

· 综述 ·

TRPV1在中枢神经系统中的双重作用及其参与精神分裂症的可能机制

徐诗林 王惠玲

430060 武汉大学人民医院精神卫生中心

通信作者: 王惠玲, Email: hlwang@whu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.06.009

【摘要】 瞬时受体电位香草酸亚型1(TRPV1)在中枢神经系统广泛分布,并在氧化应激、神经炎症、神经凋亡、突触损伤方面均发挥了双重作用。精神分裂症是一组以阳性症状、阴性症状、精神运动性障碍及现实检验能力严重受损为特征表现的精神障碍,其发病机制尚未完全阐明。目前研究发现,TRPV1可能在精神分裂症中发挥潜在作用。本文对TRPV1在中枢神经系统中的双重作用进行归纳总结,以期解释TRPV1参与精神分裂症的可能机制。

【关键词】 中枢神经系统; 精神分裂症; TRPV1; 神经损伤; 辣椒素; 综述

基金项目: 武汉大学人民医院交叉创新人才项目(JCRCFZ-2022-003)

Dual role of TRPV1 in central nervous system and its possible mechanism of involvement in schizophrenia

Xu Shilin, Wang Huiling

Mental Health Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Wang Huiling, Email: hlwang@whu.edu.cn

【Abstract】 Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) is widely distributed in the central nervous system and plays a dual role in oxidative stress, neuroinflammation, neuronal apoptosis, and synaptic damage. Schizophrenia is a group of mental disorders characterized by positive symptoms, negative symptoms, psychomotor disorders, and severe impairment of reality testing ability, and its pathogenesis has not been fully elucidated. Research has found that TRPV1 may play a potential role in schizophrenia. This article summarizes the dual role of TRPV1 in the central nervous system, so as to explain the possible mechanism of TRPV1's involvement in schizophrenia.

【Key words】 Central nervous system; Schizophrenia; TRPV1; Nerve injury; Capsaicin; Review

Fund program: Interdisciplinary Innovation Talent Project of Renmin Hospital of Wuhan University (JRCFZ-2022-003)

瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道家族共同的功能是将外部环境的变化转化为细胞膜兴奋性的改变,从而引起细胞内钙离子浓度变化。瞬时受体电位香草酸亚型1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)在CNS内广泛分布,在氧化应激、神经炎症、神经凋亡、突触损伤方面均发挥了双重作用,参与多种神经精神疾病发生发展,如癫痫、缺血性脑卒中、PD、AD、焦虑、抑郁、双相情感障碍等。

精神分裂症是一组以阳性症状、阴性症状、精神运动性障碍及现实检验能力严重受损为特征表

现的精神障碍,病理生理机制尚未完全阐明^[1]。TRPV1在中枢多巴胺能和大麻素系统中发挥作用,可能参与精神分裂症的发生发展。

精神分裂症的发生发展与氧化应激、神经炎症、神经凋亡、突触损伤等机制相关,本文从这些方面对TRPV1在CNS中的双重作用进行归纳总结,以期解释TRPV1参与精神分裂症的可能机制提供思路。

一、TRPV1概述

TRP通道蛋白在哺乳动物中是保守的,其均为六次跨膜蛋白且对阳离子有选择性,在CNS中广泛表达^[2],其中瞬时受体电位阳离子通道6(transient

receptor potential channel 6, TRPC6)、TRPV1、TRPV4与精神疾病关系密切。TRPV1在哺乳动物体内广泛分布。在CNS中,TRPV1主要分布于黑质^[3]、海马^[4]、小脑^[5]、前额叶皮质^[6]、下丘脑^[7]等部位,可被高温(温度>43℃)、细胞膜去极化、细胞外pH值(pH<6.0)及多种内外源性配体(香草醛、脂质促炎性介质、植物和动物毒素等)激活。TRPV1可将外部化学和(或)物理信号转化为细胞膜电位的变化,进而转化为机体最重要的第二信使钙离子的浓度变化,发挥重要的生理功能。目前研究发现,TRPV1在各种神经和精神疾病中广泛发挥作用^[2, 8-13]。TRPV1可增加应激敏感性,提高焦虑抑郁水平^[2],导致双相情感障碍的发生^[8];其通过增加局部神经通路的兴奋性诱发和加剧癫痫^[9]。此外,激活TRPV1还可以改善缺血性脑卒中神经元功能^[12]、治疗PD运动障碍^[10-11]和AD认知功能障碍^[13]。

