

瞬时感受器电位香草酸受体 1 在胃食管反流病中的研究进展

王勇冲 楼忠泽 徐磊 许旺旺 阮列敏 季蕴辛

【摘要】 胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种食管胃动力性疾病,主要临床表现为烧心、胸闷、胸骨后疼痛等。瞬时感受器电位香草酸受体 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)属于瞬时感受器电位离子通道家族成员,为伤害性感受器,可被化学刺激(pH>6.8 等)或热刺激(>43℃等)激活。研究发现 TRPV1 与 GERD 临床表现密切相关。通过对 TRPV1 的深入研究,有助于理解 GERD 病理生理机制和开发新型治疗药物。本文就食管中 TRPV1 在 GERD 中的研究进展作一综述。

【关键词】 瞬时感受器电位香草酸受体 1 胃食管反流病 机制

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是一种常见的慢性、复发性消化道疾病。典型症状包括反流、反酸、烧心,临床上不典型症状和食管外表现也较为常见,如上腹不适、非心源性胸痛、嗝气等。GERD 可分为 3 种类型:非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)和巴雷特食管(Barrett esophagus, BE)。相关流行病学调查显示,在欧美 GERD 的患病率地区间差异较大,大多数地区的发病率在 7%~15%,有些地区高达 51%;我国的症状发生率为 5.2%,发病率为 3.1%^[1]。随着生活水平的提高和生活方式、饮食结构等改变,亚洲人群的 GERD 患病率呈逐年上升趋势^[2]。研究发现,约 1/3 的 RE 患者口述无不适感觉,有典型症状的仅占 14%,即使有典型症状经胃镜检查确诊为 RE 也只占 25%,提示 GERD 患者内镜下食管黏膜损伤程度与其临床表现并不呈正相关^[3-4]。上述研究表明食管黏膜损伤程度并不是患者产生症状的主要因素,食管黏膜感受性的增高或感觉阈限的降低可能与症状有关。瞬时感受器电位香草酸受体 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)是重要的伤害性感受器,可被内外源性物理刺激(>43℃等)和化学刺激(pH<6.8 等)所激活^[5]。相关文献报道 TRPV1 与 GERD 患者临床表现有关,但其作用机制有待深入探讨。TRPV1 自 1997 年在脊髓背

根神经节被克隆以来,受到广泛关注,现已成为消化系统疾病领域研究的重要靶点之一。本文就食管 TRPV1 在 GERD 中的作用机制及治疗中的研究进展作一综述。

1 TRPV1 的结构及其在食管中的分布

1.1 TRPV1 结构 TRPV1 通道为非选择性阳离子通道,是瞬时感受器电位通道超家族(transient receptor potential channel, TRP channel)中唯一能被辣椒素激活的通道,又称辣椒素受体(vanilloid receptor 1, VR1),在多种类型细胞的细胞膜、内质网膜和胞质囊泡均有分布。其活性部分是一个含水核心和围绕它的 4 个不同亚基组成的四聚体膜蛋白,每个 TRPV1 亚基都存在 6 个跨膜片段,其疏水段区域富含谷氨酸以接受 pH 相关刺激。其 N 端含有 3 个锚蛋白结构域可介导溶质蛋白间的相互作用并将共同片段暴露给蛋白激酶。TRPV1 受体在胞内的 C 端携带磷酸肌醇-钙调蛋白(calmodulin, CAM)结合域及磷酸化位点。各 C 端另有 TRP 样序列用于联系各亚单位。而近来发现受体带有两条分别位于 N-1 端 315 密码子区域(Met315Ile)和第 5 跨膜段 585 位氨基酸(Ile585Val)上的单核苷酸链,它们呈多态变化,种族、性别甚至个性都可以通过影响这些单核苷酸来调节感觉的传递。

