

文章编号: 1004-0374(2010)12-1259-05

瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1) 与炎性痛

贾岳, 洪炎国*

(福建省发育与神经生物学重点实验室, 福建师范大学生命科学学院, 福州 350108)

摘要 瞬时受体电位香草酸亚型1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)是TRP超家族的成员之一, 是一种非选择性的阳离子通道。TRPV1广泛分布于伤害性感受器上, 并且在伤害性感受器中起重要作用。TRPV1能够感受伤害性刺激, 将之转化为动作电位, 传至中枢形成痛觉。炎症时释放的许多炎症介质都能够与TRPV1发生相互作用, 产生疼痛或痛觉过敏, 并且通过各种不同的信号通路来调制TRPV1的活性。深入研究TRPV1的作用机制, 有助于理解痛觉生理和开发新型镇痛药物。

关键词: TRPV1; 炎症介质; 痛觉过敏

中图分类号: R971.1; Q432; R364.5 **文献标识码:** A

Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) and inflammatory pain

JIA Yue, HONG Yan-guo*

(Key Laboratory of Developmental Neurobiology and Neuroscience in Fujian Province,
College of Life Science, Fujian Normal University, Fuzhou 350108, China)

Abstract Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) is one of members of TRP superfamily. TRPV1 is a non-selective cation channel. It is located in nociceptors and plays an important role in nociceptive processing. TRPV1 can detect noxious stimulus and convert it into action potentials traveling to the central and forming pain sensation. In inflammatory pain, a number of inflammatory mediators are released, which modulate TRPV1 activity through various signal pathways or interact with TRPV1 generating pain or hyperalgesia. Study on role of TRPV1 and its mechanisms will help us to understand pain physiology and to develop new analgesic drugs.

Key words TRPV1; inflammatory mediators; hyperalgesia

瞬时受体电位离子通道蛋白(transient receptor potential ion channel protein, TRP)是存在于细胞膜或胞内细胞器膜上的一类非选择性阳离子通道蛋白, 它们广泛分布于包括人类在内的哺乳动物中。TRP家族中已有TRPA、TRPC、TRPV、TRPM、TRPML、TRPP、TRPN等7个亚家族, 其中TRPA、TRPV、TRPM亚家族中的一些成员参与疼痛的调节。TRPV1属于TRPV亚家族, 其与配体结合后, 导致Ca²⁺内流, 使细胞内Ca²⁺浓度增加, 进而激活一系列的细胞内信号。TRPV1又称为辣椒素受体或野香草受体1, 在1997年被成功克隆。TRPV1广泛分布于伤害性感受器上, 被辣椒素、伤害性热刺激(>43℃)和酸性pH等所激活, 在伤害性

感受的形成中起重要作用。

1 TRPV1的分子结构

TRPV1是TRP超家族的成员之一, 是非选择性的阳离子通道并且对Ca²⁺的渗透性相对较高。TRP受体是一四聚体结构, 每个单体包括6个跨膜区并且在第5、第6跨膜区之间形成孔型结构, 其N端和C端均在胞质侧。TRPV1的N末端包含三个

收稿日期: 2010-05-31; 修回日期: 2010-06-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(30970985)

*通讯作者: E-mail: yhong@fjnu.edu.cn; Tel: 0591-22868211

锚蛋白重复序列区, C 末端包括 TRP 区, 其接近第 6 跨膜区。锚蛋白重复序列包括大约 33 个基序, 是按照细胞骨架蛋白锚蛋白命名的。TRPV1 的第 1、2、3 跨膜区是脂质区, 通过结合配体的脂溶性部分, 引起第 2 和第 3 跨膜区受体的构象改变。第 4 跨膜区的电压依赖性运动激活受体, 打开阳离子通道, 使阳离子内流^[1,2]。近来, TRPV1 上 2 个磷酸化位点已研究清楚, 即 Ser-502 和 Ser-800。Ser-502 是非选择性的多种酶的底物, 包括蛋白激酶 A (PKA)、蛋白激酶 C (PKC) 和钙调蛋白激酶 II (CaM II), 而 Ser-800 特异性地受 PKC δ 诱导而发生磷酸化。

