

P2X 受体介导慢性疼痛的研究进展

费雪瑜^{1,2} 邵昭霞^{1,2} 王涵芝^{1,2} 瞿思颖^{1,2} 严伟^{3,4} 何晓芬^{1,2,4} 方剑乔^{1,2,4} 蒋永亮^{1,2,4}

(1 浙江中医药大学第三临床医学院,杭州,310053; 2 浙江省针灸神经病学研究重点实验室,杭州,310053;

3 浙江省人民医院针灸科,杭州,310053; 4 浙江中医药大学针灸研究所,杭州,310053)

摘要 慢性疼痛是临床常见的病症之一,给患者和社会都带来较大的负担,其发病机制较为复杂,因此,慢性疼痛的治疗一直是临床上的难题之一。三磷酸腺苷(ATP)是一种重要的疼痛信号物质,ATP可作用于P2X受体产生效应。近年来研究发现,P2X受体在神经病理性疼痛、炎性痛、癌痛及内脏痛等慢性疼痛的痛觉形成、传导和调节中起着重要作用,有望成为慢性疼痛治疗的新靶点。本文就P2X介导慢性疼痛的研究进展进行了综述。

关键词 慢性疼痛;P2X受体;ATP;神经病理性疼痛;炎性痛;癌痛;内脏痛;痛觉形成

Research Progress of P2X Receptor-mediated Chronic Pain

Fei Xueyu^{1,2}, Tai Zhaoxia^{1,2}, Wang Hanzhi^{1,2}, Qu Siying^{1,2}, Yan Wei^{3,4}, He Xiaofen^{1,2,4}, Fang Jianqiao^{1,2,4}, Jiang Yongliang^{1,2,4}

(1 The Third Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2 Zhejiang Key

Laboratory of Acupuncture and Neurology, Hangzhou 310053, China; 3 Department of Acupuncture and Moxibustion,

Zhejiang People's Hospital, Hangzhou 310053, China; 4 Acupuncture Research Institute,

Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

Abstract Chronic pain is one of the common clinical conditions, which brings a heavy burden to patients and society. Its pathogenesis is complicated. Therefore, the treatment of chronic pain has always been one of the clinical problems. Adenosine triphosphate(ATP) is an important pain signal substance, and ATP can act on P2X receptors. Recent studies have found that P2X receptors play an important role in the formation, transmission and regulation of chronic pain such as neuropathic pain, inflammatory pain, cancer pain and visceral pain, and are expected to become new targets for the treatment of chronic pain. This paper reviewed the research progress of P2X-mediated chronic pain.

Key Words Chronic pain; P2X receptor; ATP; Neuropathic pain; Inflammatory pain; Cancer pain; Visceral pain; Pain formation

中图分类号:R441.1 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.06.004

1 概述

慢性疼痛(Chronic Pain)通常指持续超过身体通常愈合时间(3个月)的疼痛,作为目前最普遍的健康问题正严重影响着人们的身心健康,它可以表现为神经病理性疼痛、内脏痛、癌症相关痛及炎性痛等不同形式。然而临床治疗以镇痛药物为主,但仅能缓解症状,治疗效果不显著。腺苷三磷酸(ATP, Adenosine Triphosphate)由腺嘌呤、核糖和3个磷酸基团连接而成,在外周和中枢神经系统中广泛存在,是重要的细胞外信号分子^[1],细胞外ATP通过激活两类表面P2受体能引发其下游信号传导。已有研究表明,P2X受体与疼痛信号的产生和传递密切相关^[2]。故本文将围绕P2X受体在慢性疼痛的产生和维持中的作用及其可能机制进行阐述,为今

后治疗慢性疼痛提供新的研究思路和方法。

2 P2X受体的结构与功能

2.1 P2X受体的结构 P2X受体包括P2X1-7亚型,不同亚型之间有35%~48%的同源性,它们由379-595个氨基酸组成,包括2个跨膜结构域(TM1和TM2),一个由二硫键和N-连接糖基化位点组成的大细胞外环和细胞内的N末端和C末端^[3],其中连接2个跨膜结构域的大细胞外环包含约270个残基,胞内N末端长度相近,而C末端所含的氨基酸数目差异较大,从P2X6的25个残基到P2X7的240个残基不等^[4]。目前认为P2X受体是由多个亚单位组成的寡聚蛋白质,其亚基的数量从3到6个不等^[5-6]。

