



瞬时受体电位香草醛亚家族 1 (TRPV1) 的生物学功能*

刘夏阳 李 壮 周欣悦 郭晓红**

(湖北中医药大学基础医学院, 武汉 430072)

摘要 瞬时受体电位香草醛亚家族 1 (TRPV1) 又称辣椒素受体 (VR1), 是一类可被辣椒素、热 ($>43^{\circ}\text{C}$)、酸 ($\text{pH}<6.0$) 所激活的配体门控性非选择性阳离子通道, 对 Ca^{2+} 有高度通透性。早期研究发现 TRPV1 主要分布在神经系统并介导瘙痒及痛觉反应, 近些年研究表明其在非神经细胞如肥大细胞、膀胱上皮细胞、单核细胞、皮肤角化上皮细胞、胰岛细胞等中也广泛分布, 在代谢性疾病、消化、呼吸和心血管系统疾病、皮肤病及肿瘤等疾病的发生发展中均发挥了重要作用。本文介绍了 TRPV1 的分布、结构特征及其功能研究的最新进展, 并重点综述了 TRPV1 介导的瘙痒和疼痛信号通路及以 TRPV1 为靶点的中草药研究进展, 以期以 TRPV1 为潜在治疗靶点相关疾病的中西医防治提供理论指导。

关键词 辣椒素受体, 瘙痒, 疼痛, 信号通路, 药物靶点

中图分类号 R293, R338

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0127

1997 年, 美国加利福尼亚大学旧金山分校的 David Julius 对辣椒素使人产生灼热感的原理进行实验研究, 并成功鉴定出其受体——瞬时受体电位香草醛亚家族 1 (transient receptor potential vanilloid subfamily member 1, TRPV1) [1-2], David Julius 因此获得 2021 年诺贝尔生理学或医学奖, TRPV1 也成为倍受研究者关注的重要分子 [3]。TRPV1 又称辣椒素受体 (vanilloid receptor, VR1), 是一类配体门控性非选择性阳离子通道。目前研究表明, 除了辣椒素, 它还可以被热 ($>43^{\circ}\text{C}$)、酸 ($\text{pH}<6.0$) 激活, 使细胞外阳离子 Ca^{2+} 、 Na^{+} 、 Mg^{2+} 等内流, 细胞内的阳离子浓度上升, 从而介导一系列的生物学效应 [2]。本文通过检索近 10 年 TRPV1 相关研究文献, 对 TRPV1 的分布、结构特征及其功能和相关分子机制研究的最新进展作了较为详细的介绍, 并对 TRPV1 介导的瘙痒和疼痛信号通路及以 TRPV1 为靶点的中草药研究进展作重点综述, 以期以 TRPV1 为潜在治疗靶点的相关疾病的中西医防治提供理论指导。

1 TRP 蛋白及 TRPV 亚家族概述

瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 蛋白家族是主要位于细胞膜上的一类由诸多

成员组成的非选择性受体门控性阳离子通道大家族, 对 Ca^{2+} 和 Na^{+} 等离子具有高度通透性, 广泛分布于哺乳动物神经系统与部分非神经区域 (如尿路上皮细胞、呼吸系统、消化系统、皮肤等) 中 [4]。根据大约 30 种 TRP 序列同源性可将哺乳动物中 TRP 蛋白分为 7 个家族, 即香草酸类离子通道 (vanilloid, TRPV)、锚定蛋白类离子通道 (ankyrin, TRPA)、经典瞬时感受器离子通道 (canonical, TRPC)、多囊蛋白类离子通道 (polycystin, TRPP)、黑色素类离子通道 (melastatin, TRPM)、触觉转导离子通道 (NOMPC, TRPN) 和黏脂类离子通道 (mucolipin, TRPML)。其中, TRPV 亚家族包括 6 个成员, 即 TRPV1、TRPV2、TRPV3、TRPV4、TRPV5 和 TRPV6 [5]。TRPV1~4 为温度敏感型, 对 Ca^{2+} 具有中等程度的通透性, 而 TRPV5 和 TRPV6 是 TRPV 家族中仅有的对 Ca^{2+} 具有高度选择性的离子通道。

* 国家自然科学基金 (82174020) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 027-68890123, E-mail: Judyguo313@hbtcm.edu.cn

收稿日期: 2022-03-31, 接受日期: 2022-08-01

2 TRPV1的分布及结构特征

2.1 分布

TRPV1是TRPV家族中第一个被发现并被克隆的成员^[6],早期研究表明,其主要分布在周围神经系统和中枢神经系统的神经元中,如背根神经节、三叉神经节(trigeminal ganglion, TG)和结状神经节(nodose ganglion, NG),高度表达于中小直径的肽能神经元和非肽能神经元中,在肽能神经元中的表达与神经源性疼痛和炎症的发生密切相关^[7],在非肽能神经元中的表达可以介导慢性疼痛。近期研究发现,TRPV1也存在于大脑的许多区域中,如下丘脑、大脑皮层、纹状体、中脑、黑质等。另外,TRPV1在迷走神经复合体的背侧运动核(dorsal motor nucleus of the vagal complex, DMV)和中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)中也有丰富的表达。随着研究的进展,在非神经细胞中也发现广泛存在TRPV1的表达,这些细胞如肥大细胞、膀胱上皮细胞、单核细胞、皮肤角化上皮细胞、胰岛细胞、膀胱平滑肌细胞、胶质细胞和肝细胞等^[8]。

2.2 结构特征

TRPV1是由S1~S6的6次跨膜结构域组成的圆锥状四聚体结构,其核心区域为S5或S6内的一个

附加疏水片段,N端和C端都位于细胞质内^[9],N端包含参与信号级联反应的6个重复锚蛋白(ankyrin, ARD)序列,ARD上存在与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和钙调蛋白(calmodulin, CaM)共同结合的位点,ATP与ARD的相应位点结合后可以使TRPV1通道活化,通过使Ca²⁺内流而激活CaM,CaM则可替代结合位点的ATP使离子通道失活^[10]。C端包含一段长23~25个氨基酸的TRP结构域,TRP结构域存在磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)的结合位点,二者结合后对通道进行变构调节,对TRPV1的活性起增强作用(图1)^[11]。2008年美国的Theodore G. Wensel研究团队^[12]对19 Å分辨率下TRPV1的电镜结构做了较为详细的报道,该结构显示TRPV1的整体高度为150 Å,可以分成上下两个部分,各自对应通道的跨膜区和胞内区。2013年12月,David Julius研究组和CHENG Yi-Fan实验室进行合作,首次对3.4 Å全长TRPV1的冷冻电镜结构做了更为全面的报道,该结构显示,TRPV1的长宽高尺寸分别约为100 Å、110 Å、110 Å,上方S1~S6组成的跨膜区高约30 Å,下方胞内区高约80 Å。G643和I679是最窄的区域(各自为4.6 Å和5.3 Å),共同组成了通道的两个门控结构^[13]。