二、TRPV1在CNS中的双重作用

1. TRPV1与氧化应激: 机体内存在相互制约的氧化和抗氧化两大系统,若氧化系统增强或抗氧化系统减弱,则两者失去平衡导致氧化应激,损伤细胞活性和功能。氧化系统主要包括活性氧族和活性氮族。研究表明,TRPV1激活可减少CNS的氧化应激^[14]。在PD模型中,TRPV1激活刺激黑质星形胶质细胞产生的睫状神经营养因子减少了小胶质细胞的氧化应激,从而改善1-甲基-4-苯基吡啶大鼠的神经退行性变和运动功能障碍^[14]。香草醛通过激动TRPV1减少了3-硝基丙酸诱导的亨廷顿模型大鼠纹状体氧化应激,使得谷胱甘肽、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶表达上升,并改善3-硝基丙酸诱导的运动功能、学习记忆、生化功能损伤^[15]。然而,也有抑制TRPV1减少氧化应激的报道。20-羟基二十碳四烯酸是花生四烯酸的细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)途径代谢产物,可直接导致缺血性神经元损伤。TRPV1和CYP4A在神经元中共定位表达,抑制TRPV1可在小鼠和原代培养的细胞中减少20-羟基二十碳四烯酸诱导的活性氧产生和神经元损伤^[16]。目前,TRPV1介导的氧化应激作用尚无统一结论,其机制尚不明确,相关文献多只给出现象性描述。

2. TRPV1与神经炎症: TRPV1在神经炎症中发挥重要作用,炎症可以诱导神经元和神经胶质细胞中TRPV1的上调。TRPV1在神经炎症中的作用是双重的,其在CNS中既介导促炎作用又介导抗炎作用,这可能与其所处的环境相关。在PD动物模型

中,实验动物腹腔内注射辣椒素(1 mg/kg)可促使其黑质中的小胶质细胞从M1型(促炎状态)转变为M2型(抗炎状态),增加黑质多巴胺能神经元的数量和神经元中酪氨酸羟化酶的表达,以及纹状体中多巴胺的含量,从而改善动物的神经变性和运动损伤;在服用选择性TRPV1拮抗剂辣椒平后,上述作用效应会减弱^[17],表明该神经保护作用依赖于TRPV1通道。血管内皮是血管壁与血流之间的屏障层,选择性地允许组织液中的一部分物质进入血液。内皮细胞受损时可分泌多种炎症介质,刺激黏附分子表达,加强血管内皮细胞与单核细胞之间的黏附作用,从而促进炎症反应的发生和发展。激活TRPV1可以通过Ca/PI3K/Akt/eNOS/NO途径抑制中枢血管内皮细胞产生促炎因子、趋化因子和黏附分子,抑制单核细胞黏附及炎症的发生和血管通透性的改变^[18]。研究表明,TRPV1可以激活钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)^[19],而CaMK II/腺嘌呤核糖核苷酸(adenosine monophosphate, AMP)活化蛋白激酶通路可以介导小胶质细胞由M1型向M2型转化,减少神经炎症^[20-21]。

此外,也有研究表明,TRPV1在CNS中起到促炎作用。TRPV1的激活会导致一种重要的神经肽P物质的释放,其可以介导神经源性炎症的发生^[22]。TRPV1还可能通过调节神经胶质细胞的活性介导神经炎症。Zhang等^[23]研究发现,小胶质细胞活性受TRPV1调节。一旦受到刺激,多种促炎因子与第二信使耦联从而激活小胶质细胞中的TRPV1;激活的小胶质细胞形态改变,清除细胞碎片并促进组织修复。如果缺乏有效的限制,炎症的级联放大效应可能会自我维持,导致机体在受到刺激后发生持续的神经炎症。研究表明,血-脑脊液屏障功能障碍导致浸润性免疫细胞如B细胞、T细胞和中性粒细胞渗透性增强,而TRPV1可以通过调节正常条件下免疫细胞向脑实质迁移从而促进CNS炎症反应^[24]。

在众多TRPV1与CNS炎症关系的动物研究中,TRPV1介导抗炎作用还是促炎作用与所用动物模型以及干预药物的种类和剂量有很大关系。在CNS中,胶质细胞与炎症密切相关,TRPV1可以通过调节各种炎症通路稳定小胶质细胞,进而发挥抗炎作用;TRPV1也可以与炎症介质相互作用,通过级联放大效应发挥促炎作用。

