



• 综 述 •

TRPV1 通道在病理性疼痛中的研究进展 *

周开升[#] 赵光海[#] 南 伟 张海鸿[△]

(兰州大学第二医院骨科 兰州大学第二临床医学院, 兰州 730030)

摘 要 疼痛是机体对伤害性刺激的一种特异性反应。其主要分为伤害性疼痛和病理性疼痛, 后者主要包括炎症性疼痛、神经病理性疼痛和癌性疼痛。与视觉、听觉等独立的感觉不同, 病理性疼痛是一种混杂的感觉状态, 传统的镇痛药物对其镇痛效果不佳。寻找新型镇痛靶点是镇痛药物开发的主要研究方向之一。瞬时感受器电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid subfamily 1, TRPV1) 通道是瞬时感受器电位 (transient receptor potential, TRP) 通道的一员, 在周围神经系统和中枢神经系统中广泛表达, 已经被证明在病理性疼痛的发生和发展中起重要作用。本文根据目前已有的 TRPV1 通道参与炎症性疼痛、神经病理性疼痛和癌性疼痛的有关机制研究进行综述, 以期能为其治疗提供新的思路。

关键词 TRPV1 通道; 病理性疼痛; 炎症性疼痛; 神经病理性疼痛; 癌性疼痛

国际疼痛学会 (the International Association for the Study of Pain, IASP) 2020 年新版疼痛定义为是一种实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历^[1]。伤害性感受器检测到组织损伤产生的疼痛信号, 并通过神经纤维将这种信号传输到中枢神经系统, 从而产生疼痛。根据疼痛的起因、部位、性质和时程, 可将其分为伤害性疼痛和病理性疼痛, 后者按其起因又分为炎症性疼痛、神经病理性疼痛和癌性疼痛。目前, 阿片类药物是治疗病理性疼痛的主要选择, 但其多种不良反应如耐受、成瘾、便秘、呼吸抑制等极大限制了其临床应用。因此, 开发新型高效镇痛低不良反应镇痛药物是最大的临床需求之一。瞬时感受器电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid subfamily 1, TRPV1) 通道是一种非选择性阳离子通道, 激活后可使细胞外钙离子内流, 导致细胞内钙离子浓度增高, 进而介导一系列生理或病理反应。近年来研究发现, TRPV1 通道在病理性疼痛的产生和发展中扮演着重要的角色, 有望成为治疗病理性疼痛的新靶点。本文主要阐述 TRPV1 通道在病理性疼痛中的基础研究进展, 探讨 TRPV1 通道作为新型镇痛靶点的可能性。

一、TRPV1 通道概述

TRP 家族是一种广泛分布于人类和哺乳动物细胞膜或细胞器膜上的一类非选择性阳离子通道。

目前的研究显示 TRP 家族分为 7 个亚家族, 包括 TRPA、TRPC、TRPV、TRPM、TRPML、TRPP、TRPN。TRPV1 通道属于 TRPV 家族, 于 1997 年被 Caterina 等^[2]首次报道, 并指出了 TRPV1 通道是一种高钙渗透性的非选择性阳离子通道, 认为其为辣椒素的受体。之后的研究表明, TRPV1 通道也可以被温度 (> 43 °C)、质子、以及脂多糖等激活^[3]。TRPV1 通道主要分布在周围神经系统 (peripheral nervous system, PNS) 的感觉神经元中, 如背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG)、三叉神经节 (trigeminal ganglion, TG) 和交感神经节的中小直径神经元^[4]。在肽能或非肽能 C 纤维以及部分 Aδ 纤维中也存在 TRPV1 通道的分布^[5]。TRPV1 通道在中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的一些区域也有一定的表达, 如脊髓背角浅层、下丘脑的视前区等^[6]。除此之外, 在一些非神经区域也能检测到 TRPV1 通道的表达, 如皮肤、气道、胃肠道、尿上皮细胞、胰腺 B 细胞等^[7]。目前的研究认为, TRPV1 通道不仅参与热和疼痛的感觉, 而且在 T 细胞活化、膀胱功能、胰岛素敏感性和气道超敏反应等过程中都有不同程度的参与^[7]。此外, TRPV1 通道还通过参与钙信号的调节, 对许多细胞活动 (包括增殖、凋亡、细胞因子分泌) 至关重要。