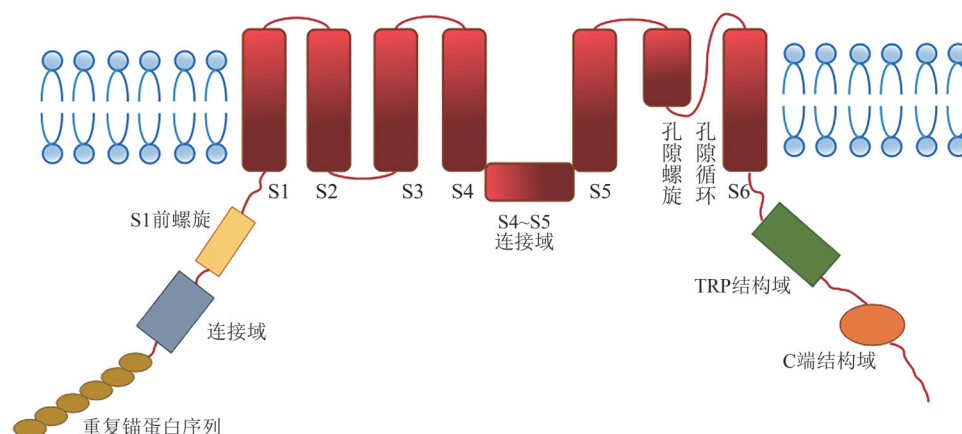


Fig. 1 Structure diagram of TRPV1

图1 TRPV1的结构示意图

3 TRPV1的功能

TRPV1功能十分广泛,可以介导对机体有益或有害的生物学效应。在神经系统中,TRPV1相

关信号通路主要介导瘙痒及痛觉反应^[14-15],在胰腺细胞中的相关研究表明TRPV1的上调可以缓解糖尿病进程^[16],但是在肺上皮细胞、肺血管内皮细胞、支气管平滑肌细胞等中的研究表明,TRPV1

的上调可以加速呼吸系统疾病的发展^[17-18]。另外, TRPV1对心血管系统、消化系统及皮肤相关疾病也具有促进或抑制的双重作用^[19-21]。在肿瘤研究中还发现, TRPV1的上调可以抑制人舌鳞状细胞癌、前列腺癌和乳腺癌等^[22]肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移, 也可以阻滞肿瘤细胞周期和诱导肿瘤细胞凋亡^[23], 具有重要的抗肿瘤作用。具体研究详述如下。

3.1 介导瘙痒

TRPV1对于维持皮肤的正常生理功能具有重要作用。研究表明, TRPV1在黑素细胞、成纤维细胞、感觉神经等皮肤细胞或结构中广泛表达, 可以调控皮肤的正常生理功能, 如TRPV1调节角质形成细胞的增殖分化^[24], 可作为治愈皮肤伤口的关键靶点。在病理条件下, TRPV1通过依赖组胺的H1R/TRPV1通路和不依赖组胺的PAR-2/TRPV1通路介导皮肤瘙痒, 与一些皮肤病如皮肤癌和炎症的发生相关。Tang等^[25]通过二硝基氟苯(dinitrofluorobenzene, DNFB)诱导特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)小鼠模型, 发现TRPV1拮抗剂钌红(ruthenium red, RR)处理后的小鼠搔抓行为与对照组相比明显减少, 并且RR处理后TRPV1表达显著下降, 这表明TRPV1可以介导皮肤瘙痒, 提示其有作为AD治疗靶点的潜力。钟尤等^[26]研究发现, TRPV1与炎症反应中的细胞因子存在密切关系, 其在银屑病患者的角质形成细胞中的表达量远高于健康人群。

3.2 介导疼痛

TRPV1是一种外周伤害性感受器, 可以整合多种伤害性信息, 与炎症性疼痛、神经病理性疼痛和癌性疼痛传递密切相关, 其中癌性疼痛是一种混合性疼痛, 包括肿瘤自身或转移至神经或内脏产生的疼痛, 以及在肿瘤放化疗过程中对机体组织损伤所产生的疼痛^[27]。TRPV1被激活后, 细胞内Ca²⁺浓度上升, 神经末梢产生去极化动作电位, 将感受到的刺激转换为化学信号, 对人体多个系统的功能产生影响, 刺激机体进行很多关键的生理活动, 例如促进神经末梢释放神经肽类和兴奋性氨基酸, 当背根神经节中TRPV1被激活后将促进P物质(substance P, SP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)等痛觉相关物质释放^[28], 从而使大脑皮层形成痛觉。Dominika等^[29]研究发现, 在小鼠炎症性疼痛模型中TRPV1表达量显著上升, 使用TRPV1拮抗剂注

射于损伤神经中可以有效缓解神经损伤所引起的痛觉敏化, 这提示TRPV1参与外周痛觉敏化。Cui等^[14]研究发现, 在神经病理性疼痛模型中, 蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)可以从传入神经末梢运输至伤害性感受器的质膜, 从而对TRPV1受体起致敏作用, 增强痛觉感受的传导。也有研究表明^[15], 在大鼠慢性癌性疼痛模型中, TRPV1在背根神经节中的表达量显著上调, 并主要在小直径背根神经节的神经元上表达, 注射TRPV1拮抗剂可以有效缓解大鼠热痛敏和机械痛敏。基于此功能及分子机制, 以TRPV1为药物靶点是镇痛药的研发方向, 但这种药物很少在临床中得到应用, 因TRPV1拮抗剂如AMG-517应用时会产生使机体温度升高的副作用, 这是抑制其研发的关键因素^[30], 因此研究高效并副作用低的镇痛药是未来研究的重点方向。

3.3 改善糖尿病

TRPV1已被用作治疗糖尿病的关键靶点, 与机体代谢密切相关。研究表明, TRPV1可以通过调节神经系统影响葡萄糖的合成和机体的摄食行为, 从而调节血糖稳态, 还可以通过CGRP和SP等神经肽类物质的释放增强胰岛素的分泌、调控胰腺细胞的存活^[31], 从而对糖尿病起到很好的改善作用。Tsurugizawa等^[32]利用功能磁共振成像研究野生型和TRPV1基因敲除小鼠辣椒素灌胃后的脑激活情况, 结果显示辣椒素激活下丘脑区域, 但其在TRPV1敲除小鼠中未被激活, 这些结果表明TRPV1对于辣椒素诱导下丘脑激活至关重要, 显著的脑激活可以使大脑自主神经中枢兴奋性神经递质的释放增加, 进而调节机体的葡萄糖稳态。下丘脑弓状核(arcuate nucleus, ARC)的促肾上腺皮质激素(POMC)神经元可以对许多激素和神经信号产生作用, 进而引起食物摄取的变化^[33]。Jeong等^[34]研究发现, ARC的POMC神经元中表达TRPV1受体, 并且TRPV1激活后可以促进黑素细胞刺激素的释放, 从而减少机体食物摄入。Zhong等^[31]研究发现, 正常饮食喂养24周后, 与野生型小鼠相比, TRPV1基因敲除小鼠糖耐量受损更严重, 葡萄糖诱导的胰岛素分泌减少, 而TRPV1的激动剂辣椒素可以增加野生型小鼠的胰岛素分泌, 并且葡萄糖诱导野生型小鼠胰腺SP和CGRP的释放高于TRPV1基因敲除小鼠, 这提示TRPV1可能通过释放SP和CGRP介导葡萄糖诱导的胰岛素分泌。

