

TRPV1 通道作为高血压防治新靶点研究进展

文海若^{1#}, 霍桂桃^{1#}, 张颖丽^{1*}, 汪祺^{2*} (1. 中国食品药品检定研究院国家药物安全评价监测中心, 药物非临床安全评价研究北京市重点实验室, 北京 100176; 2. 中国食品药品检定研究院中药民族药检定所, 北京 100050)

摘要: 起初发现于大脑和各类感觉神经元中的瞬时受体电位香草酸亚型 1 (Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 1, TRPV1) 是主要的镇痛药物开发靶点之一。近年来, 大量生理及病理学研究发现其在血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和血管周神经细胞中呈高水平表达并参与了多种血管功能调节。因此, TRPV1 在调控血管功能中发挥的作用已引起重视, 以 TRPV1 或其作用通路为靶点开发抗高血压药物具有潜在的临床应用价值。现就近年来 TRPV1 通道与抗高血压机制有关的研究进展, 和以其为靶点进行药物开发时的关注点作一综述, 供相关药物研发者参考。

关键词: 瞬时受体电位香草酸亚型 1; 高血压; 血管平滑肌; 神经递质; 药物靶点

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)03-0317-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.03.013

Research Progress of the TRPV1 as a Novel Target of Prevention and Treatment for Hypertension

Wen Hairuo^{1#}, Huo Guitao^{1#}, Zhang Yingli^{1*}, Wang Qi^{2*} (1. National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Key Laboratory of Beijing for Nonclinical Safety Evaluation Research of Drugs, Beijing 100176, China; 2. Institute for the Control of Traditional Chinese Medicine and Ethnic Medicine, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract: The Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 1 (TRPV1), which was first identified in the brain and various sensory neurons, is one of the major targets in the development of analgesic drugs. Accumulating physiological and pathological studies in recent years have demonstrated that the TRPV1 is highly expressed in the vascular endothelial cells, vascular smooth muscle cells and perivascular nerve cells, and it also participates in the regulations of a variety of vascular functions. Therefore, the role of TRPV1 in regulating vascular functions has attracted lots of attention, so the development of antihypertensive drugs with TRPV1 or its pathway as the target might be valuable in clinical practice. In this paper, the recent research progress of the anti-hypertensive mechanisms of TRPV1 and the focus on the development of the drugs targeting at TRPV1 were briefly reviewed so as to provide the references for the relevant drug research and development.

Keywords: Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 1; hypertension; vascular smooth muscle; neurotransmitter; drug target

基金项目: 国家自然科学基金 (编号 81503068、81503347) 和国家“重大新药创制”科技重大专项 (编号 2015ZX09501004-002)

作者简介: 文海若; 研究方向: 分子药理; E-mail: wenhairuo@nifdc.org.cn

并列第一作者: 霍桂桃; 研究方向: 药理毒理; E-mail: huoguitao@nifdc.org.cn

通信作者: 张颖丽; 研究方向: 心血管药理; E-mail: zhangyl@nifdc.org.cn

汪祺; 研究方向: 药理毒理; E-mail: sansan8251@sohu.com

高血压是指以体循环动脉压升高为特征,伴心、脑、肾等器官损害的慢性疾病。流行病学研究数据显示,我国高血压患病率为32.5% ($\geq 140/90$ mmHg),处于高血压前期的居民占39.5% (120/80~139/89 mmHg),即我国有逾七成成年人(30~74岁)生活在高血压的阴影之下^[1]。高血压及其心脑血管并发症,包括中风、心肌梗死、动脉瘤、心脏衰竭等,是威胁人类健康的主要疾病之一。因此,有效控制高血压可提高患者的生存质量。在已上市和正在研发的抗高血压药物中,基于离子通道的药物靶标在所有靶标药物中分别占20.7%和34.5%,其中钙通道拮抗剂是最常见的一类抗高血压药物^[2]。

瞬时受体电位(Transient Receptor Potential, TRP)通道是介导 Ca^{2+} 和 Na^+ 等单价和二价阳离子的一类跨细胞膜非选择性阳离子通道,在体内细胞增殖、分化、感知温度、pH值、渗透压、牵张力等理化刺激方面具有重要价值^[3]。TRP通道首次由Cosens和Manning于1969年在携带Trp基因突变的果蝇中发现^[4],当前,哺乳动物体内已发现28个Trp基因。瞬时受体电位香草酸受体亚型1(transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1)最初发现于外周神经系统,它是TRP家族中广为熟知的一员。作为钙离子高选择性通道,TRPV1通道开放后可产生 Ca^{2+} 内流,通过介导细胞内 Ca^{2+} 浓度来调控一系列生理和病理性反应。随着近年来研究的不断深入,逐渐发现TRPV1也参与了多种血管功能调节,而以TRPV1或其作用通路为靶点开发抗高血压药物或将具有重要的临床应用价值。本文就TRPV1在调控血管功能中发挥的作用,以及作为高血压防治潜在新靶点的研究进展进行综述。