二、TRPV1 与炎症性疼痛

炎症性疼痛是指由创伤、细菌及病毒感染以

* 基金项目: 国家自然科学基金 (31960175); 甘肃省青年科技基金 (18JR3RA331); 兰州大学第二医院“萃英科技创新”基金 (CY2017-MS06)

[#] 共同第一作者

[△] 通信作者 张海鸿 zhanghaihong1968@sina.com



及外科手术等引起炎症导致的疼痛,是临床上最为常见的疼痛类型。在发生外周组织损伤后,损伤细胞、免疫细胞和神经末梢释放多种炎症介质,直接或间接刺激外周感觉神经元,从而导致伤害感受器的激活阈值降低和反应性增强。炎症性疼痛过程中,多种炎症介质参与了 TRPV1 通道的激活和致敏。这些炎症介质可直接作用于自身受体影响痛觉,还可通过激活多种蛋白激酶来增强 TRPV1 通道的磷酸化,以及作为 TRPV1 通道的内源性配体发挥作用。神经营养因子 (nerve growth factor, NGF) 可直接作用于酪氨酸激酶 (tyrosine kinase A, TrkA) 受体,还可通过激活 PKA、PKC、ERK、PI3K 等信号通路来增加 TRPV1 通道的表达水平,参与痛觉过敏的形成^[8]。与 NGF 相似,胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell derived neurotrophic factor, GDNF) 也参与调解 TRPV1 通道的表达^[9]。ATP 既可以和 TRPV1 通道直接结合导致其敏化,还可作用于其受体 P2X3 和 P2Y1 使得 TRPV1 通道磷酸化,参与痛觉过敏的形成^[10]。5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 通过作用于其受体 5-HT_{2B} 进而通过 Gq-PLC β -PKC ϵ 信号通路调节 TRPV1 通道的功能来诱导机械性痛觉过敏的产生^[11]。缓激肽可以通过激活缓激肽 B₂ 受体,通过促进 DRG 神经元中的非选择性 Ca²⁺ 通道活性来诱导 TRPV1 通道的致敏^[12]。前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 通过作用于其 EP1 和 EP4 受体增强了 TRPV1 通道在 DRG 神经元、周围神经和局部皮肤中的表达^[13]。趋化因子 (CC chemokine, CCL) 2 可通过激活 PI3K/Akt 信号通路提高 DRG 小型感觉神经元 TRPV1 通道的功能和 mRNA 水平^[14]。除此之外,白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、CCL3 等也参与了 TRPV1 通道的敏化。上述研究结果说明,炎症介质与 TRPV1 通道的相互作用在炎症性疼痛过程中发挥着重要作用。

使用 TRPV1^{-/-} 小鼠进行的研究再次证明了 TRPV1 通道在炎症性疼痛的发生或发展中的重要作用。最初的研究认为,与野生型小鼠相比,TRPV1^{-/-} 小鼠在炎症性疼痛过程中热痛觉过敏的发展是有缺陷的,机械痛觉过敏没有改变^[15]。之后又有研究发现,在小鼠关节炎模型中,与野生型小鼠相比,TRPV1^{-/-} 小鼠的机械性痛觉过敏减少^[16]。以上研究说明 TRPV1 通道在炎症性疼痛热痛觉及机械痛觉过敏的形成中都起着重要作用。此外,TRPV1 通道的拮抗剂显著逆转了炎症性疼痛模型的热痛觉过敏和机械痛觉过敏^[17]。最近研究还发现,酪氨酸磷酸酶 1 可以使 DRG 神经元中 TRPV1 通道

去磷酸化,从而减轻了完全弗氏佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA) 诱导的炎症性疼痛^[18]。

三、TRPV1 与神经病理性疼痛

由躯体感觉神经系统的损伤或疾病引起的疼痛被称为神经病理性疼痛。除外周神经损伤导致的神经痛外,多种疾病如糖尿病、带状疱疹、脊髓损伤、肿瘤等以及长期使用化疗药物 (长春新碱、顺铂等) 也会出现神经痛。当发生神经损伤后,轴突受到损伤而脱髓鞘,神经纤维之间的绝缘作用减弱,当某一神经纤维被激活时,去极化的电位则会诱发周围的静息纤维放电,使低阈值的神经纤维和神经元激活高阈值的神经纤维和神经元,从而介导痛敏的产生。其次,受损的神经纤维和 DRG 神经元胞体膜上离子通道 (如 TRP 通道、电压依赖性 Na⁺ 通道等) 的表达发生变化,使得神经纤维和神经元处于兴奋状态,降低了刺激阈值,引起异位放电,导致自发性疼痛。此外,神经纤维同多种细胞 (施万细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、胶质细胞) 共同释放多种营养因子 (NGF、GDNF) 和炎性因子 (IL-1、IL-6、TNF- α), 两者作用于未损伤的神经纤维及神经元,使得其兴奋性增加。神经营养因子还可作用于走行在 DRG 神经元中的交感神经节后纤维,引起交感神经纤维的芽生,产生交感-感觉耦联作用,交感神经释放的一些物质直接作用于感觉神经,参与神经病理性疼痛的形成。

