



TRPV1 在痛性糖尿病周围神经病变中的研究进展 *

刘婧媛 孙俊龙 郑拥军[△]

(复旦大学附属华东医院疼痛科, 上海 200040)

摘要 近年来, 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患病率在世界范围内大幅上升, 并且 DM 特异性并发症的发生率较高。痛性糖尿病周围神经病变 (painful diabetic peripheral neuropathy, PDPN) 是 DM 的一种常见并发症, 其发病机制尚不明确。瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 是一种离子通道蛋白, 参与热和化学物质等刺激的信号转导。越来越多的研究表明, TRPV1 在 PDPN 的发生中起着重要作用。本文综述了 TRPV1 通道的生理功能, 总结了 TRPV1 通道在 PDPN 中的作用, 为 PDPN 的治疗提供了新思路。

关键词 TRPV1 通道; 痛性糖尿病周围神经病变; 机制; 治疗靶点

Research progress of TRPV1 in painful diabetic peripheral neuropathy *

LIU Jing-yuan, SUN Jun-long, ZHENG Yong-jun[△]

(Department of Pain, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract In recent years, the globe prevalence of diabetes mellitus (DM) has increased dramatically, accompanied by a high incidence of DM-specific complications. Painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN) is a common complication of DM, and its pathogenesis is unknown. Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) is an ion channel protein involved in signal transduction by thermal and chemical stimuli. More and more studies have shown that TRPV1 plays an important role in the occurrence of PDPN. This article reviews the physiological functions of TRPV1 and summarizes its role in PDPN, providing new ideas for the treatment of PDPN.

Keywords TRPV1 channel; Painful diabetic peripheral neuropathy; mechanism; therapeutic target

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种常见的慢性代谢性疾病, 近年来, DM 的患病率在世界范围内大幅上升, 目前全球约有 4.15 亿人患 DM, 预计到 2045 年将增加到 6.29 亿人^[1]。如果长期控制不良, DM 病人可发展为包括糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病周围神经病变在内的一系列并发症。其中神经病变是最严重的并发症之一, 影响了半数的 DM 病人, 约 1/3 的病人还会发展为神经病理性疼痛。痛性糖尿病周围神经病变 (painful diabetic peripheral neuropathy, PDPN) 是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 约 1/3 以上的糖尿病人会并发 PDPN, 严重影响病人的正常生活, 且现有药物治疗效果不佳^[2]。PDPN 主要发生在肢体远端, 呈灼痛、射痛、刺痛或剧痛等, 通常从病人足部开始并可能发展到腿部和手部。尽管 PDPN 对病人生活质量和医疗保健成本有重大影响, 但目前除了严格控制血糖外, 暂无其他特异性的治疗方法来治疗

PDPN, 甚至对神经病理性疼痛的治疗方式依然有限。临床上对神经病理性疼痛主要采用阿片类药物、抗惊厥药、三环类抗抑郁药和非甾体抗炎药等药物治疗, 其治疗效果都十分有限, 且耐受性差, 容易引发多种不良反应。

瞬时感受器电位 (transient receptor potential, TRP) 通道由一系列非选择性阳离子通道组成, 是一种多功能信号分子通道, 可参与转运 Ca^{2+} 、 Na^{+} 、 K^{+} 和 Mg^{2+} 等离子, 在感觉感知和多种疾病的细胞生理学中发挥着重要作用。哺乳动物的 TRP 通道超家族有 28 个成员, 人类为 27 个, 根据串行同源性分为 6 个亚家族, 编码 TRP 通道的人类基因缺陷是导致许多遗传性疾病的原因^[3]。不同的 TRP 通道在感觉神经元中表达, 并参与不同的生理过程。近几十年的国内外研究表明 TRP 通道在伤害感受中发挥作用, 但其对于 DM 慢性高血糖环境的调节作用综合研究较少, 并且对于 TRP 通道参与下的 PDPN 进程尚无具体论述。

