

· 专论与综述 ·

TRPV1 研究的新亮点 :TRPV1 剪接变体 *

张 鹤¹ 阮怀珍^{2△}

(1 第三军医大学学员旅临床医学八年制 重庆 400038 ,

2 第三军医大学神经生物学教研室 ,神经生物学重庆市市级重点实验室 重庆 400038)

摘要 :TRPV1 是一种非选择性阳离子通道蛋白 ,可被伤害性热刺激、辣椒素和氢离子等所激活。由于 TRPV1 在痛觉传导(尤其是炎症情况下的痛觉传导)中起重要作用 ,所以 TRPV1 的研究对临床治疗有十分重要的意义 ,研究也越来越深入。因为 TRPV1 可被多种刺激所激活 ,人们推论其有多个剪接变体(splice variant) ,不久 ,即证实了此设想。本文对迄今为止发现的 TRPV1 剪接变体做一简单综述。

关键词 :辣椒素受体(TRPV1) ,剪接变体(splice variant) ;VR5'sv ;TRPV1var ;TRPV1b

中图分类号 :Q426 Q517 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2012)07-1369-05

The New Highlight of TRPV1: the TRPV1 Splice Variant*

ZHANG He¹, RUAN Huai-zhen^{2△}

(1 Student Brigade of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 2 Department of Neurobiology, Chongqing Key Laboratory of Neurobiology, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT: TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid type 1) is a nonselective cation channel that is activated by capsaicin, stimuli heat and proton. Because of its importance in the pain pathway, especially in case of inflammatory pain transmission, the study of TRPV1 is significant for clinical and medical therapy. For TRPV1 can be activated by a variety of stimuli, it is inferred and soon confirmed that they have more than one splice variant. In this article, we reviewed the splice variants discovered so far.

Key words: TRPV1; Splice variant; VR5'sv; TRPV1var; TRPV1b

Chinese Library Classification(CLC): Q426, Q517 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)07-1369-05

十几年前(1997年) David Julius 等人在躯体感觉生物学方面做出了突破性的工作 ,并克隆出瞬态电压感受器阳离子通道 ,子类 V ,成员 1 (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 ,TRPV1) ,即辣椒素受体^[1]。TRPV1 是一个配体门控非选择性阳离子通道 ,可以被多种内源性或外源性刺激激活。该通道存在于无髓鞘的轴突的双极神经元(C 纤维)和躯体感觉(背根和三叉)神经节以及有髓鞘轴突(A δ 纤维)感觉神经元。A δ 纤维上表达的 TRPV1 在神经损伤介导的疼痛觉过敏^[2]和糖尿病神经病^[3]之中是上调的 ,因此 TRPV1 成为了缓解疼痛的重要的靶点。而在外周神经元末端表达的 TRPV1 则是各种促炎症神经肽(如 P 物质和降钙素基因相关肽(CGRP))的释放位点 ,依次发生生化级联反应 ,便是神经源性炎症。

TRPV1 的克隆为我们理解伤害性热刺激和化学刺激在感觉性神经元上转导的分子机制奠定了基础。而此后的研究也确实改变了人们对周围神经转导的认知^[4]。现在认为 ,TRPV1 是一个炎症介质的分子积分器。与该假说一致的是 ,在敲除了 TRPV1 基因的小鼠的足部急性注射促炎症因子后 ,小鼠缺乏热痛觉过敏反应 ,这也暗示了 TRPV1 拮抗剂作为新型镇痛药

的临床价值^[5,6]。

1 辣椒素和辣椒素受体

1.1 辣椒素

辣椒素是辣椒(hot chili pepper)中的主要刺激性成分 ,能够选择性的激活周围神经小直径的感觉神经元(nociceptors)的末端 ,引起感觉及灼痛。而感知辣椒素刺激的蛋白称作辣椒素受体。