3. TRPV1与神经元凋亡: 细胞凋亡又被称为细胞程序性死亡,分为线粒体途径、内质网途径和死

亡受体途径。通过各种凋亡相关分子的相互作用,最终蛋白水解酶激活,胱天蛋白酶(caspase)通路级联反应发生,神经元死亡并被清除。部分研究报道,激活 TRPV1 可以减少神经元凋亡。研究发现,在大鼠大脑中动脉闭塞/再灌注模型中,在梗死灶周围注射辣椒素可以减小梗死灶体积并改善神经功能;同时在细胞研究中发现,辣椒素可以介导 TRPV1 依赖的 N-甲基-D-天冬氨酸受体下调,从而减少钙流入,并减少脑卒中期间神经元死亡^[12]。PI3K/AKT/mTOR 信号通路参与细胞凋亡过程,当该通路被激活时,AKT 磷酸化水平升高, p-AKT 进一步磷酸化下游的 mTOR,而 p-mTOR 可以调控下游的 B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2) 和 caspase-3 水平,进而减少神经元凋亡。大麻二酚是大麻的非生理依赖成分,不具有成瘾性,可以直接激活 TRPV1 受体。大麻二酚可以通过激活 TRPV1 通道上调 PI3K/AKT/mTOR 通路进而减少神经元凋亡^[25]。

此外,也有研究发现,TRPV1 激活可通过 L 型 Ca^{2+} 通道开放、 Ca^{2+} 内流、胞外信号调节激酶磷酸化和活性氧生成诱发大鼠皮层神经元凋亡^[26]。在三转基因 AD 小鼠模型中,TRPV1 基因敲除通过升高 BDNF 水平促进海马中酪氨酸受体激酶 B、胞外信号调节激酶、AKT 和环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的磷酸化,进而激活 CREB。CREB 激活增加抗凋亡因子 Bcl-2 表达,从而下调 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax) 表达,减少 Cleaved caspase-3 和 Cleaved 多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶表达,最终通过抑制海马细胞凋亡发挥神经保护作用^[27]。辣椒素(0.2 mg/kg, 皮下注射)可以通过激活和上调 TRPV1 表达,增加 NF- κ B 核移位,上调促凋亡蛋白 Bax 和 caspase-3 的表达,降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,从而促进大鼠神经元凋亡^[28]。

神经元凋亡是神经损伤的直接反映,也是许多 CNS 疾病的病理表现之一。动物实验发现,长期小剂量给药激活 TRPV1 可以减少神经元凋亡并改善认知功能^[29]。但在体外实验以及短期大剂量给药的动物实验中,往往得到相反的结论^[26, 28],其原因可能是实验中一过性大剂量给药激动 TRPV1 受体,使得细胞内钙超载,进而损伤线粒体,启动细胞凋亡通路。

4. TRPV1 与突触可塑性:神经可塑性是指神经系统通过重组其结构、连接和功能响应内在或外在刺激的能力,其中最为熟知的是突触可塑性。神经元是 CNS 的结构和功能单位,其通过突触相互连接和通信,这种联系不是一成不变的,而是可

以调节的,这就是突触可塑性。突触可塑性分为结构可塑性和传递功能可塑性,其中长时程增强(long-term potentiation, LTP)与长时程抑制(long-term depression, LTD)参与结构可塑性的形成。LTP 强化记忆的形成,LTD 筛选、明确、检验记忆的内容。

越来越多的证据表明,TRPV1 在各种中枢突触中表达,在不同类型的活动依赖性突触变化中发挥作用。TRPV1 已被证明能调节突触前膜的神经递质释放和突触后膜的突触效能^[30-31]。在神经系统中,许多细胞对胞内钙离子升高的反应由 Ca 激酶(CaMKs)介导,其是一种蛋白激酶家族,其中 CaMK II 及其级联反应在突触发育和神经可塑性中都发挥重要作用^[32]。TRPV1 可以激活 Ca/CaMK II / CREB 信号通路改善小鼠的突触可塑性^[33]。CREB 是一种转录增强子,磷酸化的 CREB 可以进入神经元细胞核,上调 BDNF、突触后致密蛋白 95、生长相关蛋白 43、突触素 1 和小 GTP 酶 Rac1 等蛋白的表达,促进树突棘发育,增强突触活动,减缓学习记忆损伤^[34-35]。TRPV1 在 APP23/PS45 双转基因 AD 模型小鼠大脑中的表达降低,辣椒素(1 mg/kg, 腹腔注射)对 TRPV1 的激活显著逆转了海马 CA1 区 LTP 和空间学习记忆的损伤,该效应通过上调的 TRPV1 抑制 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体介导的谷氨酸受体 A2 内吞实现^[36]。压力和急性应激可以抑制海马 LTP 并促进 LTD 进而损害空间记忆,但 TRPV1 激动剂辣椒素有效地阻止了这种效应。当给予辣椒素海马内注射(1 mmol/L)或灌胃给药(10 mg/kg)时,其完全阻止了急性应激对空间记忆的损害,表明 TRPV1 通道是促进 LTP、抑制 LTD 进而保护海马突触可塑性和空间记忆恢复免受急性应激影响的潜在靶点^[37]。