* 基金项目: 国家自然科学基金青年培育项目 (GZRPY014Y); 上海市自然科学基金面上项目 (23ZR1420500)

[△] 通信作者 郑拥军 zhengyongjun1971@126.com



瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 为 TRP 超家族中的一种离子通道蛋白, 广泛表达于周围神经系统和中枢神经系统中, TRPV1 通道是第一个被成功克隆的 TRP 通道, 也是目前研究较为深入的 TRP 通道之一。TRPV1 通道参与热痛觉的传递, 并且在多种神经病理性疼痛的发生和发展中起重要作用, 有望成为治疗 PDPN 的新靶点, 一些针对 TRPV1 通道的镇痛药物已在临床使用。本文总结了 TRPV1 在 PDPN 发展中的可能机制以及其对 PDPN 治疗的研究进展, 为 PDPN 的进一步研究提供更多的科研与临床支撑。

一、TRPV1 通道概述

TRP 家族是一种广泛分布于细胞膜或细胞器膜上的一类非选择性阳离子通道, 参与多种动物行为及几乎所有的感觉信号传导, 它们通过各种机制被激活。根据其序列相似性可被细分为 7 个亚家族: TRPA、TRPC、TRPM、TRPML、TRPP、TRPV 和 TRPN, 除 TRPN 通道外均有在哺乳动物中表达。其中 TRPV 亚家族由 6 个具有不同结构和功能的同源成员组成: TRPV1 至 TRPV4 是非选择性阳离子通道, 在伤害性感受中发挥作用, 而 TRPV5 和 TRPV6 参与上皮 Ca^{2+} 稳态^[4]。TRPV 亚家族的创始成员 TRPV1 是 1997 年成功克隆的非选择性阳离子通道, 一经发现得到极大关注^[5]。

TRPV1 具有 6 次跨膜结构, N 端和 C 端均位于胞内, 对 Ca^{2+} 有高度的通透性, 其表达于哺乳动物体内的包括参与疼痛感觉的外周感觉神经元在内的许多神经元和非神经元部位。作为缓激肽、前列腺素 (prostaglandin, PG) E2 等多种炎症介质引起痛觉敏化的下游靶点, TRPV1 介导了这些炎症介质引起的痛觉过敏。TRPV1 能够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。TRPV1 可被热 ($> 43^{\circ}\text{C}$)、酸度 ($\text{pH} < 5.9$) 和辣椒素 (capsaicin)、香草素等多种刺激激活, 并且与慢性炎症性疼痛和周围神经病变密切相关^[6]。因此, TRPV1 通道有望成为多种类型病理性疼痛镇痛治疗的有效药物靶点。综上所述, 深入研究 TRPV1 通道在 PDPN 中的作用有望为临床 DM 及 PDPN 等相关并发症诊治提供新思路。

二、TRPV1 通道在 PDPN 中的作用

1. 参与 DM 进展

目前的研究认为, TRPV1 通道不仅参与热和疼痛等感觉, 而且在 DM 进展中发挥重要作用。有研究证实, 在 2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 啮齿动物模型中, 小分子拮抗剂对 TRPV1

的药理学阻断可以改善胰岛素分泌, 最大限度地减少胰岛素抵抗并阻止疾病进展^[7]。葡萄糖过量导致多元醇和己糖胺途径过度活跃, 使活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和炎症水平增加, 增加线粒体损伤^[8]。此外, 许多结构和功能蛋白的糖基化导致晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end-products, AGEs) 的产生, AGEs 导致正常的蛋白质功能改变或丧失, 并与 AGE 特异性受体相互作用, 修饰基因表达、细胞内信号传导, 促进促炎因子和自由基的释放^[9]。这种高糖状态引起的炎症水平增高和 ROS 积累可激活 TRPV1 通道并进一步诱导 DM 进展。在 T2DM 和肥胖症中, 脂肪组织产生的炎症介质可激活 TRPV1, 表达 TRPV1 的神经元的持续激活, 可以增加降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 和 P 物质 (substance P, SP) 等神经肽的释放, 这反过来又可能抑制胰岛素分泌并损害胰岛素敏感性^[7]。其次, 随着胰岛素敏感性受损的进展, 表达 TRPV1 的神经可能变得功能失调, 导致 PDPN 的发展 (见图 1)。同样, 在 T1DM 中, 表达 TRPV1 的胰腺感觉神经元控制胰岛炎症和胰岛素抵抗, TRPV1^(+/+) 小鼠的胰岛素敏感性增强^[10]。综上所述, TRPV1 通道与 DM 进展密切相关, TRPV1 可能可以作为新型抗 DM 药物的新靶点。