TRPV1 通道广泛分布于外周神经系统中,通过增加其在神经元膜上的表达和增强其活性在各种伤害性感受的传递中起着重要的作用。神经病理性疼痛中 DRG 神经元 TRPV1 通道的表达变化因不同的动物模型而异,这种现象的具体机制目前仍不清楚。研究表明,同侧 DRG 神经元 TRPV1 通道的表达量在坐骨神经慢性压迫 (chronic constriction injury, CCI) 模型、糖尿病外周神经损伤模型和化疗药物相关性神经损伤模型中显著增加^[19-21],在部分坐骨神经结扎 (partial nerve ligation, PNL) 模型中表达量无明显变化^[22],在保留神经损伤 (spared nerve injury, SNI) 模型中表达量有所下降^[23]。比较特殊的是,脊神经结扎 (spinal nerve ligation, SNL) 模型同侧受损 DRG 神经元中 TRPV1 通道的表达量降低,而未受损的神经元中表达量增加^[24]。TRPV1 通道在神经病理性疼痛中的具体作用尚不清楚。既往的研究显示,在糖尿病外周神经损伤模型与化疗药物相关性外周神经损伤模型中,与野生型小鼠相比,TRPV1^{-/-} 小鼠的机械痛敏显著增加,而在 PNL 模型中两者的机械痛敏无显著性差异^[16]。出现这种现象的原因可



能是代谢性和化疗毒性神经病变与创伤性神经病变产生疼痛或痛觉过敏的机制有所不同。然而,拮抗 TRPV1 通道或使其脱敏以及下调其表达在多种神经病理性疼痛动物模型上都具有镇痛作用^[22,25]。

四、TRPV1 与癌性疼痛

癌症的发病率和死亡率逐年上升,已成为仅次于心脑血管疾病的第三大国际慢性病。据统计,约 70% 癌症病人都有不同程度的疼痛^[26]。癌性疼痛的原因包括肿瘤本身或其转移到骨骼、内脏或神经所产生的疼痛,以及癌症治疗(外科手术、化学疗法和放射线)引起的组织或神经损伤有关的疼痛。癌性疼痛是一种混合性疼痛,既包含炎症性疼痛成分,又包含神经病理性疼痛成分。为了研究癌性疼痛的机制,最常用的动物模型是骨癌痛模型。骨癌痛是在癌细胞、骨细胞(破骨细胞、成骨细胞和骨细胞)、骨髓基质细胞和免疫细胞之间复杂的相互作用下使支配骨的感觉神经敏化和兴奋的结果。目前的研究认为,骨癌痛的外周机制主要与破骨细胞活化、局部炎症、骨周围神经损伤以及外周离子通道激活有关^[27]。

骨癌痛形成和发展过程中 TRPV1 的激活主要与三个因素有关。一是破骨细胞和肿瘤细胞形成的酸性微环境。破骨细胞在骨吸收过程中可以通过 V-ATPase 质子泵将质子释放到胞外,加强骨降解。此外,癌细胞也会分泌大量的质子、乳酸到细胞外环境中,以避免由于高氧糖酵解而引起细胞内酸化^[28]。两者均可使细胞外环境酸化,当 pH < 6.0 时,位于初级感觉神经元的 TRPV1 通道将被激活。二是肿瘤组织来源的内源性甲醛的释放。研究发现,肿瘤组织可直接分泌低浓度的内源性甲醛,这种内源性甲醛通过 TRPV1 通道的激活来诱导骨癌痛^[29]。有研究发现了相似的结果,极低浓度甲醛通过 MAPK 和 PI3K 信号通路上调了大鼠骨癌痛模型同侧 DRG 神经元中 TRPV1 通道表达^[30]。三是肿瘤组织来源的细胞因子的释放。有研究表明,骨癌痛模型 DRG 神经元中 TRPV1 通道的表达和活化与肿瘤细胞释放的胰岛素样生长因子-1 的上调有关^[31]。TRPV1 通道的激活在骨癌痛的形成和发展中起重要作用。研究发现,在 TRPV1^{-/-}小鼠中,骨癌相关的疼痛行为较野生型小鼠明显减轻且 TRPV1 通道拮抗剂的镇痛作用显著下降^[32]。也有相关实验发现了相似的结果,与野生型小鼠相比,TRPV1^{-/-}小鼠胫骨内注射小鼠肺癌细胞后的骨痛显著降低^[33]。还有研究发现,腹腔注射 TRPV1 通道拮抗剂 SB366791 可以减轻小鼠骨癌痛模型的持续疼痛,但对运动诱发疼痛

