



中药基于 TRPV1 信号通路改善腹泻型肠易激综合征 内脏敏感性研究进展

李亚静¹,刘俊宏²,赖学倩¹,李明¹,李林蔓¹

(1. 甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000;2. 甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730000)

摘要:肠易激综合征是临床常见消化系统疾病,临床以腹痛腹泻为主要症状,其发病机制以内脏敏感性增高,肠道通透性改变等为主。内脏敏感性增高可分为中枢性和外周性。外周敏化指的是肠道、自律神经和 DRG 信号的异常,而中枢敏化指的是脊髓背侧神经元的敏化和大脑水平信号处理的异常。临床以外周敏化为主。通过查阅文献发现 TRPV1 信号通路作为治疗肠易激综合征的主要信号通路之一,瞬时受体电位通道香草素亚型 1 激活会改变细胞内和细胞外 Ca^{2+} 的流动性,增加内脏组织和器官的敏感性,引起痛觉过敏和病理性疼痛。文章整合相关研究并进行总结,旨在为临床治疗 IBS-D 提供治疗研究依据,以期对中医药治疗 IBS-D 提供新思路。

关键词:瞬时受体电位通道香草素亚型 1 信号通路;肠易激综合征;内脏敏感性;腹痛;中医药

中图分类号:R259

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2024)09-0053-04

Study on the Treatment of Visceral Sensitivity Based on TRPV 1 Signaling

LI Yajing¹, LIU Junhong², LAI Xueqian¹, LI Ming¹, LI Mingman¹

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China;

2. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China)

基金项目:国家自然科学基金地区基金项目(81660773);甘肃省中西医结合消化病临床医学研究中心项目(21JR7RA682);甘肃省中医药管理局科研项目(GZK-2018-15)

作者简介:李亚静(1998-),女,甘肃平凉人,硕士在读,研究方向:中西医结合临床防治消化系统疾病。

通讯作者:刘俊宏(1976-),男,甘肃秦安人,主任医师,博士,研究方向:中西医结合临床防治消化系统疾病。E-mail:lhz8686@163.com。

- [9] 张妮,贾连群,杨关林,等.化痰祛痰方对高脂血症大鼠肝脏自噬小体形成信号通路相关基因的影响[J].中医杂志,2016,57(22):1959-1963.
- [10] 闫志强,翟少钦,张邑帆,等.脾虚泄泻大鼠肠道菌群的组成和多样性[J].湖南农业大学学报(自然科学版),2021,47(5):580-586.
- [11] 李俊艳,孙致远,袁宇.基于高通量测序的肠道菌群与冠心病的相关性研究[J].中国全科医学,2019,22(29):3554-3560.
- [12] 陈扬平,陈维玉,张秋霞,等.不同临床分型冠心病患者的肠道菌群多样性分析[J].实用医学杂志,2020,36(13):1754-1758.
- [13] KARLSSON FH,FK F,NOOKAEW I,et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome[J]. Nat Commun,2012(3):1245.
- [14] 肖婷.基于 16S rRNA 测序探讨冠心病不同中医证型患者肠道菌群结构的研究[D].南宁:广西中医药大学,2021.
- [15] WANG B,QIU J,LIAN J,et al. Gut Metabolite Trimethylamine - N - Oxide in Atherosclerosis: From Mechanism to Therapy[J]. Front Cardiovasc Med,2021,8:723886.
- [16] 张萌,李悦,张蕾,等.氧化三甲胺与动脉粥样硬化关系的研究进展[J].生物化学与生物物理进展,2022,49(2):284-291.
- [17] 陈艳,许丽丽,王丽曼,等.血浆三甲胺 N-氧化物与心肌梗死关系的研究进展[J].医药导报,2023,42(4):524-528.
- [18] 张亚男,于雪.血浆氧化三甲胺水平对冠心病患者预后的预测作用:剂量-反应 Meta 分析[J].中国循环杂志,2021,36(2):149-155.
- [19] 刘莉,叶鹏,KARBACH SH,等.肠道菌群促进血管紧张素 II 诱导的高血压和血管功能障碍[J].中华高血压杂志,2016,24(10):927.
- [20] 伍星,刘波,杨秋.冠心病患者糖脂代谢与肠道菌群平衡的关系[J].中国微生态学杂志,2022,34(8):921-925.
- [21] 杨俊,王健宇,陈茏,等.肠道菌群对糖脂代谢影响的研究进展[J].微生物学通报,2019,46(5):1146-1154.
- [22] 陈浩嘉,陈有仁,吴寿岭.膳食纤维和肠道菌群与肥胖关系的研究进展[J].医学综述,2019,25(5):839-844.
- [23] 王波,陈翔,史承勇.益生菌对稳定性冠心病患者血清 TMAO 水平的影响及与血清炎症因子水平的相关性[J].中国微生态学杂志,2019,31(5):556-559,563.
- [24] 杨钦钦,陈民利.中药酚酸类物质通过调节肠道菌群防治心血管疾病的研究进展[J].中成药,2022,44(12):3920-3926.
- [25] 黄文武,彭颖,王梦月,等.四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(11):8-15.
- [26] 陈琛,江振友,宋克玉,等.中草药对小鼠肠道菌群影响的实验研究[J].中国微生态学杂志,2011,23(1):15-17.
- [27] 毛黎博.血府逐瘀颗粒对肠道菌群及 TMAO 和血小板聚集的干预作用研究[D].济南:山东中医药大学,2019.
- [28] 孙晓伟,栾仲秋,李洪涛,等.针刺对急性颈动脉粥样硬化性脑梗死患者血清 MMP-9 水平的影响[J].中医药信息,2015,32(6):66-68.
- [29] 范晓露.针刺干预对肥胖大鼠肠道菌群影响的研究[D].南宁:广西中医药大学,2018.