2.2 P2X受体的生理功能和特性 P2X受体是非

基金项目:国家自然科学基金项目(81774389,81804181);浙江省自然科学基金项目(LY16H270013,LQ17H270003)

作者简介:费雪瑜(1995.06—),女,硕士研究生在读,研究方向:针刺镇痛研究,E-mail:sc20071230@163.com

通信作者:蒋永亮(1981.07—),男,博士,副研究员,研究方向:针刺镇痛研究,E-mail:jyl2182@126.com;方剑乔(1961.05—),男,博士,教授,主要从事针刺镇痛研究,Tel:(0571)86673000,E-mail:fangjianqiao7532@163.com

选择性阳离子通道,可渗透不同离子,其中以 Ca^{2+} 通量最大^[7],因此受体激活通过钙的直接受体渗透和电压门控钙通道激活导致膜去极化和细胞钙内流^[8]。P2X 受体最常被 ATP 激活^[9],实验表明,P2X 受体上 TM1 和 TM2 细胞外末端附近的保守赖氨酸可能有助于 ATP 的结合^[10],细胞外环内的芳香残基也可能与 ATP 的腺嘌呤基团相协调^[11]。此外,P2X 受体激活与多种生理和病理生理过程有关,包括疼痛、炎性反应、味觉和平滑肌收缩,P2X 受体亚单位在神经元和神经胶质的神经系统中广泛表达,其中 P2X2、P2X4 和 P2X6 是神经元中最丰富的^[12]。

3 P2X 受体参与慢性疼痛

3.1 P2X 受体与神经病理性疼痛 神经病理性疼痛是一种使人衰弱的慢性疼痛,由躯体感觉神经系统的损伤或疾病而直接造成^[13],其临床症状通常表现为自发性疼痛、痛觉过敏、异常疼痛和感觉异常等,其发病主要与伤害性神经中的异常动作电位、外周和中枢致敏、抑制性调节受损以及小胶质细胞的病理性活化有关^[14]。

近来多项研究表明 ATP 可诱发 P2X3 的去极化并激活 DRG 感觉神经元引发疼痛。何等^[15]通过高脂高糖饮食联合腹腔注射链脲佐菌素建立 2 型糖尿病大鼠模型,发现 7 周后大鼠出现机械痛觉过敏反应,且 P2X3 受体和降钙素基因相关肽(CGRP)的表达较空白组显著上升。此外,Steve 等^[16]研究发现鞘内注射 P2X3 受体拮抗剂 A-317491 也可减轻慢性压迫性损伤模型和脊神经结扎模型中的机械异常性疼痛。

最近,也有人提出中枢性 P2X4 受体参与神经性疼痛^[17],敲除 P2X4 受体基因显著防止了外周神经损伤后机械痛觉过敏的发生和发展^[18]。周围神经损伤之后脊髓小胶质细胞被激活,作用于 P2X4 受体的 ATP 会驱动脊髓小胶质细胞释放脑源性神经因子(Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF),且小胶质细胞释放 BDNF 的作用不依赖细胞外信号调节激酶 ERK 通路,但和 p38 MAPK 密切相关。Tsuda 等^[19]在 L5 脊神经损伤的动物模型中分别使用 P2X 受体抑制剂 TNP-ATP 和 PPADS 后对其痛觉过敏行为进行研究,其中 TNP-ATP 对 P2X1~5 受体有抑制作用,而 PPADS 除了 P2X4 受体外均有抑制作用,实验发现鞘内注射 TNP-ATP 后大鼠痛觉过敏被抑制,但注射 PPADS 后并没有被抑制,由此证明脊髓 P2X4 受体参与了神经损伤后的痛觉过敏反应。

此外,P2X7 受体也可以形成对疼痛刺激的行为反应,P2X7 受体在神经系统中的主要表达于小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞。有研究证明,P2X7 受体基因缺失小鼠对机械刺激和热刺激都不发生超敏反应^[20],并且在缺乏 IL-1 β 同种型的小鼠中观察到类似的表现^[21]。鞘内注射 P2X7 拮抗剂 A-438079^[22]或全身施用 P2X7 受体拮抗剂^[23]也可防止机械痛觉超敏反应的发生。

