

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2015.04.22

辣椒素及 TRPV1 与功能性消化不良

胡 容, 彭 燕

(泸州医学院附属医院 消化内科, 四川 泸州 646000)

关键词:辣椒素;TRPV1;功能性消化不良;胃动力;内脏高敏感;酸分泌

中图分类号:R256.3

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2015)04-0295-04

功能性消化不良(functional dyspepsia,FD)是起源于胃和十二指肠的一个或一组症状,包括上腹疼痛、上腹部灼烧感、餐后饱胀、早饱以及腹胀、恶心、呕吐、打嗝,缺乏可以解释症状的器官、系统或新陈代谢改变的慢性消化不良症状^[1],其机制复杂,多种病理生理学因素被认为和 FD 有关,例如胃动力失调、内脏高敏感、酸分泌增加等。而我们熟知的香辛料——辣椒,其含有的辣椒素(capsaicin,CAP)通过作用于胃肠道感觉神经纤维上的辣椒素受体 1(transient receptor potential vanilloid 1,TRPV1),具有促进胃动力、调节内脏高敏感及抑制胃酸分泌的作用,从而有望改善 FD 的症状。

1 辣椒素

辣椒素(CAP),化学名为反式-8-甲基-N-香草基-6-壬烯酰胺,是一种香草酰胺衍生物,是世界上广泛食用的香辛料——辣椒的主要活性成分。CAP 具有多种药理作用:大量研究显示 CAP 在镇痛方面有着突出的作用,同时能在一定程度上防治呼吸系统及心血管系统疾病,甚至有一定的抗肿瘤作用^[2]。近年来,大量研究显示 CAP 通过作用于消化道的 TRPV1,对消化功能产生一定影响。

2 TRPV1

TRPV1 属于非选择性离子通道超级家族(TRPV1-TRPV6)成员之一,对 Ca^{2+} 具有高度通透性,它是由 6 个横跨膜多肽(TM1-6)组成的四聚体阳离子通道,TM5 和 TM6 之间有一个外孔环具有选择性渗透阳离子的作用^[3]。TRPV1 能被多种物质激活,包括 CAP、脂类、质子、细胞外酸,42℃ 以上的热刺激等^[4]。不同的刺激(化学或热)表现出交叉反应,抗 CAP 激动剂、抗辣椒碱能抑制 TRPV1 通道活性^[5-6]。天然的溶血磷脂酸(PLA)类似物中,多不饱和 PLA 不能激活 TRPV1^[7]。此外,内源性物质,包括 ATP、氨和胺(如精胺,亚精胺,腐胺),均可以

激活 TRPV1^[8],其中 ATP 被确定为 TRPV1 增敏的分子,直接结合 TRPV 锚蛋白重复序 1~3 之间的区域^[9]。以及在组织损伤和炎症微环境中产生的大量质子,通过直接刺激 TRPV1 导致疼痛的感觉,同时质子($\text{pH}<5.9$)还能进一步提高 TRPV1 对辣椒素和热刺激的灵敏度^[10]。

3 TRPV1 在胃肠道中的分布

TRPV1 广泛分布于人脑、脊髓背根神经节、三叉神经节及迷走神经节的中小神经元中。免疫组织化学技术显示,胃肠道分布着大量对 CAP 敏感的感觉神经元,TRPV1 就分布在这些神经元的细胞膜和神经末梢上^[11]。

3.1 胃

Ward 等^[12]研究发现,小鼠、大鼠及豚鼠的胃窦黏膜下层、肌层的血管周围及胃底、胃窦肌间神经节广泛的表达 TRPV1,且胃底、胃窦肌间神经节中 TRPV1 的表达与肠道神经元有联系。Geppetti 等^[13]在大鼠胃黏膜上皮细胞和壁细胞发现有 TRPV1 的表达。在人的胃黏膜层、黏膜下层及止于壁细胞的神经纤维也观察到 TRPV1 的分布,在壁细胞胞质中也发现了 TRPV1,其形态类似于线粒体样颗粒^[14]。以及胃窦 G 细胞及黏膜固有层的轴样结构中均发现有 TRPV1 的表达^[15]。