(本文编辑:张丽)



Abstract: Irritable bowel syndrome is a common clinical digestive system disease, with abdominal pain and diarrhea as the main symptom. The pathogenesis is mainly increased visceral sensitivity and intestinal permeability. Increased visceral sensitivity can be divided into central and peripheral properties. Peripheral sensitization refers to abnormal intestinal, autonomic afferents and DRG signaling, central sensitization refers to sensitization of dorsal horn neurons in the spinal cord and abnormal processing of afferent signals at the brain. Clinical external peripheral sensitization mainly. Through a large review of relevant literature, TRPV1 signaling pathway was found as one of the main signaling pathways for the treatment of irritable bowel syndrome. After TRPV1 is activated, Ca^{2+} mobility inside and outside the cells is changed, increasing the sensitivity of internal tissues and organs, and making the body produce hyperalgesia and pathological pain. This paper integrates and summarizes relevant studies at home and abroad, aiming to provide therapeutic research basis for the clinical treatment of IBS-D, in order to provide new ideas for the treatment of IBS-D in TCM.

Keywords: TRPV1; signaling pathway; irritable bowel syndrome; visceral sensitivity; abdominal pain; traditional Chinese medicine

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种身心相关的功能性胃肠疾病,临床以反复腹痛腹泻、排便习惯或大便性状异常为主要表现^[1]。IBS致病具有多维度、多靶点的特点^[2]。根据临床表现 IBS 分为 4 型,即腹泻型、便秘型、混合型、不定型^[3]。我国最常见的是 IBS-D^[4]。由于饮食结构、生活习惯、环境以及社会压力的改变,该病发病率呈逐年上升趋势。流行病学调查显示,IBS 全球发病率 5%~25%,国内 IBS 的发病率为 5.6%~11.5%,其中男女比例约 1:1.6,多见于中青年^[5]。虽然 IBS 非致命性疾病,但病程长、难治愈,影响患者生活质量,加重精神压力后,致病情加重,恶性循环。内脏高敏感性即内脏痛觉过敏,是指内脏组织由于对刺激的阈值下降,因此对各类刺激敏感度增高,而比正常人更易出现腹痛腹胀等临床症状。本概念最早在 1973 年由 Richie 通过使用小球囊扩张刺激肠道发现 IBS 患者表现出明显腹部不适时提出。TRP 通道是由基因突变果蝇对于持续光刺激只产生瞬时锋电位而得名,于 40 年前在果蝇视觉系统的研究中最早发现并命名。

