

中医药调控 TRPV1 信号通路和相关因子防治 带状疱疹及后遗神经痛的研究现状

Research status of the modulation of TRPV1 signaling pathway and related factors by traditional Chinese medicine for the treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia

谢小涛¹, 牛凡琪¹, 潘钰晶¹,
何世烨¹, 王思农¹, 周文丽²

(1. 甘肃中医药大学 中医临床学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学 附属医院 皮肤科, 甘肃 兰州 730000)

XIE Xiao - tao¹, NIU Fan - qi¹,
PAN Yu - jing¹, HE Shi - ye¹,
WANG Si - nong¹, ZHOU Wen - li²

(1. School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项基金资助项目 (2018YFC1705301, 2018YFC1705302)

作者简介: 谢小涛 (1998 -), 男, 硕士研究生, 主要从事中医药治疗皮肤病的临床与实验研究

通信作者: 王思农, 教授, 博士生导师

MP: 15095319507

E - mail: 15095319507@163.com

摘要: 瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1) 信号通路与带状疱疹 (HZ) 及带状疱疹后遗神经痛 (PHN) 的关系密切。中医药在多个方面参与调控 TRPV1 信号通路, 通过调控 TRPV1 相关神经肽及炎症因子异常释放, 神经源性炎症反应等方面治疗 HZ 及 PHN。本文对近年来中医药调控 TRPV1 信号通路治疗 HZ 及 PHN 的机制和作用进行总结, 旨在为 HZ 及 PHN 的治疗和药物研发提供新思路。

关键词: 中医药; 带状疱疹及后遗神经痛; 瞬时受体电位香草酸亚型 1; 炎症因子; 皮肤神经源性炎症

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.03.027

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)03-0433-05

Abstract: The transient receptor potential vanilloid subtype 1 (TRPV1) signaling pathway is closely related to herpes zoster (HZ) and postherpetic neuralgia (PHN). Traditional Chinese medicine (TCM) has been involved in regulating the TRPV1 signaling pathway in several ways, and has been used to treat HZ and PHN by modulating the aberrant release of TRPV1-associated neuropeptides and inflammatory factors, and neurogenic inflammatory response, etc. This paper summarizes the mechanism and role of TCM in regulating TRPV1 signaling pathway in the treatment of HZ and PHN in recent years, which will provide new ideas for the treatment of HZ and PHN and drug development.

Key words: traditional Chinese medicine; herpes zoster and postherpetic neuralgia; transient receptor potential vanilloid subtype 1; inflammatory factor; neurogenic inflammation of the skin

带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 是由水痘带状疱疹病毒 (varicella zoster virus, VZV) 在其背根或脑神经节中从潜伏状态被重新激活并增殖, 沿传入神经到达皮肤而发病^[1-2]。带状疱疹后遗神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 是皮疹消退后持续存在的慢性疼痛, 是 HZ 最常见的并发症, 其全球发病率约 0.3% ~ 0.5%, 但发病率在 50 岁以后急剧上升, 我国发病率呈逐年升高趋势, 复发率也略高于其他国家^[3]。中医药治疗 HZ 和 PHN 具有优势, 并在临床上取得了较好的疗效。瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid subtype 1, TRPV1) 信号通路参与介导皮肤的瘙痒和疼痛, 通

过调控 TRPV1 信号通路在治疗 HZ 和 PHN 炎性疼痛(inflammatory pain, IP)、神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)中发挥重要的作用。本文以 TRPV1 通路为着力点,整理国内外相关文献,积极推进中医药防治 HZ 和 PHN 的研究。

1 TRPV1 信号通路 with HZ、PHN 的关系

TRPV1 又称辣椒素受体,是一条配体门控性非选择性阳离子通道,其主要分布在周围神经系统,之后还发现其在非神经元组织中表达,在皮肤细胞中充当化学传感器^[4-5]。TRPV1 可以被香草素类化合物(辣椒素、树脂毒素等)、热($>43\text{ }^{\circ}\text{C}$)、酸($\text{pH} < 6.0$)等激活,使细胞外阳离子内流,升高细胞内阳离子浓度,从而介导疼痛、瘙痒等生物学效应^[6]。TRPV1 特异性参与疼痛和皮肤神经源性炎症,其在疼痛传导通路中起重要作用,并在皮肤疾病及损伤状态中具有明确的促炎作用^[7]。目前,研究认为,引起 HZ 和 PHN 疼痛是病毒诱导产生炎症的结果,与 TRPV1 的激活有关,其促进神经肽等相关痛觉物质从外周末梢释放,传入大脑皮质形成痛觉,其中,神经肽 Y 及 P 物质在 HZ 和 PHN 中显著增高^[8]。TRPV1 的活化及敏感性可以通过磷酸化调节,如激酶磷酸化和蛋白激酶 A、蛋白激酶 C 磷酸化 TRPV1 通道均可以提高对热刺激的敏感度,增强痛觉感受传导。TRPV1 还可以被内源性物质,包括腺苷三磷酸、缓激肽、神经生长因子、前列腺素 E2 等激活,促使 Ca^{2+} 内流,导致 P 物质、降钙素基因相关肽的释放,引起皮肤神经源性炎症、痛觉过敏,在此期间会持续产生这些内源性物质,进一步敏化皮肤神经末梢上的 TRPV1^[9]。