3.4 诱导呼吸系统疾病

TRPV1广泛分布于哺乳动物呼吸系统中,如肺上皮细胞、肺血管内皮细胞、支气管平滑肌细胞和黏膜下腺等,其活化后释放的CGRP、速激肽、感觉神经肽等物质可以作用于这些同呼吸道疾病存在关联的效应细胞,诱导支气管收缩、痉挛、气管黏膜水肿、呼吸道产生咳嗽冲动等。Lieu等^[18]通过豚鼠实验研究发现,豚鼠气道过激炎症与气管低阈值机械感觉神经元中的TRPV1表达相关,过敏原可以诱导气道黏膜中产生脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF),应用外源性BDNF或GDNF模拟应变原刺激可以上调气管低阈值机械感觉神经元中的TRPV1表达,进而诱导气道产生过激炎症反应。Li等^[17]研究发现,TRPV1与咳嗽的关联最为紧密,其激动剂如辣椒素可以诱导咳嗽反应,并且该反应可以使用TRPV1拮抗剂如SB-705498预防。

3.5 对心血管系统的双重作用

TRPV1对心血管系统具有双重作用,在维持心血管内环境稳态中起重要作用。一方面,TRPV1在心血管系统中活化后介导机体释放的CGRP和SP发挥协同保护心肌的效应。CGRP可以促进心肌氧自由基的清除,增加机体抵抗缺氧环境的能力,从而对心肌起到保护作用;SP可以通过扩张血管的作用起到降压效果,并减小心肌的缺血再灌注损伤。Gao等^[35]通过大鼠远隔缺血处理后,血浆和心脏中CGRP和SP水平显著上升,TRPV1拮抗剂辣椒平(Capsazepine)明显抑制血浆和心脏CGRP和SP水平的升高,这些结果表明大鼠肢体远隔缺血处理后可以通过TRPV1介导的CGRP和SP上调而减弱心肌缺血再灌注损伤,这提示TRPV1可以作为远隔器官与心脏之间起保护作用的“桥梁”。Alexey等^[19]发现,表达TRPV1的神经纤维可以对心源性交感神经兴奋性进行调节,还可通过参与调节动脉血压对动脉粥样硬化的发展起到很好的延缓作用。另一方面,缺氧激活TRPV1通道增加Ca²⁺内流,从而增强了Ca²⁺依赖性转录因子NFAT通过钙调磷酸酶信号通路向核内的易位,这导致肺平滑肌细胞的细胞骨架结构重组,促进平滑肌增殖致使肺重塑,引发肺动脉高压^[36],当给失血性休克大鼠服用TRPV1拮抗剂Capsazepine后,可以显著改善全身血液动力参数,包括心率和

平均动脉压,从而提升大鼠存活率。这些研究结果提示TRPV1在维持心血管内环境稳态中扮演着重要的角色^[37]。

3.6 对消化系统的双重作用

TRPV1在消化系统胃肠道中广泛分布,TRPV1通道的激活对消化系统也具有双重作用。一方面,TRPV1被激活后可以通过促进胃肠道运动、增加胃肠道黏液的分泌、减少胃酸的分泌、调控胃泌素的分泌、增加胃黏膜血流量或促进前列腺素(prostaglandin, PG)和表皮生长因子的分泌,起到显著的保护胃黏膜作用,有助于预防和治疗胃溃疡^[20]。另一方面,激活TRPV1可促进乙醇诱导的急性胃黏膜损伤。胃黏膜的损伤与活性氧(reactive oxygen species, ROS)合成的增加、谷胱甘肽的消耗及抗氧化酶的抑制密切相关,三者的共同作用可显著降低胃黏膜的抗氧化防御能力。其中,ROS是胃黏膜的主要细胞毒性物质,其生成导致细胞膜脂质过氧化。Liu等^[38]发现,当TRPV1被激活后会诱导机体释放SP,从而活化胃上皮细胞中的神经激肽1(neurokinin-1, NK1)受体,增加ROS的生成。

此外,TRPV1也可以通过调控趋化因子、炎症因子、免疫细胞等影响炎症性肠病患者的免疫反应和内脏痛。在结肠树突状细胞中,TRPV1可通过调节其表型和数量促进结肠中促炎细胞因子的释放,进而增强免疫反应使炎症性肠病的发病率显著上升;TRPV1也是介导内脏痛的重要介质,与健康志愿者相比,炎症性肠病患者黏膜下神经元中的TRPV1表达显著增加,且与疼痛程度呈正相关,并且在该疾病大鼠模型中TRPV1拮抗剂JYL1421可以显著抑制内脏痛,TRPV1敲除大鼠未出现该反应,这提示TRPV1与炎症性肠病的发展密切相关^[21]。Wouters等^[39]对肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者和健康志愿者进行双盲实验研究,发现IBS患者黏膜下神经元的TRPV1反应更强,IBS的发生和内脏高敏感性与TRPV1表达增加相关联。

3.7 抗肿瘤作用

TRPV1在许多肿瘤细胞中的表达水平都发生了改变,参与了多种肿瘤的病理生理过程^[40]。根据UALCAN在线工具(<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>)中肿瘤基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库中有关TRPV1在不同肿瘤中表达情况的统计数据得知,与健康对照组相比,

TRPV1 在膀胱尿路上皮癌、头颈部鳞状细胞癌、胃腺癌、肝癌、肺鳞癌、前列腺癌等肿瘤中的表达显著上调, 在胶质母细胞瘤、肾嫌色细胞癌和甲状腺癌中表达显著下调, 在乳腺癌、宫颈癌、结肠腺癌、胆管癌、肾透明细胞癌、前列腺癌等肿瘤中的表达则没有显著变化。

TRPV1 的拮抗剂或敲低 TRPV1 的表达可能有助于 TRPV1 表达发生上调肿瘤的治疗。Ackermann 等^[41]通过对患者癌变组织的石蜡包埋样本进行免疫组化实验, 发现 TRPV1 在人舌鳞状细胞癌、口腔基底部和牙龈的鳞状细胞癌肿瘤细胞中均为高表达, 提示 TRPV1 的拮抗剂或敲低 TRPV1 的表达可能有助于皮肤癌的治疗。然而, Park 等^[42]使用 TRPV1 竞争性拮抗剂 AMG-9810 和 SB-705498 处理人表皮角质形成细胞 (HEKn)、人永生化表皮细胞 (HaCaT) 和小鼠皮肤乳头状肿瘤细胞, 并未发现 TRPV1 对皮肤肿瘤细胞的抑制作用, 提示 TRPV1 拮抗剂的开发应用仍需大量基础实验的考证。