2. 调控神经递质释放

TRPV1 通道广泛表达于中枢和周围神经系统中, TRPV1 通道的激活导致含有伤害性神经肽的囊泡从激活的神经末梢释放 (如 SP 和 CGRP)。Ellington 等^[11]通过比较非 DM 和链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的 DM 大鼠, 发现 DM 导致基础和辣椒素诱发的大鼠后爪皮肤中 CGRP 释放增加 2 倍以上。细胞外 CGRP 水平的增加可促进谷氨酸驱动的伤害性信号传递, CGRP 通过激活脊髓神经元末端 CGRP 受体, 促进谷氨酸 AMPA 受体激活, 而后产生兴奋性突触后电流, 随着电流的叠加最终将激发动作电位, 使突触后膜去极化, 激活静息的 NMDA 受体, 促使谷氨酸与 NMDA 受体结合, 并增加钙离子内流, 从而使神经元持续兴奋^[12]。SP 通过初级传入纤维将伤害性信号传递到脊髓和脑干二级神经元, 并且这种从初级传入疼痛感应受体 (伤害感受器) 释放的速激肽主要作用是传递痛觉信息。神经激肽 (neurokinin, NK) 受体有 NK1R、NK2R 和 NK3R 三种典型类型, 其中 NK1R 是一种 G 蛋白偶联受体, 对 SP 亲和力最高。NK1R 与磷脂酶 C 偶联, 产生细胞内信使, 其下游作用包括使膜去极化并促进谷氨酸受体 (AMPA 受体和 NMDA 受体) 的功