1.2 TRPV1 在食管组织分布 TRPV1 阳性神经纤维在食管各层均有分布,食管黏膜固有层分布最为广泛。王昭金等^[6]的研究显示,在大鼠食管黏膜、黏膜下层均观察到大量 TRPV1 阳性神经纤维,在平滑肌层分布较为广泛,在黏膜下层或肌层小血管周围也有部分分布。王凯等^[7]研究发现,与健康对照组比较 GERD 患者食管

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.11.2018-2232

作者单位:315000 宁波大学医学院(王勇冲、许旺旺);宁波市第一医院心身医学科(楼忠泽、阮列敏、季蕴辛);宁波市第一医院消化科(徐磊)

通信作者:季蕴辛, E-mail:janegege@yahoo.com

黏膜中 TRPV1 受体表达显著增高, 并指出 TRPV1 受体在黏膜各层的分布存在差异, 在上皮基底细胞层和乳头附近的上皮细胞广泛表达, 在黏膜固有层神经纤维上分布较少。Guarino 等^[8]报道在 GERD 患者食管黏膜固有层神经纤维、上皮内游离神经末梢以及鳞状上皮细胞可观察到 TRPV1 受体的表达, 且在 NERD 中的表达高于 RE。

2 食管 TRPV1 相关的病理生理机制

2.1 TRPV1 与食管病理性酸暴露

GERD 患者出现烧心、胸闷的发病机制仍不十分明确, 经典理论认为这与反流物中酸和蛋白酶诱导的食管鳞状上皮糜烂等有关。食管酸暴露严重程度是 GERD 临床分型的重要依据。使用 24h pH 监测发现酸反流事件在典型 GERD 患者中发生率显著高于健康对照组^[9]。通过食管腔内 pH 阻抗监测显示, 有症状的患者 pH 下降更多, pH 的最低值更小, 酸的清除时间更长, 酸的暴露时间也 longer^[10]。辣椒素可影响壁细胞分泌胃酸, 但结果存在争议, 多数研究认为辣椒素对胃酸分泌起抑制作用, 部分研究指出有促进作用, 另有研究发现可能不起作用。Okumi 等^[11]发现, 小鼠胃内灌注辣椒素 (1.0~100mg/kg) 可显著抑制基础胃酸分泌且存在剂量相关性, 该作用可被 TRPV1 阻断剂所终止; Ericson 等^[12]通过对离体人胃窦腺体的研究发现, TRPV1 经辣椒素激活后使胃窦部胃泌素分泌增加, 进而诱导胃酸分泌增加。Mózsik 等^[13]在健康志愿者中灌注不同剂量辣椒素以观察对基础胃酸分泌的影响, 发现小剂量辣椒素 (100 μ g) 对酸分泌无影响, 剂量为 400 μ g 时有半数参与者酸分泌被抑制, 并指出辣椒素可以促进碱性黏液的分泌, 对胃黏膜有保护作用。研究结论的不同可能源于剂量、给药时机或途径的不同。近期研究显示, TRPV1 在中枢也有分布, 如大脑皮质、齿状回、丘脑、下丘脑等, 并且参与胃酸的调控。已有报道指出向脑室内注射辣椒素可使胃酸的泌出量增加, TRPV1 拮抗剂可明显抑制该过程^[14]。上述研究表明, TRPV1 可以通过外周途径影响胃酸的分泌, 中枢系统中的 TRPV1 对胃酸的分泌也有调节作用。

2.2 TRPV1 在食管黏膜保护中的作用

新加坡的一项流行病学调查发现, 印度人和马来西亚人胃溃疡的发生率仅为中国人的 1/3, 对差异悬殊的原因研究后发现前两者食用辣椒更为频繁, 并指出辣椒对胃黏膜起到保护作用, 同样在食管黏膜中也有类似的功能^[15]。辣椒素对食管黏膜存在双重作用, 与其剂量及持续时间有关^[16]。小剂量辣椒素可以增加食管黏膜血流量、促进