无明显改善,并且 SB366791 与吗啡的联合使用较单用吗啡在骨癌痛模型表现出了更好的镇痛效果^[34]。

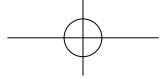
五、小结与展望

TRPV1 通道一直是开发治疗疼痛的新药物的主要 TRP 通道,但鲜有靶向 TRPV1 通道的镇痛药真正应用于临床。很多临床前和临床研究表明,不同类别的 TRPV1 通道拮抗剂如 AMG-517、AZD1386,均会使体温升高,而这种不良反应是阻碍其临床发展的最主要原因^[35]。通过药效基团的化学修饰来消除 TRPV1 通道拮抗剂对体温调节的不良反应是未来主要的研究方向。其次,阻断病理性疼痛中诸多调节 TRPV1 通道物质的释放可能是减弱疼痛的另一种方法。有研究发现,树脂毒素(resiniferatoxin, RTX)是一种强效 TRPV1 通道激动剂,可以使 TRPV1 通道处于一种持续激活状态,极大的增加了神经元的钙离子内流,导致仅表达 TRPV1 通道的感觉神经元的死亡,从而导致 DRG 中仅表达 TRPV1 通道的神经元永久性缺失,进而发挥镇痛作用^[36]。尽管这种神经元消融疗法在动物模型上取得了很好的疗效,但这是否会对其他感觉的传导存在影响犹未可知,并且在实验过程中还出现了体温过低的不良反应,RTX 能否作为临床药物治疗病理性疼痛还需继续深入研究。

随着人口老龄化的发展,病理性疼痛的发病率日趋增高,逐渐成为困扰病人和医师的难题。临床上常见的镇痛药物只能缓解部分病人的疼痛且具有很多的不良反应,开发新型镇痛药物迫在眉睫。TRPV1 通道作为最有希望的镇痛靶点之一被广泛关注。然而,许多研究主要聚焦于其激动剂/拮抗剂的镇痛活性,其在病理性疼痛中的具体作用机制并不明确。因此,进一步明确 TRPV1 通道激活或致敏的信号通路在病理性疼痛研究领域至关重要。是否可以通过阻止 TRPV1 的激活或致敏的关键靶点来治疗病理性疼痛?此外,新型低不良反应 TRPV1 通道激动剂/拮抗剂的研发也为神经病理性疼痛的治疗提供了新思路。

参 考 文 献

- [1] 宋学军,樊碧发,万有,等. 国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(9): 641-644.
- [2] Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, *et al.* The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway[J]. Nature, 1997, 389(6653):816-824.
- [3] Boonen B, Alpizar YA, Sanchez A, *et al.* Differential