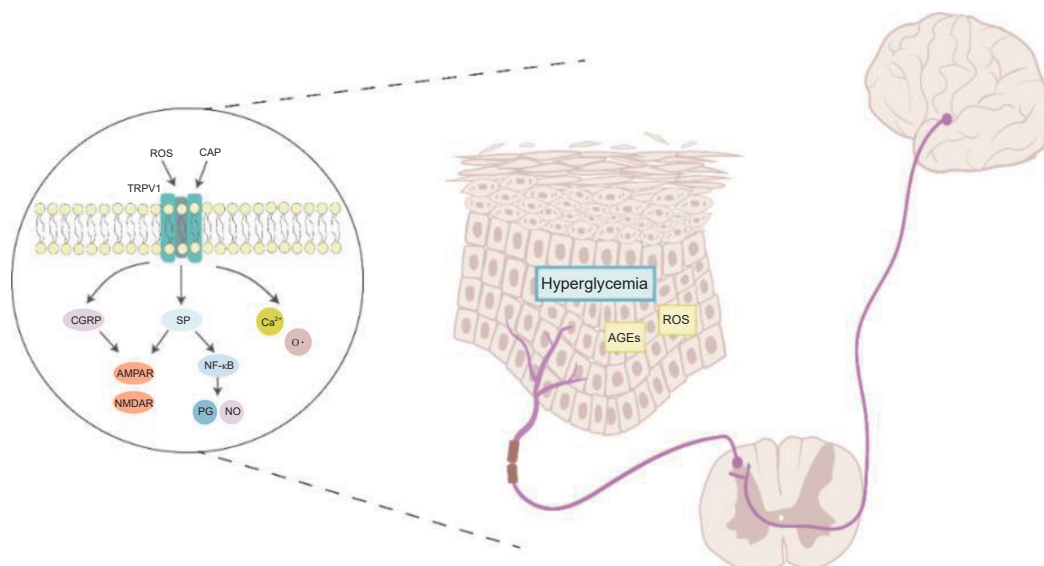


图1 TRPV1在PDPN发展中的作用

DM病体内的高糖环境导致TRPV1通道功能失调,TRPV1可被ROS、CAP等激活,从而增加CGRP、SP神经肽释放和氧化应激水平,参与PDPN进展

ROS: 活性氧; CAP: 辣椒素; TRPV1: 瞬时受体电位香草酸亚型1; CGRP: 降钙素基因相关肽; SP: P物质; Ca^{2+} : 钙离子; O_2^- : 氧自由基; AMPAR: AMPA受体; NMDAR: NMDA受体; NF- κ B: 核因子激活的B细胞的 κ -轻链增强; PG: 前列腺素; NO: 一氧化氮; Hyperglycemia: 高血糖; AGEs: 晚期糖基化终末产物

能^[13]。此外,SP控制细胞因子、趋化因子以及转录因子的表达,例如核因子激活的B细胞的 κ -轻链增强(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)。NF- κ B是一种炎症介质转录激活剂,参与调控免疫应答与炎症反应,可增加促炎因子的合成,如细胞因子、一氧化氮(nitric oxide, NO)和前列腺素,有助于神经病理性疼痛和痛觉过敏的发展^[14]。阿片类药物能够抑制兴奋性神经递质的释放,抑制SP的释放是阿片类镇痛的突触前机制之一,但在某些神经病理性疼痛模型中阿片类药物对初级传入神经元释放SP的抑制作用消失,其在脊髓中的镇痛作用同样在PDPN中受损。突触前 μ -阿片受体表达的减少可能是阿片类药物对SP信号传导抑制作用丧失的原因,这也是阿片类药物治疗PDPN疗效降低的神经生物学基础之一^[15]。因此,通过TRPV1通道调控SP的释放有望为对阿片类镇痛药缺乏疗效的PDPN病人提供治疗思路。

3. 参与氧化应激

DM病人周围神经损伤是导致PDPN发生的主要原因,阻止PDPN发生发展的关键在于明确高血糖环境下神经损伤的病理生理机制。目前发现的高血糖引起神经损害的可能机制包括氧化亚硝化应激、多元醇通路的激活、AGEs的聚集以及神经炎症等,其中氧化应激被认为是多种通路的中心机制^[16]。研究证实,氧化应激与糖尿病神经病变发生相关,临

床研究表明,与无PDPN的DM病人相比,PDPN病人血浆中内皮素-1、NO含量增高,而过氧化酶和谷胱甘肽水平降低^[17]。TRPV1阳离子通道可被ROS和辣椒素等激活并介导周围神经病变和神经毒性,神经受到损伤后发生轴突受损并脱髓鞘,神经纤维之间的绝缘性减弱。当特定的神经纤维被激活时,去极化电位将诱导周围的静息纤维放电,介导疼痛敏感性的产生^[18]。TRPV1被激活后,产生过量氧自由基和 Ca^{2+} 流入,反过来又可导致氧化应激增强,这被认为是PDPN最重要的致病因素^[19]。因此,对TRPV1通道的抑制可发挥抗伤害作用,抗氧化剂 α -硫辛酸(alpha-lipoic acid, ALA)可以通过抑制TRPV1通道活性来调节胞内 Ca^{2+} 的进入,ALA或TRPV1拮抗剂辣椒平(capsazepine)都具有降低DM大鼠坐骨神经和DRG中细胞凋亡和氧化应激水平的作用^[20]。在STZ诱导的DM大鼠模型中,TRPV1和TRPM2通道参与海马和DRG神经元中 Ca^{2+} 进入诱导的神经元死亡,硒和褪黑激素作为抗氧化剂能够降低通道活性,它们对抗氧化应激诱导的细胞凋亡和 Ca^{2+} 进入,具有神经保护作用^[21],TRPM2和TRPV1通道可能成为治疗DM诱导的氧化性海马损伤和疼痛的重要药理靶点。此外,高血糖可引起铁超负荷,铁失调诱导ROS产生,促进氧化应激,最终导致铁死亡^[22]。ROS在整个铁死亡过程中占据核心地位,抑制DM相关的铁死亡延缓



