

# 三叉神经痛和 P<sub>2</sub>X 受体的研究进展

刘安东, 雷 洁综述 王元银, 周 健审校

(安徽医科大学附属口腔医院口腔颌面外科 安徽 合肥 230032)

**[摘要]** 多种伤害性刺激均可引起细胞内腺苷三磷酸(ATP)的释放, ATP可激活 P<sub>2</sub>X 和 P<sub>2</sub>Y 受体, 引起相应的生物学效应。P<sub>2</sub>X 和 P<sub>2</sub>Y 受体均属于 P<sub>2</sub> 受体家族, 其中 P<sub>2</sub>X 受体为配体门控非选择性阳离子通道受体, 允许钠、钙、钾等阳离子通过。P<sub>2</sub>Y 受体属于 G-蛋白耦联受体。三叉神经节中含有大量与外周痛觉传导有关的中小型神经细胞, P<sub>2</sub>X 受体在三叉神经节的痛觉传导过程中起至关重要的作用。下面就三叉神经痛以及 P<sub>2</sub>X 受体的结构、分布、生物学特性等研究进展作一综述。

**[关键词]** 三磷酸腺苷; P<sub>2</sub>X 受体; 配体门控离子通道; 三叉神经节

**[中图分类号]** R 338.8 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2010.02.014

**Research progress of trigeminal neuralgia and P<sub>2</sub>X receptors** LIU An-dong, LEI Jie, WANG Yuan-yin, ZHOU Jian. (Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Stomatology, The Affiliated Hospital of Stomatology, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

**[Abstract]** A variety of noxious stimulation can cause adenosine triphosphate(ATP) release from the cells. ATP can create correlative biological effect via P<sub>2</sub>X and P<sub>2</sub>Y receptors. Both of P<sub>2</sub>X and P<sub>2</sub>Y receptors are belonged to the P<sub>2</sub> receptor family. The P<sub>2</sub>X receptors are non-selective cation channel receptors which can permit positive ion, such as Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup>, to pass. P<sub>2</sub>Y receptors are a kind of G-protein-coupled receptors. Peripheral pain usually occurs in the most of middle and small neurons of the conduction of the trigeminal ganglion. Here, the recent developments of P<sub>2</sub>X receptors' structure, distribution and biological character of trigeminal ganglion neurons were reviewed.

**[Key words]** adenosine triphosphate; P<sub>2</sub>X receptor; ligand-gated ion-channel; trigeminal ganglion

Holton 等<sup>[1]</sup>于 1953 年发现, 受刺激的神经末梢可释放腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)。1995 年, Harden 等<sup>[2]</sup>从分子生物学角度证明了 ATP 受体的存在。ATP 广泛地存在于外周和中枢神经系统中, 通过与相应受体的结合发挥着重要的生理作用。例如: 1) ATP 激活 P<sub>2</sub>X 受体, 导致膀胱、血管和精索等平滑肌器官收缩, 其激动剂的作用效力顺序为 α-β-甲硫基 ATP(MeATP) > β-γ-MeATP > ATP = 2-MeSATP = 腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)<sup>[3]</sup>; 天然 P<sub>2</sub>X 受体可以组装成同型或异型聚合体, 形成功能性离子通道, 且 P<sub>2</sub>X 受体还属于配体门控离子通道受体。Loesch 等<sup>[4]</sup>至今已经克隆出了 P<sub>2</sub>X<sub>1-7</sub> 七个单位。2) ATP 激活 P<sub>2</sub>Y 受体, 引起结肠系带和血管舒张,

其激动剂的作用效力顺序则为 2-MeSATP > ATP > α-β-MeATP = β-γ-MeATP<sup>[3]</sup>; P<sub>2</sub>Y 受体是 G-蛋白耦联受体, 在系统分类学上分为 类, 包括 P<sub>2</sub>Y<sub>1, 2, 4, 6, 11</sub>; 类, 包括 P<sub>2</sub>Y<sub>12-14</sub><sup>[5]</sup>。