然而也有一些证据表明,TRPV1 抑制了突触可塑性。12(S)-氢过氧化二十碳四烯酸是一种在突触刺激期间释放的内源性二十烷酸,可以激活海马神经元 TRPV1 受体进而触发 LTD^[38]。TRPV1 通道介导的突触前效应可以抑制兴奋性神经递质的释放,从而调节突触后生物放电。突触前 TRPV1 通过降低高频刺激后的兴奋性突触后电位振幅和场兴奋性突触后电位增加海马中间神经元 CA1 锥体细胞中特定形式的 LTD^[39]。

TRPV1 在突触可塑性中发挥了重要作用,目前结论尚不统一,可能的一种解释是 TRPV1 是一种生理状态下发挥功能的通道蛋白,正常的突触可塑性功能维持需要 TRPV1 介导的钙离子及钙调蛋白的

参与^[32];而在某些疾病模型中,TRPV1过度激活或表达上调导致了突触可塑性的下降^[40]。

三、TRPV1参与精神分裂症可能机制

大麻二酚和四氢大麻酚是大麻植物中含量最高的两种活性成分,其中四氢大麻酚具有成瘾性和致幻作用;而大麻二酚不具有精神活性,且可直接激动TRPV1。吸食大麻会诱发健康人群的精神病性症状并加重精神分裂症患者的阳性症状^[41-42]。从临床角度看,精神分裂症患者疼痛感知缺陷可能与初级感觉传入神经元的TRPV1改变有关^[43]。

动物研究提示TRPV1和精神分裂样行为之间存在关联。在大鼠出生第2天给予辣椒素(50 mg/kg,皮下注射)会使其在5~7周时出现过度活跃的精神分裂样行为,但在第8~12周会升高其前脉冲抑制率,与精神分裂症动物模型常见的缺陷不同^[44]。地卓西平马来酸盐(MK-801)模型是一种模拟N-甲基-D-天冬氨酸受体功能减退的精神分裂症动物模型。MK-801(0.3~1 mg/kg,腹腔注射)可剂量依赖性地降低小鼠的前脉冲抑制率,大麻二酚(5 mg/kg,腹腔注射)成功地逆转了MK-801(1mg/kg,腹腔注射)诱导的前脉冲抑制率下降^[45]。TRPV1拮抗剂辣椒平(20 mg/kg,腹腔注射)预处理阻止了大麻二酚逆转MK-801诱导的前脉冲抑制率下降,初步表明TRPV1受体参与了大麻二酚逆转MK-801诱导的感觉运动门控缺陷^[45]。大麻素类药物对啮齿类动物前脉冲影响的研究表明TRPV1参与啮齿类动物的感觉运动门控功能^[46]。自发性高血压大鼠(spontaneous hypertension rat, SHR)存在活动过度和社交减少的精神分裂样行为。辣椒素(2.5 mg/kg)处理可降低SHR的活动过度,但也有研究表明辣椒平(5 mg/kg)可降低SHR大鼠的活动过度,但是增加了其社交能力^[46-47]。AM404、VDM11和AA5HT为3种不同的间接性内源性大麻素类激动剂,可减弱多巴胺转运体敲除小鼠的过度运动,这种效应被TRPV1拮抗剂辣椒平逆转^[48]。情境恐惧条件反射任务主要用于评估情绪处理和厌恶联想学习。不同剂量(0.1/0.5/2.5 mg/kg)的辣椒素可以不同程度改善SHR的情绪联想记忆缺陷^[43,49]。既往研究表明,辣椒素[1 ml/(kg·d)]可显著改善母婴分离模型大鼠的过度活动和认知功能^[29]。此外,由于表达TRPV1的神经元可被辣椒素迅速激活,在TRPV1基因敲除小鼠的CNS特定脑区用腺相关病毒过表达TRPV1被作为精神分裂症药理学研究的重要手段之一。Moya等^[50]在TRPV1

基因敲除小鼠的背侧纹状体投射多巴胺神经元中重新表达TRPV1后,用辣椒素处理这些小鼠会使其产生过度活跃行为,并损害其社交动力和工作记忆。

目前,关于TRPV1和精神分裂症相关的临床研究较为有限,主要集中在动物实验中。研究者使用各种TRPV1药理学激动剂或拮抗剂,发现激动TRPV1可以改善啮齿类动物的过度活跃行为,增加其前脉冲抑制率并改善社交、情绪联想记忆和认知功能。激动TRPV1对实验动物的阳性、阴性精神分裂样症状和认知功能均有改善作用。目前相关研究集中在行为学描述方面,表明TRPV1在改善精神分裂样行为中更多发挥了积极作用,而关于TRPV1参与精神分裂症的机制研究仍较少。

