

P₂Y 受体与三叉神经痛之间的关系

赵莉莉¹ 孙晖¹综述 王元银¹ 王烈成²审校

(1.安徽医科大学口腔医院口腔颌面外科; 2.基础医学院生理学教研室 合肥 230032)

[摘要] 腺苷三磷酸(ATP)作为一种重要的神经递质具有广泛的生物学效应。多种伤害性刺激均可引起三叉神经节(TG)神经元释放 ATP, ATP 激活 P₂ 受体可引起疼痛。P₂ 受体又分为 P₂X 和 P₂Y 两类。在受损的 TG 神经元上, P₂Y 受体的表达明显增多。本文就 ATP 与 P₂Y 受体表达间的相关性、P₂Y 受体在 TG 中的信号转导机制、P₂Y 受体对神经损伤性痛觉信号的转导作用等研究进展作一综述。

[关键词] 腺苷三磷酸; P₂Y 受体; G-蛋白偶联受体; 三叉神经痛

[中图分类号] Q 51 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.03.015

The relationship between trigeminal neuralgia and P₂Y receptors Zhao Lili¹, Sun Hui¹, Wang Yuanyin¹, Wang Liecheng². (1. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Hospital of Stomatology, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 2. Dept. of Physiology, School of Basic Medicine, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

[Abstract] As an important neurotransmitter, adenosine triphosphate(ATP) has a wide range of biological effects. A variety of noxious stimulation can cause trigeminal ganglion neurons releasing ATP, and ATP can induce pain through activation of P₂ receptors. P₂ receptors can be divided into P₂X and P₂Y receptors. And P₂Y receptors expression significantly increased in impaired trigeminal ganglion neurons. In here, the research progress of the relevance of ATP and the expression of P₂Y receptor, the signal transduction mechanisms of P₂Y receptor which in TG, and the transduction of P₂Y receptor on nerve injury pain signal were reviewed.

[Key words] adenosine triphosphate; P₂Y receptor; G-protein coupled receptor; trigeminal neuralgia

P₂ 受体分为 P₂X 受体(配体门控性非选择性阳离子通道受体)和 P₂Y 受体(G-蛋白偶联受体), 二者功能各异。P₂X 受体通过促进细胞外钙离子内流而发挥作用; P₂Y 受体是代谢型受体, 广泛分布于体内各种组织中。不同亚型的 P₂Y 受体与不同 G-蛋白偶联, 可激活不同的胞内信号转导途径, 执行特定的生理功能。神经胶质细胞释放的腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP) 激活 P₂Y 受体, 提高细胞内的钙离子浓度, 从而影响神经的兴奋性^[1], 即 ATP 在介导神经胶质细胞的信号转导中起作用。三叉神经节(trigeminal ganglion, TG) 痛觉神经元中有多种 P₂Y 受体表达, 且在受损的 TG 神经元中 P₂Y 受体的表达量明显增多, 即三叉神经痛可能与 P₂Y 受体的作用有关^[2]。

1 ATP 与 P₂Y 受体表达间的相关性

ATP 作为一种细胞外信号分子与中枢和外周神经系统的生理活动密切相关, 在神经的传导和调节中起关键性的作用。ATP 在不同组织中发挥的生物学作用均由 P₂ 受体介导; P₂ 受体亚型的广泛分布和其对细胞分化、胚胎发育和神经发生的作用说明, 细胞外 ATP 具有重要的生理学作用^[3]。P₂Y 受体由 308~377 个氨基酸组成, 是一种典型的 G-蛋白偶联受体, 含有 7 个跨膜结构域, 其 N 端在胞外, C 端在胞内, 不同亚型的 P₂Y 受体 N、C 端有较大的差异。在 P₂Y 受体胞外结构域 EL₂ 和 EL₃ 处各有的两个由半胱氨酸形成的二硫键, 主要参与受体激活。迄今, 已从人体的组织细胞中克隆出 P₂Y_{1,2,4,6,11,12,13,14} 等 8 种 P₂Y 受体亚型^[4]。不同 P₂Y 受体亚型的氨基酸序列呈现高度的多样性, 它们之间可形成同源或异源多聚体^[5]。P₂Y_{1,2,4,6,11} 受体属于 P₂Y₁ 类受体亚型, P₂Y_{1,2,4,6} 表现出 35%~52% 的同源性, 都能与 Gq-蛋白偶联激活磷脂酶