受损黏膜的修复。当食管组织出现应激或损伤时, TRPV1 阳性神经纤维可向外周释放神经递质, 进而参与神经炎症反应, 主要表现为局部血管扩张、血浆蛋白渗出等^[17]。观察酸对食管黏膜的影响发现, 过量酸可以激活 TRPV1, 使感觉传入纤维产生冲动, 进而刺激血管扩张肽的释放, TRPV1 拮抗剂可以抑制由酸暴露引起的食管黏膜充血^[18]。上述机制表明, TRPV1 阳性感觉神经纤维通过增加食管黏膜血流量来抵抗外界伤害性刺激。病理学研究发现, NERD 小鼠连续注射 7d TRPV1 拮抗剂后, 小鼠食管黏膜中髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 活性及角质形成细胞 (keratinocytes, KC) 水平下降; 组织学上也有改变, 表现为食管黏膜基底细胞层增生, 上皮层及固有层有多形细胞核浸润, 固有层水肿^[19]。同样, 在 TRPV1 基因敲除小鼠中, 食管酸暴露更易发展为 ER, 而且 MPO 活性及组织病理学评分更低^[20]。上述研究表明, TRPV1 在食管炎症的发展过程中及维持黏膜屏障功能中起到重要的介导作用。此外, TRPV1 也参与上皮细胞的自身修复。通过体外细胞实验证实, TRPV1 激动剂可以增加血管内皮细胞移行、增殖能力, TRPV1 拮抗剂的作用则与之相反^[21]。大量研究证实, TRPV1 参与胃黏膜的自身修复并且在该过程中其表达是动态变化的。可以推测 TRPV1 可能参与食管黏膜上皮细胞的移行和增殖, 对损伤修复具有重要作用, 但仍需进一步的实验来验证。

2.3 TRPV1 与食管高敏感性

近期研究提示, GERD 患者出现烧心、胸闷很可能与食管高敏感性有关。临床内镜及组织学研究显示, GERD 患者中有 60% 的食管黏膜是正常的^[22]。在一项对照研究中通过比较食管黏膜中 TRPV1 阳性神经纤维的密度发现, GERD 患者 TRPV1 激活的比例增加, 但神经纤维的密度并没有增加^[23]。可以看出, TRPV1 敏感性增高是食管高度敏感的一项重要机制。Guarino 等^[24]研究发现与健康人相比, GERD 患者食管黏膜固有层中的 TRPV1 阳性神经纤维表达显著增加, 并且由 TRPV1 所激活的乳突的比例增高。动物实验也有相同的结果。通过小鼠反流性食管炎模型 (底部结扎和幽门局部收缩), 发现在脊髓背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG)、迷走神经元中 TRPV1 阳性神经纤维显著增加^[25]。进一步研究发现, 辣椒素和酸诱导反应使反流性食管炎小鼠的迷走神经传入冲动显著增加, 并且可以被 TRPV1 拮抗剂 AMG9810 所阻断^[26]。通过离体细胞培养同样发现食管细胞经酸刺激后, TRPV1 相关蛋白及 RNA 表达增加^[27-28]。上述实验结果表明 TRPV1 受体过度表达是食管高度敏感

的另一项重要机制。TRPV1 受体在不同类型 GERD 中其敏感性及表达量也存在差异。Jin 等^[29]比较 RE 和 NERD 患者食管中 TRPV1 表达差异指出,TRPV1 在 RE 中的表达高于 NERD, 并且 TRPV1 的表达与酸暴露及食管炎症有关,与食管外症状无关。由此结果可以推测 GERD 患者临床症状与食管炎症程度不呈正相关的原因,可能是由于食管中 TRPV1 的表达、敏感性及活性不同造成的,并且 TRPV1 与 GERD 相关临床症状之间的关系仍有待进一步研究。关于 TRPV1 受体敏感性增高或过表达的发生机制,通过对人离体食管上皮细胞的研究指出,上皮细胞接触弱酸时释放更多的 ATP 广泛激活 PAR2, 激活的 PAR2 可提高 TRPV1 的敏感性,而 TRPV1 对 ATP 有调控作用,同时 ATP 参与痛觉的介导^[30]。TRPV1 敏感性增加与 PAR2 的活化相关,并且两者相互促进。此外,炎症介质如神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、缓激肽(bradykinin, BK)、内源性大麻素(endogenous cannabinoids, EC)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、一氧化氮(nitric oxide, NO)与 TRPV1 的敏感性密切相关,是食管高敏感性的重要因素^[31]。