HZ 出现时引起的皮肤灼痛感与激活 TRPV1 通路产生的烧灼感相似,这反映了该通道在疼痛中的核心作用^[10],如临床上将 8% 辣椒素皮肤贴剂(TRPV1 通道激动药)用于 PHN 的局部治疗。ZHANG 等^[11]研究发现,TRPV1 激动药辣椒素以剂量依赖性方式显著抑制水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)复制,还能够降低 VSV 感染后小鼠肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的表达水平。有研究发现,在老年人的皮肤神经纤维中 TRPV1 的表达水平高于年轻人,这与皮肤老化有关^[12],而老年人 HZ 和 PHN 患病率高且疼痛更剧烈可能与 TRPV1 的高表达相关。一项研究对 HZ 病变皮肤和对侧未受影响的皮肤(对照组)进行打孔活检,结果发现,TRPV1 的免疫荧光染色在表皮角质形成细胞中显著升高,HZ 表皮中 TRPV1 mRNA 和蛋白表达水平均较对照组表皮显著升高^[13]。

LU 等^[14]研究发现,通过抑制 PHN 大鼠中 TRPV1 通路,能够减轻机械超敏反应,缓解神经病理性疼痛,说明 HZ、PHN 与 TRPV1 密切相关。

2 中药成分调控 TRPV1 信号通路

远志中含有多种黄酮类化合物,其中异黄酮(isoflavone, ISO)能够显著抑制疼痛,缓解局部充血的神源性炎症。研究发现,远志水醇提取物(hydroalcoholic extract from *Polygala molluginifolia*, HEPM)和 ISO 均对小鼠痛觉行为有抗伤害性作用,10、30、100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ISO 灌胃能够明显减轻小鼠足底注射福尔马林引起的充血水肿,抑制率分别为(68 ± 6)%、(54 ± 11)%和(67 ± 7)%;在小鼠足底注射辣椒素试验中,ISO 在 30 和 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量下的抑制率分别为(36 ± 7)%和(50 ± 4)%,HEPM 在 30 和 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量下的抑制率分别为(28 ± 5)%、(31 ± 6)%,2 组均呈浓度依赖性减少小鼠伤害性行为反应(均 $P < 0.05$);此外,ISO 还能够抑制脊髓辣椒素试验引发的小鼠疼痛行为且不促进体温升高^[15]。这说明 ISO 可能通过抑制 TRPV1 通路来减轻疼痛动物模型的伤害性反应,减少机械和热痛觉过敏,且不引起温度异常升高。

蛇床子素又名甲氧基欧芹酚,是蛇床子中含量最高的香豆素类化合物,具有抗炎、抗氧化及类激素样等作用^[16]。YANG 等^[17]研究发现,在分离培养的背根神经节神经元中单独应用 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 辣椒素可以诱发内向电流,但预先应用 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 蛇床子素后,辣椒素诱导的电流强度由(74 ± 20)%降至(22 ± 8)%,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$);同时,在小鼠颈后皮下注射蛇床子素,30 min 后在同一部位注射组胺并统计 30 min 内挠抓次数,结果表明,组胺使小鼠有明显的挠抓行为,组胺组和 0.01、30.00 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 蛇床子素组的挠抓次数分别为(70 ± 4)、(38 ± 4)和(11 ± 1)次,这表明蛇床子素通过与 H1 受体结合,阻止其下游信号传导,通过抑制 TRPV1 活性来降低背根神经节神经元对组胺的反应。