[收稿日期] 2011-04-19; **[修回日期]** 2012-02-15

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30670694); 安徽省自然科学基金资助项目(11040606M204)

[作者简介] 赵莉莉(1985—), 女, 安徽人, 硕士

[通讯作者] 王元银, Tel: 0551-5161186

C(phospholipase C, PLC)。尽管 P_2Y_{11} 与 P_2Y_1 受体家族的匹配率只有 28%~30%，且不存在于啮齿类动物中，但因其能偶联 G_q 和 G_s 发挥作用而被认为是这个家族中的成员。 P_2Y_{12-14} 受体表现出 45%~50% 的同源性，属于 P_2Y_{12} 受体家族。

ATP 本身具有直接或者间接的神经保护作用，神经细胞再生取决于其轴突的形成，以修复受损或丢失的突触连接。胞外嘌呤刺激神经生长因子的合成和释放，与 ATP 协同调节轴突的生长。白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)是一种涉及神经细胞生存和分化的细胞因子，在培养的星形胶质细胞中，ATP 可诱导 LIF 的产生来预防神经细胞程序性死亡。ATP 也可促进细胞分化和增殖以及伤口愈合(包括骨的再吸收)，并在皮肤和内脏器官上皮细胞的更新和炎症以及神经保护中起重要的作用^[6-8]。在神经系统中， $P_2Y_{2,12}$ 受体可抑制 M 型钾离子通道和 N 型钙离子通道，从而影响动作电位的传递和神经递质的释放^[9]。脑损伤之后，细胞外存在的大量的 ATP 和尿苷三磷酸(uridine triphosphate, UTP)，对神经胶质细胞发挥着强大的调节作用，其活化还可加剧神经元的损伤，即 P_2Y 受体在细胞外 ATP 高浓度时对神经退行性病变可能发挥着关键性的作用。

在不同类型的组织和细胞中， P_2Y 受体主要表达于外周神经末梢、脊髓背根神经节神经元等部位^[10]。在大鼠的背根神经节中分布有 $P_2Y_{1,2,4,6}$ 受体， P_2Y_1 受体主要高度表达于背根神经节的大直径神经元和脊髓背角星形胶质细胞中，在结状神经节细胞内亦存在着 P_2Y_1 受体。在 TG 中， P_2Y_1 受体 mRNA 表达于大直径细胞中，而 P_2Y_2 受体 mRNA 表达于所有细胞中。Weick 等^[11]证实， P_2Y_4 受体表达于大鼠的三叉神经元中，当三叉神经损伤时，神经胶质细胞释放的 ATP 激活 P_2Y_4 受体，进而作用于感觉神经元。

2 P_2Y 受体在 TG 中的信号转导机制

在 TG 中， P_2Y 受体调节伤害性感受的机制是通过激活 PLC 信号系统产生第二信使及其受体，从而动员胞内钙库的释放增加并引发疼痛的。在 TG 神经元和胶质细胞表面分布的 P_2Y 受体被激活后与不同的 G-蛋白偶联，通过促胞内钙离子浓度升高来激活多种底物，从而触发多种信号转导途径^[12]。 P_2Y 的配体有 ATP、腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)、UTP 和尿苷二磷酸(uridine

diphosphate, UDP)等。在 TG 中， P_2Y 不同受体亚型各有其特异性。随着研究的深入，特别是新配体的发现，激动剂的效价顺序也将有所变化。在 TG 中， P_2Y_{11} 受体由 ATP 选择性激活， $P_2Y_{1,12,13}$ 受体由 ADP 选择性激活， P_2Y_2 受体则由 ATP 和 UTP 等效激活。人的 P_2Y_4 受体由 UTP 激活，啮齿类动物的 P_2Y_4 受体则由 ATP 和 UTP 同效激活。 P_2Y_6 受体由 UDP 激活，而 UDP 对 P_2Y_{14} 有较强的激活能力^[13-14]。