氧化应激、神经炎症、神经凋亡、突触损伤参与精神分裂症的发生发展。精神分裂症患者病情的恶化和进展部分是氧化应激导致^[51]。免疫过程被认为是精神分裂症一种潜在的起始性损伤,研究表明精神分裂症患者体内存在较高水平的促炎因子^[52]。神经免疫学认为免疫系统影响大脑发育和功能,小胶质细胞活化、T细胞分布改变参与精神分裂症的发生^[53]。Meta分析显示,精神分裂症患者在5个认知领域(注意处理速度、执行功能、工作记忆、言语和视觉学习、记忆)的表现与血浆IL-6、IL-1 β 、TNF- α 和CRP水平呈显著负相关^[54]。细胞凋亡参与精神分裂症的病理过程,凋亡基因相关的风险等位基因与精神分裂症相关^[55]。研究发现,精神分裂症患者颞叶皮质抗凋亡蛋白Bel-2表达下降,Bax/Bel-2比值上升^[56]。既往研究报道TRPV1可通过减少神经元凋亡改善大鼠的精神分裂症表型^[29]。部分证据表明,突触损伤,包括异常的突触传递和可塑性,可能是精神分裂症的基本神经病理学特征之一。研究发现,作为神经元突触后结构的树突棘密度在精神分裂症患者皮质组织中低于健康对照组,且大规模基因表达检测表明,精神分裂症患者海马中突触蛋白SNAP-25、突触素、rab3A和PSD-95水平降低^[57-58]。综上所述,在多种动物模型中都观察到了TRPV1改善或加重精神分裂样行为,但目前相关机制的研究仍较少。由于TRPV1在CNS中氧化应激、神经炎症、神经凋亡、突触损伤方面发挥双重调节作用,推测TRPV1可能通过这些生理或病理过程参与精神分裂症的发生发展。

四、总结与展望

TRPV1是目前CNS研究的热门离子通道之一,

其在癫痫、AD、PD、脑缺血疾病、抑郁症、焦虑症等神经精神疾病中的作用被广泛研究。TRPV1在CNS中参与了氧化应激、神经炎症、神经凋亡、突触损伤的过程,其功能复杂且具有双重性。然而,目前TRPV1和精神分裂症之间直接作用的相关研究较少,且多为动物研究。关于TRPV1对精神分裂症的保护和损伤机制及其如何调控这一双重效应尚未完全阐明。

TRPV1与精神分裂症的发生发展密切相关,然而二者的关系尚无统一结论。有研究表明使用辣椒素、大麻二酚等TRPV1激动剂可以改善精神分裂症动物模型的症状,也有研究显示TRPV1通道打开造成钙超载,进而导致线粒体损伤、活性氧积累、神经凋亡这些对CNS有害的连续生物学过程。此外,精神分裂症发生还可能与TRPV1介导的神经发育相关。造成这种看似矛盾的结论可能是由于TRPV1在CNS发挥效应和其所处的环境和细胞因子相关。激动TRPV1带来的益处也可能是因为持续的激动导致受体脱敏^[59]。不同类型、不同剂量的TRPV1激动剂可能作用于TRPV1的不同亚型,从而产生不同的效应^[60-61]。

未来需要更多的临床研究相关证据证明TRPV1和精神分裂症之间的关系,一方面需要深入探究TRPV1在精神分裂症中的作用机制,另一方面应拓展基于TRPV1的药物研究,以期改进精神分裂症的治疗方案。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献检索、资料收集与论文撰写为徐诗林,论文修改为王惠玲