## 1 P<sub>2</sub>X 受体的基本结构

P<sub>2</sub>X 受体由 379~595 个氨基酸组成, 有两个跨膜结构域和一个含有 10 个半胱氨酸残基的外环以及 N 端和 C 端。其中, N 端和 C 端都在细胞内, 细胞外环含有 ATP 结合点及其拮抗剂的作用点。细胞内, N 端的长度相同, C 端的长度变化较大, 从 P<sub>2</sub>X<sub>6</sub> 的 30 个残基到 P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> 的 240 个残基不等。连接两个跨膜结构域的细胞外环约有 270 个残基, 包括 2~6 个甘氨酸残基, 10 个保守的半胱氨酸残基形成的二硫键稳定的空间结构。与其他离子通道一样, P<sub>2</sub>X 受体为寡聚蛋白, 组成每个 P<sub>2</sub>X 受体亚基的数量少则 3 个, 多则 6 个。通过单一的 P<sub>2</sub>X 受体可观察到完全相同的亚单位形

**[收稿日期]** 2009-06-13; **[修回日期]** 2009-10-14

**[基金项目]** 安徽省教育厅人才基金资助项目(2003jq127)

**[作者简介]** 刘安东(1984—), 男, 安徽人, 硕士

**[通讯作者]** 王元银, Tel: 0551-5118677-8504

成  $P_2X_{1-5,7}$  同聚性受体, 不完全相同的亚单位形成  $P_2X_{2,3}$ ,  $P_2X_{4,6}$ ,  $P_2X_{1,5}$  和  $P_2X_{2,6}$  异聚性受体。

## 2 $P_2X$ 受体的分布

### 2.1 在中枢神经系统中的分布

除初级传入神经纤维外, 在脊髓背角处也存在着  $P_2X_{3,4,6}$  受体的高水平表达<sup>[6]</sup>, 而且部分  $P_2X$  受体亚型的 mRNA 及其蛋白在脊髓背角也有表达, 即  $P_2X$  受体也同时存在于第 2 级神经元<sup>[7]</sup>。在成年大鼠端脑皮层下的中隔核、丘脑、迷走神经背动支和视网膜后神经等处, 均有  $P_2X_2$  受体分布。另外在孤束核、蓝斑核、缰核、海马和大脑皮层等中枢部位的神经元中, 也存在着  $P_2X$  受体。在一些中枢神经系统的免疫细胞(如小胶质细胞)上表达多种  $P_2X$  受体亚型, 当其受到 ATP 作用时, 可释放出多种炎性细胞因子, 从而发挥抗感染作用<sup>[8]</sup>。

激活  $P_2X$  受体, 可产生兴奋性突触后电位。Gourine 等<sup>[9]</sup>发现, ATP 在中枢化学感受性传导过程中发挥着重要的作用。有关 ATP 对中枢神经系统作用的研究尚不多, 其功能意义和有关机制还有待于进一步的阐明。

### 2.2 在外周神经中的分布

组织损伤、感染和炎性刺激等引起细胞释放的 ATP 作用于  $P_2X$  受体, 激活初级传入神经元导致疼痛<sup>[10]</sup>。在平滑肌细胞、成年人的外周白细胞, 输精管、膀胱、动脉、胰腺、脾脏和肝脏等处存在着  $P_2X_1$  受体; 在外周交感神经节中,  $P_2X_{2,4,6}$  受体的密度相对较高<sup>[11]</sup>; 在外周神经系统中, 细胞外 ATP 通过刺激  $P_2X$  或  $P_2Y$  受体, 兴奋传入神经纤维介导伤害感觉、机械敏感性、热敏感性以及氧气的化学敏感性<sup>[12]</sup>。 $P_2X$  嘌呤受体在初级感觉神经元的功能与痛觉感受有关,  $P_2X$  受体激动剂应用于实验动物和痛觉状态下的人, 在其外周引起伤害性行为反应<sup>[13]</sup>。

膨胀刺激可引起上皮细胞释放 ATP, ATP 作用于上皮感觉神经的  $P_2X_2$  和  $P_2X_3$  受体并引发神经元传递<sup>[14]</sup>。敲除小鼠的  $P_2X_3$  受体后, 小鼠丧失了对甲醛或 ATP 的疼痛反应证明, ATP 激活  $P_2X_3$  受体参与组织的伤害性反应<sup>[15]</sup>。

### 2.3 在三叉神经节中的分布

三叉神经初级传入神经元胞体位于三叉神经节内, 属于外周神经系统。三叉神经节神经元的传出神经纤维进入中枢神经系统脑干部的三叉神

经感觉核团, 三叉神经核团上连桥脑下接颈髓, 可分为三叉神经感觉主核和三叉神经脊索核。根据细胞构筑可把人的脊索核从上到下可分为嘴侧部、极间部和尾侧部, 而尾侧部是颌面部疼痛信号投射的主要部分。