3 P_2Y 受体对神经损伤性痛觉信号的转导作用

伤害性感受器的敏感性是由 G_q 和 G_i 偶联的 P_2Y 受体介导的核苷酸信号共同调控的，当有炎症性损伤时，这种调控的平衡就会发生改变。钙信号转导研究证明， P_2Y 受体可能存在于大鼠 TG 中^[15-16]。尽管人们对 TG 中 P_2Y 受体在感觉神经中的作用机制的认识还没有 P_2X 那么广泛，但在 TG 中， P_2Y 受体可介导 ATP 激活神经系统，在痛觉的产生和持续过程中起关键性的作用，引起伤害性细胞兴奋，其机制可能与胞内钙离子浓度增加有关。在 TG 中， P_2Y_2 受体在 ATP 诱发瞬时受体电位香草酸亚型(transient receptor potential vanilloid, TRPV)-1 介导的热痛变态反应中起作用^[17]；然而，激活 $P_2Y_{1,2,4}$ 受体也可以降低神经元的兴奋性。Gourine 等^[18]向大鼠神经鞘内注射的 ADP 类似物 ADP- β -S 可起到镇痛的作用，其机制可能是激活 P_2Y_1 受体以抑制 N 型电压敏感性钙通道，从而抑制疼痛从初级感觉神经元向脊髓细胞传递。在 ADP 镇痛作用的研究中，激活 P_2Y_1 受体，可抑制大鼠背根神经节神经元离子型 P_2X_3 受体介导的电流。细胞外 ATP 降解产生的 ADP 作用于 TG 中的 P_2Y_1 受体，可抑制由 P_2X_3 介导的 ATP 的毒性^[19]。

TG 是感受颌面部伤害性刺激的重要位点，在其神经元上的一些核苷酸受体，可介导颌面部的伤害性感觉。在 TG 神经元中存在着 $P_2Y_{1,2,4,6}$ 受体，而 P_2Y_1 受体存在于 TG 的小直径神经元中，且与 TRPV-1 受体和 P_2X_3 受体共表达^[20]。迄今止，有关 TG 中 P_2 受体的研究都集中于神经元上，对星形胶质细胞的研究却较少。星形胶质细胞是一种典型的感受神经元的胶质类型，其包绕 TG 神经元形成一个独立的有功能的形态学单位^[21]。有研究认为，在受损的 TG 的星形胶质细胞中分布着大量的 P_2Y 受体，其活性可能是由 ATP 激活进而作

用于感觉神经元的。受损的 TG 感觉神经元中表达 P_2X_3 和 $P_2Y_{1,2,4}$ 受体，而星形胶质细胞不表达 P_2X_3 受体，但其对 ADP、UTP 和 UDP 的反应却较强，即 $P_2Y_{1,2,4,6,12,13}$ 受体在三叉神经痛过程中发挥作用^[22-24]。

4 结论

ATP 作用于 P_2Y 受体并通过第二信使调节神经细胞功能，不仅参与了感觉神经元与神经胶质细胞之间的生理活动，还参与了神经损伤和疼痛等病理过程；然而，至今对 P_2Y 受体在 TG 中的作用机制了解还很少。相信随着对 P_2Y 受体研究的逐渐深入，有望制备出 P_2Y 受体亚型的选择性拮抗剂。这些拮抗剂将有助于深入了解嘌呤能信号的生物学意义，有可能为治疗包括三叉神经痛在内的疼痛提供理论依据^[25]。深入认识 P_2Y 受体在神经系统中的生理机制，可为治疗神经系统损伤及其疼痛等开辟新的方向。