在 TRPV1 表达下调或无显著改变的肿瘤, 如结肠癌、胰腺癌、子宫内膜癌中, 使用激动剂上调肿瘤 TRPV1 的表达可抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移和诱导细胞凋亡^[8, 43-44]。据报道, 上调 TRPV1 在人结肠癌细胞 HCT116 中的表达可以抑制与增殖相关信号通路的表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 的磷酸化, 证明 TRPV1 是肠道肿瘤发生的负调节因子; TRPV1 也可通过促进 EGFR 泛素化和降解而下调 EGFR 水平, 抑制人胰腺癌细胞 PANC-1 和皮肤癌细胞 A431 的增殖^[43]; 细胞周期依赖性蛋白激酶 CDK2 是保证细胞分裂过程中顺利进行 S 期和 G2 期的重要分子, 上调 TRPV1 的表达后可以抑制 CDK2、CDK4 和 CDK6 等诱导子宫内膜癌细胞的周期阻滞, 进而抑制其增殖^[44]。Hou 等^[23]研究发现, 在结肠癌细胞中, 上调 TRPV1 后可通过上调肿瘤转移抑制因子 1 (metastasis suppressor 1, MTSS1) 的表达抑制结肠癌细胞的迁移和侵袭, TRPV1 被激活后也可以促进 T 细胞核因子 2 (nuclear factor of activated T cells2, NFAT2) 的含量增加, 从而通过促进肿瘤抑制因子 p53 的上调诱导肿瘤细胞的凋亡, TRPV1 还可以诱导结肠癌细胞中 p53 介导的促凋亡效应, 通过使 FAS/CD95 凋亡相关因子表达量增加促进癌细胞凋亡^[8]。

4 TRPV1介导瘙痒及疼痛反应的信号通路

4.1 TRPV1介导瘙痒的信号通路

TRPV1 在背根神经节中广泛分布, 可传导许多急性和慢性瘙痒。机体主要通过两种方式传递痒觉信号, 即组胺受体 H1 (H1R) /TRPV1 通路和蛋白酶激活受体 2 (PAR-2) /TRPV1 通路, TRPV1 是两条通路中共有的下游信号分子^[45] (图2)。前者通路需要组胺的激活, 经过无髓鞘神经纤维的介导, H1R 激活磷脂酶 A2 (PLA2) 和磷脂酶 C (PLC), 然后通过活化下游的 TRPV1 通道增加 Ca^{2+} 的内流^[46], PLC 水解得到二酰甘油 (DG) 后也可以激活 TRPV1 通道, 痒觉得以传递。后者通路无需组胺的介导, 通过对机械刺激热敏感的无髓鞘神经纤维介导下, PAR-2 被配体半胱氨酸蛋白酶 (cathepsin B) 激活后活化 PLC, 从而使 TRPV1 通道打开, PAR-2 也可以通过激活蛋白激酶 A (PKA) 增加 TRPV1 的活性, 从而传递痒觉^[47]。基于此信号通路, TRPV1 是一种可用于治疗局部瘙痒的潜在药物靶点, Lee 等^[48]研究发现, 使用 TRPV1 的选择性拮抗剂 PAC-14028 药膏治疗轻中度 AD 患者 3 周后, 其瘙痒评分有显著下降, 说明 TRPV1 拮抗剂可用于缓解 AD 患者的瘙痒症状。

4.2 TRPV1介导疼痛的信号通路

疼痛为实际或潜在的组织损伤相联系的一种不愉快的感觉或情感体验。根据疼痛的原因, 其分类主要有神经病理性疼痛、癌痛、炎性疼痛、伤害性疼痛和精神 (心理) 性疼痛等, TRPV1 在机体病理性疼痛传递过程中发挥关键作用 (图3)。炎性因子如前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、GDNF、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、缓激肽 (bradykinin, BK)、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、ATP 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等^[22], 通过作用于自身受体或激活多种蛋白激酶如 PKA 或 PKC 促进 TRPV1 的磷酸化, 或成为 TRPV1 的内源性配体发挥效应。PGE2 作用于 EP1 和 EP4 受体提升了 TRPV1 在背根神经节中的表达; GDNF 或 NGF 可以作用于酪氨酸激酶 A, TrkA 受体或激活 PKA 和 PKC 增加 TRPV1 的表达量; BK 作用于 BKB₂ 受体后诱导 TRPV1 的活化; 5-HT 作用于 5-HT_{2B} 受体促进 TRPV1 的表达; ATP 通过直接结合 TRPV1 或作用于 P2 型嘌呤受体 P2X3 和 P2Y1 推进 TRPV1 的表达。TRPV1 通道被