- effects of lipopolysaccharide on mouse sensory TRP channels[J]. *Cell Calcium*, 2018, 73:72-78.
- [4] 邓诗瑜, 许珍珍, 陈沁怡, 等. 背根神经节中 TRPV1 激活对钠-钾-氯共转运体表达和功能的影响 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(10):741-747.
- [5] Morgan M, Nencini S, Thai J, *et al.* TRPV1 activation alters the function of A δ and C fiber sensory neurons that innervate bone[J]. *Bone*, 2019, 123:168-175.
- [6] Sun Y, Wang W, Zhou C, *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[J]. *Ann Anat*, 2020, 151:565.
- [7] Bujak JK, Kosmala D, Szopa IM, *et al.* Inflammation, cancer and immunity-implication of TRPV1 channel[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1087.
- [8] Zhang J, Yi QT, Gong M, Zhang YQ, *et al.* Upregulation of TRPV1 in spinal dorsal root ganglion by activating NGF-TrkA pathway contributes to pelvic organ cross-sensitisation in rats with experimental autoimmune prostatitis[J]. *Andrologia*, 2019, 51(8):e13302.
- [9] Ciobanu C, Reid G, Babes A. Acute and chronic effects of neurotrophic factors BDNF and GDNF on responses mediated by thermo-sensitive TRP channels in cultured rat dorsal root ganglion neurons[J]. *Brain Res*, 2009, 1284:54-67.
- [10] Morales-Lázaro SL, Simon SA, Rosenbaum T. The role of endogenous molecules in modulating pain through transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)[J]. *J Physiol*, 2013, 591(13):3109-3121.
- [11] Su YS, Chiu YY, Lin SY, *et al.* Serotonin receptor 2B mediates mechanical hyperalgesia by regulating transient receptor potential vanilloid 1[J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 59(1):113-125.
- [12] Mathivanan S, Devesa I, Changeux JP, *et al.* Bradykinin induces TRPV1 exocytotic recruitment in peptidergic nociceptors[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7:178.
- [13] Ma W, St-Jacques B, Rudakou U, *et al.* Stimulating TRPV1 externalization and synthesis in dorsal root ganglion neurons contributes to PGE2 potentiation of TRPV1 activity and nociceptor sensitization[J]. *Eur J Pain*, 2017, 21(4):575-593.
- [14] Kao DJ, Li AH, Chen JC, *et al.* CC chemokine ligand 2 upregulates the current density and expression of TRPV1 channels and Na $_v$ 1.8 sodium channels in dorsal root ganglion neurons[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9:189.
- [15] Bolcskei K, Helyes Z, Szabo A, *et al.* Investigation of the role of TRPV1 receptors in acute and chronic nociceptive processes using gene-deficient mice[J]. *Pain*, 2005, 117(3):368-376.
- [16] Barton NJ, McQueen DS, Thomson D, *et al.* Attenuation of experimental arthritis in TRPV1R knockout mice[J]. *Exp Mol Pathol*, 2006, 81(2):166-170.
- [17] Adamante G, de Almeida AS, Rigo FK, *et al.* Diosmetin as a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist with antinociceptive activity in mice[J]. *Life Sci*, 2019, 216:215-226.
- [18] Xiao X, Zhao XT, Xu LC, *et al.* Shp-1 dephosphorylates TRPV1 in dorsal root ganglion neurons and alleviates CFA-induced inflammatory pain in rats[J]. *Pain*, 2015, 156(4):597-608.
- [19] Xing F, Gu H, Niu Q, *et al.* MZF1 in the dorsal root ganglia contributes to the development and maintenance of neuropathic pain via regulation of TRPV1[J]. *Neural Plast*, 2019, 2019:2782417.
- [20] Liu C, Li C, Deng Z, *et al.* Long Non-coding RNA BC168687 is involved in TRPV1-mediated diabetic neuropathic pain in rats[J]. *Neuroscience*, 2018, 374:214-222.
- [21] Zhang BY, Zhang YL, Sun Q, *et al.* Alpha-lipoic acid downregulates TRPV1 receptor via NF- κ B and attenuates neuropathic pain in rats with diabetes[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(7):762-772.
- [22] Staaf S, Oerther S, Lucas G, *et al.* Differential regulation of TRP channels in a rat model of neuropathic pain[J]. *Pain*, 2009, 144(1-2):187-199.
- [23] Li R, Zhao C, Yao M, *et al.* Analgesic effect of coumarins from *Radix angelicae pubescentis* is mediated by inflammatory factors and TRPV1 in a spared nerve injury model of neuropathic pain[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 195:81-88.
- [24] Jiang YL, Yin XH, Shen YF, *et al.* Low frequency electroacupuncture alleviated spinal nerve ligation induced mechanical allodynia by inhibiting TRPV1 upregulation in ipsilateral undamaged dorsal root ganglia in rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:170910.
- [25] Luo J, Bavencoffe A, Yang P, *et al.* Zinc Inhibits TRPV1 to alleviate chemotherapy-induced neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(2):474-483.
- [26] Neufeld NJ, Elnahal SM, Alvarez RH, *et al.* Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(9):833-841.
- [27] Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, *et al.* Bone pain in cancer patients: Mechanisms and current treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23):6047.
- [28] Parks SK, Chiche J, Pouyssegur J. Disrupting proton dynamics and energy metabolism for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(9):611-623.
- [29] 童志前, 李艳, 刘佳, 等. 转移性骨癌痛的新机制: 癌细胞产生的内源性甲醛激活外周神经纤维上的辣椒素受体 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(7):449-453.
- [30] Han Y, Li Y, Xiao X, *et al.* Formaldehyde up-regulates TRPV1 through MAPK and PI3K signaling pathways