1 研究现状

中医古籍中对于 IBS-D 早有相关记载,最早见于《黄帝内经》,称之为“飧泄”“洞泄”“后泄”“遗失”等。根据症状体征将其归类于“腹痛”“泄泻”等范畴。本病发病机制为先天或后天因素导致脾虚失于运化,脾不升清,纳运失常,不能受纳水谷,聚水成湿,积谷为滞,升降失司,清浊不分,遂成泄泻,本质为本虚标实,以脾胃虚弱为本,水湿内停为标,病位在肠。其病因包括饮食、起居失宜、外感六淫、七情内伤等,导致脾胃运化失常,肠道传导功能异常致病。IBS-D 发病机制包括肠道水液代谢异常,胃肠动力紊乱、内脏感觉异常、脑-肠轴紊乱、免疫因素和心理遗传因素等。

近年来,随着 IBS-D 患者发病率的增高,中医药治疗 IBS-D 相关研究指数级上升,越来越多研究证明中医药治疗 IBS-D 可以通过干预 IBS-D 内脏神经痛相关信号通路,改善患者腹痛症状,提高生活质量。瞬时感受器电位离子通道蛋白(TRPs)是存在于细胞膜或胞内细胞器膜上的一种选择性阳离子通道蛋白,参与温度、化学物质和机械刺激等多种刺激因子所诱导的痛觉产生。瞬时受体电位通道香草素亚型 1 (TRPV1)是一种信息传导蛋白,参与各种刺激(如温度、化学和机械刺激)的痛觉感受。TRPV1 是一种罕见的受体亚基,可被多种刺激激活,如高达 43℃ 的温度刺激、过酸、辣椒素等。

TRPV1 主要在外周感觉神经元及其神经末梢和供应胃肠道的内脏感觉神经元中表达。另一研究表明^[6],神经组织,如上皮细胞、胃壁细胞、胃窦 G 细胞等胃黏膜细胞上亦存在 TRPV1,可通过与胆汁酸或肥大细胞释放的多种分子的相互作用参与 IBS 内脏高敏感的产生^[7]。

2 TRPV1 信号通路

2.1 TRPV1 概念及作用机制

TRPV1 是一种多氨基酸跨膜蛋白,主要存在于受损的感觉神经元中,尤其是无髓鞘的 C 类神经元和一些 Aδ 类神经纤维,它与肠易激综合征的内脏超敏反应有关,例如脊髓中的 L6~S1 脊髓神经元与肠道痛觉信息密切相关。TRPV1 同样存在于胃肠道感觉神经纤维及相应背根神经节上,参与内脏高敏感性及胃肠运动改变。TRPV1 主要转运 Ca^{2+} , 及少量 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 作为一种信号探测因子及疼痛刺激整合器,可以被炎症介质及多种理化因素直接激活或敏化,如缓激肽、P 物质、ATP、神经生因子炎症介质^[8]及热刺激($>43^{\circ}C$)、 H^+ ($PH < 6$)、辣椒素等理化因素^[9]。TRPV1 被激活后,离子通道放, Ca^{2+} 和 Na^+ 进细胞,神经末梢去极化,释放神经肽类或兴奋性神经递质,将信息传递给级神经元,引发痛觉。基于 TRPV1 激活和致敏途径,TRPV1 的磷酸化也会导致内脏超敏反应的发生。蛋白激酶 C(PKC)是一种重要的蛋白激酶,能使各种底物磷酸化,并介导分裂、增殖和凋亡等过程。PKCε 通过磷酸化 TRPV1 降低隔离通道的开放阈值,从而在炎症诱导的痛觉中发挥重要作用^[10]。TRPV1 有多个磷酸化位点,PKCε 通过磷酸化 Ser502 和 Ser800 位点参与内脏高敏感^[11]。研究发现,TRPV1 基因敲除的鼠使用 PKCε 激活剂时不会出现内脏高敏感表现^[12-13],应用 PKC 阻滞剂可减轻内脏高敏感状态^[14]。可见通过 PKCε 磷酸化 TRPV1 位点也是内脏高敏感的重要机制。