小檗碱是从毛茛科黄连等植物中提取的活性生物碱,其具有抗炎、抗菌、抗氧化等作用,能够逆转周围神经损伤后背根神经节神经元 TRPV1 mRNA 和蛋白表达。YANG 等^[18]研究发现,在腹腔分别注射 5、10、20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 小檗碱后,外周神经源性疼痛模型大鼠机械阈值显著增加,10、20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 小檗碱剂量组连续给药 7 d 可以显著逆转 NP 大鼠背根神经节 TRPV1 mRNA 和蛋白的表达水平,其抑制率超过 50%

(均 $P < 0.05$), 这证明小檗碱改善疼痛的作用与其下调 NP 大鼠背根神经节中 TRPV1 的表达有关。

丁香酚是一种酚类芳香族化合物, 具有抗炎、抗氧化、镇痛、抗过敏等作用, 其对辣椒素诱导的 TRPV1 通道活性具有抑制作用, 并且不会引起大鼠体温升高。研究表明, 丁香酚以剂量浓度依赖性的方式抑制 TRPV1 电流, 且丁香酚对辣椒素诱发的 TRPV1 电流的半数抑制浓度 (50% inhibiting concentration, IC_{50}) 随辣椒素浓度的增加而增加^[19], 因此丁香酚可能成为通过抑制 TRPV1 通路缓解疼痛而无明显药物不良反应的化合物。

芍药苷 (paeoniflorin, PF) 是从芍药属植物中提取的一种单萜苷类化合物, 具有抗炎镇痛、抗过敏、改善微循环、抗神经毒性等作用^[20]。吴丹^[21]研究发现, PF 中、高剂量 (4、12 mg · kg⁻¹) 能够较明显提高足底注射角叉菜胶大鼠的热痛阈值和机械痛阈值。RUAN 等^[22]研究发现, 在分离的背根神经节细胞中单独应用 1 μmol · L⁻¹ 辣椒素就会产生一种内向电流, 加入 25 μmol · L⁻¹ 的 PF 作用 5 min 后, 辣椒素诱发的电流峰值由 965 pA 降至 24 pA, 作用机制可能是通过逆转 TRPV1 的活化, 抑制痛相关肽 P 物质的释放和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎性小体的激活, 从而减轻机械痛敏和热痛敏。

吴茱萸碱 (evodiamine, EVO) 和吴茱萸次碱 (rutaecarpine, RUT) 是吴茱萸中具有生物活性的生物碱化合物, 具有抗炎、保护神经、抗肿瘤等作用^[23]。张文动^[24]研究发现, 较高剂量的 EVO (3 mg · kg⁻¹) 和 RUT (0.29、2.9 mg · kg⁻¹) 均显著提高了小鼠的机械疼痛阈值。有研究通过检测 EVO 对表达 TRPV1 的 HEK293 细胞辣椒素诱导电流的影响, 结果发现, 单独应用 0.1 μmol · L⁻¹ 辣椒素可以产生电流密度为 (-327.4 ± 61.3) pA/pF 的内向电流, 而应用 1 μmol · L⁻¹ 的 EVO 后电流密度为 (-132.5 ± 16.2) pA/pF ($P < 0.05$)^[25]。这说明 EVO 和 RUT 的镇痛作用是由于 TRPV1 在感觉神经元中的脱敏作用。

大黄素是大黄的主要有效成分之一, 具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒等作用。胡益等^[26]用双电极电压钳技术记录 0.1、1.0、10.0、50.0 μmol · L⁻¹ 大黄素对 0.5 μmol · L⁻¹ 辣椒素激活非洲爪蟾卵母细胞 TRPV1 通道电流的影响, 结果显示, 大黄素的 IC_{50} 为 38 μmol · L⁻¹, 其能够抑制 TRPV1 通道电流, 但属于一种 TRPV1 弱拮抗药。SUI 等^[27]研究证明, 大黄素能够下调培养背根神经节神经元中 TRPV1 mRNA 表达水平及其钙介导功能, 在 37 °C 时, 80 μmol · L⁻¹ 大

黄素可以下调 TRPV1 mRNA 表达水平超过 20%, 而当温度升高到 39 °C 时, 80 和 48 μmol · L⁻¹ 大黄素下调了 TRPV1 mRNA 表达水平的 30% 和 20%, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

3 中医外治法

火针、电针可以通过调节 TRPV1 通路及相关因子抑制 HZ 和 PHN 的发生、发展, 发挥抑制炎症反应, 调节免疫、缓解疼痛的作用。

火针点刺疱液引流, 能够以热引热, 引气发散, 具有清热解毒、消肿止痛之功^[28]。曾婧纯等^[29]研究发现, NP 大鼠中火针组和药物组的机械缩足反射阈值分别为 20 和 23 g, 均显著高于模型组的 5 g, 火针组及药物组穴区皮肤 TRPV1 蛋白表达水平均较模型组下调超过 23%, 证明火针能够提高 NP 大鼠的疼痛阈值, 抑制 TRPV1 的表达, 降低外周炎症因子水平, 发挥抗炎和调节免疫的作用。