3.2 P2X 受体与炎性痛 炎性痛指由创伤、细菌或病毒感染以及外科手术等引起外周损伤或局部组织持续性炎性反应,在炎性反应过程中,对有害刺激的反应增强(痛觉过敏)或由正常无害刺激(异常性疼痛)引发疼痛。炎性痛的过敏状态部分依赖于神经系统的可塑性,其适应伤害性刺激的机制包括翻译后变化和转录依赖性变化,这些变化都导致伤害感受途径的改变^[24]。

前列腺素 E_2 受体(PGE_2)参与炎性疼痛的一种主要信号分子,它可以调节感觉神经元中的 P2X3 受体活性,通过激活前列腺素 EP3 受体导致 cAMP/PKA 通道开放,最终使 P2X3 受体反应增强,而在使用 PKA 阻断剂 H89 后 ATP 电流强度减弱,机械痛和热痛觉过敏现象也较前明显改善^[25]。Oliveira 等^[26]证明 P2X3、P2X2/3 受体拮抗剂 A-317491 或非选择性 P2X3 受体拮抗剂 TNP-ATP 与角叉菜胶联合给药可阻断角叉菜胶诱导的机械性痛觉过敏现象,并显著降低了由角叉菜胶诱导的肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和趋化因子诱导的化学引诱物-1 (CINC-1) 浓度的增加,而在鞘内注射 P2X3 受体反义寡核苷酸 siRNA7 天后,隐神经中 P2X3 的表达显著降低,机械痛觉过敏现象也较前改善。Teixeira 等^[27]在膝关节炎模型大鼠中也检测到了关节软骨细胞中 P2X3 受体的表达增加。Xu 等^[28]用免疫印迹法检测出用完全弗氏佐剂(CFA)处理 5 d 的大鼠 L4-L5 DRG 中 P2X2 和 P2X3 受体的表达水平较空白组显著增加。

朱等^[29]在福尔马林诱导的口颌面部炎性痛大鼠三叉神经脊束核中检测到 p38MAPK 和 P2X4 活化表达水平增加,P2X4-p38MAPK 通路被激活,参与病理性疼痛的形成,而使用 p38MAPK 抑制剂 SB203580 后疼痛较前缓解,证明 P2X4-p38MAPK 通路在口颌面部炎性疼痛中发挥着重要作用。此外,Tsuda 等^[18]在建立慢性炎性痛小鼠模型后发现,P2X4 基因缺失小鼠同侧后爪的机械痛缩爪阈值从模后第 1 天开始便明显高于正常野生型小鼠,而 2

种小鼠的对侧后爪缩爪阈值没有改变,虽在 2 种基因型中观察到相同水平的小胶质细胞增殖和活化,但未在脊髓小胶质细胞中检测到 P2X4 表达的上调,因此 P2X4 受体与炎性反应性疼痛量减少的机制仍有待进一步研究证明。

此外,Teixeira 等^[30]在角叉菜胶诱导的炎性痛模型中,内源性 ATP 激活 P2X7 受体,使大鼠出现机械痛觉过敏现象,而选择性 P2X7 受体拮抗剂 A-438079 或 P2X7 受体拮抗剂 oATP 与角叉菜胶联合给药可阻断角叉菜胶诱导的机械性痛觉过敏反应。Labasi 等^[31]通过使用抗胶原质的单克隆抗体诱导了关节炎小鼠模型,实验结果显示野生型小鼠产生了严重关节炎,而 P2X7 基因敲除小鼠关节炎症状较前者明显减轻。Soroge 等^[32]在鼠中用等位基因评估了 P2X7 受体的功能,将它们暴露于 P2X7 受体激动剂 BzATP 中,并用钙黄绿素的乙酰甲氧基衍生物(钙黄绿素 AM)加载腹膜巨噬细胞以评估选择性阳离子通道孔的形成,研究发现暴露于 BzATP 导致小鼠巨噬细胞中钙黄绿丢失且细胞内 Ca^{2+} 浓度的快速升高,TAT-P451 是一种可阻断细胞中 P2X7 受体介导孔形成的肽类物质,经 TAT-P451 肽处理后由 BzATP 诱导炎性反应(CFA)引起的机械痛觉过敏反应被减弱并逆转。

