

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423045

· 综述 ·

TRPV1 在鼻高反应性疾病中的作用机制

李飞扬, 祁雪萍, 程冯丽, 王艳杰, 安云芳, 赵长青

(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:鼻高反应性疾病是临床上常见的上气道疾病,以变应性鼻炎(AR)及血管运动性鼻炎(VMR)为代表,其发病机制复杂,目前的治疗策略仅以改善症状为主,尚不能彻底治愈。近年来研究发现,瞬时受体电位(TRP)家族可能是鼻高反应性疾病治疗的重要靶点。尤其随着对TRP香草酸受体1(TRPV1)研究的不断深入,发现由其主导的神经-免疫调控网络对于鼻高反应性疾病的发生发展有着重要作用。多种药物通过靶向TRPV1,对鼻高反应性疾病显示出良好的治疗效果,反映出TRPV1诱人的临床转化前景。然而,目前对于TRPV1在鼻高反应性疾病中的研究尚缺乏系统性,因此,本文就TRPV1在鼻高反应性疾病中的作用进行综述,以期鼻高反应性疾病的治疗提供理论依据和新的思路。

关键词:鼻高反应性疾病;神经免疫机制;TRPV1;感觉神经

中图分类号:R765.21

Research progress on the mechanism of TRPV1 in nasal hyperreactive disease

LI Feiyang, QI Xueping, CHENG Fengli, WANG Yanjie, AN Yunfang, ZHAO Changqing

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

Abstract: Nasal hyperreactive disease is a common upper airway disease in clinic. The pathogenesis of the disease with allergic rhinitis (AR) and vasomotor rhinitis (VMR) is complex. At present, the treatment strategy of the disease is mainly to improve the symptoms, but this disease can not be completely cured. Recent studies have found that transient receptor potential (TRP) ion channels may be the important targets for the treatment of nasal hyperreactive disease. Especially with the in-depth researches of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), it is found that TRPV1 plays an important role in the neuro-immune regulatory network involved in the occurrence and development of nasal hyperreactive disease. By targeting TRPV1, a variety of drugs have shown promising therapeutic effects and clinical transformation prospect against nasal hyperreactive disease. At present, there is a lack of systematic research on TRPV1 in nasal hyperreactive disease. Therefore, this article reviews the role of TRPV1 in nasal hyperreactive disease, in order to provide theoretical basis and new ideas for the treatment of nasal hyperreactive disease.

Keywords: Nasal hyperreactive disease; Neuro-immune mechanism; TRPV1; Sensory nerve

鼻高反应性疾病是临床上常见的高度异质性的上气道疾病,主要包括变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)以及血管运动性鼻炎(vasomotor rhinitis, VMR)、局部变应性鼻炎、非变应性鼻炎伴嗜酸粒细胞增多综合征等^[1]。所谓鼻高反应性是在非特异性

刺激如温度变化、强烈刺激性气味、烟雾、化学污染物、甚至情绪等因素刺激下引发鼻塞、喷嚏、流涕或鼻痒等鼻部症状^[2]。鼻高反应性疾病的发病率逐年攀升,严重影响患者生活质量,同时给社会经济带来沉重的负担^[3]。就AR而言,目前公认的发病机

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81870707、82171119、82171120、82201263)。

第一作者简介:李飞扬,男,硕士研究生,住院医师。

通信作者:赵长青,Email:fahyj@126.com

制为免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导的 I 型变态反应性炎症^[4]。就 VMR 而言,其发病机制目前尚不明确,一般认为本病为鼻黏膜神经源性炎症及自主神经功能紊乱介导^[5]。目前基于传统的免疫学理论对鼻高反应性疾病制定的系列临床指南,使一部分鼻高反应性疾病患者取得了较好的疗效,但由于缺乏确切的理论支持,仍有部分患者尤其是 VMR 患者临床治疗效果欠佳,甚至出现了严重的并发症^[6-7]。究其原因,可能是其发病机制仍尚未完全明了。近年来,鼻高反应性疾病的神经免疫机制逐渐被重视,以其作为理论基础,单侧翼管神经切断术治疗鼻高反应性疾病取得了较满意的疗效^[8-9]。

瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP) 家族是广泛分布于人类和哺乳动物细胞膜(包括细胞器膜)的非选择性阳离子通道,参与感觉神经元的激活、脊髓内神经递质的释放和炎症介质的释放^[10]。表达于鼻黏膜上皮及上皮下的 TRP 受体,介导化学、机械和冷热等刺激。在鼻高反应性疾病中,这些刺激可能会通过 TRP 受体产生非适应性反应,诱发鼻痒、喷嚏等鼻部症状^[11]。随着对 TRP 家族的研究不断深入,发现 TRP 通道在呼吸道广泛表达,在呼吸系统疾病的治疗中可能成为重要的靶点^[12]。其中,瞬时受体电位香草酸受体 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 是一种整合多刺激、多门控的离子通道受体,除表达于鼻腔感觉神经外,还广泛分布于鼻黏膜上皮细胞、血管内皮细胞、黏膜下腺和免疫细胞^[13-14],可被内源性(如神经肽、缓激肽、前列腺素 E2 和组胺等)和外源性(如辣椒素及其类似物、微生物及其产物等)激活剂激活^[15],可能作为治疗鼻高反应性疾病的重要靶点。鉴于 TRPV1 在鼻高反应性疾病发病中的重要作用,然而目前尚缺乏系统性阐述,本文就 TRPV1 在鼻高反应性疾病中涉及的神免疫机制研究进展进行简要综述。

1 TRPV1 通过神经免疫机制参与鼻高反应性疾病

新近研究表明,鼻炎患者的高敏感性和高反应性不仅仅是神经系统或者免疫系统的单一作用,而是神经-免疫相互作用的结果^[16]。鼻高反应性疾病患者表达于感觉神经的 TRPV1 敏感性增强,使阈值刺激以下甚至非伤害性刺激引起神经元激活,导致一系列神经源性炎症^[17],引发鼻痒、喷嚏等症状^[18-19]。TRPV1 感受刺激后,进一步将信号传递到中枢神经系统,引起中枢炎症及神经塑形性改

变^[20-21],甚至导致抑郁等精神症状^[22]。进而继发交感神经系统受抑制、副交感神经系统增强的自主效应,导致鼻塞、流涕等^[11]。此外,周围神经元和免疫细胞在呼吸道等局部组织中共存且存在相互作用^[23],TRPV1 还可能通过参与免疫反应促进 2 型免疫炎症^[24],进一步加重黏膜炎症及鼻部症状。总之,TRPV1 可能通过复杂的神经免疫机制参与复杂的神经免疫交互作用进而参与鼻高反应性疾病的发生发展^[25]。

1.1 TRPV1 的致敏参与外周传入神经炎症

鼻黏膜上皮及上皮间下间隙,密集分布着感觉神经末梢,尤其是肽能神经系统中无髓 C 型感觉神经纤维,其能够通过 TRPV1 感知空气中的非特异性环境刺激(包括热刺激、渗透压等机械刺激)、甚至过敏原刺激(如屋尘螨主要过敏原蛋白 Der P1)^[11,26]。TRPV1 被激活后,感觉神经纤维通过源自同一神经元不同末端的动作电位发生逆向刺激,导致局部释放神经肽如降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)、P 物质(substance P, SP)、神经激肽 A(neurokinin A, NKA)、神经介素 B(neuromedin B, NMB)等,通过局部的“轴索反射”等机制,进一步导致包括白细胞募集和肥大细胞脱颗粒,最终引发神经源性炎症^[25,27-28]。

在鼻高反应性疾病中,各种刺激引发鼻高反应症状的发生涉及 TRPV1 过度激活或敏化^[29]。VMR 的相关研究显示,鼻黏膜中 TRPV1 过度表达,鼻分泌物中 SP 水平升高^[30]。关于季节性 AR 的研究报道称,与过敏季节外的辣椒素刺激相比,在过敏季节内用辣椒素刺激 TRPV1 会引起更加显著的鼻部症状,这表明在变应性炎症期间 AR 也存在 TRPV1 的致敏^[31]。

