

# 基于网络药理学探讨辣椒改善心律失常作用机制

李 豫<sup>1</sup>, 张继红<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>三峡大学健康医学院, 湖北 宜昌

<sup>2</sup>三峡大学第二人民医院中西医结合心血管科, 湖北 宜昌

收稿日期: 2023年6月20日; 录用日期: 2023年8月10日; 发布日期: 2023年8月23日

## 摘 要

目的: 通过网络药理学和分子对接技术探讨辣椒改善心律失常作用机制。方法: 检索文献查找辣椒的主要活性成分, 利用pubchem和Swiss Target Prediction预测辣椒活性化合物的靶点基因; 借助Gene Cards、OMIM数据库筛选心律失常靶点信息; 利用Cytoscape 3.9.1软件构建药物-成分-靶点的可视化网络; 通过STRING数据库对关键靶点构建蛋白相互作用(PPI)网络图; 使用David数据库对共同靶点进行GO、KEGG通路富集分析; 最后将活性成分与核心靶点进行分子对接, 初步验证网络药理学结果。结果: 检索文献选出常见的5种辣椒碱(辣椒碱、二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱、高二氢辣椒碱和高辣椒碱), 15个辣椒素类物质治疗心律失常核心靶点(AKT1, HSP90AA1, ESR1, STAT3, ERBB2, PRKCA, HIF1A, MMP9, GRIN2B, RAC1, SLC6A4, CNR1, CHRNA7, TRPV1, NR3C2)。KEGG通路富集结果显示, 辣椒素改善心律失常通路涉及神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、PI3K-Akt信号通路等。分子对接结果显示, 辣椒碱、二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱、高二氢辣椒碱和高辣椒碱均与核心靶点的结合性较好, 推测这些成分可能为治疗心律失常的主要活性成分。辣椒碱可能通过作用于AKT1、HSP90AA1、ESR1、STAT3、ERBB2、PRKCA、HIF1A、MMP9、GRIN2B、RAC1、SLC6A4、CNR1、CHRNA7、TRPV1、NR3C2等关键靶点, 调节神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、PI3K-Akt信号通路等3条信号通路来改善心律失常, 初步揭示辣椒改善心律失常的潜在作用机制。

## 关键词

辣椒, 心律失常, 网络药理学, 作用机制

## To Explore the Mechanism of Capsicum in Improving Arrhythmia Based on Network Pharmacology

\*通讯作者。

Yu Li<sup>1</sup>, Jihong Zhang<sup>2\*</sup><sup>1</sup>School of Health Medicine, China Three Gorges University, Yichang Hubei<sup>2</sup>Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Cardiovascular Department, The Second People's Hospital of China Three Gorges University, Yichang HubeiReceived: Jun. 20<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 10<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 23<sup>rd</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To explore the mechanism of capsicum in improving arrhythmia through network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** By searching the literature to find the main active ingredients of capsicum, the target genes of active compounds in capsicum were predicted by pubchem and Swiss Target Prediction. Gene Cards and OMIM database were used to screen arrhythmia target information. Cytoscape 3.9.1 software was used to construct the visual network of drug-component-target. The protein interaction (PPI) network of key targets was constructed by STRING database. David database was used to perform GO and KEGG pathway enrichment analysis of the common targets. Finally, molecular docking of active ingredients with core targets was performed to preliminarily verify the network pharmacology results. **Results:** Five common capsaicinoids (capsaicin, dihydrocapsaicin, nordihydrocapsaicin, homocapsaicin and homodihydrocapsaicin) were selected by searching the literature. 15 core targets of capsaicin for arrhythmia (AKT1, HSP90AA1, ESR1, STAT3, ERBB2, PRKCA, HIF1A, MMP9, GRIN2B, RAC1, SLC6A4, CNR1, CHRNA7, TRPV1, NR3C2). KEGG pathway enrichment results showed that the improvement of arrhythmia by capsaicin involved neuroactive ligand-receptor interaction, calcium signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, etc. The results of molecular docking showed that capsaicin, dihydrocapsaicin, reduced dihydrocapsaicin, high dihydrocapsaicin and high capsaicin all had good binding to the core targets, suggesting that these components may be the main active ingredients for the treatment of arrhythmia. Capsaicin may act on key targets such as AKT1, HSP90AA1, ESR1, STAT3, ERBB2, PRKCA, HIF1A, MMP9, GRIN2B, RAC1, SLC6A4, CNR1, CHRNA7, TRPV1, NR3C2, etc. To improve arrhythmia by regulating neuroactive ligand-receptor interaction, calcium signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, and preliminarily reveal the potential mechanism of pepper in improving arrhythmia.