3.2 肠道

免疫反应显示,小鼠大肠的黏膜层、黏膜下层(及其动静脉、淋巴管周围)、肌层、肌间神经丛的 TRPV1 反应为阳性^[16]。Ward 等^[12]研究显示 TRPV1 分布于小鼠、大鼠、豚鼠的空肠、回肠、结肠肌间神经元、黏膜下层及血管周围,且小肠黏膜组织中 TRPV1 的表达较胃和结肠低。在小鼠空肠中 TRPV1 主要分布在传入神经末梢^[17]。Geppetti 等^[13]对回肠、结肠炎患者的研究发现,肠黏膜、黏膜下层、肌层的神经纤维 TRPV1 的表达较正常对照组显著升高,且与患者症状呈正相关。

4 CAP 及 TRPV1 与 FD

4.1 FD 的发病机制

FD 的发病机理是多因素的,目前胃动力失调、

内脏高敏感、胃酸分泌增加及心理精神因素受到广泛关注。胃十二指肠动力失调被认为是 FD 的一种病理生理机制。许多报告显示胃排空延迟出现在 FD 患者中,西方国家中约有 40% 的 FD 患者被认为摄入固体食物后出现胃排空延迟^[18]。另一方面,最近还广泛关注于胃容受性受损(也被称为自适应松弛)。容受性反射是餐后胃体上部的一种重要反射。进食之后,胃底部自然的扩大,便于储存食物。胃容受性的损害,与消化不良症状有很好的相关性,尤其是早饱。在 Miwa 等^[19]的研究中,采用闪烁扫描法观察食物在胃内的分布情况,摄入固体食物后,健康对照组食物分布在胃底部,而 FD 患者食物迅速转移到胃窦部。我们所熟知的内脏高敏感扮演了 FD 病理生理学一个关键的角色,西方的一些研究显示 34% 的 FD 患者对胃膨胀呈高敏感性^[20]。韩国的一项研究发现 37.5% 的韩国 FD 患者有胃膨胀高敏感性^[21]。而在 Li 等^[22]的报道中内脏高敏感 FD 患者高达 74%。由于质子泵抑制剂(PPI)在临床治疗 FD 过程中出现的有效性,因此认为胃酸分泌过多也可能参与了 FD 的发病机制。在 Oshima 等^[23]的研究中通过酸灌注胃或十二指肠引起的腹部不适症状,FD 患者比对照组更为严重,因此,酸高度敏感可能直接决定着 FD 患者的症状表现。近年来,精神心理因素在 FD 发病机制中的作用被逐渐重视,Jones 等^[24]指出早年遭受虐待的儿童,长大后的持续情绪障碍与胃肠道痛苦症状有直接关系;Faramarzi 等^[25]在试验中也发现 FD 患者较健康受试者有更多的精神症状,且 FD 患者比消化性溃疡引起的消化不良患者有更糟糕的精神问题。

4.2 促进胃动力

大量研究显示小剂量 CAP 能促进胃动力。Mozsik^[26]通过对 247 例不同的胃肠道疾病患者及 198 例健康人的观察发现,CAP 促进了胃排空。Debreceni 等^[27]采用¹³C 标记的辛酸呼气试验显示,CAP 能明显促进胃排空,试验中健康人口服 0.4 mg CAP 一次后,胃排空时间由(112±15)min 降低至了(99±14)min。

CAP 及 TRPV1 对胃动力的具体作用机制目前尚不完全清楚,涉及胃肠病理生理学机制。Pall 等^[28]指出 CAP 激活胃肠道内 TRPV1 后,细胞外的 Ca^{2+} 内流入细胞内,引起神经元细胞放电,激活胞内一氧化氮(NO)和环磷酸鸟苷(cGMP)合成,释放 P 物质(SP)、神经激肽 A(NKA)、降钙素基因相关肽(CGRP)、血管活性肠多肽(VIP)以及腺苷,从而调节胃肠动力。Bartho 等^[29]研究发现 TRPV1 能够通过 NO 放松肠道环形肌,另外,血管活性肽也在