在三叉神经节细胞中,  $P_2X_3$  受体可选择性地在小直径的细胞中表达且与三叉神经痛关系密切<sup>[16]</sup>。电生理学和免疫组化实验显示, 当面部急性疼痛时,  $P_2X_2$  及其受体明显增加, 即  $P_2X_2$  及其受体与面部急性疼痛关系密切<sup>[17]</sup>。Donnelly-Roberts 等<sup>[18]</sup>发现, 激活  $P_2X_7$  受体可快速改变细胞内的钙离子浓度, 然后从细胞内释放出致炎因子和白细胞介素等, 最终导致炎症发生。特别是  $P_2X_7$  受体与面部慢性疼痛密切相关。

## 3 三叉神经节神经元 $P_2X$ 受体的生物学作用

全细胞膜片钳技术<sup>[19]</sup>显示, 在大鼠三叉神经节神经元大部分受检细胞上存在着  $P_2X$  受体门控电流, 其中直径小于 30  $\mu\text{m}$  的细胞上表现为快速敏感电流, 直径 30~40  $\mu\text{m}$  大小的细胞上表现为慢速敏感电流, 大多数直径大于 40  $\mu\text{m}$  的细胞对 ATP 不敏感。根据 ATP 电流的激活和脱敏特征将 ATP 电流分为 F、I 和 S 三种类型, 结果  $P_2X_1$  和  $P_2X_3$  亚基表达于出现 F 型电流的小直径细胞膜上, 而  $P_2X_2$  和  $P_2X_4$  亚基表达于出现 S 和 I 型电流的小直径细胞膜上<sup>[20]</sup>。慢性压迫性损伤大鼠下牙槽神经, 三叉神经节  $P_2X$  受体的免疫阳性反应数量增加, 原因可能在于在神经损伤位点, 嘌呤能神经敏感性增强导致  $P_2X$  受体上调<sup>[21]</sup>。在体外大鼠舌神经标本动脉处注入 ATP, 可激活三叉神经传导痛觉、温度觉和触觉信息的舌神经分支<sup>[22]</sup>。在三叉神经痛小鼠模型上, 拮抗神经生长因子可抑制  $P_2X$  受体的激活。即拮抗神经生长因子能够中和降钙素和神经生长因子, 从而改变  $P_2X$  受体在三叉神经中的传递, 减轻疼痛反应。这说明干预细胞外的神经生长因子, 可改变  $P_2X$  受体的传递<sup>[23]</sup>。

$P_2X_3$  受体在三叉神经节痛觉的传导通路中有着重要的作用, 它既可选择性地在感受痛觉的神经中直接表达, 也可直接兴奋感受神经进行递质的传递<sup>[24]</sup>。在细胞外, ATP 激动  $P_2X_3$  受体并使伤害性疼痛神经末梢去极化, 打开电压依赖性的钙通道, 细胞外的钙离子通过  $P_2X_3$  受体和钙通道内流, 细胞内钙离子浓度的升高则又促进钙离子依赖性的 ATP 分泌, 分泌的 ATP 作用于  $P_2X_3$  受

体使上述过程进一步加强,然后沿着感觉神经传递到脊柱索<sup>[25]</sup>。

需要指出的是,分泌到细胞外的 ATP 会很快被细胞外 ATP 酶降解为腺苷,腺苷作用于相应的 P<sub>1</sub> 受体来调节外周和中枢疼痛信号的传递。ATP 通过 P<sub>2</sub>X<sub>2</sub> 和 P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> 受体的激活可以使三叉神经去极化,腺苷却通过作用于自身的 A<sub>1</sub> 受体而抑制电压门控钙离子离子通道的开放。这说明腺苷的作用可能与 ATP 的作用相反<sup>[26]</sup>。