近年来研究发现,感觉神经 TRPV1 受体在喷嚏、鼻痒等鼻高反应性疾病的症状介导方面扮演着重要角色。表达 TRPV1 的鼻感觉神经纤维通过 NMB 相关肽能神经通路,介导化学诱导的和过敏相关的喷嚏反射^[19]。此外,季节性过敏原暴露促进 AR 患者 TRPV1 激活的鼻痒反应^[31]。感觉神经纤维的 TRPV1 不仅是组胺 H1 受体的下游转导通道,而且可能是导致组胺能和非组胺能瘙痒的致痒信号的核心。越来越多的证据也表明 TRPV1 是缓解慢性瘙痒的中心治疗靶点^[18]。

1.2 TRPV1 可能参与中枢神经炎症

感觉神经被激活后,不仅能刺激外周神经释放神经肽,引起外周的神源性炎症;而且可以向中枢

神经系统传递信号,由中枢解码后导致防御性或厌恶性行为反射,如喷嚏等^[32],甚至导致系列精神行为症状,如认知缺陷、情绪变化、记忆力下降、焦虑和抑郁等^[22-33]。

目前关于鼻高反应性疾病的中枢机制讨论,主要集中在 AR 的相关研究。AR 患者的脑区可能存在异常活动以及塑形性改变,这可能是导致精神行为症状的原因。研究发现,海马、皮层、嗅球等脑区与 AR 动物精神障碍的发展密切相关^[34-35]。海马体和嗅球是大脑边缘系统的一部分,边缘系统和前额叶皮质都是重要的情绪、认知功能区,这些区域的炎症反应促成了 AR 相关的异常行为和神经功能缺损。例如,AR 大鼠的海马中,SP、小胶质细胞表面抗原、胶质纤维酸性蛋白、肿瘤坏死因子 α 和白介素(interleukin, IL)-6 等炎症指标显著上调^[34]。AR 小鼠模型中,过敏原刺激可以导致小鼠焦虑行为,与嗅球和前额叶皮质中辅助性 T 细胞 2(helper T cells 2, Th2)型细胞因子和促肾上腺皮质激素释放因子转录增加等神经免疫机制有关^[36]。

TRPV1 受体存在于中枢神经系统的广泛区域,包括前述的海马、大脑皮层以及中央杏仁核、丘脑、下丘脑、三叉神经脊束核等的广泛区域^[37]。在鼻高反应性疾病的异常脑区活动中,TRPV1 可能促进了神经源性炎症及中枢症状的发生发展。TRPV1 已被证明在中枢神经系统中的调节突触可塑性、介导神经行为和调节神经炎症方面发挥重要作用^[20-21]。TRPV1 是重要的小胶质细胞功能调节因子。TRPV1 的激活触发钙内流以启动丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号家族^[38],而 MAPK 信号家族在神经元可塑性、中枢敏化和认知能力方面的作用已得到了证实^[39]。因此,TRPV1 可能通过多机制参与介导了中枢敏化、中枢炎症,仍需对其详细分子机制进行进一步的深入研究,具有巨大的潜在临床价值。

1.3 TRPV1 激活继发自主神经功能失调

过度敏化的 TRPV1 介导的三叉神经传入冲动传递到大脑皮层后,可能影响大脑岛叶的血液供应,进而导致自主神经功能失调^[40-41]。具体来讲,交感神经活动由右侧岛叶控制,副交感神经活动由左侧岛叶控制^[42]。另一方面,感觉神经的激活会导致神经肽如速激肽(如 SP 和 NKA)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)和一氧化氮等的释放,同样导致交感神经系统受抑制,副交感神经系统增强的反应^[41]。交感神经和副交感神经系统之间

的平衡调节着鼻黏膜血管的收缩和扩张,从而影响鼻腔容积的变化。副交感神经也影响着鼻腔浆液腺的分泌^[43]。因此,TRPV1 过度激活所继发的自主神经功能失调也部分介导了鼻高反应性疾病的症状,尤其是鼻塞、流涕等。

1.4 TRPV1 与 2 型免疫炎症相互交联

近期有研究显示,气道高反应的过敏性哮喘患者比非过敏的患者患病率明显高,提示 2 型细胞因子参与了气道高反应的发生发展^[44]。TRPV1 不仅参与神经源性炎症,还可能通过参与免疫反应诱发神经-免疫串联激活 2 型免疫炎症系统,进一步促进鼻高反应性疾病的发生发展。