5 参考文献

- [1] Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(2): 659-797.
- [2] Gerevich Z, Illes P. P_2Y receptors and pain transmission[J]. *Purinergic Signal*, 2004, 1(1): 3-10.
- [3] Franke H, Illes P. Involvement of P_2 receptors in the growth and survival of neurons in the CNS[J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 109(3): 297-324.
- [4] 徐昌水, 梁尚栋. 骨骼系统 P_2 受体的功能与炎症性骨病[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(4): 429-432.
- [5] Burnstock G. Purinergic signalling: Past, present and future[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2009, 42(1): 3-8.
- [6] Burnstock G. Purinergic signalling[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 147(Suppl 1): S172-S181.
- [7] Casel D, Brockhaus J, Deitmer JW. Enhancement of spontaneous synaptic activity in rat Purkinje neurones by ATP during development[J]. *J Physiol*, 2005, 568(Pt 1): 111-122.
- [8] 刘安东, 雷洁, 王元银, 等. 三叉神经痛和 P_2X 受体的研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2010, 37(2): 174-177.
- [9] Ray SB, Singh SS, Mehra RD. Small-sized neurons of trigeminal ganglia express multiple voltage-sensitive calcium channels: A qualitative immunohistochemical study[J]. *Indian J Exp Biol*, 2010, 48(6): 538-543.
- [10] Lakshmi S, Joshi PG. Co-activation of P_2Y_2 receptor and TRPV channel by ATP: Implications for ATP induced pain[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2005, 25(5): 819-832.
- [11] Weick M, Cherkas PS, Härtig W, et al. P_2 receptors in satellite glial cells in trigeminal ganglia of mice[J]. *Neuroscience*, 2003, 120(4): 969-977.
- [12] Kobayashi K, Yamanaka H, Fukuoka T, et al. P_2Y_{12} receptor upregulation in activated microglia is a gateway of p38 signaling and neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(11): 2892-2902.
- [13] Carter RL, Fricks IP, Barrett MO, et al. Quantification of Gi-mediated inhibition of adenylyl cyclase activity reveals that UDP is a potent agonist of the human P_2Y_{14} receptor[J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 76(6): 1341-1348.
- [14] Harden TK, Sesma JI, Fricks IP, et al. Signalling and pharmacological properties of the P_2Y receptor[J]. *Acta Physiol(Oxf)*, 2010, 199(2): 149-160.
- [15] Burnstock G. Purines and sensory nerves[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2009(194): 333-392.
- [16] Wang Y, Liu A, Lei J, et al. Changes in P_2Y purino-receptor-mediated intracellular calcium signal pathways results in inositol-1, 4, 5-triphosphate-sensitive calcium stores in rat small trigeminal ganglion neurons[J]. *Neu Reg Res*, 2010, 12(5): 906-910.
- [17] Peterson TS, Camden JM, Wang Y, et al. P_2Y_2 nucleotide receptor-mediated responses in brain cells[J]. *Mol Neurobiol*, 2010, 41(2/3): 356-366.
- [18] Gourine AV, Llaudet E, Dale N, et al. ATP is a mediator of chemosensory transduction in the central nervous system[J]. *Nature*, 2005, 436(7047): 108-111.
- [19] Gerevich Z, Müller C, Illes P. Metabotropic P_2Y_1 receptors inhibit P_2X_3 receptor-channels in rat dorsal root ganglion neurons[J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 521(1/2/3): 34-38.
- [20] Kobayashi K, Fukuoka T, Yamanaka H, et al. Neurons and glial cells differentially express P_2Y receptor mRNAs in the rat dorsal root ganglion and spinal cord[J]. *J Comp Neurol*, 2006, 498(4): 443-454.
- [21] Hanani M. Satellite glial cells in sensory ganglia: From form to function[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, 48(3): 457-476.
- [22] Suadicani SO, Cherkas PS, Zuckerman J, et al. Bidirectional calcium signaling between satellite glial cells and neurons in cultured mouse trigeminal ganglia[J]. *Neuron Glia Biol*, 2010, 6(1): 43-51.
- [23] Gu Y, Chen Y, Zhang X, et al. Neuronal soma-satellite glial cell interactions in sensory ganglia and the participation of purinergic receptors[J]. *Neuron Glia Biol*, 2010, 6(1): 53-62.
- [24] Ambalavanar R, Dessem D. Emerging peripheral receptor targets for deep-tissue craniofacial pain therapies[J]. *J Dent Res*, 2009, 88(3): 201-211.
- [25] Burnstock G. Purinergic signalling and disorders of the central nervous system[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(7): 575-590.