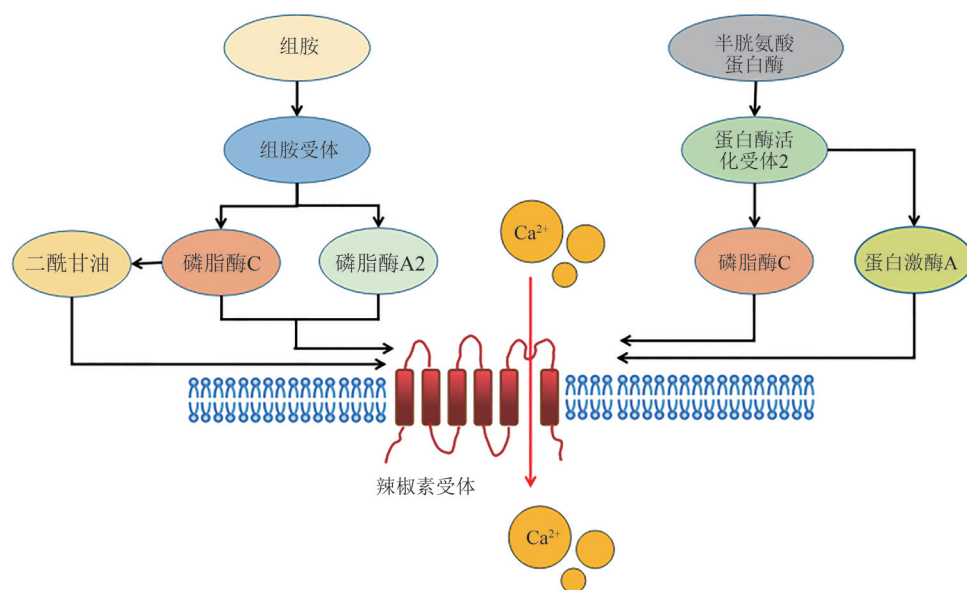


Fig. 2 Pruritus-related signaling pathways mediated by TRPV1

图2 TRPV1介导瘙痒的信号通路

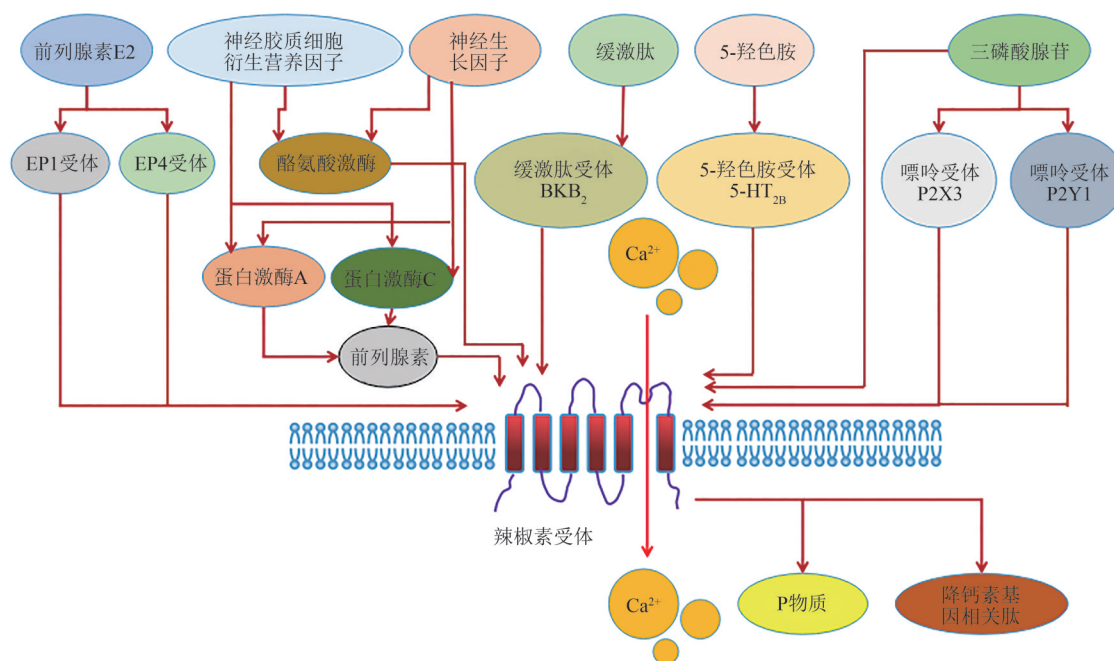


Fig. 3 Pain-related signaling pathways mediated by TRPV1

图3 TRPV1介导疼痛的信号通路

激活后,神经细胞膜内外的 Ca^{2+} 产生浓度差,细胞发生去极化反应,背根神经节中SP和CGRP等物质释放^[49],这两种物质共同存在于同一个神经元中,起着在神经中枢传导痛觉的作用,这两者功能密切相关,有很强大的协同作用,CGRP可以通过

抑制SP的降解或增加SP的释放从而增强SP在机体痛觉传递中的作用。TRPV1也可在PKA和PKC的介导下使PG释放增加,TRPV1对疼痛的敏感性变强,从而产生PKA/PKC-PG-TRPV1疼痛信号通路。另外,TRPV1被激活后,外周伤害性感受器

会受到刺激信号, 刺激信号被转化为神经冲动信号后, 传导至中枢神经系统, 从而通过这种正反馈作用产生疼痛的级联放大效应^[50]。

5 以TRPV1作为靶点的中草药研究

基于TRPV1的作用机制, 以TRPV1作为靶点的药物研究是一个热门的科研方向, 目前已积累了许多研究成果, 详述如下。

5.1 良附丸与功能性消化不良

良附丸由高良姜和香附两味药组成, 可以疏肝解郁、温胃理气, 用于治疗寒凝气滞、脘痛吐酸和胸腹胀满等。功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是一种常见的功能性胃肠病, 以上腹痛、食欲不振、恶心、呕吐为主要临床表现^[51]。朱滢等^[52]认为FD的主要病理学基础是内脏的超敏反应, 而TRPV1可以调节FD患者的内脏高敏状态, TRPV1拮抗剂可以对内脏高敏感产生抑制作用^[53]。何杰滢等^[54]通过网络药理学及实验验证, 发现胃肠病治疗的靶点TRPV1与FD发病密切相关, 良附丸的关键成分黄酮类可以有效下调TRPV1的表达, 通过改善内脏敏感性对胃肠运动起到明显的调节作用, 从而对FD有显著的治疗功效。

5.2 雷公藤与湿疹

雷公藤有效成分为雷公藤多苷, 从雷公藤根部提取而获得, 具有抗炎、抗肿瘤及调节机体免疫功能等多方面的功效。湿疹是一种以皮肤剧烈瘙痒为主要临床表现的慢性炎症性瘙痒性皮肤病, 容易复发, 需要长期持续治疗。瘙痒主要通过两种信号通路进行传递, 即依赖组胺的H1R/TRPV1通路和不依赖组胺的PAR-2/TRPV1通路, TRPV1为两种通路中共有的下游信号分子。张明昊等^[55]通过大鼠动物实验发现, 雷公藤多苷可以通过特异性下调TRPV1的表达水平来抑制两种瘙痒信号通路的激活, 从而对湿疹起到很好的预防和缓解作用。

5.3 芍药甘草汤与疼痛

芍药甘草汤由白芍与甘草两味药组成, 用于治疗痉挛性的疼痛类疾病^[56]。已有研究表明, TRPV1在机体传递疼痛信号的过程中起关键作用, 其与炎症性疼痛密切相关^[57]。Sui等^[58]通过注射弗氏完全佐剂 (FCA) 建立大鼠关节炎疼痛模型, 给大鼠口服芍药甘草汤后证实该方剂在大鼠关节炎疼痛模型中的抗炎和镇痛作用。该研究进一步分离并检测了大鼠的背根神经节神经元, 发现与对照组

相比, 药物治疗组大鼠背根神经节中TRPV1 mRNA和蛋白质表达水平均以浓度和剂量依赖方式显著下降, 表明芍药甘草汤发挥镇痛作用的分子机制与其对TRPV1表达的特异性抑制作用密切相关。