## Keywords

Capsaicin, Cardiac Arrhythmia, Network Pharmacology, Mechanism of Action

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

## 1. 引言

心律失常是一类危害人类身体健康的心血管疾病[1]。随着我国人口老龄化和国民生活方式的改变,心律失常发病率不断攀升,且呈现年轻化趋势[2]。心律失常患者的临床表现从无症状到心脏骤停,占源性猝死患者的50%~60% [3]。2022年7月发布的《中国心血管健康与疾病报告2021概要》显示,我国居民心血管病死亡仍居首位[4]。这凸显出心律失常风险预测、预防和治疗等临床需求尚未得到满足。因此,不断加强心血管疾病预防体系建设,提升心血管疾病治疗水平显得尤为重要。心律失常是心脏激动

的频率、节律、起搏部位、传导速度或激动次序等出现异常的临床综合征,以心动过缓或过速伴或不伴心动不规则为主要特点[5]。临床根据心动频率常将其分为快速性(型)心律失常和缓慢性(型)心律失常两大类。中医常将其归属于“心悸”、“怔忡”、“厥证”等范畴。《黄帝内经》中也有“心下鼓”、“心怵惕”、“心中憺憺大动”和脉相的“参伍不调”等相关记载。目前,现代医学在治疗心律失常方面已取得巨大成就[6],但其不良反应也日益显现。近年来,中医药因其整体调治、毒副作用小、疗效显著等优势,在心律失常治疗中显示出广阔的发展前景。

辣椒(*Capsicum annuum* L.)为茄科草本植物或其变种的干燥果实[7]。辣椒原产地是美洲,明朝时期传入我国,是成为我国种植量最多的蔬菜之一。辣椒富含多种营养成分,如辣椒素类、维生素 A、维生素 C、类胡萝卜素、酚类等化合物及多种微量元素[8]。Thresh 于 1876 年首次分离出结晶形式的化合物,并将其命名为“辣椒碱类”[9]。辣椒素类物质为辣椒属植物所特有的一类生物碱化合物,是 7 个同源的支链烷基香草酰胺的混合物。物质包括 5 种:辣椒碱(CAP)、二氢辣椒碱(DHCAP)、降二氢辣椒碱、高二氢辣椒碱和高辣椒碱[8][10]。辣椒碱和二氢辣椒碱含量最丰富,占总辣椒碱的近 90%,二者的差别在于支链脂肪酸的碳 9 处的不饱和双键[11]。活性最高的辣椒素是二氢辣椒碱、降二氢辣椒碱和高辣椒碱[12]。据现代研究论证辣椒素类物质具有保护心脑血管、降脂、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤等诸多作用[13]。有研究表明,心血管系统中对辣椒素敏感的 TRPV 1 通道被激活,可释放各种神经肽,在生理调节以及心律失常、心肌梗死、心力衰竭等心血管疾病的病理生理中发挥着重要作用[14]。同时,另一项研究表明,辣椒素效应并不总是与 TRPV 1 受体激活相关[15]。

本研究旨在利用网络药理学和前人实验研究相结合的方式,反应辣椒多成分、多靶点作用关系,阐明辣椒改善心律失常的潜在调控机制,为辣椒研究提供一种新的思路 and 依据。

## 2. 研究方法

### 2.1. 药物活性成分及作用靶点的预测

通过检索相关文献收集辣椒主要活性成分,并以检索的活性成分为关键词,依次输入到 pubchem 数据库中获得相对应的 2D 结构式和标准的 SMILES 编码(simplified molecular input entry specification)。随后使用 Swisstarget Prediction 数据库,限定物种为“Homo sapiens”,利用 SMILES 结构式和 2D 结构式对药物化合物进行靶点预测,取 Probability  $\geq 0$  的靶点,合并之后去除重复值,获得有效成分作用靶点,下载保存为 CSV 格式,利用 Uniprot 数据库(<http://www.uniprot.org/>)进行标准化处理,将靶蛋白名转化成规范化的基因靶点简称。

### 2.2. 心律失常靶点的预测

以“cardiac arrhythmia、arrhythmia”为关键词,利用 Genecard 数据库(<http://www.genecards.org/>)和 OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)进行检索,筛选出与心律失常相关的疾病靶点,在 Uniprot 数据库标准化后去除重复的靶点,即为疾病靶点的数据集。

### 2.3. 关键靶点的筛选

利用 Venny 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>),导入“2.1.”和“2.2.”项获得的靶点绘制韦恩图;得到的交集靶点即为辣椒治疗心律失常的关键靶点。