2.4 TRPV1 与食管神经传导通路 瞬时受体电位(TRP)通道主要分布在躯体和内脏感觉神经系统,在感觉传导中发挥至关重要的作用。TRPV1 在多种动物的食管感觉神经元和传入神经元均有表达。在啮齿动物中 TRPV1 阳性神经纤维分布在胃肠道神经纤维束的每一层(黏膜、黏膜下层、肌间神经丛和肌肉)并且经常与降钙素基因相关肽(Calcitonin gene related peptide, CGRP)共表达,其神经纤维主要起源于脊髓,但其中一些来自于胃的迷走神经^[32]。在小鼠食管迷走神经元中和豚鼠背根神经节(DRG)神经原中,通过单细胞逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR), TRPV1 的转录合成也已被识别^[33-34]。Matsumoto 等^[35]的研究表明,小鼠食管 TRPV1 阳性神经纤维在黏膜下层和肌间神经丛都有分布并经常与 P 物质(substance P, SP)和降钙素基因相关肽(CGRP)共表达。上述研究可能提示 TRPV1 是食管脊髓和迷走传入神经中的一条功能通路。通过细胞外单机制记录来研究食管迷走神经传入功能,发现辣椒素激活多数食管迷走 C 纤维和脊神经 C 纤维,而没有激活食管 A δ 纤维。食管迷走 C 纤维和脊神经 C 纤维对食管扩张也有回应,然而当扩张的压力对食管产生伤害时,两者的传导并未饱和^[36-37]。食管内酸灌注 30min (pH7.4~5.8),食管迷走 C 纤维上并没有引发动作电位

(action potential, APs)产生,却可以明显减少 C 纤维对食管扩张反应,而且 90min 后清除酸, C 纤维的功能可以恢复。在脊神经 C 纤维上,酸灌注不仅唤起了 APs 还可以抑制其对食管扩张的反应,120 min 后清除酸, C 纤维的功能不会恢复。低浓度辣椒素灌注迷走 C 纤维和脊神经 C 纤维均可以模仿酸诱导效应,经 TRPV1 拮抗剂 AMG9810 预处理后,两者的酸诱导效应显著减缓^[38]。上述结果说明 TRPV1 介导的食管迷走痛觉传入纤维对酸有独特的效应;食管内的酸激活的是脊神经 C 纤维,而不是食管迷走 C 纤维,并且酸可以抑制两者对食管扩张的反应。