6 总结及展望

TRPV1是一种配体门控性非选择性阳离子通道蛋白, 主要分布在神经系统并介导瘙痒及痛觉反应, 可被辣椒素、热 (>43°C)、酸 (pH<6.0) 激活, 使细胞外阳离子Ca²⁺、Na⁺、Mg²⁺等内流, 细胞内的阳离子浓度上升, 从而介导一系列的生物学反应。TRPV1功能广泛, 在生理条件下, TRPV1介导瘙痒和疼痛、保护心肌及胃黏膜、调控皮肤正常功能; 在病理条件下, TRPV1对许多疾病的发生发展具有促进或抑制的功效, 它可通过上调自身表达改善糖尿病, 还可以发挥广泛的抗肿瘤作用, 但又可诱导呼吸系统或心血管系统的疾病、加重消化系统疾病和皮肤病的炎症反应。目前已对TRPV1的作用机制展开了多方面研究, 其中关于TRPV1介导瘙痒及疼痛的机制研究相对深入。TRPV1广泛的功能及对其机制的深入了解, 使其已成为一个极具前景的治疗靶点。其中, 基于激活TRPV1对糖尿病的改善功能及抗肿瘤等作用, 可开发TRPV1的激动剂如辣椒素、大麻二酚、MD-652等; 基于肺动脉高压、失血性休克、炎症肠病、肠易激综合征、皮炎及银屑病等疾病中TRPV1的异常高表达及相应的促进作用, 可通过RNA干扰技术下调TRPV1的表达, 或开发TRPV1的拮抗剂如Capsazepine、AMG-517、SB-705498等^[59], 对这些药物的开发利用将有望防治相应的疾病。很多中草药如良附丸、雷公藤、芍药甘草汤等通过调节TRPV1的作用发挥药性, 是未来临床治疗中很有希望的辅助用药。然而, 因TRPV1广泛的全身分布以及信号整合的复杂性, 在作为药物靶点时容易产生不可控制的高热或灼痛感等副作用和靶外效应^[60], 这些缺陷会限制以TRPV1为靶点的药物开发应用, 因此, 未来研究者应当从探索TRPV1介导通路的多样性、独特性和共性入手, 摸索激活或抑制TRPV1的最佳条件, 也可配伍使用可缓解副作用的辛凉中药如薄荷、冰片等, 进一步为TRPV1靶向药物的开发提供更具说服力和针对性的引导。

综上, 作为极具前景的治疗靶点, 对TRPV1

信号通路的深入研究将成为进一步拓宽了解 TRPV1 生物学功能的关键所在,同时有助于以 TRPV1 及其信号通路作为分子靶点开发新的改善糖尿病、心血管系统、消化系统及皮肤等相关疾病的药物,对肿瘤的防治也具有重要的意义。

参 考 文 献

- [1] 吴一箐,童志前,万有. 2021 年诺贝尔生理学或医学奖:温度感受器 TRPV1 调节疼痛. 生物化学与生物物理进展, 2021, **48**(12):1392-1397
Wu Y Q, Tong Z Q, Wan Y. Prog Biochem Biophys, 2021, **48**(12): 1392-1397
- [2] Caterina M J, Schumacher M A, Tominaga M, *et al.* The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature, 1997, **389**(6653): 816-824
- [3] Lawrence G W, Zurawski T H, Dong X Z, *et al.* Population coding of capsaicin concentration by sensory neurons revealed using Ca^{2+} imaging of dorsal root ganglia explants from adult pirt-GCaMP3 mouse. Cell Physiol Biochem, 2021, **55**(4): 428-448
- [4] Bujak J K, Kosmala D, Szopa I M, *et al.* Inflammation, cancer and immunity-implication of TRPV1 channel. Front Oncol, 2019, **9**: 1087
- [5] 程旭韬,华震. 瞬时受体电位香草酸亚型 1 受体介导疼痛的机制和治疗应用研究进展. 中国临床新医学, 2022, **15**(2): 171-175
Cheng X T, Hua Z. Chinese J Clin Med, 2022, **15**(2): 171-175
- [6] Michael M, Sara N, Jenny T, *et al.* TRPV1 activation alters the function of A δ and C fiber sensory neurons that innervate bone. Bone, 2019, **123**: 168-175
- [7] Sun Y R, Wang W J, Zhou C M, *et al.* Changes in TRPV1 expression in the POA of ovariectomized rats regulated by NE-dependent α 2-ADR may be involved in hot flashes. Ann Anat, 2020, **232**: 151565
- [8] 付俊文,何雪铄,侯能易,等. 瞬时受体电位香草酸亚型 1 在结肠癌组织中的表达及其对结肠癌细胞生物学行为的影响. 实用医院临床杂志, 2019, **16**(2): 156-159
Fu J W, He X L, Hou N Y, *et al.* J Clin Med, 2019, **16**(2): 156-159
- [9] Goretzki B, Guhl C, Tebbe F, *et al.* Unstructural biology of TRP ion channels: the role of intrinsically disordered regions in channel function and regulation. J Mol Biol, 2021, **433**(17): 166931
- [10] Gladkikh I N, Sintsova O V, Leychenko E V, *et al.* TRPV1 ion channel: structural features, activity modulators, and therapeutic potential. Biochemistry (Mosc), 2021, **86**(Suppl 1): S50-S70
- [11] Poblete H, Oyarzún I, Olivero P, *et al.* Molecular determinants of phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate (PI(4, 5)P₂) binding to transient receptor potential V1 (TRPV1) channels. J Biol Chem, 2015, **290**(4): 2086-2098
- [12] Moiseenkova V Y, Stanciu L A, Serysheva I I, *et al.* Structure of TRPV1 channel revealed by electron cryomicroscopy. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, **105**(21): 7451-7455
- [13] Liao M F, Cao E H, Julius D, *et al.* Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy. Nature, 2013, **504**(7478): 107-112
- [14] Cui W, Wu H, Yu X, *et al.* The calcium channel α 2 δ 1 subunit: interactional targets in primary sensory neurons and role in neuropathic pain. Front Cell Neurosci, 2021, **15**: 699731-699731
- [15] Wan Y. New mechanism of bone cancer pain: tumor tissue-derived endogenous formaldehyde induced bone cancer pain *via* TRPV1 activation. Adv Exp Med Biol, 2016, **904**: 41-58
- [16] Md S I. Molecular regulations and functions of the transient receptor potential channels of the islets of langerhans and insulinoma cells. Cells, 2020, **9**(3): 685
- [17] Li L, Yao H M, Tian J, *et al.* Heterogeneity of cough hypersensitivity mediated by TRPV1 and TRPA1 in patients with chronic refractory cough. Respir Res, 2019, **20**(1): 112
- [18] Lieu T M, Myers A C, Meeker S, *et al.* TRPV1 induction in airway vagal low-threshold mechanosensory neurons by allergen challenge and neurotrophic factors. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, **302**(9): L941-L948
- [19] Alexey E A, Sungjo P, Oleg Y, *et al.* Sarcolemmal α 2-adrenoceptors in feedback control of myocardial response to sympathetic challenge. Pharmacol Ther, 2019, **197**: 179-190
- [20] 郑浩楠,张瑛,迟雁. TRPV1 通过非焦虑依赖的机制参与肠易激综合征内脏高敏感的形成. 中国疼痛医学杂志, 2021, **27**(2): 113-118
Zheng H N, Zhang Y, Chi Y. Chin J Pain Med, 2021, **27**(2): 113-118
- [21] 张英琦,于天源,鲁梦倩,等. 瞬时受体电位通道在炎症性肠病抗炎和免疫调节机制中作用的研究进展. 国际消化病杂志, 2021, **41**(5): 317-321
Zhang Y Q, Yu T Y, Lu M Q, *et al.* Int J Dig Dis, 2021, **41**(5): 317-321
- [22] Carlene M, Rupali G, Sven E J, *et al.* Regulation of pain and itch by TRP channels. Neurosci Bull, 2018, **34**(01): 120-142
- [23] Hou N Y, He X L, Yang Y H, *et al.* TRPV1 induced apoptosis of colorectal cancer cells by activating calcineurin-NFAT2-p53 signaling pathway. BioMed Res Int, 2019, **2019**: 6712536
- [24] Bagood M D, Isseroff R R. TRPV1: role in skin and skin diseases and potential target for improving wound healing. Int J Mol Sci, 2021, **22**(11): 6135
- [25] Tang L, Gao J F, Cao X Q, *et al.* TRPV1 mediates itch-associated scratching and skin barrier dysfunction in DNFB-induced atopic dermatitis mice. Exp Dermatol, 2021, **31**(3): 398-405
- [26] 钟尤,马玉香,强磊. 瞬时受体电位离子通道与银屑病. 药学研究, 2021, **40**(6): 392-396
Zhong Y, Ma Y X, Qiang L. J Pharm Res, 2021, **40**(6): 392-396
- [27] Neufeld N J, Elnahal S M, Alvarez R H. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. Future Oncol, 2017, **13**(9): 833-841
- [28] Yu W, Liao Y, Huang Y Q, *et al.* Endogenous hydrogen sulfide enhances carotid sinus baroreceptor sensitivity by activating the transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1) channel. J Am Heart Assoc, 2017, **6**(5): e004971
- [29] Dominika L, Viola S, Melih Ö C, *et al.* Opioids and TRPV1 in the peripheral control of neuropathic pain-defining a target site in the injured nerve. Neuropharmacology, 2016, **101**: 330-340
- [30] Garami A, Shimansky Y P, Rumbus Z, *et al.* Hyperthermia induced by transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) antagonists in human clinical trials: insights from mathematical modeling and