### 2.4. “中药 - 成分 - 疾病 - 靶点”网络构建

将中药、活性成分、所治疾病与关键靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件,各节点(Node)表示成分和靶点,边(Edge)表示节点相互作用关系,使用 Merge 功能构建网络。

## 2.5. 蛋白相互作用网络构建

将共同靶标蛋白导入 STRING 11.0 数据库, 选择“multiple proteins”选项, 物种设置为“Homo sapiens”, 其余参数保持默认, 获取蛋白相互作用(Protein-protein interaction, PPI)的关系, 导出为 csv 格式文件, 并导入 Cytoscape 3.9.1 软件形成可视化网络; 通过自带插件 Network Analyzer 对网络拓扑参数节点度(Degree)、介数中心性(Betweenness Centrality)、平均最短路径长度(Average shortest path length)和接近中心性(Closeness Centrality)进行分析。并基于 Betweenness 值进行排序。1.6 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析。

以标准基因名的形式将活性成分的关键靶标基因列表导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>), 设置标识符为“OFFICIAL-GENE-SYMBOL”, 限定物种为“Homo sapiens”, 设定阈值  $P < 0.05$ , 对作用靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析。为进一步探讨交集靶点可能涉及的信号通路、生物进程(Biological Process, BP)、细胞组分(Cellular Component, CC)、分子功能(Molecular Function, MF)等信息, 整理数据后导入微生信(<https://www.bioinformatics.com.cn>)可视化处理。

## 3. 结果

### 3.1. 活性成分及靶点

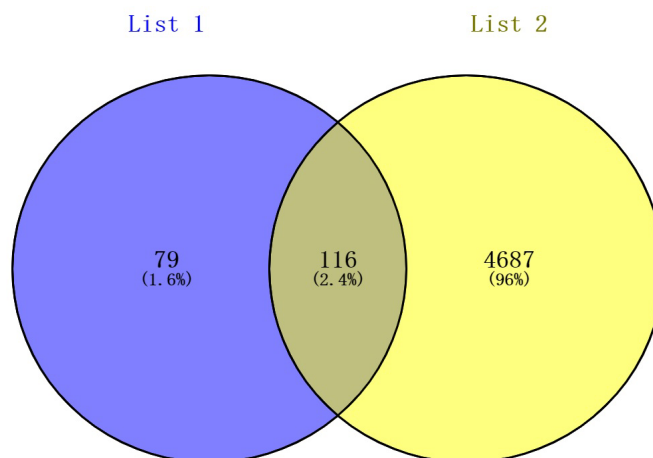
根据文献检索得到 5 个主要活性成分, 见表 1。通过 Swiss Target Prediction 数据库中找出化学成分对应的靶基因名称, 物种限定为“Homo Sapiens”, 去除重复的基因, 获得 114 个靶点。

**Table 1.** Active ingredients of Capsicum

**表 1** 辣椒碱基本信息

编号	化学名	CAS	Smiles
1	辣椒碱 capsaicin	404-86-4	<chem>CC(C)C=CCCCC(=O)NCC1=CC(=C(C=C1)O)OC</chem>
2	二氢辣椒碱 dihydrocapsaicin	19408-84-5	<chem>CC(C)CCCCCCC(=O)NCC1=CC(=C(C=C1)O)OC</chem>
3	降二氢辣椒碱 nordihydrocapsaicin	28789-35-7	<chem>CC(C)CCCCC(=O)NCC1=CC(=C(C=C1)O)OC</chem>
4	高辣椒碱 homocapsaicin	58493-48-4	<chem>CC(C)C=CCCCCCC(=O)NCC1=CC(=C(C=C1)O)OC</chem>
5	高二氢辣椒碱 homodihydrocapsaicin	20279-06-5	<chem>CC(C)CCCCCCCC(=O)NCC1=CC(=C(C=C1)O)OC</chem>

### 3.2. 潜在作用靶点预测



**Figure 1.** Capsicum-Cardiac arrhythmia common targets (Venn)

**图 1.** 辣椒 - 心律失常交集基因靶点 Venn 图

检索 Gene Cards 和 OMIM 数据库, 其中 Gene Cards 数据库设置 Score 值  $\geq 0$ 。两个数据库的筛选结果删除重复基因后得到心律失常靶点 4803 个。并通过 VENNY 2.1 软件取共同靶点绘制韦恩图, 得到辣椒碱治疗心律失常相关靶点 116 个, 如图 1。