1.2 辣椒素受体

辣椒素受体(vanilloid receptor 1 ,VR1) ,又称(transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1 ,TRPV1) ,是 TRP(transient receptor potential)阳离子通道超家族(superfamily)中的热感觉传感器 TRP 亚家族(subfamily)中的一员。TRPV1 是配体门控的非选择性阳离子通道 ,主要介导 Na⁺、Ca²⁺ 进入细胞。TRPV1 由六个跨膜区域组成 ,N- 末端有三个锚蛋白重复序列 ,在第五和第六个跨膜区域之间有一个 loop 区^[1](图 1)。鼠的 TRPV1 由 2860 对碱基组成 ,共有 16 个外显子 ,编码 838 个氨基酸。人的 TRPV1 则位于 17p13 染色体 ,16 个外显子 ,编码 839 个氨基酸(图 2)。尽管 TRPV1 晶体结构全长目前

* 基金项目 国家自然科学基金(30970974)

作者简介 张鹤(1985-) 男 ,临床医学八年制学员 ,主要研究方向 疼痛学 ,Tel: 13594071037, E-mail: alafiam@163.com

△通讯作者 阮怀珍 ,Tel: 023-68753672 ,E-mail: hzruan61@yahoo.com

(收稿日期 2011-10-18 接受日期 2011-11-10)

仍未研究清楚,但综合应用多种技术对其结构进行分析^[7],发现 TRPV1 是一个具有篮样结构 ('basket like' structure) 的离子通道,由四个具有 N 末端和胞内 C 末端亚单位形成^[8]。最近的研究显示,在 TRPV1 胞内的 N 末端锚蛋白重复序列凹面存在

ATP 结合表面,对通道的激活、功能起调节作用,并能防止对香草类激动剂(如辣椒素)的快速耐受^[9]。

TRPV1 分布广泛,在脊髓背根神经节、三叉神经节中的小型及中型神经细胞表达水平最高,在迷走神经结状神经节、极

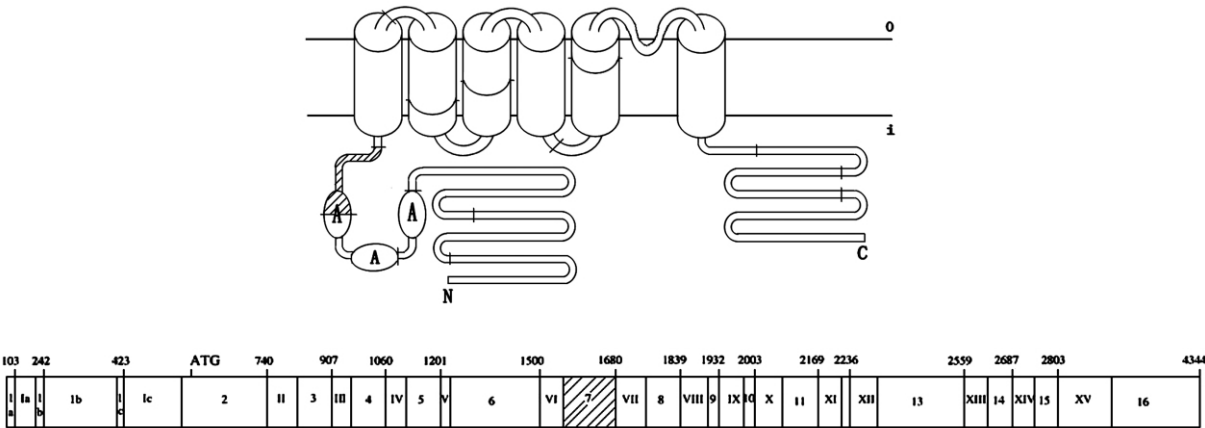


图 1 TRPV1 结构和外显子编码区域,其中阴影区域为外显子 7 所编码

Figure1 The structure of TRPV1 and the regions coded by its 16 exons. The shadow part is coded by exon 7.

图 2 人 TRPV1 内含子和外显子。1,2,3,……为外显子代码,I,II,III,……为内含子代码,上面为碱基数目,其中阴影部分为外显子 7。
Figure 2 The introns and exons of hTRPV1. 1,2,3,…… means the exons, and I, II, III,……means the introns. The numbers beyond the frame means the number of the base. The shadow part is the exon 7.