3.3 P2X 受体与癌痛 癌痛是恶性肿瘤或其治疗的严重并发症,目前可将其分类为恶性骨痛(CIBP)、胰腺癌疼痛(PCP)和化疗引起的周围神经病变(CIPN)^[33]。它是一种间歇性发作的剧烈疼痛,通常会导致疼痛、日常活动受限或完全丧失活动能力,是目前最严重、致残性最高的癌症并发症之一^[34]。

Kaan 等^[35]在大鼠胫骨中引入 MRMT-1 乳腺癌细胞诱导的骨癌痛模型中发现 P2X3 和 P2X2/3 受体表达上升,而使用选择性 P2X3 和 P2X2/3 受体拮抗剂 AF-353 可抑制骨癌诱导的脊髓背角神经元的过度兴奋和 MRMT-1 癌细胞诱导的 DRG 神经元中磷酸化细胞外信号调节激酶(ERK)表达的增强,同时预防和逆转骨癌痛的产生。最近的一项研究还揭示 P2X3 受体与溶血磷脂酸受体(LPA)之间潜在的相互作用,在骨癌痛大鼠 DRG 神经元中与 P2X3 受体共表达的 LPA1 激活增强了 ATP 介导的电流,而 LPA1 受体或 Rho/ROCK 拮抗剂抑制了 $\alpha\beta$ -meATP 诱发的疼痛反应^[36]。Fujita 等^[37]通过将 B16-BL6 黑色素瘤细胞接种到小鼠后爪建立皮肤癌疼痛模型,免疫荧光结果显示 P2X3 受体在黑色素瘤小鼠背根

神经节外周中小神经元中的表达较正常组显著增加。

Jin 等^[38]研究证明,鞘内注射 P2X4 受体 siRNA 后可缓解骨癌导致的机械痛觉过敏反应,减少脊髓 P2X4 受体、BDNF、Toll 样受体 4(TLR4)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的表达,而大鼠小胶质细胞中 BDNF 蛋白的增加依赖于 P2X4 受体信号传导,这与 TLR4 激活部分相关,也为骨癌痛的预防和治疗提供了新的思路和方法。

Li 等^[39]通过大鼠胫骨髓内注射 SHZ-88 癌细胞建立骨癌痛模型,研究发现,中脑导水管周围灰质(vIPAG)中 P2X7 受体在骨癌痛大鼠中的表达轻度升高,使用中枢止痛剂曲马多后剂量依赖性地减轻了大鼠的痛觉过敏反应,进一步上调了 vIPAG 中 P2X7 受体的表达,并且在 vIPAG 内注射 P2X7 受体拮抗剂 A-740003 使曲马多对骨癌痛大鼠的镇痛作用减弱。Huang 等^[40]证明延髓腹内侧髓质(RVM)中的小胶质细胞和星形胶质细胞在骨癌大鼠中被活化,P2X7 受体的表达显著上调,而将 P2X7 受体抑制剂 Brilliant Blue G(BBG)注射到 RVM 中可显著减轻癌症大鼠痛觉过敏反应,在 RVM 内注射针对 P2X7 的 siRNA 同样抑制了骨癌痛反应,数据清楚地表明 RVM 中小胶质细胞 P2X7 受体的激活影响骨癌痛的发展。此外,最近研究表明 P2X7 受体介导骨癌痛的同时还可影响癌症的发展,P2X7 可抑制胶质瘤细胞增殖和血管生成,阻断 P2X7 受体中表皮生长因子受体(EGFR)信号通路可增强胶质瘤生长,导致肿瘤移植,生长速度和血管生成增加^[41]。

3.4 P2X 受体与内脏疼痛 内脏痛是由肠或内脏器官引起的疾病产生的最常见的疼痛形式之一,其中功能性胃肠病(FGID)或慢性胰腺炎(CP)中观察到的病理性疼痛通常伴有内脏痛觉过敏和异常性疼痛,导致对有害甚至非有害刺激的反应增强。

Weng 等^[42]通过连续对大鼠进行结肠直肠扩张刺激 14 d 建立了慢性内脏痛模型,研究发现模型组大鼠 DRG 中 P2X2 和 P2X3 mRNA 的水平明显高于空白组,并且在结肠肌间神经丛、脊髓、前额叶皮质和前扣带皮层中模型组的表达也高于空白组。Knight 等^[43]通过输尿管扩张灌注建立慢性内脏痛豚鼠模型后发现 ATP 的释放呈压力依赖性增加,而在机械去除尿路上皮后该反应消失,因此我们推断在扩张后释放的 ATP 通过刺激伤害感受性 P2X3 受体在机械感觉传导中发挥作用。目前已有研究提出了用于内脏疼痛的嘌呤能机械感觉传导在扩张期间