了糖尿病肾病,有望为控制和治疗 DM 及其相关并发症提供新思路^[23]。

三、TRPV1 在 PDPN 治疗中的研究进展

TRPV1 通道与热和痛密切相关,在温度 $> 43^{\circ}\text{C}$ 时可被激活,并参与机体体温调节。直接阻断 TRPV1 具有显著的镇痛作用,但同时会引起体温过高等较为严重的不良反应,导致 TRPV1 抑制剂在临床试验中失败^[24]。然而,更多的以 TRPV1 为靶点的治疗方法不断被探索,含有高浓度 (8%) 辣椒素的皮肤贴剂在临床上用于缓解 DM 相关的神经性疼痛,且没有明显的不良反应^[25]。此外,树脂毒素的效力约是辣椒素的 500 倍,其允许更多的钙流入,与辣椒素一样须在局部给药,在神经病理性疼痛病人中,TRPV1 拮抗剂凝胶 ACD-440 的局部使用也产生了积极的临床试验结果^[3]。有研究表明,千赫兹高频电刺激 (kilohertz high frequency electrical stimulation, KHES) 有效抑制 TRPV1 的表达,而使用 TRPV1 通路抑制剂 (SB-705498) 可实现与 KHES 相似的镇痛作用, KHES 通过抑制 TRPV1/NMDAR2B 信号通路的激活来抑制脊髓背角神经胶质细胞的活化,特别是星形胶质细胞和小胶质细胞,最终缓解神经病理性疼痛^[26]。此外,近年来的研究表明,中医药能够有效调控 TRPV1,发挥对 PDPN 的治疗作用。

电针疗法 (electroacupuncture, EA) 是治疗多种慢性疼痛的有效选择,该疗法将电刺激与针灸针的使用相结合^[27]。对 STZ 诱导的 PDPN 大鼠双侧足三里 (ST36) 和昆仑 (BL60) 穴位进行 EA 治疗 1 周,能够逆转 PDPN 大鼠的痛觉过敏,并下调 DRG 和脊髓背角中磷酸化蛋白激酶 C (phosphorylated protein kinase C, p-PKC)、TRPV1、SP 和 CGRP 的表达^[28]。筋骨草酯素 I (Ajugarin-I, Aju-I) 是一种从筋骨草苞叶中提取的化合物,已被发现具有抗炎、抗氧化等作用,其能够抑制 STZ 诱导的 TRPV1/TRPM8 表达升高,并显著减轻 PDPN 大鼠的痛觉过敏和异常性疼痛^[29]。生姜已被用作 DM 的补充治疗,生姜及其提取物具有降低 DM 病人血糖水平、糖化血红蛋白的有益效果。生姜的非挥发性活性成分,即 6-shogaol 对 TRPV1 具有很强亲和力。6-shogaol 及生姜提取物还可以通过减少 TRPV1 和 NMDAR2B 在脊髓中的表达来减轻小鼠痛性糖尿病神经病变^[30]。B 族维生素 (B vitamins, VBC) 疗法是治疗 PDPN 的常用治疗方法,有研究表明,VBC (B_1 、 B_6 和 B_{12}) 治疗可显著减轻 STZ 诱导的 DM 大鼠热痛觉过敏和机械性异常性疼痛,抑制 DM 大鼠 DRG 中 P2X3 和