后区一孤束核也有较高表达。在大脑,按含量大小依次是丘脑和小脑>皮质、纹状体和中脑>嗅球、脑桥、海马和背侧丘脑。另外,一些非神经组织也有辣椒素受体分布,如膀胱上皮、肝、肺、支气管、胃肠道、肥大细胞、皮肤的角质细胞、巨噬细胞等。TRPV1 能够被多种刺激所激活,其中研究最多的为辣椒素 (capsaicin)、热刺激(>43℃)和氢离子(proton)。最近研究表明磷酸酐肌醇二磷酸调节的 TRPV1 亚单位也可能参与炎症痛^[10]。

然而,比起单个的伤害性感受神经元对这些刺激的反应,无论在爪蟾卵或是在转染的 HEK293 细胞,TRPV1 表达的反应特性都要更简单。对于这种现象的解释之一是单个的伤害性感受器表达多个辣椒素受体亚型,也就是说存在 TRPV1 剪接变体(TRPV1 splice variant,TRPV1sv)^[11]。

2 辣椒素受体的剪接变体(TRPV1sv)

2.1 SIC

1999 年,Sazuki 等人在研究动力敏感通道时从老鼠的肾脏中克隆出了一个通道蛋白,并命名为 stretch-inactivated channel(SIC)^[12]。SIC 从 TRPV1 的第 308 个氨基酸开始,共有 563 个氨基酸,N 端只有 1 个锚蛋白序列(而 TRPV1 有 3 个),C 末端和 5' 非翻译区与 TRPV1 不同。与 TRPV1 相比,它只具有没有剪接的内含子 5 和外显子 6~9。SIC 与 TRPV1 的分享相同的跨膜区和 pore 区,但却有不同的电生理特性。SIC 被细胞容积变化或者说是被细胞膜高张力状态(细胞收缩时)所激活,而对于辣椒素、伤害性的热刺激、一定浓度的氢离子则不发生反应。该通道激活时,对 Ca²⁺ 具有通透性,可以被 Gd³⁺ 所阻断。

因为 SIC 是在研究机械敏感性通道时发现的,与 TRPV1 功能相差很大,因此备受争议。但 TRPV1 和 SIC 基因序列到外

显子 15 之前有很大的同源性,SIC 剩余序列编码的 C 端区域与辣椒素受体相关渗透性激活通道 (vanilloid receptor-related-osmotically activated channel, VROAC) 基因序列编码也相符。此外,与 SIC 基因库的数据对比发现,编码 SIC 的 C 端胞内区域和鼠 VROAC 编码 C 端的胞内区域序列几乎完全相同。以上说明 SIC 并不单纯是由于 TRPV1 RNA 在剪接时出现的变体,而是由 TRPV 和 VROAC 剪接之后合成的。

2.2 VR5'sv

2000 年发现了 TRPV1 的另一个剪接变体,命名为 VR5'sv。起初,研究人员认为这个剪接变体几乎没有什么功能(不对伤害性化学和热刺激反应),但是近来的研究表明 VR5'sv 有它独特的调节离子通道活性的作用^[13-15]。

在基因水平,TRPV1 和 VR5'sv 的胞内 N 端区域是被一个共同的基因序列所编码的。与 TRPV1 相比较(TRPV1 有 8 个内含子和 9 个外显子),vr5'sv 整个 N 端区域是截断的,第三个锚蛋白区域是变形的。VR5'sv 的起始序列是部分未剪切的内含子 4,并包括外显子 5、内含子 5、外显子 6、8 和 9,内含子 7 却从 VR5'sv 中去除掉了。在 TRPV 剪接变体中,所有外显子-内含子都满足 "gt-ag" 原则。另外,绝大多数的剪接位点也显示核苷酸环绕的序列(Ggt-agG)守恒,但是外显子-内含子 7 的剪接位点却不同,它以 Tgt-agA 作为 5' 和 3' 的剪接位点。5' 和 3' 剪接位点周围的序列组成是很重要的,它将对外显子内含子的剪接有影响。至今发现的 TRPV 变体中,Tgt-agA 这种独特的剪接位点只有在跳跃了的外显子处出现,也就是说,外显子-内含子 7 的剪接位点可能促成了外显子的跳跃。