在卵清蛋白或屋尘螨诱发的过敏性气道炎症模型中,TRPV1 和/或 Nav1.8 钠离子通道阳性神经元被激活后,分泌神经肽 VIP,它与 2 型固有淋巴细胞(innate lymphoid cells type 2, ILC2s)的 VIP 受体 2 型(VIPR2)结合,增强 ILC2s 中 IL-5 等细胞因子的产生^[45]。新近已有研究表明,AR 患者鼻腔的神经介素 U(neuromedin U, NMU)可有效激活 ILC2s,产生 IL-5 等 2 型细胞因子^[46]。而 IL-5 等 2 型细胞因子可直接刺激伤害感受器如 TRPV1 产生 VIP^[45]。NMU-ILC2-IL-5 通路可能与 IL-5-VIP-ILC2 轴形成正反馈环路,驱动和加速 2 型变态反应性炎症的发生发展^[26]。综上,TRPV1 和/或 Nav1.8 阳性神经元在此正反馈环路中,由于其对 VIP 分泌及 ILC2s 激活的影响,可能对 2 型炎症起到了重要的促进作用。

TRPV1 除表达于神经元影响 2 型炎症外,还表达于 CD4⁺T 细胞,TRPV1 参与 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)诱导的 Ca²⁺内流、TCR 信号转导、T 细胞活化、增殖和分化,调节气道 CD4⁺T 细胞的活化和炎症特性^[47]。AR 患者鼻黏膜中 TRPV1⁺/CD4⁺炎症细胞数量明显高于对照组^[24]。抑制 TRPV1 后,通过影响 CD4⁺T 受体信号转导,会引起浸润性嗜酸性粒细胞、鼻黏膜中 Th2/Th17 炎症因子水平和血清中特异性 IgE 水平降低^[14]。这些结果表明,TRPV1 在 CD4⁺T 细胞上的激活参与了 2 型免疫炎症反应,进而影响鼻高反应性疾病的发生发展。

2 TRPV1 可作为鼻高反应性疾病的治疗靶点

TRPV1 被认为是 TRP 受体家族研究最广泛以及最具临床治疗前景的靶点之一。不仅在鼻高反应性疾病,其在慢性疼痛、咳嗽、特应性皮炎、听力损失甚至糖尿病等领域都在进行广泛的药物研发^[48]。

鼻用辣椒素作为治疗鼻高反应性疾病的一种独特手段,早在1991年已被用来治疗VMR^[49]。后来的研究证实,鼻用辣椒素的治疗效果可能是作用于鼻高反应性疾病患者增敏的TRPV1受体,导致其下游信号通路大量Ca²⁺内流,进而导致感觉神经末梢的去功能化和/或变性。最终,外界刺激引起的鼻腔感觉神经反应显著降低,尤其神经源性炎症显著减轻^[50]。值得一提的是,噻托溴铵被发现可以抑制TRPV1,进一步缓解上下呼吸道症状,如发挥绝大多数胆碱能受体拮抗剂所不具备的镇咳效应^[51]。氮卓斯汀在治疗VMR时也优于一般的抗组胺药,近来研究发现其也可能是通过靶向TRPV1而发挥作用^[52]。这些证据都反映了TRPV1作为鼻高反应性疾病的重要治疗靶点的巨大潜力。

然而TRPV1的临床转化仍任重道远,尤其基于其中枢及免疫机制,仍缺乏针对性的干预手段。其他学科的相关进展可以提供一些参考,例如,我国传统医学衍生的电针治疗和 ω -3多不饱和脂肪酸已被证明在中枢可以通过TRPV1缓解慢性疼痛和抑郁^[53]。

3 总结及展望

综上所述,TRPV1广泛参与的神经免疫机制对鼻高反应性疾病的发生发展具有重要作用。然而,以其作为临床靶点的治疗手段仍较为局限。令人欣慰的是,“老药”辣椒素、氮卓斯汀等对鼻高反应性疾病具有良好治疗效果,在此基础上推陈出新,有望探索出新的治疗药物。鉴于TRP庞大的受体家族成员及其对各种复杂刺激模式的特异性介导以及神经免疫机制的广泛参与,未来尚需对TRP受体家族成员包括TRPV1、TRPM8、TRPA1等的分子机制等进行进一步研究,以期实现靶向一种或多种不同刺激诱发鼻高反应症状的患者的个体化治疗与精准治疗。

参考文献:

- [1] 孔维仁,周梁.耳鼻咽喉头颈外科学[M].北京:人民卫生出版社,2015:723.
- [2] Gerth van Wijk RG, De Graaf-in' T Veld C, Garrelds IM. Nasal hyperreactivity[J]. *Rhinology*, 1999, 37(2):50-55.
- [3] 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.
- [4] Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis-2023[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2023, 13(4):293-859.
- [5] Liva GA, Karatzanis AD, Prokopakis EP. Review of rhinitis: Classification, types, pathophysiology[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(14):3183.
- [6] Brożek 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.
- [7] Mou YK, Wang HR, Zhang WB, et al. Allergic rhinitis and depression: Profile and proposal[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12:820497.
- [8] 赵长青,王艳杰,程冯丽,等.上气道高反应性疾病的神经免疫机制及其研究进展[J].*中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57(4):510-514.
- [9] 张竞莹,李璐鑫,冀永进,等.单侧翼管神经切断术治疗变应性鼻炎的疗效及影响因素分析[J].*中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2020, 26(6):666-669.
- [10] Li H. TRP Channel Classification[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 976:1-8.
- [11] Bernstein JA, Singh U. Neural abnormalities in nonallergic rhinitis[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015, 15(4):18.
- [12] 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.
- [13] Seki N, Shirasaki H, Kikuchi M, et al. Expression and localization of TRPV1 in human nasal mucosa[J]. *Rhinology*, 2006, 44(2):128-134.
- [14] Samivel R, Kim DW, Son HR, et al. The role of TRPV1 in the CD4⁺ T cell-mediated inflammatory response of allergic rhinitis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1):148-160.
- [15] Lee LY, Yu J. Sensory nerves in lung and airways[J]. *Compr Physiol*, 2014, 4(1):287-324.
- [16] Udem BJ, Taylor-Clark T. Mechanisms underlying the neuronal-based symptoms of allergy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(6):1521-1534.
- [17] Velasco E, Delicado-Miralles M, Hellings PW, et al. Epithelial and sensory mechanisms of nasal hyperreactivity[J]. *Allergy*, 2022, 77(5):1450-1463.
- [18] Fernández-Carvajal A, Fernández-Ballester G, Ferrer-Montiel A. TRPV1 in chronic pruritus and pain: Soft modulation as a therapeutic strategy[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15:930964.
- [19] Li F, Jiang H, Shen X, et al. Sneezing reflex is mediated by a peptidergic pathway from nose to brainstem[J]. *Cell*, 2021, 184(14):3762-3773 e10.
- [20] Kong WL, Peng YY, Peng BW. Modulation of neuroinflammation: Role and therapeutic potential of TRPV1 in the neuro-immune axis[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64:354-366.
- [21] Edwards JG. TRPV1 in the central nervous system: synaptic plasticity, function, and pharmacological implications[J]. *Prog Drug Res*, 2014, 68:77-104.
- [22] Trikojat K, Luksch H, Rösen-Wolff A, et al. "Allergic mood"- Depressive and anxiety symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis (SAR) and their association to inflammatory, endocrine, and allergic markers[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 65:202-

209.