1 TRPV1通道的结构、表达与特性

Caterina等于1997年首次在感觉神经元上分离并成功克隆TRPV1通道,当时认为其功能主要与热痛觉过敏有关。作为TRP家族的重要成员,TRPV1通道是由4个相同亚基组成的四聚体非选择性阳离子通道。每个亚基包含838个氨基酸构成的6个跨膜区域(transmembrane domains, TMs),离子通道孔位于TM5和TM6之间。通道的氨基末端含有6个锚蛋白重复序列区域(ankyrin-like repeat domain, ARD);而在羧基末端靠近TM6则有一小段与通道活性和脱敏有关、与PIP2调控有关的TRP区域

(TRP domain)^[5]。Cao等在电镜下发现TRPV1通道孔包括两个门控区域,一个是由C643-D646构成的靠近胞外的选择性滤器,另一个则是靠近胞内S6疏水区域^[6]。

TRPV1对多种化学和物理刺激原敏感。因辣椒素(香草酸类物质)为TRPV1通道的激动剂,TRPV1又被称为辣椒素受体,是感受辣味觉的主要感受器。此外,高于43℃^[7]、电压、酸性pH值、脂类(如,佛波酯和花生四烯酸衍生物)^[8]、二价金属离子(Mg^{2+} 和 Ba^{2+})^[9]和生物毒素(如,狼蛛毒素)^[10]等也可激活或调控TRPV1通道。

TRPV1通道起初于大脑和各类含神经肽类物质的感觉神经元中发现^[4],包括背根神经节、三叉神经节、C和A δ 类神经纤维,以及心脏脊髓交感神经纤维。继而大量研究发现TRPV1在血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和血管周神经细胞中也呈高水平表达^[11-12],激活表达于血管平滑肌的TRPV1通道可导致大鼠主动脉和颈动脉明显收缩^[13],从此拓展了人们对TRPV1通道在血管系统中扮演重要角色的认知。

2 TRPV1通道与高血压调控

有流行病学研究发现我国云贵川地区的心脑血管发病率低于北方人群,其原因不排除与嗜辣的饮食习惯有关^[14],TRPV1通道作为人体内对“辣”刺激的感受器在其中也扮演了一定角色。大量动物模型研究数据也证实了TRPV1通道与高血压的关联。如,SHRsp自发高血压小鼠长期喂饲辣椒素后,其脑动脉TRPV1通道和内皮型一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的表达水平有所上调,从而有效维持小鼠脑动脉处于舒张状态^[15],并对脑动脉内膜-中膜增厚有所改善。正常C57BL/6小鼠长期饲喂辣椒素6个月后,其血管紧张素受体表达显著性降低,且主动脉对血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)诱导的收缩反应较低,提示当TRPV1通道长期处于活化状态时可对Ang II介导的血管收缩产生一定抵抗效应,维持主动脉的舒张状态^[16]。TRPV1活性增强时可刺激C类神经纤维分泌强效舒血管活性肽降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP),而Ang II可抑制CGRP的释放,进一步提示TRPV1通道参与了肾素-血管紧张素系统的调控。

在其他病理状态下,TRPV1对血压也发挥了关

键性调控作用,如在高盐饮食动物模型中,TRPV1被阻断后可导致平均动脉压的升高,而在出血性休克模型中使用辣椒素阻断TRPV1后则可以显著性提高模型大鼠的生存率^[17-18]。此外,尽管TRPV1基因敲除小鼠的平均动脉压与野生型小鼠无明显差异,但研究显示长期活化TRPV1可显著改善由内毒素或肥胖引起的继发性高血压^[19]。