- meta-analysis. *Pharmacol Therapeut*, 2020, **208**: 107474
- [31] Zhong B, Ma S T, Wang D H. TRPV1 mediates glucose-induced insulin secretion through releasing neuropeptides. *In vivo* (Athens, Greece), 2019, **33**(5): 1431-1437
- [32] Tsurugizawa T, Nogusa Y, Ando Y, *et al.* Different TRPV1-mediated brain responses to intragastric infusion of capsaicin and capsiate. *Eur J Neurosci*, 2013, **38**(11): 3628-3635
- [33] Lee D K, Jeong J H, Chun S K, *et al.* Interplay between glucose and leptin signalling determines the strength of GABAergic synapses at POMC neurons. *Nat Commun*, 2015, **6**: 6618
- [34] Jeong J H, Lee D K, Liu S M, *et al.* Activation of temperature-sensitive TRPV1-like receptors in ARC POMC neurons reduces food intake. *PLoS Biol*, 2018, **16**(4): e2004399
- [35] Gao Y F, Song J X, Chen H, *et al.* TRPV1 activation is involved in the cardioprotection of remote limb ischemic postconditioning in ischemia-reperfusion injury rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, **463**(4): 1034-1039
- [36] Puneet K R, Amteshwar S J. TRPV1 channels in cardiovascular system: a double edged sword?. *Int J Cardiol*, 2017, **228**: 103-113
- [37] Zhang X, Zhao X, Wang Y. Dexmedetomidine: a review of applications for cardiac surgery during perioperative period. *J Anesth*, 2015, **29**(1): 102-111
- [38] Liu L P, Sun X D, Guo Y L, *et al.* Evodiamine induces ROS-dependent cytotoxicity in human gastric cancer cells *via* TRPV1/ Ca^{2+} pathway. *Chem Biol Interact*, 2022, **351**: 109756
- [39] Wouters M W, Balemans D, Wanrooy S V, *et al.* Histamine receptor H1-mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 2016, **150**(4): 875-887.e9
- [40] Zielińska M, Jarmuż A, Wasilewski A, *et al.* Role of transient receptor potential channels in intestinal inflammation and visceral pain: novel targets in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, **21**(2): 419-427
- [41] Ackermann K, Wallner S, Brochhausen C, *et al.* Expression profiles of ASIC1/2 and TRPV1/4 in common skin tumors. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(11): 6024-6024
- [42] Park M, Naidoo A A, Burns A, *et al.* Do TRPV1 antagonists increase the risk for skin tumourigenesis? A collaborative *in vitro* and *in vivo* assessment. *Cell Biol Toxicol*, 2018, **34**(2): 143-162
- [43] Huang J, Liu J X, Qiu L. Transient receptor potential vanilloid 1 promotes EGFR ubiquitination and modulates EGFR/MAPK signalling in pancreatic cancer cells. *Cell Biochem Funct*, 2020, **38**(4): 401-408
- [44] Chen D, Yang Z H, Wang Y Z, *et al.* Capsaicin induces cycle arrest by inhibiting cyclin-dependent-kinase in bladder carcinoma cells. *Int J Urol*, 2012, **19**(7): 662-668
- [45] Nakagawa H, Hiura A. Four possible itching pathways related to the TRPV1 channel, histamine, PAR-2 and serotonin. *Malays J Med Sci*, 2013, **20**(4): 5-12
- [46] 杨维杰, 骆媛, 王永安. 瞬时受体电位通道在呼吸系统疾病中的作用研究进展. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, **35**(6): 471-480
- Yang W J, Luo Y, Wang Y A. *Chin J Pharmacol*, 2021, **35**(6): 471-480
- [47] Reddy V B, Iuga A O, Shimada S G, *et al.* Cowhage-evoked itch is mediated by a novel cysteine protease: a ligand of protease-activated receptors. *J Neurosci*, 2008, **28**(17): 4331-4335
- [48] Lee Y W, Won C H, Jung K, *et al.* Efficacy and safety of PAC-14028 cream - a novel, topical, nonsteroidal, selective TRPV1 antagonist in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb randomized trial. *Br J Dermatol*, 2019, **180**(5): 1030-1038
- [49] Maria L, Julia A, Giuseppe F V, *et al.* Influence of nerve growth factor in endometriosis-associated symptoms. *Reprod Sci*, 2011, **18**(12): 1202-1210
- [50] 刘露, 郭红燕. 辣椒素受体在慢性盆腔痛中的作用机制与应用前景. *实用妇产科杂志*, 2019, **35**(6): 432-434
- Liu L, Guo H Y. *J Pract Obstet Gynecol*, 2019, **35**(6): 432-434
- [51] 王佳, 吕冠华. 中医药治疗功能性消化不良临床研究概况. *实用中医内科杂志*, 2022, **36**(4): 69-72
- Wang J, Lv G H. *J Pract Tradit Chin Intern Med*, 2022, **36**(4): 69-72
- [52] 朱滢, 孙超, 陈洁, 等. 功能性消化不良发病机制及治疗的研究进展. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2020, **10**(6): 272-278
- Zhu Y, Sun C, Chen J, *et al.* *Chin J Digest Med Imageol*, 2020, **10**(6): 272-278
- [53] 杨长青, 郭晓姝, 李季, 等. 利福昔明经 TRPV1-VGLUT2/3 通路影响大鼠内脏敏感性的研究. *胃肠病学*, 2019, **24**(11): 650-654
- Yang C Q, Guo X Z, Li J, *et al.* *Chin J Gastro*, 2019, **24**(11): 650-654
- [54] 何杰滢, 桂蓓, 陈艳芬, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨良附丸治疗功能性消化不良的作用机制. *中国中药杂志*, 2022, **47**(14): 3853-3862
- He J Y, Gui B, Chen Y F, *et al.* *China J Chin Mater Med*, 2022, **47**(14): 3853-3862
- [55] 张明昊, 董文霞, 薛鹏坤, 等. 雷公藤多苷对湿疹大鼠皮损的预防作用及机制. *山东医药*, 2022, **62**(2): 47-51
- Zhang M H, Dong W X, Xue P K, *et al.* *Shandong Med J*, 2022, **62**(2): 47-51
- [56] Li L T, Qiu H Y, Liu M M, *et al.* A network pharmacology-based study of the molecular mechanisms of Shaoyao-Gancao decoction in treating Parkinson's disease. *Interdiscip Sci*, 2020, **12**(2): 131-144
- [57] Wang J, Zhou F, Zhang S S, *et al.* Participation of transient receptor potential vanilloid 1 in the analgesic effect of duloxetine for paclitaxel induced peripheral neuropathic pain. *Neurosci Lett*, 2022, **773**: 136512
- [58] Sui F, Zhou H Y, Meng J, *et al.* A Chinese herbal decoction, Shaoyao-Gancao Tang, exerts analgesic effect by down-regulating the TRPV1 channel in a rat model of arthritic pain. *Am J Chin Med*, 2016, **44**(7): 1363-1378
- [59] Li L, Chen C, Chiang C Y, *et al.* The impact of TRPV1 on cancer pathogenesis and therapy: a systematic review. *Int J Biol Sci*, 2021, **17**(8): 2034-2049
- [60] Du Q, Liao Q S, Chen C M, *et al.* The role of transient receptor potential vanilloid 1 in common diseases of the digestive tract and the cardiovascular and respiratory system. *Front Physiol*, 2019, **10**: 1064