在蛋白水平,由于外显子 7 的缺乏,VR5'sv 将缺失 60 个氨基酸(384-407)编码的胞内 N 端区域的一段,即第三个锚蛋白重复序列的一半左右。而锚蛋白重复序列的功能是作为膜内在

蛋白质和以血影蛋白为基础的细胞骨架连接的成分。锚蛋白的神经特异性形式参加了特异性的阳离子通道到亚细胞区域的维持和定位,如 ranvier 结。

VR5'sv 在背根神经节、脑、外周血液单核细胞中均有表达。除在背根神经节表达比 TRPV1 低许多外,在其他组织中两者表达基本相同。而爪蟾卵和哺乳动物中功能性 VR5'sv 并不对辣椒素、伤害性热刺激(50℃) RTX 和氢离子(pH=6.2)起反应。对于功能的缺失,可能是因为 N 端锚蛋白重复序列的破裂导致通道激活后失去偶联,使胞内的钙活动性增加。但 VR5'sv 与 TRPV1 共表达时则能发挥抑制作用。两者共表达时,VR5'sv 以两个组合的间接变体形式存在,第一段是一个 TRPV1 样的基因产物,源自翻译过程中一个变异的起始点,仅表达为一个细胞内 N 端的小片段;第二段是外显子跳跃的结果,丢失了 60 个氨基酸编码的 N 端细胞内区域,包括第三个锚蛋白重复序列的一部分^[13]。而且在爪蟾卵的研究中发现,VR5'sv 与 TRPV1 共表达时,VR5'sv 可阻断 TRPV1 介导的电流应答。卵细胞表达时的抑制现象说明了 TRPV1 和 VR5'sv 相关的免疫染色在质膜上的共区域化,提示共组的 VR5'sv 是作为异聚通道复合体的一部分存在的^[16]。

2.3 TRPV1 α 和 TRPV1 β

在对比了鼠和人 TRPV1 序列之后, wang 等^[17]克隆出了两个变体 TRPV1 α 和 TRPV1 β 。鼠 TRPV1 的开放阅读框推测包含 2517 个碱基对,编码 839 个氨基酸。TRPV1 α 经过 RT-PCR 分离的克隆完全符合预测的序列。然而 TRPV1 β 却在 1195-1224(外显子 7)缺少 30 个核苷酸区域。进一步的研究表明 β 变体是从 TRPV1 基因外显子 7 内的一个选择性内含子识别位点(gt)的使用产生的(gt-ag 法则)。TRPV1 β 缺少的 30 个核苷酸序列编码了 10 个氨基酸,这 10 个氨基酸位于靠近 N 端膜内,距离跨膜区域大约 25 个残基。由于这 30 个特殊位置核苷酸的缺乏,导致 TRPV1 β 的功能与 TRPV1 和 TRPV1 α 有很大差异(TRPV1 α 形成了一个可以被辣椒素、氢离子、rexsiniferatoxin、anandamide、和 N-花生四烯酰基多巴胺激活,被 RR 和 capsazepine 阻断的钙离子通透性通道,这些特性和 TRPV1 相同):① TRPV1 β 非常不稳定(比 TRPV1 α 还不稳定),而它的不稳定性暗示细胞膜 N 端的 10 个残基的缺失可能导致 TRP 蛋白的错折叠,从而导致蛋白偏离正常走向降解通路。这种错折叠可能也阻止了适当的多聚体通道的聚集,或者选择性的,它通过影响门控机制帮助通道失活。② TRPV1 β 单独表达并不形成功能性的通道。TRPV1 β 残基不能被已知能激活 TRPV1 的因子所激活,可能是因为残基的蛋白不聚集成四聚体通道,或者包含 β 亚单位的通道不能开放。虽然 TRPV1 β 单独存在不形成功能性通道,但是,当它和 TRPV1 α 共表达时却显示了对 TRPV1 α 的显性负向作用。另外,TRPV1 β 和 α 亚单位共表达时也影响 TRPV1 的稳定性,使 TRPV1 α 蛋白在细胞膜上更少。同时由于 TRPV1 β 的显性负效应,TRPV1 β 的上调可能是一种保护性机制:天然的神元(native neuron)辣椒素受体脱敏/下调却不导致细胞死亡。