3 TRPV1通道与血管平滑肌增生/重构

血管平滑肌细胞是维持血管壁张力的重要组织结构,其增殖与高血压的发生发展有着紧密联系。TRPV1作为阳离子非选择性通道可调控细胞内Ca²⁺的水平,后者是调控血管平滑肌细胞增殖、分化及收缩功能的重要分子基础^[20]。TRPV1作为血管内皮感受器可通过介导细胞内Ca²⁺信号上调eNOS的表达,并促进基质金属蛋白酶的活化从而促进大鼠血管的重构^[21]。此外,TRPV1通道激活后可通过诱导细胞内Ca²⁺浓度升高而激活腺苷酸激活的蛋白质激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路,从而抑制血管平滑肌的增殖并对高血压有缓解作用^[22]。Zhang等发现SHR自发高血压模型大鼠长期给予辣椒素后,可通过长期激活TRPV1受体来抑制PI3K/Akt信号通路,从而降低血管平滑肌表型转化并减少大鼠颅内小血管重塑^[23]。也有研究发现,自发性高血压动物长期饲喂辣椒素后,其动脉中膜和内膜增厚得到显著性改善,而正常动物则未见上述改变^[15]。综上,TRPV1通道的表达水平与血管平滑肌增生和高血压的发生发展密切相关。值得注意的是,TRPV1通道是一类瞬时开放而易于脱敏的离子通道,长期给予其激活剂使其活化后脱敏或阻断剂抑制其功能可产生相似的阻断信号传导的效应。这也是长期食用或接触辣椒后对辣椒素的刺激逐渐不敏感的原因。通过长期激活TRPV1通道,可有效减少血管平滑肌增生,从而达到防控高血压的目的。

4 TRPV1通道与神经递质释放

除调控血管平滑肌增殖外,TRPV1通道也可通过促进神经递质释放对血压进行调节。TRPV1介导的舒张血管功能与两个独立的作用机制有关。第一个作用机制与感觉神经元表达的TRPV1有关。感觉C类神经纤维除传导电生理信号外,还可在周围神经末端局部释放血管活性感觉神经肽,如P物质(substance P)和CGRP等,并可通过活化TRPV1

通道而激活。当大麻素受体被抑制时,内源性代谢产物大麻素可通过激活TRPV1受体而产生舒张血管效应^[24-25]。即:位于感觉神经元的TRPV1经大麻素激活后可导致细胞内Ca²⁺信号和舒血管神经肽及CGRP的释放,继而导致邻近的动脉舒张。尽管在动物模型中TRPV1通道连续给予辣椒素可见显著的舒张血管效应(与通道脱敏有关),但在离体或体外模型中辣椒素等激活剂的短时作用则可表现为收缩血管,尤其是外周小动脉。Scotland等^[26]以肠系膜小动脉为离体实验模型发现,当使用TRPV1通道拮抗剂抑制C类神经纤维活性时,小动脉血管腔内的压力显著性降低,提示表达于C类神经纤维的TRPV1通道可调控邻近平滑肌收缩力,而小动脉和微动脉形成的外周阻力在血压调控中扮演重要角色。此外,Wen等^[27]发现血管收缩剂花生四烯酸代谢产物20-羟二十烷四烯酸(20-Hydroxyeicosatetraenoic acid, 20-HETE)是TRPV1通道的直接激活剂,并可通过放大辣椒素的活性来调控TRPV1通道的活性。Bubb等^[28]继而发现PKA激酶通路在20-HETE介导的TRPV1通道活性调节以及之后的肠系膜动脉收缩力发挥重要作用,且雄性动物的血压水平更易于受到该调控通路的影响。上述研究提示TRPV1通道作为外周血管的感受器,在维持脏器灌流和调控心血管系统功能中发挥一定作用。

另一个直接作用机制则涉及表达于血管内皮细胞的TRPV1通道。血管内皮可生成促进血管舒张的一氧化氮。而TRPV1通道经辣椒素或大麻素活化后,可进一步诱导细胞内Ca²⁺水平增加,以及蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)通路和eNOS的活化,从而通过促进内皮依赖性一氧化氮的生成,产生舒张血管的效应^[29]。

可见,表达于感觉神经元和血管内皮细胞的TRPV1,可作为高血压或脑卒中治疗的潜在靶点。短期激活TRPV1通道有助于外周血管收缩并增加脏器灌流;而长期激活或抑制表达于感觉神经元的TRPV1则导致TRPV1通道失活并发挥舒张血管的降压作用。然而,TRPV1通道的临床疗效与主要作用部位及用药剂量之间的关系,尚有待相关临床研究证实。