- [23] Kabata H, Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(4):1475–1482.
- [24] 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.
- [25] Lopez-Requena A, Boonen B, Van Gerven L, et al. Roles of neuronal TRP channels in Neuroimmune Interactions [A]//Emir TLR. *Neurobiology of TRP Channels*[M]. Boca Raton (FL):CRC Press, 2017:277–294.
- [26] Chu C, Artis D, Chiu IM. Neuro-immune interactions in the tissues[J]. *Immunity*, 2020, 52(3):464–474.
- [27] 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.
- [28] Satia I, Nagashima A, Usmani OS. Exploring the role of nerves in asthma; insights from the study of cough[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 179:113901.
- [29] Lambert EM, Patel CB, Fakhri S, et al. Optical rhinometry in nonallergic irritant rhinitis: a capsaicin challenge study [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2013, 3(10):795–800.
- [30] 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.
- [31] Alenmyr L, Hogestatt ED, Zygmunt PM, et al. TRPV1-mediated itch in seasonal allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2009, 64(5):807–810.
- [32] Sarin S, Udem B, Sanico A, et al. The role of the nervous system in rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(5):999–1016.
- [33] 黄天昊,武大伟,魏永祥. 变应性鼻炎相关心理障碍研究进展[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 56(8):876–880.
- [34] Yang S, Wu J, Zhang Q, et al. Allergic rhinitis in rats is associated with an inflammatory response of the hippocampus[J]. *Behav Neurol*, 2018, 2018:8750464.
- [35] Salimi M, Ghazvineh S, Zare M, et al. Distraction of olfactory bulb-medial prefrontal cortex circuit may induce anxiety-like behavior in allergic rhinitis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(9):e0221978.
- [36] Tonelli LH, Katz M, Kovacsics CE, et al. Allergic rhinitis induces anxiety-like behavior and altered social interaction in rodents [J]. *Brain Behav Immun*, 2009, 23(6):784–793.
- [37] Mezey E, Tóth ZE, Cortright DN, et al. Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(7):3655–3660.
- [38] Obata K, Noguchi K. MAPK activation in nociceptive neurons and pain hypersensitivity[J]. *Life Sci*, 2004, 74(21):2643–2653.
- [39] Sweatt JD. The neuronal MAP kinase cascade; a biochemical signal integration system subserving synaptic plasticity and memory[J]. *J Neurochem*, 2001, 76(1):1–10.
- [40] Singh U, Bernstein JA. Intranasal capsaicin in management of nonallergic (vasomotor) rhinitis[J]. *Prog Drug Res*, 2014, 68:147–170.
- [41] Baroody FM. Nonallergic rhinitis: mechanism of action[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016, 36(2):279–287.
- [42] Vanneste S, De Ridder D. Brain areas controlling heart rate variability in tinnitus and tinnitus-related distress [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e59728.
- [43] Bernstein JA, Singh U. Neural abnormalities in nonallergic rhinitis [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015, 15(4):18.
- [44] Feijen J, Seys SF, Steelant B, et al. Prevalence and triggers of self-reported nasal hyperreactivity in adults with asthma [J]. *World Allergy Organ J*, 2020, 13(6):100132.
- [45] Talbot S, Abdunour RE, Burkett PR, et al. Silencing nociceptor neurons reduces allergic airway inflammation[J]. *Neuron*, 2015, 87(2):341–354.
- [46] Qi X, Zhuo H, Wang Y, et al. Neuromedin U induces activation of peripheral group 2 innate lymphoid cells through the ERK pathway in allergic rhinitis patients[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2023, 184(1):1–11.
- [47] Samivel R, Kim DW, Son HR, et al. The role of TRPV1 in the CD4⁺ T cell-mediated inflammatory response of allergic rhinitis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1):148–160.
- [48] Aghazadeh Tabrizi M, Baraldi PG, Baraldi S, et al. Medicinal chemistry, pharmacology, and clinical implications of TRPV1 receptor antagonists[J]. *Med Res Rev*, 2017, 37(4):936–983.
- [49] Lacroix JS, Buvelot JM, Polla BS, et al. Improvement of symptoms of non-allergic chronic rhinitis by local treatment with capsaicin[J]. *Clin Exp Allergy*, 1991, 21(5):595–600.
- [50] Cavaliere C, Masieri S, Cavaliere F. Therapeutic applications of capsaicin in upper airways [J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(10):1166–1176.
- [51] Birrell MA, Bonvini SJ, Dubuis E, et al. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: A beneficial off-target effect? [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(3):679–687. e9.
- [52] Singh U, Bernstein JA, Haar L, et al. Azelastine desensitization of transient receptor potential vanilloid 1: a potential mechanism explaining its therapeutic effect in nonallergic rhinitis[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28(3):215–224.
- [53] Lin YW, Chou AIW, Su H, et al. Transient receptor potential V1 (TRPV1) modulates the therapeutic effects for comorbidity of pain and depression: The common molecular implication for electroacupuncture and omega-3 polyunsaturated fatty acids [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 89:604–614.

(收稿日期:2023-02-21)

本文引用格式:李飞扬,祁雪萍,程冯丽,等. TRPV1在鼻高反应性疾病中的作用机制[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024, 30(2):123–127. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423045

Cite this article as: LI Feiyang, QI Xueping, CHENG Fengli, et al. Research progress on the mechanism of TRPV1 in nasal hyperreactive disease[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024, 30(2):123–127. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423045