2.2 TRPV1 信号通路作用途径

激活 TRPV1 通路的途径有:磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PIP_2)、PLC- γ /TRPV1 信号通路、CaMKII(钙信号通路)、 PIP_2 -PKC(蛋白激酶 C)信号通路和 PKA(蛋白激酶 A)通路。

2.2.1 PIP_2 直接激活途径 PIP_2 是一种磷脂,占膜磷脂的比例不到 1%,在 G 蛋白偶联受体介导的激活作用下水解为三磷酸肌醇和 DAG,进一步的信号转导通过 IP_3 途径进行,进一步的信号转导通过 IP_3/Ca^{2+} 和 DAG/PKC 途径在细胞内进行,称



之为“双信使系统”^[15]。PIP₂ 直接参与 TRPs 通道的调节活化,TRPV1 活性的恢复取决于 PIP₂ 再合成和高 ATP 水平,这也与 TRP 调节间接相关。在炎症性疼痛中,缓激肽的释放作用于 β₂ 受体并激活磷脂酶 C,从而促进 PIP₂ 水解形成 IP₃ 和 DAG,而 IP₃ 和 DAG 可与 TRPV1 通道蛋白 S3 结构域中的酪氨酸 511 相互作用,促进 TRPV1 的功能性开放。

2.2.2 PLC-γ/TRPV1 信号通路 神经生长因子(NGF)是一类诱导神经生的蛋白质,可由多种细胞分泌,如神经细胞、肥大细胞等等可与蛋白酪氨酸激酶受体(TrkA)结合,介导磷脂酶 C-γ(PLC-γ)通路,参与介导过度敏感现象降低 TRPV1 开放阈值,介导腹泻型肠易激综合征肠道过度敏感的发生机制^[16]。还可通过激活 PKA、PKC 等信号通路,磷酸化位点来增加 TRPV1 通道的表达水平,参与痛觉过敏的形成。

2.2.3 CaMKII 途径 CaMKII 是一种调节多种神经系统的功能酶,是评价 TRPV1 功能的指标一,TRPV1 功能增强时 Ca²⁺ 内流引起 CaMKII 的 286 位点磷酸化,增强内脏敏感性。郭一婷等^[17] 研究发现,PI-IBS 大鼠 p-CaMKII 的蛋白水平显著升高,TRPV1 功能增强。SGD 治疗可以剂量依赖性地逆转 p-CaMKII 的蛋白质水平。此外,钙调神经磷酸酶是一种依赖 Ca²⁺ 的信号转导级联蛋白,在维持 TRPV1 的功能同样起着重要作用,该研究还显示,PI-IBS 大鼠中钙调神经磷酸酶的基因水平显著增加,SGD 治疗可以逆转这种改变,提示 SGD 也可以抑制 TRPV1 的功能^[18]。

2.2.4 PAR2-PKC 通路 PAR2 是一种 G 蛋白偶联受体,主要位于胃肠道神经中,可能对胃肠道动力变化、肠道分泌和内脏超敏反应等病理反应具有重要作用^[19]。1,4,5-三磷酸肌醇动员细胞内钙库向胞质释放 Ca²⁺,并与钙调蛋白结合,然后激活 PKCε, Ca²⁺ 的协同作用激活第二磷脂酰肌醇,这一信号通路通过介导 TRPV1 的磷酸化^[21-24],增加降钙素基因相关肽的释放,使 Ca²⁺ 等阳离子取代物从细胞外向细胞内运输,从而在激活传递和调节肠易激综合征的内脏痛信号方面发挥作用。这种信号通路在肠易激综合征内脏疼痛信号的激活、传递和调节中发挥着重要作用。黄斌^[25] 研究表明,IBS 鼠结肠肥大细胞增多,分泌的类胰蛋白酶可以激活 PAR2,作用于 TRPV1 介导 IBS 内脏高敏感性。研究^[26] 发现,PAR2 激动剂可以使 PAR2 蛋白及 TRPV1 蛋白表达升高,可见该通路与内脏高敏感的相关性。