5 TRPV1通道是高血压防治的潜在新靶点

当前的抗高血压治疗的药物靶标主要以钙离

子通道、肾素-血管紧张素系统和肾上腺素能受体为主。根据2013年的一项统计数据,以钙离子通道为靶标的已上市和处于临床研究阶段的药物种数分别占相应阶段所有药物种数的24%和17%,其中7种以钙通道为靶标的药物年销售量逾1亿美元^[2]。研发针对TRPV1通道的心血管疾病治疗性药物,为传统药物研发开辟了新的视角。

TRPV1通道激动剂主要包括辣椒素类、吴茱萸碱类、大麻素样物质和花生四烯酸代谢产物,其在改善高血压疾病中的主要作用机制详见表1。作为传统的镇痛药和抗炎作用靶点,以TRPV1激动剂及拮抗剂为基础开发的镇痛剂和抗

炎剂包括辣椒素、辣椒平(capsazepine)及苯并咪唑等,不胜枚举^[30]。其中TRPV1激活剂(如辣椒素)及其阻断剂(如辣椒平)作为长期使用的药物或可分别通过活化后脱敏和抑制表达于神经末梢的通道开放作用机制来发挥其疗效。辣椒素作为治疗带状疱疹后神经痛的非处方止痛药,已获得美国食品药品监督管理局(US Food and Drug Administration, US FDA)批准。当前市场上尚无针对TRPV1通道的抗高血压类药物。是否可通过深入和充分的药效学研究,对已上市的相同靶点镇痛药物治疗范围进行拓展,是药物研发领域值得关注的方向。

表1 TRPV1通道激动剂类型及抗高血压作用机制

类型	举例	抗高血压作用机制	参考文献
辣椒素	辣椒素, 树胶脂毒素	促进 NO 及 CGRP 释放	Li et al., 2014 ^[31]
吴茱萸碱	吴茱萸碱	促进 NO 释放及血管新生	Toth et al., 2014 ^[13]
大麻素样物质	N-花生四烯乙醇胺, 苯甲酰胺: 3-(5-二甲氨基甲酰甲酯-1-烯)-N-(2-羟基-1-甲基乙酯)苯甲酰胺	舒张血管, 促进血管内皮细胞增殖	Hofmann et al., 2014 ^[32] ; Hoi et al., 2007 ^[33]
花生四烯酸代谢产物	12-过氧羟基二十四烷四烯酸, 20-羟二十烷四烯酸	舒张血管, 促进 SP、CGRP 等神经肽类物质释放	Wen et al., 2012 ^[27]

因TRPV1通道参与的体内生理及病理功能相对局限,从理论上分析辣椒素的潜在不良反应与传统的钠离子、钾离子和钙离子通道拮抗剂类抗高血压药物相比相对较轻。然而,如以辣椒素为例进行药物研发时需关注以下几点^[34]:首先,在进行药物开发时需关注改变药物适用范围后,其给药方式也产生相应变化。如止痛药可局部给药,而抗高血压药物则通常为全身性给药。虽然大量啮齿类动物研究提示摄食中添加辣椒素可显著性改善高血压,但临床上大量服食辣椒素可引起严重胃肠道不适。因此临床给予辣椒素的方式,无论为食物中添加、胶囊剂或皮肤贴片的形式,均应形成一定患者可耐受的规范性模式。其次,文献中大鼠饮食中辣椒素的服用量约为0.01%~0.02%,以人每天摄入400 g食物为计,需口服摄入40 mg辣椒素,对与不嗜辣的人群来说,可能无法承受。如有文献报道,24%的受试者每天随三餐服用45 mg辣椒素后可出现严重的胃

肠道不适^[35]。此外,摄取大量辣椒素可能带来的消化道溃疡等其它副作用也是研究者需关注之处。

6 结语

当前TRPV1通道的病理及生理功能及调控机制领域已经取得了阶段性进展,大量研究提示其在血管收缩功能调控过程中发挥重要作用,可作为抗高血压治疗的潜在靶点。然而在药物开发领域,TRPV1通道的研发价值仍主要作为镇痛和抗炎药物靶点,尚未出现以其为靶点的抗高血压药物^[36]。一些经典药物的药理作用随着研究人员的深入挖掘,正焕发着第二春。如降糖药二甲双胍已证实有抗肿瘤作用;止痛药阿司匹林在抗凝血和改善心血管病患者的死亡率和复发率方面疗效显著;以用于缓解孕吐的沙利度胺为基础改构后合成的衍生物来那度胺,则作为骨髓增生异常综合症和多发性骨髓瘤的药物在美国上市。故研究以TRPV1通道为靶点的已上市药物在高血压治疗方面的药效,或可为心血