2.5 TRPV1 活性药物在 GERD 中的应用研究 目前 TRPV1 活性药物主要分为两类:TRPV1 激动剂和 TRPV1 拮抗剂。与基础研究领域不同,在临床上 TRPV1 激动剂如辣椒素已被证明可作为镇痛剂使用。因 TRPV1 几乎在所有伤害感受器上均有表达,也造成了 TRPV1 激动剂有特异性低(如内源性配体)、生物利用度低(如吴茱萸次碱)和不良反应大(辣椒碱)的特点,现有 TRPV1 激动剂仅少数用于治疗消化道疾病方面,而在 GERD 的治疗中却有确定疗效^[39]。研究发现短期内服用辣椒素可以缓解 GERD 患者食管黏膜损伤,改善食管运动功能^[40]。TRPV1 阻抗剂同样被用作镇痛剂,其镇痛作用更为显著。在痛觉传导通路中 TRPV1 阻抗剂可以降低感受器的敏感性,比其他类型的镇痛药物表现出更小的神经毒性反应,因此仍是镇痛药物研究的重点。目前已有使用 TRPV1 阻抗剂治疗 GERD 的临床前研究。在 22 例男性健康志愿者口服 TRPV1 拮抗剂 AZD1386 的随机临床试验中表明,单剂量口服 30mg 和 95mg 分别增加疼痛阈值 23%和 28%,但是有半数无效,同时也指出 AZD1386 具有良好的安全性^[41]。在 NERD 患者中使用单一剂量 AZD1386(95mg)的研究表明,AZD1386 不能改变度由热、机械刺激,或电刺激诱发的食管疼痛^[42]。提示局部应用 TRPV1 阻抗剂有助于减轻疼痛,并未发现明显的不良反应,值得进一步探讨。TRPV1 活性药物在 GERD 治疗中的报道仍较少,研究发现小分子 TRPV1 阻抗剂如尿素类(A-425619),氨基化合物(BCTC),与经典的 TRPV1 阻抗剂相比有更高的选择性,并且可以降低炎症反应,可以更好地用于 GERD 的治疗,然而仍需要大量的临床试验。

3 展望

TRPV1 受体直接或间接参与多种消化道疾病的病理生理过程如疼痛发生、内脏高敏感性、炎症反应

等,与 GERD 患者食管症状更是有密切联系。对食管中 TRPV1 受体的功能及作用机制研究的深入将会给 GERD 临床治疗带来益处。已有大量的证据表明,TRPV1 经翻译后修饰,如 PKA-,PKC-和 CaMK II 介导 TRPV1 磷酸化后,可使其活性及特异性增加。在消化系统疾病中,对 TRPV1 拮抗剂的临床研究目前主要集中在 GERD 的治疗上,但效果并不明确,有待进一步探讨,对 TRPV1 拮抗剂进行修饰后再应用于临床是今后研究的方向。