2.4 TRPV1b

Lu 等^[18]通过探测人和鼠脑 cDNA 文库鉴别 TRPV 亚单

位,分离出了一个新的人 TRPV1 RNA 变体(也是第一个人的 TRPV1 变体),并命名为 TRPV1b。这个受体不同于 hTRPV1 之处在于 N 端缺少了外显子 7 中的 180 对碱基,这些碱基形成 60 个氨基酸。而相同的引物在鼠 TRPV1 中扩充则得到的是缺失了 57 个氨基酸的蛋白。这个变体形成的功能性离子通道能被温度激活(阈值是 47℃),但是不能被辣椒素或者质子所激活。比较 TRPV 家族温度阈值发现 TRPV3(22-36℃) < TRPV4(27-42℃) < TRPV1(44℃) < TRPV1b(47℃) < TRPV2(52℃),即 TRPV1b 有其独特的温度阈值,提示 TRPV1b 变体单独能形成独特功能的通道。同时,鼠和人 TRPV1 通道在 PH5.0 或 10 μ m 辣椒素刺激下能被低于通常情况下阈值的热刺激所激活(阈值降低),而 hTRPV1b 通道则不能显著改变温度阈值。且在 hTRPV1 和 hTRPV1b 中,10 μ mRR(ruthenium red)能完全抑制热刺激激活的电流,但 capsazepine 却不能(RR 和 capsazepine 是 TRPV1 的阻断剂)。类似激活特性的通道在三叉神经节有所发现,提示 TRPV1b 受体在这些细胞表达,并在感受热刺激过程中起作用。并且当和 TRPV1 共表达时,TRPV1b 和 TRPV1 形成复合体,剂量依赖地抑制 TRPV1 通道对辣椒素、酸性 pH、热和内源性野香草(vanilloid)的应答。可以说,TRPV1b 是一个天然存在的 TRPV1 的抑制性调节器^[19]。最近的研究发现,角蛋白细胞(已知其可以表达 TRPV1)能抵抗辣椒素的细胞毒性效应,特别是观察到 TRPV1b 在角蛋白细胞上也有表达,可能解释之一是这些细胞对辣椒素细胞毒性的相关抵抗(如果 TRPV1b 确实具有抑制性调节器的作用),另外一个解释是 TRPV1 在角蛋白细胞上表达水平被抑制。无论如何,上述发现可能也解释了具有 TRPV1 样免疫反应但缺乏对辣椒素或其他辣椒素化合物正常反应的观察结果^[20]。

2.5 TRPV1var

TRPV1var 是在肾乳头克隆出来的 TRPV1 剪接变体^[21]。TRPV1var 的前三个外显子和经典的 TRPV1 mRNA 的 2-4 个外显子序列是相同的。然而,TRPV1var 的外显子 4 是由经典的 TRPV1 的外显子 5 和 6 组成的(外加基因中间的 101 个 bp 的序列,这个序列介导一个开放阅读框,编码了 253 个氨基酸,其中前 248 个氨基酸和 TRPV1 相同,而在第 253 个氨基酸后有一个特殊序列:Arg-Glu-Ala-Met-Trp)。除了外显子 13,其余的内含子和外显子与经典的 TRPV1 相同。TRPV1var 的外显子 13(相应的是经典的 TRPV1 的外显子 15)比经典的 TRPV1mRNA 序列 3' 端缺少 11 个 bp。与 TRPV1cDNA 相比,TRPV1var 的 cDNA 有以下不同:①它包括了 5' 端的 101bp 的非经典的序列盒(在 TRPV1 中不存在);②它缺失了 11bp 的 3' 端(另外有三个无关紧要的突变点)。由于 TRPV1var 只能翻译 253 个氨基酸,所以 TRPV1var 只可以编码一个截断的 N 端胞内区域,并且缺少三个锚蛋白重复序列中的两个以及包括着 TRPV1 离子孔隙的跨膜区域。与其它 TRP 和非 TRP 亚单位功能通道的模型系统相比较,TRPV1var 缺少跨膜区域,可能起着 TRPV1 功能的显性负性调节物的作用(和 TRPV1 的胞内氨基端相互作用,通过代替一个四聚体的亚单位来扰乱正常的 TRPV1 通道结构)。但之后的试验证实,在不同的细胞环境下,TRPV1var 既可以是 TRPV1 功能的抑制因子,也可以是强化因