管治疗领域开辟新的天地。本文就近年来TRPV1通道与抗高血压机制有关的研究进展(图1), 和以

其为靶点进行药物开发时的关注点作简要综述, 供相关药物研发者参考。

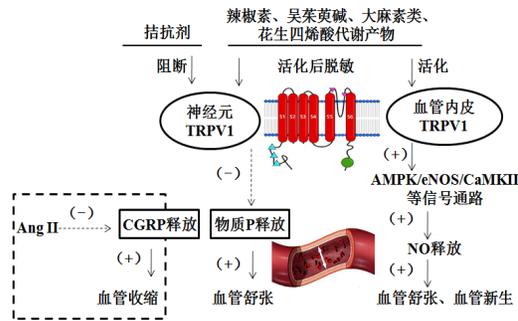


图1 TRPV1通道潜在高血压调节通路示意图

参考文献:

[1] Wong N D, Franklin S S. Reducing the Burden of Hypertension: China's Long March Ahead[J]. *Jama Intern Med*, 2016, 176 (4): 532-533.

[2] 田军, 郝博济. 抗高血压药物靶标及剂型的研发进展[J]. *中国药房*, 2013 (9): 852-855.

[3] Zheng, J. Molecular Mechanism of TRP Channels[J]. *Compr Physiol*, 2013, 3 (1): 221-242.

[4] Cosens DJ, Manning A. Abnormal Electroretinogram from a *Drosophila* Mutant[J]. *Nature*, 1969, 224 (5216): 285-287.

[5] Liao M, Cao E, Julius D, et al. Structure of The TRPV1 Ion Channel Determined by Electron Cryo-microscopy[J]. *Nature*, 2013, 504 (7478): 107-112.

[6] Cao E, Liao M, Cheng Y, et al. TRPV1 Structures in Distinct Conformations Reveal Mechanisms of Activation[J]. *Nature*, 2013, 504 (7478): 113.

[7] Caterina M J, Schumacher M A, Tominaga M, et al. The Capsaicin Receptor: a Heat-activated Ion Channel in the Pain Pathway[J]. *Nature*, 1997, 389 (6653): 816-824.

[8] Chen J, Ajp H, Finsterbusch M, et al. Endogenously Generated Arachidonate-derived Ligands for TRPV1 Induce Cardiac Protection in Sepsis[J]. *FASEB J*, 2018: fj201701303R.

[9] Yang F, Ma L, Cao X, et al. Divalent Cations Activate TRPV1 Through Promoting Conformational Change of the Extracellular Region[J]. *J Gen Physiol*, 2014, 143 (1): 91-103.

[10] Bae C, Anselmi C, Kalia J, et al. Structural Insights Into the Mechanism of Activation of the TRPV1 Channel by a Membrane-bound Tarantula Toxin[J]. *Elife*, 2016, 5 (5): 533-535.

[11] Luo X J, Peng J, Liab Y J. Recent Advances in the Study on Capsaicinoids and Capsinoids[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650 (1): 1-7.

[12] Peng J, Li Y J. The Vanilloid Receptor TRPV1: Role in Cardiovascular and Gastrointestinal Protection[J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 627 (1-3): 1-7.

[13] T ó th A, Czikora A, P á sztor E T, et al. Vanilloid Receptor-1 (TRPV1) Expression and Function in the Vasculature of the Rat[J]. *J Histochem Cytochem*, 2014, 62 (2): 129-144.

[14] 赵秀丽, 陈捷, 崔艳丽, 等. 中国14省市高血压现状的流行病学研究[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86 (16): 1148-1152.

[15] 徐兴森. 激活TRPV1预防动脉粥样硬化及脑卒中的机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2012.

[16] 杨大春, 马双陶, 马丽群, 等. 辣椒素抑制血管紧张素 II 介导的血管收缩[J]. *中华高血压杂志*, 2009 (5): 416-420.

[17] Yu S Q, Ma S, Wang D H, et al. Activation of TRPV1 Prevents Salt-induced Kidney Damage and Hypertension After Renal Ischemia-reperfusion Injury in Rats[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43 (4): 1285-1296.

[18] Akabori H, Yamamoto H, Tsuchihashi H, et al. Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Antagonist, Capsazepine, Improves Survival in a Rat Hemorrhagic Shock Model[J].