4 参考文献

- [1] Zou D, He J, Ma X, et al. Epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease and reflux esophagitis: the systematic investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC)[J]. *Dis Esophagus*, 2011, 46(2):133-141. DOI:10.3109/00365521.2010.521888.
- [2] Dhaliwal J. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review[J]. *Gut*, 2014, 63(6):710-717. DOI:10.1136/gut.2004.051821
- [3] Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40(3):275-285. DOI:10.1080/00365520510011579
- [4] Kim N, Lee SW, Cho SI, et al. The prevalence of and risk factors for erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease: a nationwide multicentre prospective study in Korea [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(2):173-185. DOI:10.1111/j.1365-2036.2007.03561.x
- [5] Horii T, Koike T, Abe Y, et al. Two distinct types of cancer of different origin may be mixed in gastroesophageal junction adenocarcinomas in Japan: Evidence from direct evaluation of gastric acid secretion [J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2011, 46(6):710-719. DOI:10.3109/00365521.2011.565069
- [6] 王昭金,王延清. VR1 受体在大鼠食管传入纤维的表达[J]. *解剖学报*, 2005,36 (6) : 675-678. DOI:10.3321/j.issn:0529-1356.2005.06.022
- [7] 王凯,程鹏,玉亚雷. TRPV1 受体在胃食管反流病患者食管黏膜的表达及其与症状的关系[J]. *安徽医学*, 2012,33 (2):140-143. DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2012.02.004.
- [8] Guarino MPL, Cheng L, Ma J, et al. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive and erosive reflux disease[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22:746-751. DOI:10.1111/j.1365-2982.2010.01514.x.
- [9] Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 105:1053-1061. DOI:10.1038/ajg.2009.670.
- [10] de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, et al. Lower pH values of weakly acidic refluxes as determinants of heartburn perception in gastroesophageal reflux disease patients with normal esophageal acid exposure[J]. *Dis Esophagus*, 2016, 29(1):3-9. DOI:10.1111/dote.12284.
- [11] Okumi H, Tashima K, Matsumoto K, et al. Dietary agonists of TRPV1 inhibit gastric acid secretion in mice[J]. *Planta Med*, 2012, 78(17):1801-1806. DOI:10.1055/s-0032-1315387.
- [12] Ericson A, Nur EM, Petersson F, et al. The effects of capsaicin on gastrin secretion in isolated human antral glands: before and after ingestion of red chilli [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(3):491-498. DOI:10.1007/s10620-008-0400-1.
- [13] Mózsik G, Szolcsányi J, Rácz I. Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2005, 11(33):5180-5184. DOI:10.3748/wjg.v11.i33.5180.
- [14] Sawamura S, Shirakawa H, Nakagawa T, et al. TRP Channels in the Brain: What Are They There For? [M]. USA: CRC Press, 2017: 295-322. DOI:10.1201/9781315152837-17.
- [15] Satyanarayana MN. Capsaicin and Gastric Ulcers[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2006, 46(4):275-328. DOI:10.1080/1040-830491379236.
- [16] Yang D, Luo Z, Ma S, et al. Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension[J]. *Cell Metabolism*, 2010, 12(2):130-141. DOI:10.1016/j.cmet.2010.05.015.
- [17] Raimura M, Tashima K, Matsumoto K, et al. Neuronal nitric oxide synthase-derived nitric oxide is involved in gastric mucosal hyperemic response to capsaicin in rats[J]. *Pharmacology*, 2013, 92(1-2):60-70. DOI:10.1159/000351853.
- [18] Kviety PR. Physiology of the Gastrointestinal Microcirculation[J]. *PanVascular Medicine*, 2015:3501-3534. DOI:10.1007/978-3-642-37078-6_136.
- [19] Silva RO, Bingana RD, Sales TMAL, et al. Role of TRPV1 receptor in inflammation and impairment of esophageal mucosal integrity in a murine model of nonerosive reflux disease[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 23:e13340. DOI:10.1126/science.aar3318.
- [20] Carnevale V, Rohacs T. TRPV1: A Target for Rational Drug Design[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2016, 9:52. DOI:10.3390/ph9030052.
- [21] Hofmann NA, Barth S, Waldeck-Weiermair 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. DOI:10.1242/bio.20149571.
- [22] Mastracci L, Spaggiari PF, Zentilin P, et al. Microscopic esophagitis in gastro-esophageal reflux disease: individual lesions, biopsy sampling, and clinical correlations[J]. *Virchows Arch*, 2009,454(1): 31-39. DOI: 10.1007/s00428-008-0704-8.
- [23] Guarino MP, Cheng L, Ma J, et al. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive and erosive reflux disease[J]. *Neurogastroenterol Motil*,