参 考 文 献

- [1] Sotiropoulos MG, Poulgiannopoulou E, Delis F, et al. Innovative screening models for the discovery of new schizophrenia drug therapies: an integrated approach[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2021, 16(7): 791-806. DOI: 10.1080/17460441.2021.1877657.
- [2] Ngoc KH, Kecskés A, Kepe E, et al. Expression of the Transient Receptor Potential Vanilloid 1 ion channel in the supramammillary nucleus and the antidepressant effects of its antagonist AMG9810 in mice[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2023, 73: 96-107. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2023.04.017.
- [3] Giuliano C, Francavilla M, Ongari G, et al. Neuroprotective and symptomatic effects of cannabidiol in an animal model of Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8920. DOI: 10.3390/ijms22168920.
- [4] Gambino G, Gallo D, Covelo A, et al. TRPV1 channels in nitric oxide-mediated signalling: insight on excitatory transmission in rat CA1 pyramidal neurons[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 191: 128-136. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.025.
- [5] Lottering B, Lin YW. TRPV1 responses in the cerebellum lobules VI, VII, VIII using electroacupuncture treatment for chronic pain and depression comorbidity in a murine model[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 5028. DOI: 10.3390/ijms22095028.
- [6] Uliana DL, Antero LS, Borges-Assis AB, et al. Differential modulation of the contextual conditioned emotional response by CB1 and TRPV1 receptors in the ventromedial prefrontal cortex: possible involvement of NMDA/nitric oxide-related mechanisms[J]. *J Psychopharmacol*, 2020, 34(9): 1043-1055. DOI: 10.1177/0269881120928201.
- [7] Zhang B, Kario K, Yada T, et al. TRPV1-mediated sensing of sodium and osmotic pressure in POMC neurons in the arcuate nucleus of the hypothalamus[J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2600. DOI: 10.3390/nu14132600.
- [8] Kukula O, Çiçekli MN, Şafak S, et al. Role of TRPV1 channels on glycogen synthase kinase-3 β and oxidative stress in ouabain-induced bipolar disease[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2022, 42(4): 338-348. DOI: 10.1080/10799893.2021.1955928.
- [9] Talebi F, Ghorbani S, Alizadeh L, et al. Alteration in neuregulin 1/ERbB4 in absence epilepsy: regulatory effect on TRPV1 expression[J]. *Basic Clin Neurosci*, 2022, 13(6): 777-788. DOI: 10.32598/bcn.2021.731.2.
- [10] Zhang K, Liu P, Yuan L, et al. Neuroprotective effects of TRPV1 by targeting GDF11 in the Mpp+/MPTP-induced Parkinson's disease model[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 623: 104-110. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.07.058.
- [11] Zhao Z, Wang J, Wang L, et al. Capsaicin protects against oxidative insults and alleviates behavioral deficits in rats with 6-OHDA-induced Parkinson's disease via activation of TRPV1 [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(12): 3431-3438. DOI: 10.1007/s11064-017-2388-4.
- [12] Huang M, Cheng G, Tan H, et al. Capsaicin protects cortical neurons against ischemia/reperfusion injury via down-regulating NMDA receptors[J]. *Exp Neurol*, 2017, 295: 66-76. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.05.001.
- [13] Wang J, Sun BL, Xiang Y, et al. Capsaicin consumption reduces brain amyloid-beta generation and attenuates Alzheimer's disease-type pathology and cognitive deficits in APP/PS1 mice[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 230. DOI: 10.1038/s41398-020-00918-y.
- [14] Baek JY, Jeong JY, Kim KI, et al. Inhibition of microglia-derived oxidative stress by ciliary neurotrophic factor protects dopamine neurons in vivo from MPP+ neurotoxicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3543. DOI: 10.3390/ijms19113543.
- [15] Gupta S, Sharma B. Pharmacological benefits of agomelatine and vanillin in experimental model of Huntington's disease[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 122: 122-135. DOI: 10.1016/j.pbb.2014.03.022.
- [16] Zhang X, El Demerdash N, Falck JR, et al. The contribution of TRPV1 channel to 20-HETE-aggravated ischemic neuronal injury[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2018, 137: 63-68. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2018.07.001.
- [17] Bok E, Chung YC, Kim KS, et al. Modulation of M1/M2 polarization by capsaicin contributes to the survival of dopaminergic neurons in the lipopolysaccharide-lesioned substantia nigra in vivo[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(7): 1-14. DOI: 10.1038/s12276-018-0111-4.