一定程度上参与了上述反应。

4.3 调节内脏高敏感

FD 患者摄入 CAP 后出现了双重表现,短期摄入能增加甚至引起腹部疼痛,但随着服用 CAP 的时间延长腹部疼痛逐渐减轻或消失。Hammer 等^[30]采用口服 CAP 评估内脏对化学刺激的敏感性,0.75 mg 剂量的 CAP 胶囊引起腹部不适,FD 患者症状明显严重于健康对照者。Cao 等^[31]发现,和健康对照组相比,FD 患者使用较低剂量的 CAP 即达到同等程度胃部疼痛,而如果使用同等剂量,FD 患者表现出比对照组更剧烈的疼痛。

短期摄入 CAP 引发或加重腹部症状的机制可能与 CAP 敏感传入神经纤维释放降钙素基因相关肽(CGRP)、速激肽、P 物质(SP)和神经激肽 A,以及 TRPV1 的磷酸化与去磷酸化有关^[32]。CAP 通过与含有 SP 的一级感觉神经终端膜上的某个部位结合,促进 SP 的释放,参与痛觉调控。

大量研究表明长期摄入 CAP 腹痛症状能明显改善,具体时间从 1~4 周不等。Bortolotti 等^[33]研究显示,FD 患者在摄入 0.35 mg 的 CAP 胶囊 3 周以后腹痛症状有所改善。Hammer^[34]发现每天摄入 0.5 mg CAP,超过 1 周内脏对机械刺激感觉的敏感性显著降低。Fuhrer 等^[35]也指出每天 3 次摄入 CAP 0.25 mg,4 周以后降低了内脏对化学和机械刺激的敏感性,其中对化学刺激的敏感性降低更明显。

长期摄入 CAP 腹部症状缓解的机制可能与肥大细胞脱颗粒、速激肽、以及 CGRP 等有关联。反复应用 CAP 导致肥大细胞脱颗粒延迟,促进腺苷释放,激活中枢和外周神经的 A(1)和 A(2)腺苷受体,引起痛觉丧失^[36]。速激肽拮抗神经激肽受体可以减少腹胀引起的疼痛,被认为参与了内脏伤害性感受^[37]。CGRP 作为一种初级传入痛觉递质,富含于 CAP 敏感传入神经纤维中,Zhang 等^[38]研究显示 CGRP 能使大鼠疼痛阈值降低,说明 CGRP 在内脏高敏感中有一定作用。

4.4 抑制胃酸分泌

大量研究表明,CAP 对胃酸分泌有抑制效应。Okumi 等^[39]通过十二指肠给 CAP(30 mg/kg),发现其对基础胃酸分泌有显著的抑制效应。Mozsik 等^[40]将 84 例健康志愿者进行 CAP 溶液灌胃,发现剂量在 100 μg 、200 μg 、400 μg 、800 μg 时对基础胃酸分泌量的抑制呈剂量相关型,并发现 CAP 对胃酸分泌抑制的半数有效量为 400 μg ,并认为 CAP 在 nmol/kg~mmol/kg 剂量范围内可以抑制基础胃酸分泌。

胃酸分泌的调节机制和多种神经递质有关,例如 CGRP、NKA、SP、VIP 等等。CGRP 的释放可抑制胃酸基础分泌和由组胺引起的胃酸分泌^[41]; NKA 及 SP 能在细胞水平减弱组胺对壁细胞刺激所产生酸分泌,同时 SP 对大鼠壁细胞有直接的作用^[42];VIP 能抑制胃酸和胃泌素分泌,又能使生长抑素分泌增加^[43]。这些神经递质之间相互作用,共同调控胃酸分泌。除了神经递质参与外,神经调节可能也参与了胃酸分泌。Imatake 等^[44]通过研究提出 CAP 能够抑制胃酸的产生,其潜在的机制可能和迷走神经活性降低有关。