2.2.5 蛋白激酶 A(protein kinase A)途径 神经递质能激活 G 蛋白耦联受体,通过腺苷酸环化酶激活环磷酸腺苷和蛋白激酶 A(PKA),环磷酸腺苷与 PKA 的调节亚基结合,催化亚基与之解离并进入细胞核,促使 cAMP 反应元件蛋白丝氨酸磷酸化,参与细胞核内靶基因的转录调控^[27]。PKA 使 TRPV1 磷酸化与配体结合, Ca²⁺ 通道/泵磷酸化改变构象, Na⁺ 和 Ca²⁺ 进入胞内,使结肠平滑肌收缩,促进神经肽类和兴奋性神经递质等胃肠肽类物质释放,导致内脏高敏感及胃肠功能紊乱^[28],从而引起 IBS 症状。

3 中药改善内脏高敏感性

中药在改善内脏高敏感性方面相较现代医学有着较强优势,不但可以有效缓解内脏高敏感性,又无明显毒副作用,预后良好。也是临床常用的治疗 IBS-D 方法。

3.1 痛泻要方

痛泻要方是《丹溪心法》中的经典方药,全方由白术、陈皮、白芍、防风四味药组成,其中白术入脾经,燥湿健脾,陈皮入肝经,行气止痛,燥湿健脾;白芍入肝经,柔肝止痛;防风入肝、脾经,辛散脾,香疏肝;四药合用,共奏疏肝健脾,行气止痛之功效。临床多用于治疗肝郁脾虚型腹痛腹泻。尤常用于止腹痛治疗。陈航等^[29] 试验发现,痛泻要方联合穴位注射治疗腹泻型肠易激综合征(肝郁脾虚型)可有效缓解腹痛。王庆国教授^[30] 常以痛泻要方为主方,治疗肝气郁结不畅,使得脾土运化失职的肝郁脾虚型 IBS-D,临床治疗疗效良好。

3.2 芍药甘草汤

芍药甘草汤是张仲景《伤寒论》中最早创立。方中芍药柔肝止痛,养血敛阴,甘草益气补脾,和中缓急。二药等比例配比,合用而止腹痛。常用于 IBS 腹痛症状的治疗,尤其适用于肝郁气滞,虚实夹杂型腹痛。郭一婷等^[17] 基于 5-HT 和 TRPV1 通路探讨芍药甘草汤对炎症后肠易激综合征大鼠腹痛的研究表明,芍药甘草汤可通过调节结肠组织结构异常改变,降低内脏高敏感性,改善大鼠腹痛症状。

3.3 半夏泻心汤

半夏泻心汤是张仲景创立的治疗肝脾不调,寒热错杂之少阳证的方剂。由小柴胡汤加减而来。小柴胡汤改生姜为干姜,加黄连而成。方中半夏为君药,和胃降逆,散结除痞,黄连、黄芩二药为臣药,燥湿泻火除痞,人参大枣为佐药补益脾气,甘草调和诸药,缓急和中,为使药。现代药理学亦显示^[31],半夏泻心汤可以调控多条信号通路发挥保护胃肠道黏膜的作用,恢复小肠绒毛的完整性。张仲景《金匮要略》认为:凡是寒热错杂证中,损伤脾胃,导致中焦升降失司均可用本方加减治疗。邓天好等^[32] 研究发现,半夏泻心汤能减轻小鼠肠道炎症水平,调控肠道免疫应答。临床可根据患者的具体病症加减运用于寒热错杂型 IBS。