子,但分子机制仍不清楚。另外,TRPV1_{var}还可使共转染的TRPV1对RTX(resiniferatoxin)起反应,从而使钙离子更易内流。同时,TRPV1_{var}也可能在肾脏或热感觉神经支配结构具有探测膜压力或渗透性改变的能力^[23]。

2.6 两个特殊的 TRPV1 剪接变体 渗透性变体和味觉变体

2.6.1 渗透性受体 一个在渗透性感觉传导中作用的N端变体2005年Reza等发现渗透性感觉传导时需要一个TRPV1的N端变体^[23]。TRPV1基因敲除(TRPV1(-/-))小鼠不仅表现TRPV1通道缺乏的现象,还表现为基础情况下的血清高渗性。还有研究表明,该受体对AVP引发的渗透性刺激尤其缺乏抵抗力。同时还认为这个变体在渗透压感受器的成熟过程中还起分子伴侣的作用。虽然Reza等对这个(或这群)变体的结构提出了假设(此变体是在传导通路上成孔的亚单位),但是却并没有对其进行克隆。通过这个变体,对TRPV1_{sv}中枢机制的研究,以及深入研究TRPV1的中枢机制创造了新的思路。

2.6.2 味觉受体 对阿米洛利不敏感的咸味受体(amiloride-insensitive salt taste receptor)^[24] 味觉受体是从大鼠味觉细胞中分离出的一个TRPV1剪接变体,这个剪接变体对阿米洛利不敏感,而对咸味有反应。味觉受体是一个结构性激活从TRPV1基因中衍生出的非选择性阳离子通道,对钠离子、钾离子、钙离子和铵根离子通透。它可以被野香草(vanilloid)和温度(>38℃)激活,并且被TRPV1拮抗剂所抑制。在辣椒素存在时,外源性的pH和ATP能减低此通道的温度阈值,此外,野香草(vanilloid)可以特异性的影响鼓索神经对矿物盐反应。与TRPV1相比较,味觉受体通道是在缺少配体的情况下,在23℃时结构性激活的,同时该受体也不受pH和ATP调节。

3 关于 VRL1 和 VRL2

在研究VR5_{sv}时,发现了一种与辣椒素受体相似蛋白2(vanilloid receptor1 like 2)和VR5_{sv}一样缺少外显子7,其他同TRPV1。其对细胞外渗透性的改变敏感。而在之前已经发现了VRL1,它可以被高温激活并且可能在对伤害性热刺激的感受应答中起作用。比起TRPV1的剪接变体,这些TRPV1同系物是惟一的基因产物,并且表现为介导不同的生理活性。

4 展望

随着越来越多的TRPV1剪接变体的发现,TRPV1_{sv}的功能也逐渐被人们所认识,同时TRPV1的作用机制也日益清楚。虽然目前资料仍不充分,但TRPV1的中枢作用机制似乎也可以从TRPV1_{sv}这方面来研究。除此之外,TRPV1_{sv}在阐明TRPV1功能方面有其独特的作用。另外,因为TRPV1_{sv}序列已经知道,所以未来的研究必将会使新发现的TRPV1_{sv}RNA转录的细胞表达与它们所预测的功能相联系。而这一点,将帮助澄清这个日益壮大的离子通道家族的生物学研究。由于至今为止发现的TRPV1_{sv}除了在神经系统中发现外,还主要可以在肾脏中分离得到。故以后TRPV1_{sv}在肾脏的功能研究也将成为一个方面,例如在给老鼠喂养钠盐饮食时,辣椒素(TRPV1激动剂)降低了血压,而capsazepine(TRPV1抑制剂)则使食盐导致高血压成为可能,而近期的研究更验证了此点^[25]。除此之外,也有证据表明TRPV1与糖尿病之间可能存在一定的