电针治疗 HZ 可以缓解疼痛, 促进疱疹结痂, 调节炎症因子, 增强机体免疫力^[30]。LIU 等^[31]研究发现, 100 和 2 Hz 电针可以显著提高 IP 和 NP 模型大鼠的疼痛阈值, 还能够抑制这 2 种疼痛模型大鼠背根神经节中 TRPV1 的表达, 电针干预能够明显降低 TRPV1 和 P2X 受体 3 亚型 (P2X receptor3, P2X₃) 的表达比例, 抑制大鼠的痛觉过敏。CHEN 等^[32]研究发现, 在小鼠足底注射角叉菜胶成功地引起了炎症介导的机械性痛敏, 到第 4 天小鼠机械缩足反射阈值在 (1.28 ± 0.24) g, 低频率 2 Hz 电针刺激后, 机械缩足反射阈值在 (3.01 ± 0.92) g, 持续刺激 4 d 后, 阈值增加到 (3.38 ± 0.47) g; 在热板测痛实验中, 炎性疼痛模型小鼠的痛觉反应潜伏期为 (16.38 ± 1.14) s, 2 Hz 电针刺激后, 痛觉反应潜伏期为 (15.38 ± 0.7) s, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

4 讨论

HZ 及 PHN 发病机制尚未完全阐明, 治疗方法以镇痛、消炎、抗病毒、营养神经、调节免疫为主, 但疗效不太理想且易复发。研究认为 HZ 及 PHN 的疼痛与 IP 和 NP 相关。IP 包括病毒感染和创伤等, 确实对于带状疱疹病毒的干预有利于缓解疼痛, 但是 NP 无论是对于 HZ 还是 PHN 都是疼痛的主要原因, 而通过干预 TRPV1 的表达能够对损伤的神经产生镇痛作用。TRPV1 作为一种热敏感的离子通道, 参与温度的感知和调节, 虽然部分 TRPV1 拮抗药已经展开临床试验, 但是多因参与者体温异常而终止, 因此在药物研究时应该关注受试者体温是否异常, 确保其安全性。TRPV1 通路受多种因子影响, 参与 HZ、PHN 的发展是

一个复杂的过程,因此能够通过调节 TRPV1 通路及相关因子的表达,进而减轻疼痛,缩短病程,降低 PHN 发生率。

多年以来,中医药在治疗 HZ 及 PHN 已经取得较好的临床效果,却没有明确的作用机制和靶点。本文通过查阅、整理和分析近年来国内外相关文献发现,中医药在治疗 HZ 及 PHN 中具备一定的发展潜力,一些中药有效成分和中医治疗手段参与调控 TRPV1 通路及相关炎症因子治疗 HZ 及 PHN,发挥镇痛作用的分子机制与其明显抑制病理升高的 TRPV1 通道表达相关,可以通过抑制或切断炎症介质,从而在表达和功能上抑制上调的 TRPV1 通道来实现镇痛作用。中医药是一座丰富的可供挖掘的医学宝库,在治疗 HZ、PHN 具有作用广、疗效佳、靶点多、药物不良反应小等优势。随着实验/试验研究的不断进展,中医药已被证实参与调节多种细胞因子,干预 TRPV1 通路的多个方面,其在调控 TRPV1 通路的巨大潜力有待进一步发掘。

中医药参与调控 TRPV1 信号通路抑制 HZ 和 PHN 疼痛及神经源性炎症反应,在治疗皮肤神经源性炎症中前景广阔,但仍具有局限性。一是实验类型多为体外实验,缺乏体内实验支持。二是多数实验只涉及该信号通路,对上下游之间的联系尚不明确,对于信号通路参与整个炎症反应的具体联系认识不够深入。从中医药干预 TRPV1 及相关细胞因子的成果来看,这条通路值得科研工作者深入研究。为此,应加大临床疗效向明确机制研究的投入,来完善 TRPV1 通路及相关细胞因子的反应机制,促使研究成果转化,促进中医药事业蓬勃发展。

参考文献:

- [1] SCHMADER K. Herpes zoster [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(3):19—31.
- [2] LE P, ROTHBERG M. Herpes zoster infection [J/OL]. *BMJ*, 2019, 364: k5095. 2019 - 01 - 10 [2024 - 03 - 02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630827/>.
- [3] ZHANG Z, LIU X, SUO L, et al. The incidence of herpes zoster in China: A meta - analysis and evidence quality assessment [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(2):2228169.
- [4] LEE K P, KOSHELEV M V. Upcoming topical TRPV1 anti - pruritic compounds [J]. *Dermatol Online J*, 2020, 26(9):13030.
- [5] 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 [J]. *Br J Dermatol*, 2019, 180(5):1030—1038.
- [6] BENÍTEZ - ANGELES M, MORALES - LÁZARO S L, JUÁREZ - GONZÁLEZ E, et al. TRPV1: Structure, endogenous agonists, and mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10):3421.
- [7] GOUIN O, L'HERONDELLE K, LEBONVALLET N, et al. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: Pro - inflammatory response induced by their activation and their sensitization [J]. *Protein Cell*, 2017, 8(9):644—661.
- [8] BASSO L, ALTIER C. Transient receptor potential channels in neuropathic pain [J/OL]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 32:9—15. 2016 - 10 - 27 [2024 - 04 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27835802/>.
- [9] ROOSTERMAN D, GOERGE T, SCHNEIDER S W, et al. Neuronal control of skin function: The skin as a neuroimmunoendocrine organ [J]. *Physiol Rev*, 2006, 86(4):1309—1379.
- [10] IFTINCA M, DEFAYE M, ALTIER C. TRPV1 - targeted drugs in development for human pain conditions [J]. *Drugs*, 2021, 81(1):7—27.
- [11] ZHANG M Q, JIA X, CHENG C Q, et al. Capsaicin functions as a selective degrader of STAT3 to enhance host resistance to viral infection [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(11):2253—2264.
- [12] LEE Y M, KIM Y K, CHUNG J H. Increased expression of TRPV1 channel in intrinsically aged and photoaged human skin *in vivo* [J]. *Exp Dermatol*, 2009, 18(5):431—436.
- [13] HAN S B, KIM H, CHO S H, et al. Transient receptor potential vanilloid - 1 in epidermal keratinocytes may contribute to acute pain in herpes zoster [J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96(3):319—322.
- [14] LU C C, LIN C Y, LU Y Y, et al. CDDO regulates central and peripheral sensitization to attenuate post - herpetic neuralgia by targeting TRPV1/PKC - δ /p - Akt signals [J/OL]. *J Cell Mol Med*, 28(6):e18131. 2024 - 03 - 28 [2024 - 04 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38426931/>.
- [15] NUCCI - MARTINS C, NASCIMENTO L F, VENZKE D, et al. Antinociceptive effect of hydroalcoholic extract and isoflavone isolated from *Polygala molluginifolia* in mice: Evidence for the involvement of opioid receptors and TRPV1 and TRPA1 channels [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(5):429—440.
- [16] 覃小燕, 胡珍, 张花美, 等. 蛇床子素药理作用及相关机制研究进展 [J]. *天津中医药*, 2018, 35(11):877—880.
- [17] YANG N N, SHI H, YU G, et al. Osthole inhibits histamine - dependent itch *via* modulating TRPV1 activity [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6:25657. 2016 - 05 - 10 [2024 - 03 - 09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27160770/>.
- [18] YANG S, YU Z, SUN W, et al. The antiviral alkaloid berberine ameliorates neuropathic pain in rats with peripheral nerve injury [J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(3):557—564.
- [19] TAKAHASHI K, YOSHIDA T, WAKAMORI M. Mode - selective inhibitory effects of eugenol on the mouse TRPV1 channel [J/OL]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 556:156—162. 2021 - 04 - 08 [2024 - 03 - 09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33839411/>.
- [20] 张燕丽, 田园, 付起凤, 等. 白芍的化学成分和药理作用研究进展 [J]. *中医药学报*, 2021, 49(2):104—109.
- [21] 吴丹. 芍药苷对炎性痛和神经病理性疼痛大鼠的镇痛作用及机制研究 [D]. 广西 百色: 右江民族医学院, 2023.