(下转第 850 页)



- 25(7):1677-1687.
- [16] 米俊, 郝利军, 宋丽萍, 等. 神经阻滞联合利多卡因凝胶贴治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(1):66-68.
- [17] Wolff RF, Bala MM, Westwood M, *et al.* 5% lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): a systematic review[J]. *Swiss Med Wkly*, 2010, 140(21-22):297-306.
- [18] Yang XD, Fang PF, Xiang DX, *et al.* Topical treatments for diabetic neuropathic pain[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3):1963-1976.
- [19] Sansone P, Passavanti MB, Fiorelli A, *et al.* Efficacy of the topical 5% lidocaine medicated plaster in the treatment of chronic post-thoracotomy neuropathic pain[J]. *Pain Manag*, 2017, 7(3):189-196.
- [20] Pickering G, Voute M, Macian N, *et al.* Effectiveness and safety of 5% lidocaine-medicated plaster on localized neuropathic pain after knee surgery: a randomized, double-blind controlled trial[J]. *Pain*, 2019, 160(5):1186-1195.
- [21] Santana JA, Klass S, Felix ER. The Efficacy, Effectiveness and safety of 5% transdermal lidocaine patch for chronic low back pain: a narrative review[J]. *PM R*, 2020, 12(12):1260-1267.
- [22] Likar R, Kager I, Obmann M, *et al.* Treatment of localized neuropathic pain after disk herniation with 5% lidocaine medicated plaster[J]. *Int J Gen Med*, 2012, 5:689-692.
- [23] Pickering G, Pereira B, Clere F, *et al.* Cognitive function in older patients with postherpetic neuralgia[J]. *Pain Pract*, 2014, 14(1):E1-E7.
- [24] Friedrichsdorf SJ, Nugent AP. Management of neuropathic pain in children with cancer[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2013, 7(2):131-138.
- [25] Orellana SM, Yanez V, Hidalgo G, *et al.* 5% lidocaine medicated plaster use in children with neuropathic pain from burn sequelae[J]. *Pain Med*, 2013, 14(3):422-429.
- [26] Goddard JM, Reaney L. Lidocaine 5%-medicated plaster (Versatis) for localised neuropathic pain: Results of a multicentre evaluation of use in children and adolescents[J]. *Br J Pain*, 2018, 12(3):189-193.
- [27] Rehm S, Binder A, Baron R. Post-herpetic neuralgia: 5% lidocaine medicated plaster, pregabalin, or a combination of both? A randomized, open, clinical effectiveness study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(7):1607-1619.
- [28] Attal N, Cruccu G, Baron R, *et al.* EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(9):1113-1188.
- [29] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(2):162-173.
- [30] Mu A, Weinberg E, Moulin DE, *et al.* Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian pain society consensus statement[J]. *Can Fam Physician*, 2017, 63(11):844-852.

(上接第 844 页)

- in a rat model of bone cancer pain[J]. *Neurosci Bull*, 2012, 28(2):165-172.
- [31] Li Y, Cai J, Han Y, *et al.* Enhanced function of TRPV1 via up-regulation by insulin-like growth factor-1 in a rat model of bone cancer pain[J]. *Eur J Pain*, 2014, 18(6):774-784.
- [32] Ghilardi JR, Rohrich H, Lindsay TH, *et al.* Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(12):3126-3131.
- [33] Wakabayashi H, Wakisaka S, Hiraga T, *et al.* Decreased sensory nerve excitation and bone pain associated with mouse Lewis lung cancer in TRPV1-deficient mice[J]. *J Bone Miner Metab*, 2018, 36(3):274-285.
- [34] Niiyama Y, Kawamata T, Yamamoto J, *et al.* SB366791, a TRPV1 antagonist, potentiates analgesic effects of systemic morphine in a murine model of bone cancer pain[J]. *Br J Anaesth*, 2009, 102(2):251-258.
- [35] Garami A, Shimansky YP, 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[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 208:107474.
- [36] Sapio MR, Neubert JK, LaPaglia DM, *et al.* Pain control through selective chemo-axotomy of centrally projecting TRPV1+ sensory neurons[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4):1657-1670.