相关性^[26]。随着TRPV1研究的深入,往往作为调节器出现的TRPV1_{sv}显示出了其独特的功能特性,也为TRPV1的研究提供了新的焦点。

参考文献(References)

- [1] Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway [J]. *Nature*, 1997, 389: 816-824
- [2] Rashid MH, Inoue M, Kondo S, et al. Novel expression of vanilloid receptor 1 on capsaicin-insensitive fibers accounts for the analgesic effect of capsaicin creams in neuropathic pain [J]. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 304: 940-948
- [3] Rashid MH, Inoue M, Bakoshi S, et al. Increased expression of vanilloid receptor 1 on myelinated primary afferent neurons contributes to the antihyperalgesic effect of capsaicin cream in diabetic neuropathic pain in mice [J]. *Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 306: 709-717
- [4] Basbaum, AI, DM Bautista, D Julius, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain[J]. *Cell*, 2009, 139: 267-284
- [5] Caterina MJ, Leffler A, Julius D, et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor [J]. *Science*, 2000, 288:306-313
- [6] Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia[J]. *Nature*, 2000, 405:183-187
- [7] Moiseenkova-Bell, V. Y. & T. G. Wensel. Hot on the trail of TRP channel structure[J]. *J. Gen. Physiol.*, 2009,133: 239-244
- [8] Moiseenkova-Bell, V. Y., L. A. Stanciu, et al. Structure of TRPV1 channel revealed by electron cryomicroscopy [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2008, 105: 7451-7455
- [9] Lishko, P. V., E. Procko, X. Jin, et al. The ankyrin repeats of TRPV1 bind multiple ligands and modulate channel sensitivity [J]. *Neuron*, 2007, 54:905-918
- [10] Kim, A. Y., Z. Tang, Q. Liu, et al. Pirt, a phosphoinositide-binding protein, functions as a regulatory subunit of TRPV1 [J]. *Cell*, 2008, 133:475-485
- [11] Xue Q, Yu Y, Trilk SL, et al. The genomic organization of the gene encoding the vanilloid receptor: evidence for multiple splice variants [J]. *Genomics*, 2001, 76: 14-20
- [12] Suzuki M, Sato J, Kutsuwada K, et al. Cloning of a stretch-inhibitable nonselective cation channel[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274: 6330-6335
- [13] Schumacher MA, Moff I, Sudanagunta SP, et al. Molecular cloning of an N-terminal splice variant of the capsaicin receptor. Loss of N-terminal domain suggests functional divergence among capsaicin receptor subtypes[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 2756-2762
- [14] Gotti, C., M. Zoli, F. Clementi. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance [J]. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2006, 27:482-491
- [15] Khosravani, H., G. W. Zamponi. Voltage-gated calcium channels and idiopathic generalized epilepsies[J]. *Physiol. Rev.*, 2006, 86: 941-966
- [16] Eilers H, Lee SY, Hau CW, et al. The rat vanilloid receptor splice variant VR.5_{sv} blocks TRPV1 activation [J]. *Neuroreport*, 2007, 18 (10):969-973
- [17] Wang C, Hu HZ, Colton CK, et al. An alternative splicing product of the murine trpv1 gene dominant negatively modulates the activity of

- TRPV1 channels[J]. J Biol Chem, 2004, 279:37423-37430
- [18] Lu G, Henderson D, Liu L, et al. TRPV1b: a functional human vanilloid receptor splice variant [J]. Mol Pharmacol, 2005, 67: 1119-1127
- [19] Vos, Melissa H., Neelands, et al. TRPV1b over expression negatively regulates TRPV1 responsiveness to capsaicin, heat and low pH in HEK293 cells[J]. Journal of Neurochemistry, 2006, 99(4):1088-1102 (15)
- [20] Pecze, L., K. Szabo, M. Szell, et al. Human keratinocytes are vanilloid resistant[J]. PLoS ONE, 2008, 3: 3419
- [21] Wei Tian, Yi Fu, Donna H., et al. Regulation of TRPV1 by a novel renally expressed rat TRPV1 splice variant [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290: F117-F126
- [22] Feng, N. H., H. H. Lee, J. C. Shiang, et al. Transient receptor potential vanilloid type 1 channels act as mechanoreceptors and cause substance P release and sensory activation in rat kidneys [J]. Am. J. Physiol. Renal Physiol., 2008, 294:F316-325
- [23] Reza Sharif Naeini, Marie-France Witty, Philippe Séguéla, et al. An N-terminal variant of Trpv1 channel is required for osmosensory transduction[J]. Nature Neuroscience, 2005, 9:93-98
- [24] Lyall V, Heck GL, Vinnikova AK, et al. The mammalian amiloride-insensitive non-specific salt taste receptor is a vanilloid receptor-1 variant[J]. J Physiol, 2004, 558:147-159
- [25] Dachun Yang, Zhidan Luo, Shuangtao Ma, et al. Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension[J]. Cell Metabolism, 2010, 12:130-141
- [26] Razavi, R., Y. Chan, F. N. Afifyan, et al. TRPV1+ sensory neurons control beta cell stress and islet inflammation in autoimmune diabetes [J]. Cell, 2006, 127:1123-1135