5 结语

CAP 及 TRPV1 对 FD 的众多发病机制:胃动力、内脏高敏感及胃酸分泌均能产生重要影响,从而有望改善 FD 临床症状。针对这些作用,开发 CAP 及其衍生物,或其他可能的 TRPV1 激动剂,刺激胃肠道的 TRPV1 受体,有望成为新的治疗 FD 的药物。而 CAP 是否有改善情绪方面的作用,目前甚少研究,如有改善,将能调节 FD 患者抑郁、焦虑等情绪。而辣椒作为普遍食用的香辛料之一,取材方便,成本低廉。因此,CAP 或其类似物有望成为治疗 FD 的新手段。

参考文献

- [1] MIWA H, GHOSHAL U C, GONLACHANVIT S, et al. Asian consensus report on functional dyspepsia [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2012, 18:150—168.
- [2] YANG Z H, WANG X H, WANG H P, et al. Capsaicin mediates cell death in bladder cancer T24 cells through reactive oxygen species production and mitochondrial depolarization[J]. *Urology*, 2010, 75:735—741.
- [3] CLAPHAM D E. TRP channels as cellular sensors[J]. *Nature*, 2003, 426:517—524.
- [4] HOLZER P. TRP channels in the digestive system[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12:24—34.
- [5] CAO E, CORDERO-MORALES J F, LIU B, et al. TRPV1 channels are intrinsically heat sensitive and negatively regulated by phosphoinositide lipids [J]. *Neuron*, 2013, 77:667—679.
- [6] VAN DER STELT M, DI MARZO V. Endovanilloids. Putative endogenous ligands of transient receptor potential vanilloid 1 channels[J]. *Eur J Biochem*, 2004, 271:1827—1834.
- [7] MORALES-LAZARO S L, SERRANO-FLORES B, LLORENTE I, et al. Structural determinants of the transient receptor potential 1 (TRPV1) channel activation by phospholipid analogs[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289:24079—24090.
- [8] MORALES-LAZARO S L, SIMON S A, ROSENBAUM T. The role of endogenous molecules in modulating pain through transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) [J]. *J Physiol*, 2013, 591:3109—3121.
- [9] LISHKO P V, PROCKO E, J PHELPS C B, et al. The ankyrin repeats of TRPV1 bind multiple ligands and modulate channel sensitivity [J]. *Neuron*, 2007, 54:905—918.
- [10] JULIUS D. TRP channels and pain[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2013, 29:355—384.
- [11] ZHONG F, CHRISTIANSON J A, DAVIS B M, et al. Dichotomizing axons in spinal and vagal afferents of the mouse stomach [J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53:194—203.
- [12] WARD S M, BAYGUINOV J, WON K J, et al. Distribution of vanilloid receptor (VR1) in the gastrointestinal tract [J]. *J Comp Neurol*, 2003, 465:121—135.
- [13] GEPPETTI P, TREVISANI M. Activation and sensitization of the vanilloid receptor: role in gastrointestinal and function [J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 141:1313—1320.
- [14] FAUSSONE-PELLEGRINI M S, TADDEI A, BIZZOCCO E, et al. Distribution of vanilloid (capsaicin) receptor type 1 in the human stomach [J]. *Histochem Cell Biol*, 2005, 124:61—68.
- [15] ERICSON A, NUR E M, 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, 54:491—498.
- [16] MATSUMOTO K, KUROSAWA E, TERUI H, et al. Localization of TRPV1 and contractile effect of capsaicin in mouse large intestine: high abundance and sensitivity in rectum and distal colon [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 297:348—360.
- [17] RAHMATI R. The transient receptor potential vanilloid receptor 1, TRPV1 (VR1) inhibits peristalsis in the mouse jejunum mucosa [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40:775—782.
- [18] QUARTERO A O, DE WIT N J, LODDER A C, et al. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 1998, 43:2028—2033.
- [19] MIWA H, WATARI J, FUKUI H, et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26:53—60.
- [20] TACK J, CAENEPEEL P, FISCHLER B, et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia [J]. *Gastroenterology*, 2001, 121:526—535.
- [21] RHEE P L, KIM Y H, SON H J, et al. The etiologic