- [18] Wang Y, Cui L, Xu H, et al. TRPV1 agonism inhibits endothelial cell inflammation via activation of eNOS/NO pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 260: 13-19. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.016.
- [19] You IJ, Hong SI, Ma SX, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 mediates cocaine reinstatement via the D1 dopamine receptor in the nucleus accumbens[J]. *J Psychopharmacol*, 2019, 33(12): 1491-1500. DOI: 10.1177/0269881119864943.
- [20] Xu X, Gao W, Li L, et al. Annexin A1 protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by modulating microglia/macrophage polarization via FPR2/ALX-dependent AMPK-mTOR pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 119. DOI: 10.1186/s12974-021-02174-3.
- [21] Tokumitsu H, Sakagami H. Molecular mechanisms underlying Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase signal transduction[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11025. DOI: 10.3390/ijms231911025.
- [22] Del Fiacco M, Quartu M, Boi M, et al. TRPV1, CGRP and SP in scalp arteries of patients suffering from chronic migraine[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(4): 393-397. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308813.
- [23] Zhang Y, Hou B, Liang P, et al. TRPV1 channel mediates NLRP3 inflammasome-dependent neuroinflammation in microglia[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(12): 1159. DOI: 10.1038/s41419-021-04450-9.
- [24] Schain AJ, Melo-Carrillo A, Borsook D, et al. Activation of pial and dural macrophages and dendritic cells by cortical spreading depression[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(3): 508-521. DOI: 10.1002/ana.25169.
- [25] Gugliandolo A, Pollastro F, Bramanti P, et al. Cannabidiol exerts protective effects in an in vitro model of Parkinson's disease activating AKT/mTOR pathway[J]. *Fitoterapia*, 2020, 143: 104553. DOI: 10.1016/j.fitote.2020.104553.
- [26] Shirakawa H, Yamaoka T, Sanpei K, et al. TRPV1 stimulation triggers apoptotic cell death of rat cortical neurons[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377(4): 1211-1215. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.10.152.
- [27] Kim J, Seo S, Park J, et al. Ca²⁺-permeable TRPV1 receptor mediates neuroprotective effects in a mouse model of Alzheimer's disease via BDNF/CREB signaling pathway[J]. *Mol Cells*, 2023, 46(5): 319-328. DOI: 10.14348/molcells.2023.2156.
- [28] Long M, Wang Z, Shao L, et al. Electroacupuncture pretreatment attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through transient receptor potential vanilloid 1-mediated anti-apoptosis via inhibiting NF- κ B signaling pathway[J]. *Neuroscience*, 2022, 482: 100-115. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2021.12.017.
- [29] Xu S, Hao K, Xiong Y, et al. Capsaicin alleviates neuronal apoptosis and schizophrenia-like behavioral abnormalities induced by early life stress[J]. *Schizophrenia (Heidelb)*, 2023, 9(1): 77. DOI: 10.1038/s41537-023-00406-4.
- [30] Zhang M, Ruwe D, Saffari R, et al. Effects of TRPV1 activation by capsaicin and endogenous N-arachidonoyl taurine on synaptic transmission in the prefrontal cortex[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 91. DOI: 10.3389/fnins.2020.00091.
- [31] Jamieson BB, Kim JS, Iremonger KJ. Cannabinoid and vanilloid pathways mediate opposing forms of synaptic plasticity in corticotropin-releasing hormone neurons[J]. *J Neuroendocrinol*, 2022, 34(4): e13084. DOI: 10.1111/jne.13084.
- [32] Xiao K, Li Y, Chitwood RA, et al. A critical role for CaMKII in behavioral timescale synaptic plasticity in hippocampal CA1 pyramidal neurons[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(36): eadi3088. DOI: 10.1126/sciadv.adi3088.
- [33] Song X, Cui Z, He J, et al. κ -opioid receptor agonist, U50488H, inhibits pyroptosis through NLRP3 via the Ca²⁺/CaMK II /CREB signaling pathway and improves synaptic plasticity in APP/PS1 mice[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(1): 529 [pii]. DOI: 10.3892/mmr.2021.12168.
- [34] Sun M, Zheng Q, Wang L, et al. Alcohol consumption during adolescence alters the cognitive function in adult male mice by persistently increasing levels of DUSP6 [J]. *Mol Neurobiol*, 2023. DOI: 10.1007/s12035-023-03794-x.
- [35] Fan S, Wang X, Gao N, et al. Electroacupuncture pretreatment attenuates learning memory impairment induced by repeated propofol exposure and modulates hippocampal synaptic plasticity in rats[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 4559-4573. DOI: 10.2147/JIR.S427925.
- [36] Du Y, Fu M, Huang Z, et al. TRPV1 activation alleviates cognitive and synaptic plasticity impairments through inhibiting AMPAR endocytosis in APP23/PS45 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(3): e13113. DOI: 10.1111/accel.13113.
- [37] Li HB, Mao RR, Zhang JC, et al. Antistress effect of TRPV1 channel on synaptic plasticity and spatial memory[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(4): 286-292. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.02.020.
- [38] Gibson HE, Edwards JG, Page RS, et al. TRPV1 channels mediate long-term depression at synapses on hippocampal interneurons[J]. *Neuron*, 2008, 57(5): 746-759. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.12.027.
- [39] Gambino G, Gallo D, Covello A, et al. TRPV1 channels in nitric oxide-mediated signalling: insight on excitatory transmission in rat CA1 pyramidal neurons[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 191: 128-136. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.025.
- [40] Wang SE, Ko SY, Kim YS, et al. Capsaicin upregulates HDAC2 via TRPV1 and impairs neuronal maturation in mice[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(3): e455. DOI: 10.1038/emmm.2017.289.
- [41] Martín-Cuevas C, Ramos-Herrero VD, Crespo-Facorro B, et al. Prenatal risk factors and postnatal cannabis exposure: assessing dual models of schizophrenia-like rodents[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 154: 105409. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2023.105409.
- [42] Elkrief L, Lin B, Marchi M, et al. Independent contribution of polygenic risk for schizophrenia and cannabis use in predicting psychotic-like experiences in young adulthood: testing gene \times environment moderation and mediation[J]. *Psychol Med*, 2023, 53(5): 1759-1769. DOI: 10.1017/S0033291721003378.
- [43] Almeida V, Levin R, Peres FF, et al. Role of the endocannabinoid and endovanilloid systems in an animal model of schizophrenia-related emotional processing/cognitive deficit[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 155: 44-53. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.05.015.
- [44] Newson PN, van den Buuse M, Martin S, et al. Effects of neonatal treatment with the TRPV1 agonist, capsaicin, on adult rat brain and behaviour[J]. *Behav Brain Res*, 2014, 272: 55-65. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.06.036.