从膀胱、输尿管和肠道内衬的上皮细胞释放 ATP 作用于 P2X3 和 P2X2/3、P2Y 和上皮下感觉神经纤维上的受体向大脑疼痛中心发送信息以及启动局部反射, P1、P2X 和 P2Y 受体也参与了脊髓中伤害感受神经通路的传导^[44]。此外, 还有 Chen 等^[2]研究表明 P2X4、P2X6 和 P2X7 受体的表达水平在内脏痛中增加。

Saab 等^[45]首次发现慢性内脏痛觉过敏的大鼠模型脊髓中的小胶质细胞表达增加, 而使用小胶质细胞抑制剂米诺环素可中断小胶质细胞激活及其相关的促炎递质的释放并逆转大鼠内脏疼痛行为。在另一种内脏痛觉过敏的非炎症反应模型中, Bradesi 等^[46]发现慢性心理压力(连续 10 d 避免水 1 h/d)也可导致腰脊髓中小胶质细胞的激活, 在幼年大鼠脊柱中注射小胶质细胞激活剂 FKN 也可以诱导内脏痛觉过敏, 这一发现进一步支持小胶质细胞在介导这种应激诱导的内脏痛觉过敏中的作用。Lu 等^[47]证明 P2X7 受体脊髓水平在慢性胰腺炎后显著增加, 而在通过施用 P2X7 拮抗剂 BBG 或 siRNA 后可显著降低大鼠的内脏痛觉过敏反应, 以上这些结果表明, P2X7 受体在脊髓小胶质细胞介导的慢性内脏痛大鼠模型痛觉过敏反应中发挥了重要作用。

4 结语

慢性疼痛会导致许多包括疲劳、焦虑、抑郁和生命质量差等其他影响身心健康的问题, 给个人和社会带来巨大的负担, 本文主要阐述了 P2X 受体在慢性疼痛中的作用及相关机制, ATP 的激活使位于外周组织游离神经末梢中的 P2X 受体通道打开, 引起离子转运并产生动作电位, 由伤害感受器感受、驱动初始神经冲动的传导, 导致痛觉敏化。P2X 受体家族中的 P2X3 及其异聚体 P2X2/3、P2X4 和 P2X7 受体在疼痛的传递和慢性疼痛的调节中发挥了重要作用。目前虽已有研究证明了 P2X 受体在慢性疼痛中发挥的作用, 但 P2X 受体导致疼痛的具体机制以及能否将 P2X 受体作为靶点来治疗慢性疼痛仍然需要进一步研究, 以便在探索其发病机制的同时寻找更加合理、有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(2): 659-797.
- [2] Chen L, Liu Y W, Yue K, et al. Differential expression of atp-gated p2x receptors in drg between chronic neuropathic pain and visceralgia rat models[J]. *Purinergic Signal*, 2016, 12(1): 79-87.
- [3] Murrell-Lagnado R D, Qureshi O S. Assembly and trafficking of p2x purinergic receptors (review) [J]. *Mol Membr Biol*, 2008, 25(4):

321-331.