2 TRPV1 的分布

2.1 TRPV1 在外周的分布

TRPV1 主要位于脊髓背根神经节 (DRG) 及脑三叉神经节 (TG) 中的初级感觉神经元。原位杂交和免疫组织化学的研究结果显示, TRPV1 表达几乎完全限制在 DRG 和 TG 中被认为是伤害性感受器的中小型神经元亚群内。在 DRG 神经元中, TRPV1 与降钙素基因相关肽 (CGRP) 和 P 物质 (SP) 以及酪氨酸激酶受体 A (TrkA) 共表达^[3]。DRG 和 TG 神经元的外周端 (痛觉神经末梢) 和中枢端 (脊髓背角浅层) 均分布有 TRPV1。伤害性神经元感知外界伤害性刺激, 并传递信息到脊髓背角和三叉神经脊束核^[4], 在神经源性和炎性疼痛的发生中起重要作用。另外, TRPV1 在非神经元细胞也有表达, 例如人皮肤的角质形成细胞、膀胱上皮细胞、平滑肌细胞以及免疫细胞, 提示它也参与机体的其他功能。

2.2 TRPV1 在中枢神经系统的分布

TRPV1 通道在中枢神经系统中有着广泛的分布。起初认为在中枢神经系统中 TRPV1 不表达, 但随着示踪技术发展和特异性抗体的制备, 发现 TRPV1 存在于大鼠、猴、人的脑神经元和非神经元细胞中^[5]。TRPV1 存在于脑的多个部位, 尤其在蓝斑 (LC)、内侧基底下丘脑 (MBH) 和下丘脑的视前区, TRPV1 的受体或 mRNA 密度较高。这些区域被认为在感官功能包括痛觉感觉中发挥重要作用。此外, 下丘脑神经元、海马锥体神经元以及皮层等也表达 TRPV1, 在这些部位该通道可能参与突触传递的可塑性^[6]。

3 TRPV1 在疼痛感受中的作用

疼痛与外周伤害感受器和脊髓背角神经元的敏

感化密切相关。许多因素可以促成痛觉敏感化的发生与维持, 例如神经营养因子、蛋白激酶和阳离子通道等。TRPV1 通道在伤害性感受器中特异表达, 它可以被多种伤害性刺激所激活。由于伤害性感受器被激活是疼痛感受产生的第一步, 因此 DRG 被作为疼痛机制研究的重要对象。

TRPV1 可被辣椒素、伤害性热刺激 (>43°C) 和酸性 pH 等特异性激活。敲除 TRPV1 基因小鼠, CFA (完全弗氏佐剂) 诱导的炎症热痛觉过敏下降, 甚至消失。提示 TRPV1 是炎症和组织损伤诱导的热痛觉过敏所必需的, 表明 TRPV1 是一个伤害性刺激分子整合者^[7]。

另一方面, 由于辣椒素可以造成外周感觉神经元的 C 纤维和 A δ 纤维失敏而减轻疼痛, 故辣椒素在临床上被用来治疗多种疼痛, 例如糖尿病性疼痛、神经性疼痛和关节炎症性疼痛^[8]。但这些治疗产生一些副作用, 例如在治疗初级阶段会产生的灼烈痛等, 可能阻碍对辣椒素的使用。因此, 弄清 TRPV1 的作用机制对理解痛觉生理和开发镇痛药物都有重要意义。

4 TRPV1 与炎性介质之间的相互作用

炎性痛是指由创伤、感染等引起的外周组织损伤导致炎症时所发生的疼痛, 主要表现为痛觉过敏 (由痛刺激引起的异常增强的痛反应)。炎症时, 组织可以释放多种炎症介质, 研究表明, TRPV1 受到炎症介质的调节, 例如缓激肽 (BK)、前列腺素 (PG)、神经生长因子 (NGF) 等, 这些炎症介质在伤害性感受器中主要通过激活一些激酶起作用, 包括 PKC、PKA 和 Src。事实上, TRPV1 是这些激酶在炎症热痛觉过敏中最重要的靶分子之一。虽然 TRPV1 与炎症介质之间的关系并不是完全清楚的, 但已被确认与炎症热痛觉过敏有密切联系。