Biological Functions of TRPV1*

LIU Xia-Yang, LI Zhuang, ZHOU Xin-Yue, GUO Xiao-Hong**

(School of Basic Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430072, China)

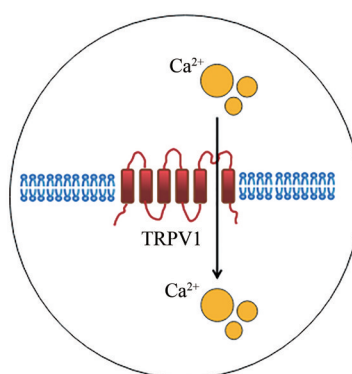
Graphical abstract

➤ Biological functions:

- Mediates itch
- Mediates pain
- Improves diabetes
- Induces respiratory diseases
- Promotes or inhibits cardiovascular diseases
- Promotes or inhibits digestive system diseases
- Antitumor effects

➤ Chinese herbal medicine with TRPV1 as the target:

- Liangfu pills ease the functional dyspepsia
- *Tripterygium wilfordii* alleviates the eczema
- Peony and licorice decoction relieves the pain



➤ Pruritus-related signaling pathways:

- Histamine → H1R → TRPV1 → Pruritus

- Cathepsin B → PAR-2 → TRPV1 → Pruritus

➤ Pain-related signaling pathways:

- Inflammatory factors → Corresponding receptors → TRPV1 → Pain

Abstract Transient receptor potential vanilloid subfamily member 1 (TRPV1), also known as capsaicin receptor (VR1), is a kind of ligand gated non-selective cation channel which can be activated by capsaicin, heat ($>43^{\circ}\text{C}$) and H^{+} ($\text{pH}<6.0$). TRPV1 is highly permeable to Ca^{2+} . Previous studies found that TRPV1 mainly distributes in nervous system and mediates pruritus and pain response. Recent studies have shown that TRPV1 also widely distributes in non-nervous cells such as mast cells, bladder epithelial cells, monocytes, skin keratinized epithelial cells, islet cells and so on. TRPV1 has a wide range of functions and can mediate beneficial or harmful biological effects on the body. In the nervous system, TRPV1 related signal pathway mainly mediates itching and pain response. Relevant studies in pancreatic cells have shown that the upregulation of TRPV1 can alleviate the process of diabetes, but studies in pulmonary epithelial cells, pulmonary vascular endothelial cells, bronchial smooth muscle cells, *etc.* have shown that the upregulation of TRPV1 can accelerate the development of respiratory diseases. In addition, TRPV1 has dual effects of promotion or inhibition on the disease progression in cardiovascular system, digestive system and skin system. In cancer research, it was also found that the

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (82174020).

** Corresponding author.

Tel: 86-27-68890123, E-mail: Judyguo313@hbtcu.edu.cn

Received: March 31, 2022 Accepted: August 1, 2022

upregulation of TRPV1 played an important antineoplastic effect, which could inhibit the proliferation, invasion and migration of tumor cells in human tongue squamous cell carcinoma, prostate cancer, breast cancer and so on, arrest the cell cycle and induce cell apoptosis. At present, many studies have been carried out on the mechanism of TRPV1, among which the mechanism of TRPV1 mediating itching and pain is relatively in depth. TRPV1 has become a promising therapeutic target due to its extensive functions. New drugs targeted to TRPV1 have been developed to ameliorate diabetes, cardiovascular diseases, and some kinds of cancers. This paper introduces the latest progress in the distribution, structural characteristics and functions of TRPV1, and focuses on the research progress of pruritus and pain related signaling pathways mediated by TRPV1. We also introduced the Chinese herbal medicine with TRPV1 as the target, looking forward to providing theoretical guidance for taking TRPV1 as a potential therapeutic target by combination of traditional Chinese medicine and modern medicine.

Key words TRPV1, pruritus, pain, signaling pathways, drug targets

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0127