- [4] Harden T K, And J L B, Nicholas R A. P2-purinergic receptors: Sub-type-associated signaling responses and structure[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1995, 35(35): 541-579.
- [5] Shoji K F, Saez P J, Harcha P A, et al. Pannexin1 channels act downstream of p2x 7 receptors in atp-induced murine t-cell death [J]. *Channels (Austin)*, 2014, 8(2): 142-156.
- [6] Burnstock G, Krugel U, Abbracchio M P, et al. Purinergic signalling: From normal behaviour to pathological brain function[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 95(2): 229-274.
- [7] Egan T M, Khakh B S. Contribution of calcium ions to p2x channel responses[J]. *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2004, 24(13): 3413-3420.
- [8] Fountain S J. Primitive atp-activated p2x receptors: Discovery, function and pharmacology[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2013, 7(247): 1-7.
- [9] Kawate T. P2x receptor activation [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1051: 55-69.
- [10] R Alan N. Molecular physiology of p2x receptors [J]. *Physiological Reviews*, 2002, 82(4): 1013-1067.
- [11] Roberts J A, Evans R J. Atp binding at human p2x1 receptors. Contribution of aromatic and basic amino acids revealed using mutagenesis and partial agonists [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(10): 9043-9055.
- [12] Khakh B S, R Alan N. P2x receptors as cell-surface atp sensors in health and disease [J]. *Nature*, 2006, 442(7102): 527-532.
- [13] Attal N, Nurmikko T, Treede R D. A6. Clinical assessment of neuropathic pain: The neupsig recommendations [J]. *European Journal of Pain Supplements*, 2012, 4(S1): 37-37.
- [14] Yan Y Y, Li C Y, Zhou L, et al. Research progress of mechanisms and drug therapy for neuropathic pain [J]. *Life Sci*, 2017, 190: 68-77.
- [15] He X, Wei J, Shou S, et al. Effects of electroacupuncture at 2 and 100 hz on rat type 2 diabetic neuropathic pain and hyperalgesia-related protein expression in the dorsal root ganglion [J]. *Journal of Zhejiang University. science. b*, 2017, 18(3): 239-248.
- [16] Steve M G, Wismer C T, Chang Z, Zhu, et al. Effects of a-317491, a novel and selective p2x3/p2x2/3 receptor antagonist, on neuropathic, inflammatory and chemogenic nociception following intrathecal and intraplantar administration [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2003, 140(8): 1381-1388.
- [17] Trang T, Salter M W. P2x4 purinoceptor signaling in chronic pain [J]. *Purinergic Signalling*, 2012, 8(3): 621-628.
- [18] Tsuda M, Kuboyama K, Inoue T, et al. Behavioral phenotypes of mice lacking purinergic p2x 4 receptors in acute and chronic pain assays [J]. *Molecular Pain*, 2009, 5(1): 28-28.
- [19] Makoto T, Yukari S M, Schuichi K, et al. P2x4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury [J]. *Nature*, 2003, 424(6950): 778-783.
- [20] Chessell I P, Hatcher J P, Bountra C, et al. Disruption of the p2x 7 purinoceptor gene abolishes chronic inflammatory and neuropathic pain [J]. *Pain*, 2005, 114(3): 386-396.