4.1 TRPV1 与缓激肽的关系

组织受到伤害性刺激后, 会产生缓激肽; 注射缓激肽到人的皮肤会引起剂量依赖性疼痛和痛觉过敏, 这些都表明 BK 能使伤害性感受器兴奋。而 TRPV1 能通过缓激肽影响伤害性感受, 利用 TRPV1 缺失型鼠, 研究发现 TRPV1 在 BK 诱发的伤害性感受中起一定的作用, 这不能简单地理解为是 TRPV1 激活的结果, 而有可能是被其他阳离子激活所调节^[9]。有证据表明, TRPV1 的拮抗剂 capsaizepine 可以使 BK 诱发的动作电位显著减少^[10,11]。在炎性条件下, 脊髓强啡肽的表达上调, 并且产生痛觉过敏现象。注

射缓激肽受体的拮抗剂,这种现象被抑制,并且不能够产生新的缓激肽,表明在病理条件下,强啡肽可以通过激活脊髓缓激肽受体介导炎症热痛觉过敏^[12]。和野生型小鼠相比,TRPV1敲除小鼠的C-纤维对BK反应下降,这都提示TRPV1敏化是通过BK起的作用。BK在体内的生物学效应被G蛋白偶联受体B1和B2受体所介导。B1受体在正常时表达不多;但是在慢性炎症条件下可以被诱导产生,甚至过表达^[13]。B2受体在神经系统广泛存在。B2受体激活后,磷脂酶C β (PLC β)触发磷脂酰基醇二磷酸(PIP₂)降解成肌醇三磷酸(IP₃),以致细胞内钙浓度升高和甘油二酯(DAG)释放。这反过来又激活PKC。在DRG神经元的培养基中加入BK,发现PKC ϵ 迅速转移到细胞膜,表明BK能激活PKC ϵ 。TRPV1激活PLC β /PKC ϵ 通路,从而使细胞的兴奋性增高,是BK敏化伤害性感受器的重要的分子机制。而且,BK通过B2受体活化PKC ϵ 导致TRPV1两个丝氨酸残基(Ser-502和Ser-800)的磷酸化,这反过来增强了伤害性刺激介导的TRPV1通道敏感性,使TRPV1通道更容易打开^[14]。

4.2 TRPV1与神经生长因子的关系

NGF是神经营养因子家族的一员,通过激活TrkA和p75NTR受体而发挥生理效应^[15]。NGF是一种生长因子,促进组织修复,其本身实际上也是促炎症介质。对成年大鼠足底注射NGF,能迅速产生超敏反应,且持续较久,直至数天。但是,给TRPV1敲除的鼠注射NGF不能诱导热痛觉过敏^[16],说明NGF诱导的痛觉增敏主要是通过TRPV1激活而起作用的。在人的皮内注射NGF,同样会诱发痛觉增敏。热痛敏在第1天开始发生,到第3天达到最大并且能够维持21d,此后热痛敏开始消退;但是此时机械痛敏却刚开始达到最大值,能够持续7周,而且伤害性感受器的致敏作用发生在NGF注射部位^[17]。这种对热的致敏作用很可能是被TRPV1通道的磷酸化所介导^[18]。离体研究表明,NGF能加强DRG神经元对热和辣椒素的反应^[19, 20];在培养时持续使用NGF,能使对辣椒素敏感的DRG神经元增加。这些结果表明,NGF可能增强TRPV1活性及上调其在DRG神经元中的表达。然而,NGF并不能增加DRG神经元TRPV1 mRNA水平^[21]。这些结果提示,NGF通过增强通道的翻译和转运而不是基因的转录来调节TRPV1的表达。NGF诱导的痛觉敏感性增高至少经由两种通路起作用:其一是PLC/PKC信号通路,是TRPV1的S-502和S-801两