#### 4 展望

目前已知 P<sub>2</sub>X 受体在机体中普遍存在。虽然对其分布、药理、电生理和功能调制的研究日益深入,但是仍然有许多未能解决和尚有争议的问题有待进一步研究和探讨。例如 P<sub>2</sub>X 受体的信号传导机制,迄今尚无圆满的诠释;P<sub>2</sub>X 受体在程序性细胞死亡,炎症反应和疼痛传导中的作用还需要进一步的研究。随着 P<sub>2</sub> 受体研究的逐渐深入,已经有望制备出 P<sub>2</sub> 受体亚型的体内选择性拮抗剂。这些拮抗剂将有助于深入了解嘌呤能信号在高级神经中枢中的生物学意义<sup>[27]</sup>。因此,研究开发选择性作用于 P<sub>2</sub> 受体各亚型的激动剂和拮抗剂有可能为治疗包括三叉神经痛在内的疼痛提供理论依据。

在免疫因素参与下发生的周围神经脱髓鞘改变是三叉神经痛的病理基础,中枢因素的三叉神经脊束核抑制作用的受损以及血液中生化物质的作用,是引起三叉神经痛的重要条件。P<sub>2</sub>X 受体将是以后治疗三叉神经痛和开发镇痛药的靶点,应用基因敲除的方法,选择性药物的开发,具有潜在的临床治疗价值<sup>[28]</sup>。

#### 5 参考文献

- [1] Holton FA, Holton P. The possibility that ATP is a transmitter at sensory nerve endings[J]. *J Physiol*, 1953, 119(4): 50P-51P.
- [2] Harden TK, Boyer JL, Nicholas RA. P<sub>2</sub>-purinergic receptors: Subtype-associated signaling responses and structure[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1995, 35: 541-579.
- [3] Burnstock G, Kennedy C. Is there a basis for distinguishing two types of P<sub>2</sub>-purinoceptor[J]. *Gen Pharmacol*, 1985, 16(5): 433-440.
- [4] Loesch A, Burnstock G. Electron-immunocytochemical localization of P<sub>2</sub>X<sub>1</sub> receptors in the rat cerebellum[J]. *Cell Tissue Res*, 1998, 294(2): 253-260.
- [5] Abbracchio MP, Boeynaems JM, Barnard EA, et al. Cha-

- racterization of the UDP-glucose receptor(re-named here the P<sub>2</sub>Y<sub>14</sub> receptor) adds diversity to the P<sub>2</sub>Y receptor family[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24(2): 52-55.
- [6] Bardoni R, Goldstein PA, Lee CJ, et al. ATP P<sub>2</sub>X receptors mediate fast synaptic transmission in the dorsal horn of the rat spinal cord[J]. *J Neurosci*, 1997, 17(14): 5297-5304.
- [7] Bradbury EJ, Burnstock G, McMahon SB. The expression of P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> purinoreceptors in sensory neurons: Effects of axotomy and glial-derived neurotrophic factor[J]. *Mol Cell Neurosci*, 1998, 12(4/5): 256-268.
- [8] Abbracchio MP, Ceruti S, Bolego C, et al. Trophic roles of P<sub>2</sub> purinoceptors in central nervous system astroglial cells[J]. *Ciba Found Symp*, 1996, 198: 142-147.
- [9] 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.
- [10] Hamilton SG, McMahon SB, Lewin GR. Selective activation of nociceptors by P<sub>2</sub>X receptor agonists in normal and inflamed rat skin[J]. *J Physiol*, 2001, 534(Pt 2): 437-445.
- [11] Chizh BA, Illes P. P<sub>2</sub>X receptors and nociception[J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53(4): 553-568.
- [12] Cook SP, McCleskey EW. Cell damage excites nociceptors through release of cytosolic ATP[J]. *Pain*, 2002, 95(1/2): 41-47.
- [13] Hamilton SG, Warburton J, Bhattacharjee A, et al. ATP in human skin elicits a dose-related pain response which is potentiated under conditions of hyperalgesia[J]. *Brain*, 2000, 123(Pt 6): 1238-1246.
- [14] Jarvis MF. Contributions of P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> homomeric and heteromeric channels to acute and chronic pain[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2003, 7(4): 513-522.
- [15] Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu QM, et al. Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P<sub>2</sub>X<sub>3</sub>-deficient mice[J]. *Nature*, 2000, 407(6807): 1011-1015.
- [16] Khakh BS, Burnstock G, Kennedy C, et al. International union of pharmacology. XXIV. Current status of the nomenclature and properties of P<sub>2</sub>X receptors and their subunits[J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53(1): 107-118.
- [17] Staikopoulos V, Sessle BJ, Furness JB, et al. Localization of P<sub>2</sub>X<sub>2</sub> and P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> receptors in rat trigeminal ganglion neurons[J]. *Neuroscience*, 2007, 144(1): 208-216.
- [18] Donnelly-Roberts DL, Jarvis MF. Discovery of P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> receptor-selective antagonists offers new insights into P<sub>2</sub>X<sub>7</sub> receptor function and indicates a role in chronic pain states[J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 151(5): 571-579.
- [19] 谷远征, 殷光甫, 关兵才, 等. 大鼠三叉神经节神经元膜 P<sub>2</sub>X 嘌呤受体的特征[J]. *生理学报*, 2006, 58(2): 164-170.
- [20] Luo J, Yin GF, Gu YZ, et al. Characterization of three types of ATP-activated current in relation to P<sub>2</sub>X sub-