- [22] RUAN Y, LING J, YE F, *et al.* Paeoniflorin alleviates CFA - induced inflammatory pain by inhibiting TRPV1 and succinate/SUCNR1 - HIF - 1 α /NLRP3 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101 (Pt B): 108364.
- [23] 任海霞, 袁方婷, 刘静文, 等. 吴茱萸碱下调 TRPV1 并介导 TRPV1 脱敏降低慢性应激诱发的内脏高敏感[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2023, 32(7): 721—726.
- [24] 张文动. 吴茱萸碱和吴茱萸次碱对慢性痛模型小鼠的镇痛作用研究[D]. 浙江 杭州: 浙江大学, 2021.
- [25] IWAOKA E, WANG S, MATSUYOSHI N, *et al.* Evodiamine suppresses capsaicin - induced thermal hyperalgesia through activation and subsequent desensitization of the transient receptor potential V1 channels [J]. *J Nat Med*, 2016, 70(1): 1—7.
- [26] 胡益, 张迪, Wolfgang Schwarz. 大黄素对辣椒素诱导的 TRPV1 通道电流的抑制作用[J]. *复旦学报(自然科学版)*, 2017, 56(3): 366—373.
- [27] SUI F, HUO H R, ZHANG C B, *et al.* Emodin down - regulates expression of TRPV1 mRNA and its function in DRG neurons *in vitro* [J]. *Am J Chin Med*, 2010, 38(4): 789—800.
- [28] 谢兰清, 王建锋, 张虹亚, 等. 火针联合刺络放血治疗带状疱疹的疗效及对外周血 Th17 Treg 细胞比例及其相关细胞因子的影响[J]. *河北医学*, 2024, 30(2): 223—230.
- [29] 曾婧纯, 陈悦轩, 李晶晶, 等. 火针对化疗所致神经病理性疼痛大鼠外周敏化的镇痛作用机制[J]. *针刺研究*, 2023, 48(11): 1095—1102.
- [30] 赵然, 张继洪, 李志新, 等. 电针联合放血疗法治疗急性期带状疱疹(肝经郁热证)的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2023, 32(11): 2026—2028.
- [31] LIU Y, DU J, FANG J, *et al.* Electroacupuncture inhibits the interaction between peripheral TRPV1 and P2X3 in rats with different pathological pain [J]. *Physiol Res*, 2021, 70(4): 635—647.
- [32] CHEN W H, TZEN J T, HSIEH C L, *et al.* Attenuation of TRPV1 and TRPV4 expression and function in mouse inflammatory pain models using electroacupuncture [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 636848. 2012 - 11 - 13 [2024 - 04 - 25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23258994/>.

(收稿日期 2024 - 07 - 29)

· 科学文摘 ·

纳武单抗联合伊匹单抗治疗微卫星不稳定性高转移性结直肠癌患者的临床研究

引自: ANDRE T, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in microsatellite - instability - high metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(21): 2014—2026.

巴黎公立医院集团圣安东尼医院的 ANDRE 团队开展了一项 3 期开放标签临床试验, 其将根据当地检测结果把患有不可切除或转移性结直肠癌且微卫星不稳定性高 (microsatellite - instability - high, MSI - H) 或错配修复缺陷 (mismatch - repair - deficient, dMMR) 状态的患者, 按 2: 2: 1 的比例接受纳武单抗联合伊匹单抗 (试验组)、单独纳武单抗 (对照 A 组) 或化疗联合或不联合靶向治疗 (对照 B 组)。在集中确诊的 MSI - H 或 dMMR 状态患者中评估的双重主要终点是: ① 与化疗作为一线治疗相比, 纳武单抗联合伊匹单抗的无进展生存期; ② 无论既往是否接受过转移性疾病的全身治疗, 与单独纳武单抗相比, 纳武单抗联合伊匹单抗患者的无进展生存期。在这个预先指定的中期分析中, 评估了第 1 个主要终点。

该研究结果显示: 在中位随访 31. 5 (范围 6. 1 ~ 48. 4) 个月时, 试验组的无进展生存期显著优于对照 B 组 ($P < 0. 001$); 试验组和对照 B 组的 24 个月无进展生存率分别为 72% (95% 置信区间为 64 ~ 79) 和 14% (95% 置信区间为 6 ~ 25)。在 24 个月时, 试验组的限制性平均生存时间比对照组 B 组长 10. 6 个月 (95% 置信区间为 8. 4 ~ 12. 9), 这一发现与无进展生存期的初步分析一致。试验组和对照 B 组中分别有 23% 和 48% 的患者发生 3 级或 4 级治疗相关不良事件。

该研究提示: 在既往未接受过全身治疗的 MSI - H 或 dMMR 转移性结直肠癌患者中, 纳武单抗联合伊匹单抗的无进展生存期长于化疗。

(戴荣源 摘录)