个位点磷酸化引起的;其二是TrkA依赖的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,它与NGF能上调TRPV1的表达有关。通过定向诱导,发现TrkA的Y760活化刺激磷脂酰肌醇3(PI3)激酶,通过PKC δ 激活Src。Src激酶磷酸化TRPV1的Y200(TRPV1的一个独立的酪氨酸残基),导致TRPV1通道向细胞膜表面运输,膜上的离子电流因而增加,细胞兴奋性得以增加。

4.3 TRPV1与前列腺素的关系

前列腺素是分布广泛的伤害性介质。在DRG神经元中存在有5种前列腺素受体亚型,包括PGE₂的受体EP1~4和PGI₂的受体IP。对缺少IP、EP1或者EP3受体的小鼠给予疼痛刺激,可观察到这些小鼠疼痛感觉和热痛觉过敏明显降低,提示EP和IP受体在炎症和疼痛中起着重要作用^[22-24]。在TRPV1缺失型小鼠中,PGI₂不再能诱发热痛觉过敏,表明TRPV1在前列腺素诱导的热痛觉过敏中起重要的作用。到目前为止,发现PGE₂和PGI₂至少激活两条第二信使通路增强TRPV1的活动。PGE₂对EP1和EP4有高亲和性。EP1受体与G_q偶联,激活PKC,而EP4受体与G_s偶联,激活PKA。在小鼠感觉神经元内,研究发现PKA被AKAP150(A激酶锚定蛋白)锚定是PGE₂/PKA依赖型TRPV1调节必不可少的^[25],已经证明PKA对TRPV1的激活有重要作用^[26]。它们通过对通道上的特异位点进行磷酸化来激活TRPV1^[27]。

4.4 TRPV1与内源性大麻素(anandamide)的关系

内源性大麻素激活cannabinoid 1(CB1)受体,参与炎性痛觉过敏的形成^[28]。有趣的是,TRPV1和CB1受体不仅高度共表达^[29],而且内源性大麻素和Olvanil(一种合成的芳香草醛)结构相似,提示内源性大麻素可能激活TRPV1。研究发现,在脊髓水平,TRPV1受体的激活在内源性大麻素介导的炎性痛抗伤害性效应中起一定的作用,内源性大麻素能够共同激活CB受体和TRPV1受体,通过释放抗伤害性的内源性配体提高了镇痛效应^[30]。事实上,在炎症和病理条件下,TRPV1阳性神经元的内源性大麻素增加。在炎症时发现BK和PGE₂也能够促使内源性大麻素转化为TRPV1活化剂^[31]。毋庸置疑,内源性大麻素确实参与炎性痛觉过敏。尽管PKA能够敏化TRPV1,CB1受体对TRPV1起作用,但在forskolin(一种腺苷酸环化酶激活剂)存在时降低了PKA对TRPV1敏化作用。当暴露在forskolin时,CB1受体的激活减弱TRPV1的活性^[32]。因此,CB1

活性对 TRPV1 的作用可能有两个方面, 在内源性大麻素存在时为加强作用; 在 forskolin 存在时为减弱作用。

4.5 TRPV1 与 5-羟色胺 (5-HT) 的关系

5-HT 是组织受到伤害或者炎症时产生的一种化学介质。在外周, 由血小板、肥大细胞和上皮细胞在损伤处释放 5-HT, 作为对炎症和损伤的应答。5-HT 是一种前炎性化学介质, 在人^[33]和大鼠^[34], 它能使伤害性传入神经元兴奋并诱发痛觉过敏。5-HT 受体可分为 7 个家族和 13 个亚型^[35]。在大鼠, 刺激脊髓 5-HT 受体增强了辣椒素诱导的 P 物质在脊髓背角的释放; 在小鼠的结肠感觉神经元 5-HT 增强了 TRPV1 的功能。辣椒素通过激活 TRPV1 通道还可以造成体温过低, 这种现象可以通过抑制 5-HT 的重吸收被减弱, 但是阻断 5-HT₂ 受体这种作用被增强^[36]。PKC 介导的信号通路通过 5-HT_{2A} 受体参与 5-HT 对 TRPV1 的增强效应, 而 PKA 介导的信号通路是通过 5-HT₇ 受体^[37]。在炎症条件下, 这些 5-HT 受体的生物合成的增加导致 TRPV1 功能的进一步加强, 进而导致在体内产生痛觉过敏。