3.4 柴胡桂枝干姜汤

柴胡桂枝干姜汤出自《伤寒论》,由小柴胡汤合桂枝汤组成。方中小柴胡汤调理肝脾,和解少阳,桂枝汤温阳通脉,助阳化气,二方合而温中行气止痛。对于脾胃虚寒较重的患者,王庆国教授^[30] 用柴胡桂枝干姜汤治疗,方中以黄芩、柴胡清肝利胆;干姜、炙甘草温脾阳,煅牡蛎化痰散结,桂枝开太阳之表,天花粉合阳明之里,疗效甚好,可有效缓解腹痛症状。

3.5 中药治疗

中药治疗腹痛包括热性中药、寒性中药及活血化瘀类中药。如热性的温阳通脉桂枝,温中止痛的吴茱萸,回阳救逆,助阳化气的肉桂;寒性的中药,可下调 TRPV1 mRNA 的表达的清热燥湿,泻火解毒的黄芩;泻下攻积,清热泻火,凉血解毒,逐瘀通经的大黄;活血化瘀中药,如清热凉血散瘀的赤芍活血止血,化瘀止痛的三七;行气止痛,入肝经的延胡索;活血消积止痛的龙血竭^[33]。

4 小结

肠易激综合征是一种肠道功能紊乱,通常伴有躯体症状。主要临床症状是腹痛、腹泻以及排便特征和习惯的改变。刺激因子激活 TRPV1 信号通路会增加内脏组织和器官的敏感性,导致病理性过敏和病理性疼痛。因此 TRPV1 信号通路被广泛



用于肠易激综合征内脏疼痛的临床治疗。中医药治疗功能性腹痛具有缓解症状、改善预后、无明显毒副作用等优势。因此,以 TRPV1 为靶点研究中止止痛的疗效和作用机制具有很高的理论价值和临床意义,值得后续深入研究。