- role of gastric hypersensitivity in functional dyspepsia in Korea[J]. *J Clin Gastroenterol*, 1999, 29:332—335.
- [22] LI X, CAO Y, WONG R K, et al. Visceral and somatic sensory function in functional dyspepsia[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25:246—253.
- [23] OSHIMA T, OKUGAWA T, TOMITA T, et al. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35:175—182.
- [24] JONES M P, OUDENHOVE L V, KOLOSKI N, et al. Early life factors initiate a 'vicious circle' of affective and gastrointestinal symptoms: A longitudinal study [J]. *United European Gastroenterol J*, 2013, 1:394—402.
- [25] FARAMARZI M, KHEIRKHAH F, SHOKRISHIRVANI J, et al. Psychological factors in patients with peptic ulcer and functional dyspepsia[J]. *Caspian J Intern Med*, 2014, 5:71—76.
- [26] MOZSIK G. Capsaicin as new orally applicable gastro-protective and therapeutic drug alone or in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in healthy human[J]. *Prog Drug Res*, 2014, 68:209—258.
- [27] DEBRECENI A, ABDEL-SALAM O M, FIGLER M, et al. Capsaicin increases gastric emptying rate in healthy human subjects measured by ¹³C-labeled octanoic acid breath test[J]. *J Physiol Paris*, 1999, 93:455—460.
- [28] PALL M L, ANDERSON J H. The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity[J]. *Arch Environ Health*, 2004, 59:363—375.
- [29] BARTHO L, BENKO R, HOLZER-PETSCHE U, et al. Role of extrinsic afferent neurons in gastrointestinal motility[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2008, 12:21—31.
- [30] HAMMER J, FUHRER M, PIPAL L, et al. Hypersensitivity for capsaicin in patients with functional dyspepsia[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20:125—133.
- [31] CAO Y, WILDER-SMITH C H, LI X H, et al. Characterization of a reproducible gastric pain model using oral capsaicin titration in healthy volunteers[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23:261—270.
- [32] PATACCHINI R, MAGGI C A. Peripheral tachykinin receptors as targets for new drugs[J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 429:13—21.
- [33] BORTOLOTTI M, COCCIA G, GROSSI G, et al. The treatment of functional dyspepsia with red pepper[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16:1075—1082.
- [34] HAMMER J. Effect of repeated capsaicin ingestion on intestinal chemosensation and mechanosensation [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24:679—686.
- [35] FUHRER M, HAMMER J. Effect of repeated, long term capsaicin ingestion on intestinal chemo- and mechanosensation in healthy volunteers[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21:521—527.
- [36] PUNTAMBEKAR P, VAN BUREN J, RAISINGHANI M, et al. Direct interaction of adenosine with the TRPV1 channel protein[J]. *J Neurosci*, 2004, 24:3663—3671.
- [37] MOZSIK G, SZOLCSANYI J, RACZ I. Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11:5180—5184.
- [38] ZHANG F F, MO J Z, LV Y L, et al. Role of calcitonin generalised peptide in gastric hypersensitivity in rats [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2006, 14:2484—2487.
- [39] OKUMI H, TASHIMA K, NAMIKI T, et al. Dietary agonists of TRPV1 inhibit gastric acid secretion in mice[J]. *Planta Med*, 2012, 78:1801—1806.
- [40] MOZSIK G, DOMOTOR A, ABDEL-SALAM O M. Molecular pharmacological approach to drug actions on the afferent and efferent fibres of the vagal nerve involved in gastric mucosal protection in rats[J]. *Inflammo pharmacology*, 2006, 14:243—249.
- [41] SALOMONE S, CARUSO A, MARTINEZ G, et al. Secretory and vascular effects of adrenomedullin in gastric ulcer: role of CGRP- and adrenomedullin-receptors[J]. *Peptides*, 2003, 24:1175—1180.
- [42] SCHEPP W, SCHMIDTLER J, TATGE C, et al. Effect of substance P and neurokinin A on rat parietal cell function [J]. *Am J Physiol*, 1990, 259:G646—G645.
- [43] GYIRES K. Neuropeptides and gastric mucosal homeostasis[J]. *Curr Top Med Chem*, 2004, 4:63—73.
- [44] IMATAKE K, MATSUI T, MORIYAMA M. The effect and mechanism of action of capsaicin on gastric acid output[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44:396—404.