5 结束语

TRPV1 能够把伤害性刺激转导为内向电流, 这是伤害性感受信息形成和传递的第一步。在伤害性感受器末端, TRPV1 的磷酸化导致对许多不同刺激的敏化作用, 促成痛觉过敏的产生和维持, 这种磷酸化被许多信使所介导。在炎症时, BK 激活 B1 和 B2 受体, 通过 PKC 介导的磷酸化造成 TRPV1 热阈值下降; PG 通过激活 PKA 和 PKC 磷酸化 TRPV1; 而 NGF 诱导的热痛觉过敏则通过 PLC/PKC 和 MAPK 信号通路起作用。总的来说, 炎症介质通过各种不同的信号通路来调节 TRPV1 活性。TRPV1 是外周伤害性感受的一个关键分子, 在炎症时其活性受到多种信号通路的调节。由于其在伤害性感受中有重要作用, 深入研究 TRPV1 的作用机制有助于理解痛觉生理和开发新型镇痛药物。

[参 考 文 献]

- [1] Ramsey IS, Delling M, Clapham DE. An introduction to TRP channels. *Annu Rev Physiol*, 2006, 68: 619-47
- [2] Mandadi S, Tominaga T, Numazaki M, et al. Increased sensitivity of desensitized TRPV1 by PMA occurs through PKCepsilon-mediated phosphorylation at S800. *Pain*, 2006, 123(1-2): 106-16
- [3] Yu L, Yang F, Luo H, et al. The role of TRPV1 in different subtypes of dorsal root ganglion neurons in rat chronic inflammatory nociception induced by complete Freund's adjuvant. *Mol Pain*, 2008, 4: 61
- [4] Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*, 1999, 57(1): 1-164
- [5] Toth A, Bocza J, Kedei N, et al. Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain. *Brain Res*, 2005, 135(1-2): 162-8
- [6] Mezey E, Toth ZE, Cortright DN, et al. Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(7): 3655-60
- [7] Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 1997, 389(6653): 816-24
- [8] Robbins W. Clinical applications of capsaicinoids. *Clin J Pain*, 2000, 16(2 Suppl): S86-9
- [9] Katanosaka K, Banik RK, Giron R, et al. Contribution of TRPV1 to the bradykinin-evoked nociceptive behavior and excitation of cutaneous sensory neurons. *Neurosci Res*, 2008, 62(3): 168-75
- [10] Osaka T, Kobayashi A, Lee TH, et al. Lack of integrative control of heat production and heat loss after capsaicin administration. *Pflugers Arch*, 2000, 440(3): 440-5
- [11] Lee MG, Macglashan DW, Udem BJ. Role of chloride channels in bradykinin-induced guinea pig airway vagal C-fibre activation. *J Physiol*, 2005, 566(Pt 1): 205-12
- [12] Luo MC, Chen Q, Ossipov MH, et al. Spinal dynorphin and bradykinin receptors maintain inflammatory hyperalgesia. *J Pain*, 2008, 9(12): 1096-105
- [13] Couture R, Harrisson M, Vianna RM, et al. Kinin receptors in pain and inflammation. *Eur J Pharmacol*, 2001, 429(1-3): 161-76
- [14] Vellani V, Mapplebeck S, Moriondo A, et al. Protein kinase C activation potentiates gating of the vanilloid receptor VR1 by capsaicin, protons, heat and anandamide. *J Physiol*, 2001, 534(Pt 3): 813-25
- [15] Dawbarn D, Allen SJ. Neurotrophins and neurodegeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2003, 29(3): 211-30
- [16] Chuang HH, Prescott ED, Kong H, et al. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P₂-mediated inhibition. *Nature*, 2001, 411(6840): 957-62
- [17] Rukwied R, Mayer A, Kluschina O, et al. NGF induces non-inflammatory localized and lasting mechanical and thermal hypersensitivity in human skin. *Pain*, 2009, 148(3): 407-13
- [18] Zhu W, Oxford GS. Phosphoinositide-3-kinase and mitogen activated protein kinase signaling pathways mediate acute NGF sensitization of TRPV1. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 34(4): 689-700
- [19] Bonnington JK, McNaughton PA. Signalling pathways involved in the sensitisation of mouse nociceptive neurones by nerve growth factor. *J Physiol*, 2003, 551(Pt 2): 433-46
- [20] Galoyan SM, Petruska JC, Mendell LM. Mechanisms of sensitization of the response of single dorsal root ganglion cells from adult rat to noxious heat. *Eur J Neurosci*, 2003, 18