### 3.3. PPI 网络构建与聚类分析

将 116 个共同靶点上传至 STRING 11.0 数据库进行分析, 构建辣椒碱与心律失常的靶点 PPI 网络图。该网络中发生蛋白相互作用的靶点有 114 个(其中 2 个靶点未发生蛋白相互作用, 故剔除), 包括 116 个节点, 739 条边, 平均节点度值为 12.7, 见图 2。运用 Cytoscape 3.9.1 软件对 114 个靶点进行拓扑分析, 其中 Betweenness 值越大则节点越大, 表示辣椒碱通过此靶点治疗心律失常的可能性越大。根据分析结果取 Betweenness 值排名前 15 的靶点, 依次为 AKT1、HSP90AA1、ESR1、STAT3、ERBB2、PRKCA、HIF1A、MMP9、GRIN2B、RAC1、SLC6A4、CNR1、CHRNA7、TRPV1、NR3C2 推测这些靶点可能是改善心律失常的核心靶点, 见图 3。

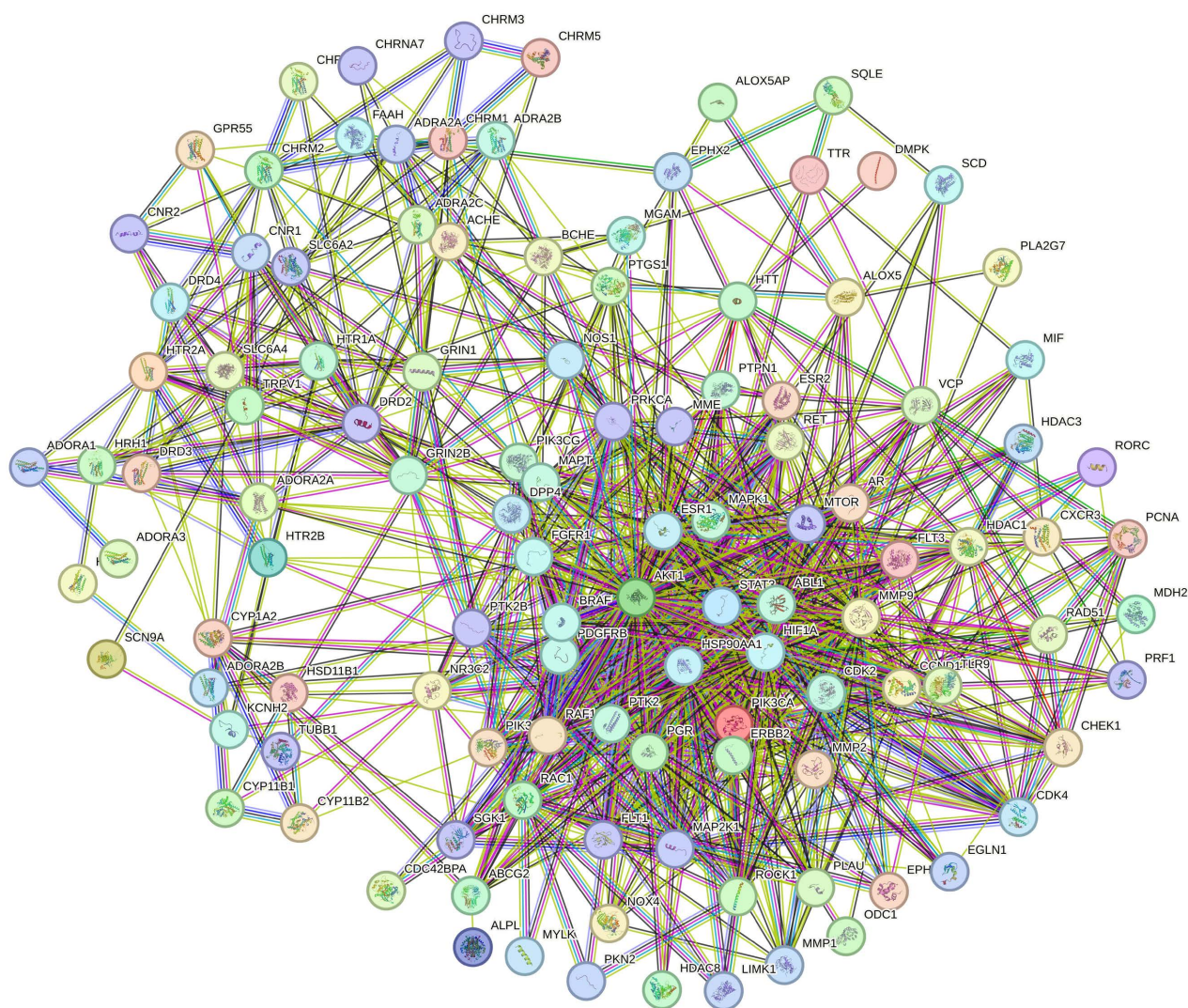


Figure 2. PPI network construction and core target screening process diagram

图 2. PPI 网络构建及核心靶点的筛选过程图

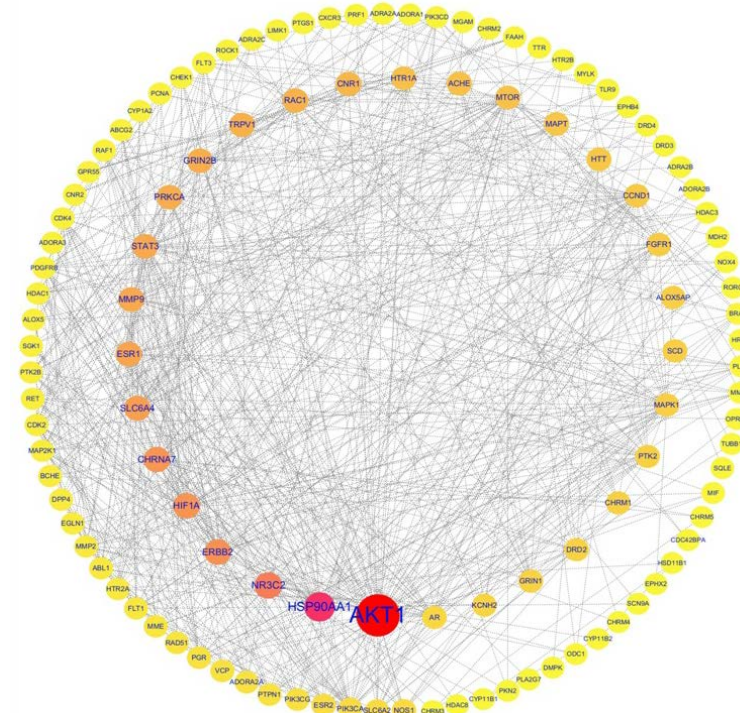


Figure 3. PPI core target map (the darker the color and the larger the circle, the larger the value)  
 图 3. PPI 核心靶点图(颜色越深、圆越大表示值越大)

### 3.4. “中药 - 成分 - 疾病 - 靶点” 网络构建

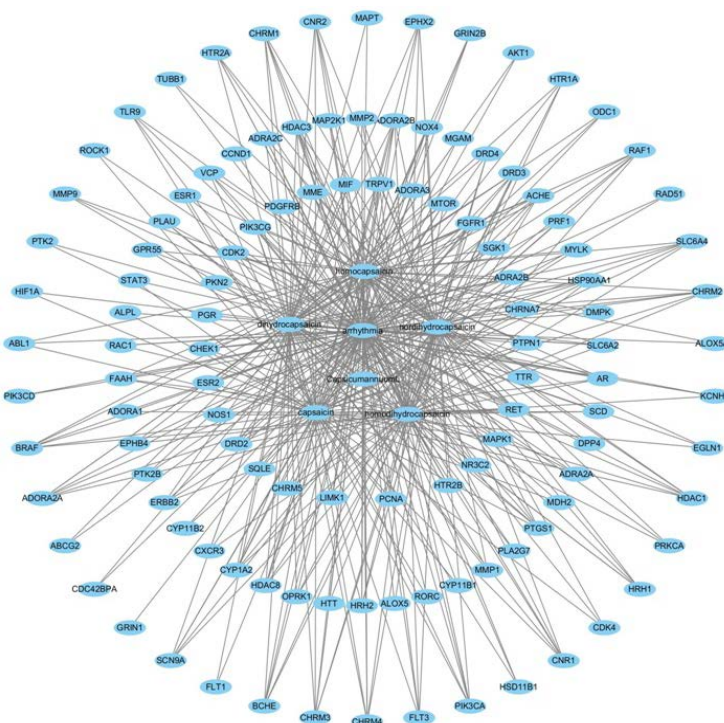
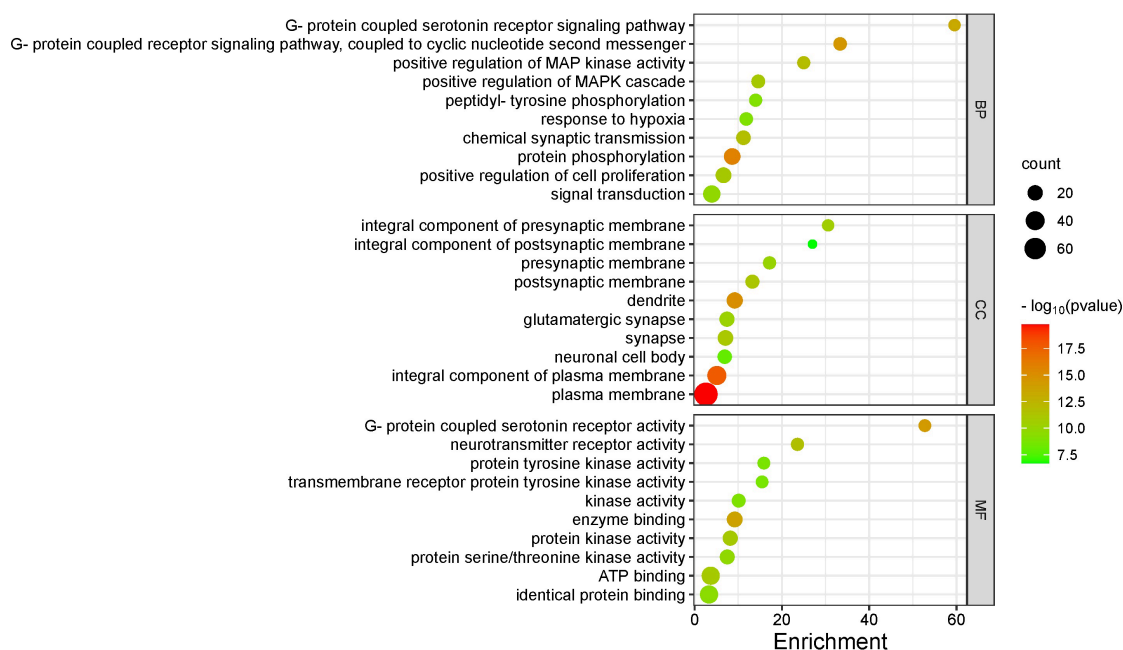