TRPV1 的表达增加,并降低脊髓中白细胞介素- 1β 、肿瘤坏死因子 α 和神经营养因子水平的升高^[31]。桑科植物去除栓皮保留根皮的桑白皮始载于《神农本草经》,现代药理学研究表明,桑白皮具有预防和治疗 T2DM 及慢性并发症的作用。有研究表明,桑白皮预处理对高血糖小鼠 DRG 神经元具有保护机制,桑白皮的显著降糖效果和保护神经元效应,可能机制是桑白皮抑制 DRG 中 TRPV1 的表达,减少神经元 Ca^{2+} 内流,以及 Ras-p38MAPK 炎症信号通路活化^[32]。

总之,多种 TRPV1 调节剂及中西医治疗方法在 STZ 诱导的大鼠和小鼠的 PDPN 动物模型中,能够改善实验动物模型的疼痛行为和分子指标,已经取得了不错的进展。然而,需要更加深入的研究来发现更多有效的 TRPV1 靶点药物,并避免治疗的不良反应。

四、总结与展望

近年来,越来越多的证据显示 TRPV1 在 PDPN 的发病机制中发挥着重要作用,TRPV1 通道的激活参与胰岛素分泌受损、胰岛素抵抗等过程影响 DM 病人代谢,并通过释放 CGRP、SP 和氧化应激过程影响 PDPN 的发生和发展。动物研究显示,TRPV1 通道调节剂和多种中西医治疗方法在 PDPN 的治疗中有效,提示 TRPV1 可能是高效的 PDPN 治疗靶点。然而,TRPV1 通道调控治疗 PDPN 的机制较为复杂,还需要更深入的基础研究进行阐明,并完成从基础研究到临床应用的转化。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, *et al.* Global trends in diabetes complications: a review of current evidence[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(1):3-16.
- [2] 陈佳丽,张茂表,陆嘉辉,等. 脊髓活性氧激活自噬参与调节 2 型糖尿病神经病理性疼痛 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(1):27-34.
- [3] Koivisto AP, Voets T, Iadarola MJ, *et al.* Targeting TRP channels for pain relief: a review of current evidence from bench to bedside[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2024, 75:102447.
- [4] Tsagareli MG, Nozadze I. An overview on transient receptor potential channels superfamily[J]. *Behav Pharmacol*, 2020, 31(5):413-434.
- [5] 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.
- [6] Aghazadeh Tabrizi M, Baraldi PG, Baraldi S, *et al.* Medicinal chemistry, pharmacology, and clinical implica-