(上接第 1353 页)

- [7] 王家同, 贾丹兵, 胡文东, 等. 不同性别飞行员人格特征的比较[J]. 第四军医大学学报, 2003, 24(16): 1529-1531
- Wang, J. T., Jia, D.B., Hu, W. D., (2003). Comparison of personality of flight cadets between different gender [J]. Journal of Fourth Military Medical University, 2003, 24(16): 1529-1531
- [8] Rosse, J.G., Stecher, M.D., Miller, J.L., & Levin, R.A. (1998). The impact of response distortion on preemployment personality testing and hiring decisions[J]. Journal of Applied Psychology, 1998, 83: 634-644
- [9] Douglas, E.F., McDaniel, M.A., & Snell, A.F. (1996). The validity of non-cognitive measures decays when applicants fake [C]. In Paper presented at the 56th annual meeting of the academy of management, Cincinnati, OH
- [10] Paulhus, D.L. (1984). Two-component models of socially desirable responding [J]. Journal of Personality and Social Psychology, 1984, 46: 598-609
- [11] O'Grady, K.E. (1988). The Marlowe-crowne and Edwards social desirability scales: a psychometric perspective[J]. Multivariate Behavioral Research, 1988, 23: 87-101
- [12] Paulhus, D.L. (1998). Paulhus deception scales(PDS): The balanced inventory of desirable responding-7 user's manual[M]. North Tonawanda, (NY): Multi-Health System, 1998
- [13] Edward Helmes, Ronald R. Holden (2003). The construct of social desirability: one or two dimensions [J]. Personality and Individual Differences, 2003, 34: 1015-1023
- [14] 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册[M]. 中国心理卫生杂志社, 1999
- Wang, X. D., Wang, X. L., Ma, H. Rating Scales for Mental Health [M]: Chinese Mental Health Journal, 1999
- [15] Costa, P.T., Jr., & McCrae, R.R. Personality in adulthood: A six-year longitudinal study of self-reports and spouse ratings on the NEO Personality Inventory [J]. Journal of Personality and Social Psychology, 1998, 54: 853-863
- [16] 侯杰泰, 温忠麟, 成子娟. 结构方程模型及其应用[M]. 第2版, 北京: 教育科学出版社, 2004
- Hou, J. T., Wen, Z. L., & Cheng, Z. J. Structural Equation Model and Its Applications [M]. Beijing: Educational Science Publishing House, 2004
- [17] 甘怡群. 心理与行为科学统计[M]. 北京大学出版社, 2007
- Gan, Y. Q. (Ed). Psychology and Behavior Science Statistics [M]. Peking University Press, 2007
- [18] Stark S, Chernyshenko O S, Chan K Y, et al. Effects of the testing situation on item responding: Cause for concern [J]. Journal of Applied Psychology, 2001, 86(5): 943-953
- [19] 曾秀芹, 卞冉, 车宏生. 社会称许性对 16PF 测验因素结构的影响[J]. 心理科学, 2007, 30(5): 1165-1168
- Zeng, X. Q., Bian, R., & Che, H. S. The Influence of Social Desirability on the 16PF Factor Structure [J]. Psychology Science, 2007, 30(5): 1165-1168