Figure 4. Construction of “TCM-component-disease-target” network  
 图 4. “中药 - 成分 - 疾病 - 靶点” 网络构建

运用 Cytoscape 3.9.1 软件构建辣椒碱活性成分作用靶点 - 信号通路网络(图 4)。图中包括辣椒碱成分 5 个; 辣椒碱与心律失常共同靶点 114 个; 信号通路 10 条。筛选出的辣椒活性成分的作用靶点。

### 3.5. GO 功能富集分析

GO 富集分析结果显示(图 5), 辣椒碱参与的生物过程(biological process, BP)包括: 蛋白质磷酸化(protein phosphorylation)、G 蛋白偶联受体信号通路, 偶联环核苷酸第二信使(G-protein coupled receptor signaling pathway, coupled to cyclic nucleotide second messenger)、G 蛋白偶联血清素受体信号通路(G-protein coupled serotonin receptor signaling pathway)、MAP 激酶活性的正向调控(positive regulation of MAP kinase activity)、化学突触传递(chemical synaptic transmission)、细胞增殖的正向调节(positive regulation of cell proliferation)、MAPK 级联的正向调控(positive regulation of MAPK cascade)、信号转导(signal transduction)、肽基酪氨酸磷酸化(peptidyl-tyrosine phosphorylation)、对缺氧的反应(response to hypoxia)。参与细胞生成(cellular component, CC)主要包括: 等离子体膜(plasma membrane)质膜的组成部分(integral component of plasma membrane)、树突(dendrite)、突触后膜(postsynaptic membrane)、突触(synapse)、突触前膜的组成部分(integral component of presynaptic membrane)、谷氨酸能突触(glutamatergic synapse)、突触前膜(presynaptic membrane)、神经元细胞体(neuronal cell body)、突触后膜的组成部分(integral component of postsynaptic membrane)等。分子功能(molecular function, MF)主要富集于: G 蛋白偶联血清素受体活性(G-protein coupled serotonin receptor activity)、酶结合(enzyme binding)、神经递质受体活性(neurotransmitter receptor activity)、蛋白激酶活性(protein kinase activity)、ATP 结合(ATP binding)、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性 (protein serine/threonine kinase activity)、相同的蛋白质结合(identical protein binding)、激酶活性(kinase activity)、蛋白酪氨酸激酶活性(protein tyrosine kinase activity)、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性(transmembrane receptor protein tyrosine kinase activity)等。