- [21] Honore P, Wade C C, Harris R R, et al. Interleukin-1 α gene-deficient mice show reduced nociceptive sensitivity in models of inflammatory and neuropathic pain but not post-operative pain[J]. Behavioural Brain Research, 2006, 167(2): 355-364.
- [22] Kobayashi K, Takahashi E, Miyagawa Y, et al. Induction of the p2x7 receptor in spinal microglia in a neuropathic pain model[J]. Neuroscience Letters, 2011, 504(1): 57-61.
- [23] Prisca H, Diana D R, Namovic M T, et al. A-740003 [n-(1-((5-cyanoimino)(5-quinolinylamino) methyl) amino)-2,2-dimethylpropyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide], a novel and selective p2x7 receptor antagonist, dose-dependently reduces neuropathic pain in the rat[J]. Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics, 2006, 319(3): 1376-1385.
- [24] Ronchetti S, Migliorati G, Delfino D V. Association of inflammatory mediators with pain perception[J]. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie, 2017, 96: 1445-1452.
- [25] Wang C, Li G W, Huang L Y M. Prostaglandin e2 potentiation of p2x3 receptor mediated currents in dorsal root ganglion neurons[J]. Molecular Pain, 2007, 3(1): 22-22.
- [26] Oliveira M, Pelegrini-Da-Silva A, Ch, Parada C. Peripheral mechanisms underlying the essential role of p2x3, 2/3 receptors in the development of inflammatory hyperalgesia[J]. Pain, 2009, 141(1-2): 127-134.
- [27] Teixeira J M, Bobinski F, Parada C A, et al. P2x3 and p2x2/3 receptors play a crucial role in articular hyperalgesia development through inflammatory mechanisms in the knee joint experimental synovitis[J]. Molecular Neurobiology, 2017, 54(8): 6174-6186.
- [28] Guang-Yin X, Li-Yen Mae H. Peripheral inflammation sensitizes p2x receptor-mediated responses in rat dorsal root ganglion neurons[J]. Journal of Neuroscience, 2002, 22(1): 93-102.
- [29] 朱东望, 王懿, 鄂玲玲, 等. 口颌面部炎性疼痛对大鼠三叉神经脊束核 p2x4-p38mapk 通路的影响[C]. 第八届全国颞下颌关节病学及(牙合)学大会, 中国北京, 2011: 91-91.
- [30] 张弘弘. 核因子- κ b 介导糖尿病性痛觉过敏的分子和表观调控机制研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [31] Labasi J M, Nina P, Carol D, et al. Absence of the p2x7 receptor alters leukocyte function and attenuates an inflammatory response[J]. Journal of Immunology, 2002, 168(12): 6436-6445.
- [32] Sorge R E, Trang T, Dorfman R, et al. Genetically determined p2x7 receptor pore formation regulates variability in chronic pain sensitivity[J]. Nature Medicine, 2012, 18(4): 595-599.
- [33] Paice J A, Mulvey M, Bennett M, et al. Aapt diagnostic criteria for chronic cancer pain conditions[J]. Journal of Pain, 2016, 18(3): 233-246.
- [34] 苏园林. 持续性癌症痛引发的临床问题[J]. 中国疼痛医学杂志, 2010, 16(3): 129-130.
- [35] Kaan T K Y, Ping K, Yip, Sital P, et al. Systemic blockade of p2x3 and p2x2/3 receptors attenuates bone cancer pain behaviour in rats[J]. Brain A Journal of Neurology, 2010, 133(9): 2549-2564.
- [36] Wu J X, Yuan X M, Wang Q, et al. Rho/rock acts downstream of lysophosphatidic acid receptor 1 in modulating p2x3 receptor-mediated bone cancer pain in rats[J]. Molecular Pain, 2016, 12: 1-10.
- [37] Masahide F, Tsugunobu A, Atsushi S, et al. Involvement of peripheral adenosine 5'-triphosphate and p2x purinoceptor in pain-related behavior produced by orthotopic melanoma inoculation in mice[J]. European Journal of Neuroscience, 2010, 31(9): 1629-1636.
- [38] Xiao-Hong J, Li-Na W, Jian-Ling Z, et al. P2x4 receptor in the dorsal horn partially contributes to brain-derived neurotrophic factor oversecretion and toll-like receptor-4 receptor activation associated with bone cancer pain[J]. Journal of Neuroscience Research, 2015, 92(12): 1690-1702.
- [39] Pengtao L, Quan Z, Zhi X, et al. Activation of the p2x7 receptor in midbrain periaqueductal gray participates in the analgesic effect of tramadol in bone cancer pain rats[J]. Mol Pain, 2018.
- [40] Huang Z X, Lu Z J, Ma W Q, et al. Involvement of rvm-expressed p2x7 receptor in bone cancer pain: Mechanism of descending facilitation[J]. Pain, 2014, 155(4): 783-791.
- [41] Fang J, Chen X, Zhang L, et al. P2x7 r suppression promotes glioma growth through epidermal growth factor receptor signal pathway[J]. International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2013, 45(6): 1109-1120.
- [42] Weng Z J, Wu L Y, Zhou C L, et al. Effect of electroacupuncture on p2x3 receptor regulation in the peripheral and central nervous systems of rats with visceral pain caused by irritable bowel syndrome[J]. Purinergic Signalling, 2015, 11(3): 321-329.
- [43] Knight G E, Bodin P, Groat W C D, et al. Atp is released from guinea pig ureter epithelium on distension[J]. American Journal of Physiology Renal Physiology, 2002, 282(2): F281-288.
- [44] Burnstock G. Purinergic p2 receptors as targets for novel analgesics[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2006, 110(3): 433-454.
- [45] Saab C Y, Wang J, Gu C, et al. Microglia: A newly discovered role in visceral hypersensitivity? [J]. Neuron Glia Biology, 2006, 2(4): 271-274.
- [46] Sylvie B, Svensson C I, Joanne S, et al. Role of spinal microglia in visceral hyperalgesia and nk1r up-regulation in a rat model of chronic stress[J]. Gastroenterology, 2009, 136(4): 1339-1348.
- [47] Lu C L. Spinal microglia: A potential target in the treatment of chronic visceral pain[J]. Journal of the Chinese Medical Association, 2014, 77(1): 3-9.

(2019-05-10 收稿 责任编辑: 徐颖)