- tions of TRPV1 receptor antagonists[J]. *Med Res Rev*, 2017, 37(4):936-983.
- [7] Gram DX, Holst JJ, Szallasi A. TRPV1: a potential therapeutic target in type 2 diabetes and comorbidities?[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(11):1002-1013.
 - [8] Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, *et al*. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain[J]. *Neuron*, 2017, 93(6):1296-1313.
 - [9] Singh VP, Bali A, Singh N, *et al*. Advanced glycation end products and diabetic complications[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2014, 18(1):1-14.
 - [10] Razavi R, Chan Y, Afifyan FN, *et al*. TRPV1⁺ sensory neurons control beta cell stress and islet inflammation in autoimmune diabetes[J]. *Cell*, 2006, 127(6):1123-1135.
 - [11] Ellington HC, Cotter MA, Cameron NE, *et al*. The effect of cannabinoids on capsaicin-evoked calcitonin gene-related peptide (CGRP) release from the isolated paw skin of diabetic and non-diabetic rats[J]. *Neuropharmacology*, 2002, 42(7):966-975.
 - [12] 龙灿海, 王静霞, 周小翠, 等. 降钙素基因相关肽与疼痛相关研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(10):771-775.
 - [13] Zieglgänsberger W. Substance P and pain chronicity[J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 375(1):227-241.
 - [14] Petho G, Reeh PW. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(4):1699-1775.
 - [15] Wan FP, Bai Y, Kou ZZ, *et al*. Endomorphin-2 inhibition of substance P signaling within lamina I of the spinal cord is impaired in diabetic neuropathic pain rats[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 9:167.
 - [16] Vincent AM, Russell JW, Low P, *et al*. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(4):612-628.
 - [17] Ozkul A, Ayhan M, Yenisey C, *et al*. The role of oxidative stress and endothelial injury in diabetic neuropathy and neuropathic pain[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2010, 31(2):261-264.
 - [18] Liu C, Miao R, Raza F, *et al*. Research progress and challenges of TRPV1 channel modulators as a prospective therapy for diabetic neuropathic pain[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 245(Pt 1):114893.
 - [19] Düzova H, Nazıroğlu M, Çiğ B, *et al*. Noopept attenuates diabetes-mediated neuropathic pain and oxidative hippocampal neurotoxicity via inhibition of TRPV1 channel in rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(10):5031-5051.
 - [20] Yazgan B, Yazgan Y, Nazıroğlu M. Alpha-lipoic acid modulates the diabetes mellitus-mediated neuropathic pain via inhibition of the TRPV1 channel, apoptosis, and oxidative stress in rats[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2023, 55(3):179-193.
 - [21] Kahya MC, Nazıroğlu M, Övey İS. Modulation of diabetes-induced oxidative stress, apoptosis, and Ca²⁺ Entry through TRPM2 and TRPV1 channels in dorsal root ganglion and hippocampus of diabetic rats by melatonin and selenium[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3):2345-2360.
 - [22] Deng Q, Zhu Y, Zhang M, *et al*. Ferroptosis as a potential new therapeutic target for diabetes and its complications[J]. *Endocr Connect*, 2023, 12(3):e220419.
 - [23] Li S, Zheng L, Zhang J, *et al*. Inhibition of ferroptosis by up-regulating Nrf2 delayed the progression of diabetic nephropathy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162:435-449.
 - [24] Iftinca M, Defaye M, Altier C. TRPV1-targeted drugs in development for human pain conditions[J]. *Drugs*, 2021, 81(1):7-27.
 - [25] Landrum O, Marcondes L, Egharevba T, *et al*. Painful diabetic peripheral neuropathy of the feet: integrating prescription-strength capsaicin into office procedures[J]. *Pain Manag*, 2023, 13(10):613-626.
 - [26] Fang K, Lu P, Cheng W, *et al*. Kilohertz high-frequency electrical stimulation ameliorate hyperalgesia by modulating transient receptor potential vanilloid-1 and N-methyl-D-aspartate receptor-2B signaling pathways in chronic constriction injury of sciatic nerve mice[J]. *Mol Pain*, 2024, 20:17448069231225810.
 - [27] 杨欢, 郑小兰, 徐国海, 等. 电针治疗糖尿病神经病理性疼痛机制的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(11):855-858.
 - [28] Ma YQ, Hu QQ, Kang YR, *et al*. Electroacupuncture alleviates diabetic neuropathic pain and downregulates p-PKC and TRPV1 in dorsal root ganglions and spinal cord dorsal horn[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023:3333563.
 - [29] Khan A, Wang F, Shal B, *et al*. Anti-neuropathic pain activity of Ajugarin-I via activation of Nrf2 signaling and inhibition of TRPV1/TRPM8 nociceptors in STZ-induced diabetic neuropathy[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 183:106392.
 - [30] Fajrin FA, Nugroho AE, Nurrochmad A, *et al*. Ginger extract and its compound, 6-shogaol, attenuates painful diabetic neuropathy in mice via reducing TRPV1 and NMDAR2B expressions in the spinal cord[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 249:112396.
 - [31] He DD, Gao Y, Wang S, *et al*. Systematic administration of B vitamins alleviates diabetic pain and inhibits associated expression of P2X3 and TRPV1 in dorsal root ganglion neurons and proinflammatory cytokines in spinal cord in rats[J]. *Pain Res Manag*, 2020, 2020:3740162.
 - [32] 邵路瑶, 殷妮娜. TRPV1 介导的桑白皮预处理阻断 Ca²⁺-Ras-p38MAPK 通路对高血糖小鼠背根神经元的保护效应 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(8):63-66, 272-273.