- 2010,22(7):746–751. DOI:10.1111/j.1365–2982.2010.01514.x.
- [24] Matthews PJ, Aziz Q, Facer P, et al. Increased capsaicin receptor TRPV1 nerve fibres in the inflamed human oesophagus[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 16(9):897–902. DOI:10.1097/00042737–200409000–00014.
- [25] Banerjee B, Medda BK, Lazarova Z, et al. Effect of reflux-induced inflammation on transient receptor potential vanilloid one (TRPV1) expression in primary sensory neurons innervating the oesophagus of rats[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19(8):681–691. DOI:10.1111/j.1365–2982.2007.00947.x.
- [26] Banerjee B, Medda BK, Schmidt J, et al. Altered expression of P2X3 in vagal and spinal afferents following esophagitis in rats[J]. *Histochem Cell Biol*, 2009, 132(6):585–597. DOI:10.1007/s00418–009–0639–4.
- [27] Ma J, Altomare A, Rieder F, et al. ATP: a mediator for HCl-induced TRPV1 activation in esophageal mucosa[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2011, 301:1075–1082. DOI:10.1152/ajpgi.00336.2011.
- [28] Ma J, Altomare A, Guarino M, et al. HCl-induced and ATP-dependent upregulation of TRPV1 receptor expression and cytokine production by human esophageal epithelial cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303:635–645. DOI:10.1152/ajpgi.00097.2012.
- [29] Kim JJ, Kim N, Choi YJ, et al. Increased TRPV1 and PAR2 mRNA expression levels are associated only with the esophageal reflux symptoms, but not with the extraesophageal reflux symptoms[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(32):e4387. DOI:10.1097/MD.0000000000004387.
- [30] Wu L, Oshima T, Shan J, et al. PAR-2 activation enhances weak acid-induced ATP release through TRPV1 and ASICs sensitization in human esophageal epithelial cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309(8):695–702. DOI:10.1152/ajpgi.00162.2015.
- [31] Matsumoto K, Hosoya T, Ishikawa E, et al. Distribution of transient receptor potential cation channel subfamily V member 1-expressing nerve fibers in mouse esophagus[J]. *Histochem Cell Biol*, 2014, 142(6):635–644. DOI:10.1007/s00418–014–1246–6.
- [32] Ward SM, Bayguinov J, Won KJ, et al. Distribution of the vanilloid receptor (VR1) in the gastrointestinal tract[J]. *J Comp Neurol*, 2003, 465(1):121–135. DOI:10.1002/cne.10801.
- [33] Kollarik M, Carr MJ, Ru F, et al. Transgene expression and effective gene silencing in vagal afferent neurons in vivo using recombinant adeno-associated virus vectors[J]. *J Physiol*, 2010, 588:4303–4315. DOI:10.1113/jphysiol.2010.192971.
- [34] Surdenikova L, Ru F, Nassenstein C, et al. The neural crest- and placodes-derived afferent innervation of the mouse esophagus[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24(10):517–525. DOI:10.1007/s10620–017–4883–5.
- [35] Matsumoto K, Hosoya T, Ishikawa E, et al. Distribution of transient receptor potential cation channel subfamily V member 1-expressing nerve fibers in mouse esophagus[J]. *Histochem Cell Biol*, 2014, 142(6):635–644. DOI:10.1007/s00418–014–1246–6.
- [36] Dusenkova S, Ru F, Surdenikova L, et al. The expression profile of acid-sensing ion channel (ASIC) subunits ASIC1a, ASIC1b, ASIC2a, ASIC2b, and ASIC3 in the esophageal vagal afferent nerve subtypes[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 307(9):922–930. DOI:10.1152/ajpgi.00129.2014.
- [37] Ru F, Banovcin P Jr, Kollarik M. Acid sensitivity of the spinal dorsal root ganglia C-fiber nociceptors innervating the guinea pig esophagus[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(6):865–874. DOI:10.1111/nmo.12561.
- [38] Yu X, Hu Y, Yu S. Effects of acid on vagal nociceptive afferent subtypes in guinea pig esophagus[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2014, 307(4):471–478. DOI:10.1016/s0016–5085(14)60204–3.
- [39] Holzer P. Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2011, 131(1):142–170. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.006.
- [40] Patcharatrakul T, Gonlacharvit S. Chili Peppers, Curcumins, and Prebiotics in Gastrointestinal Health and Disease[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2016, 18(4):19. DOI:10.1007/s11894–016–0494–0.
- [41] Krarup AL, Ny L, Astrand M, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of a transient receptor potential vanilloid 1 antagonist AZD1386 in human oesophageal pain[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33:1113–1122. DOI:10.1111/j.1365–2036.2011.04629.x.
- [42] Krarup AL, Ny L, Gunnarsson J, et al. Randomized clinical trial: inhibition of the TRPV1 system in patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease and a partial response to PPI treatment is not associated with analgesia to esophageal experimental pain[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48:274–284. DOI:10.3109/00365521.2012.758769.

(收稿日期:2018–10–29)

(本文编辑:马雯娜)