- Ann Surg, 2007, 245 (6) : 964-970.
- [19] Li X, Hou J, Du J, et al. Potential Protective Mechanism in the Cardiac Microvascular Injury[J]. Hypertension, 2018, 72 (1) : 116-127.
- [20] Zhang MJ, Yin YW, Li BH, et al. The Role of TRPV1 in Improving VSMC Function and Attenuating Hypertension[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2015, 117 (2/3) : 212-216.
- [21] 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.
- [22] Ching L C, Chen C Y, Su K H, et al. Implication of AMP-activated Protein Kinase in Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1-mediated Activation of Endothelial Nitric Oxide Synthase[J]. Mol Med, 2012, 18 (5) : 805-815.
- [23] Zhang M J, Liu Y, Hu Z C, et al. TRPV1 Attenuates Intracranial Arteriole Remodeling Through Inhibiting VSMC Phenotypic Modulation in Hypertension[J]. Histochem Cell Biol, 2017, 147 (4) : 511-521.
- [24] Plane F, Holland M, Waldron G J, et al. Evidence that Anandamide and EDHF Act via Different Mechanisms in Rat Isolated Mesenteric Arteries[J]. Br J Pharmacol, 2010, 121 (8) : 1509-1511.
- [25] Zygmunt P M, Petersson J, Andersson D A, et al. Vanilloid Receptors on Sensory Nerves Mediate the Vasodilator Action of Anandamide[J]. Nature, 1999, 400 (6743) : 452-457.
- [26] Scotland R S, Chauhan S, Davis C, et al. Vanilloid Receptor TRPV1, Sensory C-Fibers, and Vascular Autoregulation A Novel Mechanism Involved in Myogenic Constriction[J]. Circ Res, 2004, 95 (10) : 1027-1034.
- [27] Wen H, Östman J, Bubb K J, et al. 20-Hydroxyeicosatetraenoic Acid (20-HETE) is a Novel Activator of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) Channel[J]. J Biol Chem, 2012, 287 (17) : 13868-13876.
- [28] Bubb K J, Wen H, Panayiotou C M, et al. Activation of Neuronal Transient Receptor Potential Vanilloid 1 Channel Underlies 20-hydroxyeicosatetraenoic Acid-induced Vasoactivity: Role for Protein Kinase A[J]. Hypertension, 2013, 62 (2) : 426-433.
- [29] Wang Y, Kaminski N E, Wang D H. Endocannabinoid Regulates Blood Pressure via Activation of the Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 in Wistar Rats Fed a High-Salt Diet[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2007, 321 (2) : 763-769.
- [30] Jara-Oseguera A, Simon S A, Rosenbaum T. TRPV1: On the Road to Pain Relief[J]. Curr Mol Pharmacol, 2008, 1 (3) : 255-269.
- [31] Li BH, Yin YW, Liu Y, et al. TRPV1 Activation Impedes Foam Cell Formation by Inducing Autophagy in OxLDL-Treated Vascular Smooth Muscle Cells[J]. Cell Death Dis, 2014, 5 (4) : e1182.
- [32] Hofmann N A, Barth S, Waldeckweiermair M, et al. TRPV1 Mediates Cellular Uptake of Anandamide and Thus Promotes Endothelial Cell Proliferation and Network-Formation[J]. Biol Open, 2014, 3 (12) : 1164-1172.
- [33] Hoi PM, Visintin C, Okuyama M, et al. Vascular Pharmacology of a Novel Cannabinoid-like Compound, 3-(5-dimethylcarbamoyl-pent-1-enyl) -N-(2-hydroxy-1-methyl-ethyl) Benzamide (VSN16) in the Rat[J]. Br J Pharmacol, 2007, 152 (5) : 751-764.
- [34] Mccarty MF, Dinicolantonio JJ, O'Keefe JH. Capsaicin May Have Important Potential for Promoting Vascular and Metabolic Health[J]. Open Heart, 2015, 2 (1) : e000262.
- [35] Lejeune M P G M, Kovacs E M R, Westerterpplantenga M S. Effect of Capsaicin on Substrate Oxidation and Weight Maintenance After Modest Body-weight Loss in Human Subjects[J]. Br J Nutr, 2003, 90 (3) : 651-659.
- [36] Robbins N, Koch SE, Rubinstein J. Targeting TRPV1 and TRPV2 for Potential Therapeutic Interventions in Cardiovascular Disease[J]. Transl Res, 2013, 161 (6) : 469-476.

(收稿日期 2018年10月18日 编辑 邹宇玲)