- [45] Long LE, Malone DT, Taylor DA. Cannabidiol reverses MK-801-induced disruption of prepulse inhibition in mice[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(4): 795-803. DOI: 10.1038/sj.npp.1300838.
- [46] Peres FF, Levin R, Almeida V, et al. Cannabidiol, among other cannabinoid drugs, modulates prepulse inhibition of startle in the SHR animal model: implications for schizophrenia pharmacotherapy[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 303. DOI: 10.3389/fphar.2016.00303.
- [47] Almeida V, Peres FF, Levin R, et al. Effects of cannabinoid and vanilloid drugs on positive and negative-like symptoms on an animal model of schizophrenia: the SHR strain[J]. *Schizophr Res*, 2014, 153(1/3): 150-159. DOI: 10.1016/j.schres.2014.01.039.
- [48] Tzavara ET, Li DL, Moutsimilli L, et al. Endocannabinoids activate transient receptor potential vanilloid 1 receptors to reduce hyperdopaminergia-related hyperactivity: therapeutic implications[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(6): 508-515. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.08.019.
- [49] Iglesias LP, Fernandes HB, de Miranda AS, et al. TRPV1 modulation of contextual fear memory depends on stimulus intensity and endocannabinoid signalling in the dorsal hippocampus[J]. *Neuropharmacology*, 2023, 224: 109314. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109314.
- [50] Moya NA, Yun S, Fleps SW, et al. The effect of selective nigrostriatal dopamine excess on behaviors linked to the cognitive and negative symptoms of schizophrenia[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2023, 48(4): 690-699. DOI: 10.1038/s41386-022-01492-1.
- [51] Yang H, Zhang C, Yang M, et al. Variations of plasma oxidative stress levels in male patients with chronic schizophrenia. Correlations with psychopathology and matrix metalloproteinase-9: a case-control study[J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1): 20. DOI: 10.1186/s12888-023-05479-0.
- [52] Williams JA, Burgess S, Suckling J, et al. Inflammation and brain structure in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders: a mendelian randomization study[J]. *JAMA Psychiatry*, 2022, 79(5): 498-507. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0407.
- [53] Pouget JG. The emerging immunogenetic architecture of schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(5): 993-1004. DOI: 10.1093/schbul/sby038.
- [54] Patlola SR, Donohoe G, McKernan DP. The relationship between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2023, 121: 110668. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2022.110668.
- [55] Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia[J]. *Nature*, 2022, 604(7906): 502-508. DOI: 10.1038/s41586-022-04434-5.
- [56] Jarskog LF, Selinger ES, Lieberman JA, et al. Apoptotic proteins in the temporal cortex in schizophrenia: high Bax/Bcl-2 ratio without caspase-3 activation[J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(1): 109-115. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.1.109.
- [57] Osimo EF, Beck K, Reis Marques T, et al. Synaptic loss in schizophrenia: a meta-analysis and systematic review of synaptic protein and mRNA measures[J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(4): 549-561. DOI: 10.1038/s41380-018-0041-5.
- [58] De Rosa A, Fontana A, Nuzzo T, et al. Machine Learning algorithm unveils glutamatergic alterations in the post-mortem schizophrenia brain[J]. *Schizophrenia (Heidelberg)*, 2022, 8(1): 8. DOI: 10.1038/s41537-022-00231-1.
- [59] Rosenberger DC, Binzen U, Treede RD, et al. The capsaicin receptor TRPV1 is the first line defense protecting from acute non damaging heat: a translational approach[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 28. DOI: 10.1186/s12967-019-02200-2.
- [60] Öz A, Çınar R, Naziroğlu M. TRPV1 stimulation increased oxidative neurotoxicity and apoptosis in the glia cell membrane but not in the perinuclear area: an evidence of TRPV1 subtype[J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(7): 2291-2304. DOI: 10.1007/s11011-022-01037-x.
- [61] Tateishi U, Doi H. Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1) targeted PET imaging[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2024, 54(4): 386-394. DOI: 10.1093/jjco/hyad194.

(收稿日期: 2023-10-23)

(本文编辑: 赵金鑫)