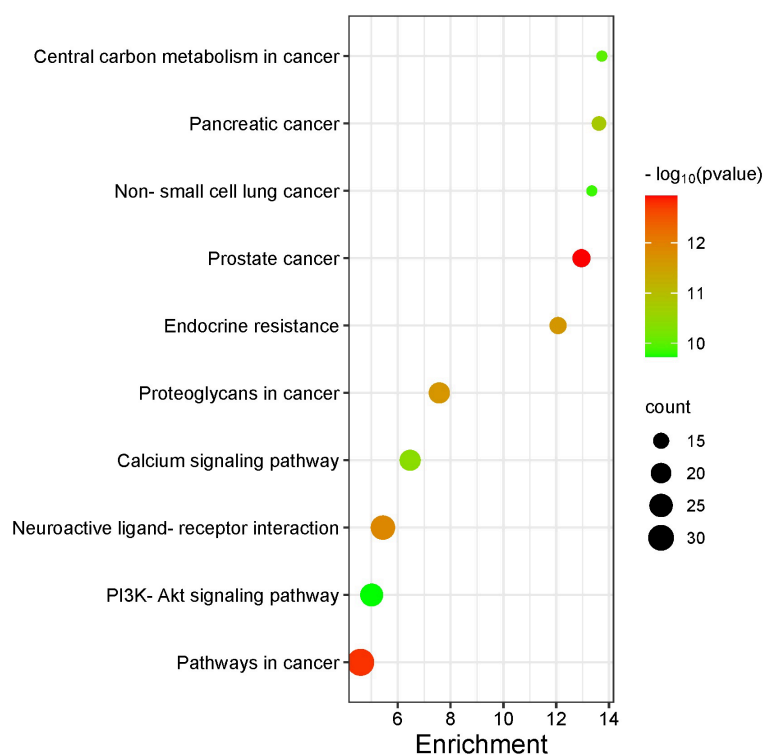
图中, 横坐标是富集倍数(Fold Enrichment), 纵坐标是 GO 名称, 圆圈大小代表着富集在 GO 通路上基因的数目, 圆圈颜色则代表富集的显著性, 颜色越红, 则代表基因在 GO 上富集的越显著。

Figure 5. GO analysis of Capsicum therapy for arrhythmia

图 5. 辣椒治疗心律失常 GO 分析

### 3.6. KEGG 通路富集分析

KEGG 通路富集显示(见图 6), 辣椒碱改善心律失常的靶点主要集中在前列腺癌(Prostate cancer)、癌症通路(Pathways in cancer)、神经活性配体 - 受体相互作用(Neuroactive ligand-receptor interaction)、癌症中的蛋白聚糖(Proteoglycans in cancer)、内分泌的阻力(Endocrine resistance)、胰腺癌(Pancreatic cancer)、钙信号通路(Calcium signaling pathway)、癌症中的中枢碳代谢(Central carbon metabolism in cancer)、非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer)、PI3K-Akt 信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)等。



图中, 横坐标是富集倍数(Fold Enrichment), 纵坐标是通路名称, 圆圈大小代表着富集在 kegg 通路上基因的数目, 圆圈颜色则代表富集的显著性, 颜色越红, 则代表基因在 KEGG 上富集的越显著。

**Figure 6.** Analysis of KEGG pathway in treatment of arrhythmia with Capsicum  
**图 6.** 辣椒治疗心律失常 KEGG 通路分析

## 4. 讨论

心律失常是指心脏正常活动或跳动过程中的异常或扰动。窦房结向心房发出去极化波, 去极化房室结通过希氏 - 浦肯野系统传播, 并以系统性方式使心室去极化。心律失常包括有病态窦房结综合征、窦性心动过速、心房颤动等。心律失常的严重程度取决于有无器质性心脏病。并发有冠心病或严重左心室功能障碍可能导致心力衰竭或心脏性猝死。其常见临床症状有头晕、心悸、心跳加快等。

通过检索相关文献, 辣椒相关活性成分有 5 个, 将辣椒活性成分与心律失常靶点进行交集, 共同作用的靶点基因去重后共有 114 个, 提示了辣椒治疗心律失常潜在的作用。对共同靶点进一步的拓扑分析, 取 Betweenness 值排名前 15 的靶点, 依次为 AKT1、HSP90AA1、ESR1、STAT3、ERBB2、PRKCA、HIF1A、MMP9、GRIN2B、RAC1、SLC6A4、CNR1、CHRNA7、TRPV1、NR3C2, 推测这些靶点可能是改善心律失常的核心靶点。同时 KEGG 富集分析结果表明, 神经活性配体 - 受体相互作用、钙信号通