- (3): 535-41
- [21] Ji RR, Samad TA, Jin SX, et al. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron*, 2002, 36(1): 57-68
- [22] Minami T, Nakano H, Kobayashi T, et al. Characterization of EP receptor subtypes responsible for prostaglandin E₂-induced pain responses by use of EP1 and EP3 receptor knockout mice. *Br J Pharmacol*, 2001, 133(3): 438-44
- [23] Moriyama T, Higashi T, Togashi K, et al. Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. *Mol Pain*, 2005, 1: 3
- [24] Stock JL, Shinjo K, Burkhardt J, et al. The prostaglandin E₂ EP1 receptor mediates pain perception and regulates blood pressure. *J Clin Invest*, 2001, 107(3): 325-31
- [25] Schnizler K, Shutov LP, Van Kanegan MJ, et al. Protein kinase A anchoring via AKAP150 is essential for TRPV1 modulation by forskolin and prostaglandin E₂ in mouse sensory neurons. *J Neurosci*, 2008, 28(19): 4904-17
- [26] Distler C, Rathee PK, Lips KS, et al. Fast Ca²⁺-induced potentiation of heat-activated ionic currents requires cAMP/PKA signaling and functional AKAP anchoring. *J Neurophysiol*, 2003, 89(5): 2499-05
- [27] Gu Q, Kwong K, Lee LY. Ca²⁺ transient evoked by chemical stimulation is enhanced by PGE₂ in vagal sensory neurons: role of cAMP/PKA signaling pathway. *J Neurophysiol*, 2003, 89(4): 1985-93
- [28] Park KA, Vasko MR. Lipid mediators of sensitivity in sensory neurons. *Trends Pharmacol Sci*, 2005, 26(11): 571-7
- [29] Ahluwalia J, Urban L, Bevan S, et al. Cannabinoid 1 receptors are expressed by nerve growth factor- and glial cell-derived neurotrophic factor-responsive primary sensory neurones. *Neuroscience*, 2002, 110(4): 747-53
- [30] Horvath G, Kekesi G, Nagy E, et al. The role of TRPV1 receptors in the antinociceptive effect of anandamide at spinal level. *Pain*, 2008, 134(3): 277-84
- [31] Singh Tahim A, Santha P, Nagy I. Inflammatory mediators convert anandamide into a potent activator of the vanilloid type 1 transient receptor potential receptor in nociceptive primary sensory neurons. *Neuroscience*, 2005, 136(2): 539-48
- [32] Hermann H, De Petrocellis L, Bisogno T, et al. Dual effect of cannabinoid CB1 receptor stimulation on a vanilloid VR1 receptor-mediated response. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60(3): 607-16
- [33] Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, et al. Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol*, 2003, 89(5): 2441-8
- [34] Sufka KJ, Schomburg FM, Giordano J. Receptor mediation of 5-HT-induced inflammation and nociception in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 1992, 41(1): 53-6
- [35] Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 71(4): 533-54
- [36] Ding Z, Cowan A, Rawis SM, et al. 5-HT reuptake and 5-HT₂ receptors modulate capsaicin-evoked hypothermia in rats. *Neurosci Lett*, 2008, 430, (3): 191-6
- [37] Ohta T, Ikemi Y, Murakami M, et al. Potentiation of transient receptor potential V1 functions by the activation of metabotropic 5-HT receptors in rat primary sensory neurons. *J Physiol*, 2006, 576(3): 809-22