参考文献

- [1] MEARINF, LACYBE, CHANGL, et al. Bowel disorders[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6):1393-1407.
- [2] 赵尔樱, 周佳玮, 褚海云, 等. 肠易激综合征流行病学与致病因素研究进展[J]. *中国公共卫生*, 2021, 37(4):764-768.
- [3] SIMREN M, PALSSONOS, WHITEHEADWE. Update on Rome IV criteria for colorectal disorders: implications for clinical practice[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19(4):15.
- [4] HOU Q, HUANG Y, ZHU S, et al. MiR-144 Increases Intestinal Permeability in IBS-D Rats by Targeting OCLN and ZO1[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(6):2256-2268.
- [5] SPERBERAD, BANGDIWALASI, DROSSMANDA, et al. World wide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1):99-114.
- [6] FAUSSONE-PELLEGRINIMS, TADDEIA, BIZZOCOE, et al. Distribution of the vanilloid (capsaicin) receptor type1 in The human stomach[J]. *Histochem Cell Biol*, 2005, 124(1):61-68.
- [7] ERICSON A, NURE M, PETERSSON F, et al. The effects of capsaicin gastrin secretion in isolated human antral glands; before and after ingestion of red chilli[J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(3):491-498.
- [8] HOLZER P. Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 131(1):142-170.
- [9] ALAWI K, KEEBLE J. The paradoxical role of the transient receptor potential vanilloid 1 receptor in inflammation[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 125(2):181-195.
- [10] BHAVE G, HU HJ, GLAUNER KS, et al. Protein kinase C phosphorylation sensitizes but does not activate the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003(100):12480-12485.
- [11] NUMAZAKI M, TOMINAGA T, TOYOOKA H, et al. Direct phosphorylation of capsaicin receptor VR1 by protein kinase Cepsilon and identification of two target serine residue [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(16):13375-13378.
- [12] VELLANI V, MAPPLEBECK S, MORIONDO A, et al. Protein kinase C activation potentiates gating of the vanilloid receptor VR1 by capsaicin, protons, heat and anandamide [J]. *J Physiol*, 2001, 534(Pt3):813-825.
- [13] SRINIVASAN R, WOLFE D, GOSS J, et al. Protein kinase C epsilon contributes to basal and sensitizing responses of TRPV1 to capsaicin in rat dorsal root ganglion neurons [J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 28(7):1241-1254.
- [14] KAYSSI A, AMADESI S, BAUTISTA F. Mechanisms of protease-activated receptor 2-evoked hyperexcitability of nociceptive neurons innervating the mouse colon [J]. *J Physiol*, 2007, 580(Pt3):977-991.
- [15] 张力, 张立, 王培民. 脂质调节瞬时电位受体离子通道活性介导疼痛的作用机制 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(11):854-858.
- [16] 韩亚飞. 基于 PLC-gamma/ TRPV1 轴介导的内脏高敏感性研究痛泻安肠方对腹泻型肠易激综合征大鼠的调控机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [17] 郭一婷. 基于 5-HT 和 TRPV1 通路探讨芍药甘草汤对炎症后肠易激综合征大鼠腹痛的干预机制 [D]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- [18] HOU N, HE X, YANG Y, et al. TRPV1 Induced Apoptosis of Colorectal Cancer Cells by Activating Calcineurin-NFAT2-p53 Signaling Pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2019(2019):6712536.
- [19] CENAC N. Protease-activated receptors as therapeutic targets in visceral pain [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2013, 1(6):598-605.
- [20] JUN J J, JIANG Z D, ZHANG Z Y, et al. Role of mast cells and protease-activated receptor-1 in irritable bowel syndrome [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2014, 22(3):327-334.
- [21] 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.
- [22] AMADESI S, COTTRELL GS, DIVINO L, et al. Protease-activated receptor 2 sensitizes TRPV1 by protein kinase Cepsilon and A-dependent mechanisms in rats and mice [J]. *J Physiol*, 2006, 575(Pt2):555-571.
- [23] WICKLEY PJ, YUGE R, RUSSELL MS, et al. Propofol modulates agonist-induced transient receptor potential vanilloid subtype-1 receptor desensitization via a protein kinase Cepsilon-dependent pathway in mouse dorsal root ganglion sensory neurons [J]. *Anesthesiology*, 2010, 113(4):833-844.
- [24] CHEN Y, YANG C, WANG Z J. Proteinase-activated receptor 2 sensitizes transient receptor potential vanilloid 1, transient receptor potential vanilloid 4, and transient receptor potential ankyrin 1 in paclitaxel-induced neuropathic pain [J]. *Neuroscience*, 2011(193):440-451.
- [25] 黄斌, 黄适, 张涛, 等. PAR2-PKC 通路调控 TRPV1 介导内脏高敏感性参与肠易激综合征 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2015, 24(4):488-490.
- [26] 李迎杰. 益生菌 VSL#3 介导肥大细胞-PAR2-TRPV1 通路调控内脏高敏感的作用机制 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- [27] 张涛, 方健松, 潘锋, 等. PKA/PKC 介导 TRPV1 敏化在肠易激综合征中的作用 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(2):319-321.
- [28] HUGHES P A, BRIERLEY S M, MARTIN C M, et al. TRPV1 expressing sensory fibres and IBS: links with immune function [J]. *Gut*, 2009, 58(3):46-466.
- [29] 陈航. 痛泻要方联合穴位注射治疗腹泻型肠易激综合征(肝郁脾虚型)的临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [30] 徐甜, 张雪茹, 徐文秀, 等. 王庆国教授调枢机辨治腹泻型肠易激综合征经验探讨 [J]. *环球中医药*, 2020, 13(3):468-470.
- [31] 彭林佳, 刁建新, 王琳琳. 半夏泻心汤药理作用研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2019, 36(16):37-39, 45.
- [32] 邓天好, 刘珍, 尹抗抗, 等. 半夏泻心汤对脾虚便秘小鼠肠道菌群与肠黏膜的影响 [J]. *中医药导报*, 2018, 24(14):26-29, 37.
- [33] 刘晓丽, 吕翠, 张文生. TRPV1 与中止止痛作用研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(10):1757-1760.

(本文编辑: 张丽)