路、PI3K-Akt 信号通路等可能是辣椒治疗心律失常的关键通路。辣椒素激活 TRPV1 后, 诱导开放细胞钙离子通道, 钙离子回流, 导致细胞内钙离子浓度升高, 进而改善心律失常[16]。对 TRPV1 活性和特性的全面研究表明, 它是一个非选择性的阳离子通道, 表现出对钙离子的优先性[17]。一项研究表明[18], TRPV1 在心血管系统中活化后介导机体释放的降钙素基因相关肽和 P 物质发挥协同保护心肌的效应。降钙素基因相关肽可以促进心肌氧自由基的清除, 增加机体抵抗缺氧环境的能力, 从而对心肌起到保护作用, P 物质可能通过增加 NO 的释放量来拮抗去甲肾上腺素诱导的肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶活性的改变, 心肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  维持稳定, 从而实现对心脏室性心律失常的调节[19][20]。另外, 在 KEGG 通路富集分析中, AKT 相关度最高, 而 AKT1 是 PI3K-AKT 信号通路的关键下游靶点。

综上, 通过检索相关文献, 在网络药理学的指导下, 获得辣椒所具有活性成分、核心靶点以及信号通路。结合 PPI 网络分析以及 KEGG 通路富集分析结果, 辣椒可能通过神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、PI3K-Akt 信号通路发挥抗心律失常的作用。本研究为今后实验论证提供依据。

## 参考文献

- [1] 马丽媛, 王增武, 樊静, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2021》概要[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2022, 30(7): 481-496.
- [2] 任皎洁, 李家存, 李应东. 心律失常的中医治疗现状与反思[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015(16): 19, 21.
- [3] Grune, J., Yamazoe, M. and Nahrendorf, M. (2021) Electroimmunology and Cardiac Arrhythmia. *Nature Reviews Cardiology*, **18**, 547-564. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00520-9>
- [4] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854.
- [5] Fu, D.G. (2015) Cardiac Arrhythmias: Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **73**, 291-296. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0626-4>
- [6] 林谦. 心律失常中医治疗的现状与展望[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015(2): 129-131.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [8] 王楠艺, 付文婷, 吴迪, 等. 辣椒品质研究进展[J]. 江苏农业科学, 2022, 50(16): 21-27.
- [9] 王金玲, 吕长山, 于广建, 等. 辣椒碱的研究进展[J]. 黑龙江农业科学, 2004(3): 36-39.
- [10] 袁雷, 杨涛, 张国儒, 等. 辣椒果实中辣椒素的研究进展[J]. 中国瓜菜, 2021, 34(11): 1-9.
- [11] 贾洪锋, 贺稚非, 刘丽娜, 等. 辣椒碱的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2006, 27(7): 210-212.
- [12] Patowary, P., Pathak, M.P., Zaman, K., Raju, P.S. and Chattopadhyay, P. (2017) Research Progress of Capsaicin Responses to Various Pharmacological Challenges. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **96**, 1501-1512. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.124>
- [13] 阳凤, 彭燕. 辣椒素的临床应用进展[J]. 临床消化病杂志, 2016, 28(2): 129-132.
- [14] Isaev, D., Yang, K.S., Shabbir, W., Howarth, F.C. and Oz, M. (2022) Capsaicin Inhibits Multiple Voltage-Gated Ion Channels in Rabbit Ventricular Cardiomyocytes in TRPV1-Independent Manner. *Pharmaceuticals*, **15**, Article 1187. <https://doi.org/10.3390/ph15101187>
- [15] Munjuluri, S., Wilkerson, D.A., Souch, G., et al. (2021) Capsaicin and TRPV1 Channels in the Cardiovascular System: The Role of Inflammation. *Cells*, **11**, Article 18. <https://doi.org/10.3390/cells11010018>
- [16] 杨大春. 激活 TRPV1 改善血管功能和预防高血压的机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 第三军医大学, 2009.
- [17] Caterina, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., et al. (1997) The Capsaicin Receptor: A Heat-Activated Ion Channel in the Pain Pathway. *Nature*, **389**, 816-824. <https://doi.org/10.1038/39807>
- [18] 刘夏阳, 李壮, 周欣悦, 等. 瞬时受体电位香草醛亚家族 1(TRPV1)的生物学功能[J]. 生物化学与生物物理进展, 2023(3): 437-447.
- [19] 赵艳丽. P 物质对去甲肾上腺素诱发离体大鼠心脏室性心律失常的影响[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2009.
- [20] Lu, P., Luo, H., Quan, X., et al. (2016) The Role of Substance P in the Maintenance of Colonic Hypermotility Induced by Repeated Stress in Rats. *Neuropeptides*, **56**, 75-82. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2016.01.006>