpression in patients with idiopathic rhinitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014,133(5):1332 – 1339. e1 – 3.
- [49] Lawhorn BG, Brnardic EJ, Behm DJ. Recent advances in TRPV4 agonists and antagonists[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2020,30(8):127022.
- [50] Majhi RK, Sahoo SS, Yadav M, et al. Functional expression of TRPV channels in T cells and their implications in immune regulation[J]. FEBS J, 2015,282(14):2661 – 2681.
- [51] Alessandri-Haber N, Dina OA, Joseph EK, et al. A transient receptor potential vanilloid 4-dependent mechanism of hyperalgesia is engaged by concerted action of inflammatory mediators[J]. J Neurosci, 2006,26(14):3864 – 3874.
- [52] Bistola V, Polyzogopoulou E, Parissis J. A novel strategy for the management of lung congestion: targeting TRPV4 channel, the ‘gate keeper’ of pulmonary capillary permeability[J]. Eur J Heart Fail,2020,22(9):1646 – 1648.
- [53] Talavera K, Startek JB, Alvarez-Collazo J, et al. Mammalian Transient Receptor Potential TRPA1 Channels: From Structure to Disease[J]. Physiol Rev, 2020,100(2):725 – 803.
- [54] Mori Y, Takahashi N, Kurokawa T, et al. TRP channels in oxygen physiology: distinctive functional properties and roles of TRPA1 in O₂ sensing[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci,2017,93(7):464 – 482.
- [55] Matsuda K, Okamoto N, Kondo M, et al. Mast cell hyperactivity underpins the development of oxygen-induced retinopathy. [J]. J Clin Invest, 2017,127(11):3987 – 4000.
- [56] Prasad P, Yanagihara AA, Small-Howard AL, et al. Secretogranin III directs secretory vesicle biogenesis in mast cells in a manner dependent upon interaction with chromogranin A[J]. J Immunol, 2008,181(7):5024 – 5034.
- [57] Liu SC, Lu HH, Fan HC, et al. The identification of the TRPM8 channel on primary culture of human nasal epithelial cells and its response to cooling[J]. Medicine (Baltimore), 2017,96(31): e7640.
- [58] Talavera K, Startek JB, Alvarez-Collazo J, et al. Mammalian transient receptor potential TRPA1 channels: From structure to disease [J]. Physiol Rev, 2020,100(2):725 – 803.
- [59] Keh SM, Facer P, Yehia A, et al. The menthol and cold sensation receptor TRPM8 in normal human nasal mucosa and rhinitis[J]. Rhinology,2011, 49(4):453 – 457.

(收稿日期:2022 – 03 – 13)

本文引用格式:张琪,赵长青,程冯丽,等. 瞬时受体电位在上气道高反应疾病神经免疫通路中的作用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2023,29(2):131 – 136. DOI:10.11798/j.issn.1007 – 1520.202322078

Cite this article as:ZHANG Qi, ZHAO Changqing, CHENG Fengli, et al. Role of transient receptor potential in upper airway hyper-responsiveness disease in neuroimmune pathway[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2023,29(2):131 – 136. DOI:10.11798/j.issn.1007 – 1520.202322078