- units in rat trigeminal ganglion neurons[J]. Brain Res, 2006, 1115(1) 9-15.
- [21] Eriksson J, Bongenhielm U, Kidd E, et al. Distribution of P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> receptors in the rat trigeminal ganglion after inferior alveolar nerve injury[J]. Neurosci Lett, 1998, 254(1) 37-40.
- [22] Dunn PM, Zhong Y, Burnstock G. P<sub>2</sub>X receptors in peripheral neurons[J]. Prog Neurobiol, 2001, 65(2) :107-134.
- [23] D'Arco M, Giniatullin R, Simonetti M, et al. Neutralization of nerve growth factor induces plasticity of ATP-sensitive P<sub>2</sub>X<sub>3</sub> receptors of nociceptive trigeminal ganglion neurons[J]. J Neurosci, 2007, 27(31) 8190-8201.
- [24] Ding Y, Cesare P, Drew L, et al. ATP, P<sub>2</sub>X receptors and pain pathways[J]. J Auton Nerv Syst, 2000, 81(1/2-3) 289-294.
- [25] Kennedy C, Assis TS, Currie AJ, et al. Crossing the pain barrier :P<sub>2</sub> receptors as targets for novel analgesics[J]. J Physiol, 2003, 553(Pt 3) 683-694.
- [26] Makowska A, Panfil C, Ellrich J. ATP induces sustained facilitation of craniofacial nociception through P<sub>2</sub>X receptors on neck muscle nociceptors in mice[J]. Cephalalgia, 2006, 26(6) 697-706.
- [27] Burnstock G. Purinergic signalling and disorders of the central nervous system[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(7) 575-590.
- [28] Kennedy C. P<sub>2</sub>X receptors :Targets for novel analgesics [J]. Neuroscientist, 2005, 11(4) 345-356.

(本文编辑 汤亚玲)

(上接第173页)

- zation of the lantibiotic salivaricin A and its structural gene salA from *Streptococcus salivarius* 20P3[J]. Appl Environ Microbiol, 1993, 59(7) 2014-2021.
- [18] Deleers M, Malaisse WJ. Influence of phorbol esters on ionophore-mediated calcium exchange-diffusion in liposomes[J]. Chem Phys Lipids, 1982, 31(1) :1-11.
- [19] Chikindas ML, Novák J, Caufield PW, et al. Microbially-produced peptides having potential application to the prevention of dental caries[J]. Int J Antimicrob Agents, 1997, 9(2) 95-105.
- [20] Svanberg ML, Loesche WJ. Implantation of *Streptococcus mutans* on tooth surfaces in man[J]. Arch Oral Biol, 1978, 23(7) 551-556.
- [21] Caufield PW, Cutter GR, Dasanayake AP. Initial acquisition of *mutans Streptococci* by infants :Evidence for a discrete window of infectivity[J]. J Dent Res, 1993, 72(1) 37-45.
- [22] Hillman JD, Dzuback AL, Andrews SW. Colonization of the human oral cavity by a *Streptococcus mutans* mutant producing increased bacteriocin[J]. J Dent Res, 1987, 66(6) :1092-1094.
- [23] Hillman JD, Novák J, Sagura E, et al. Netic and biochemical analysis of mutacin 1140, a lantibiotic from *Streptococcus mutans* [J]. Infect Immun, 1998, 66(6) 2743-2749.
- [24] Smith L, Novák J, Rocca J, et al. Covalent structure of mutacin 1140 and a novel method for the rapid identification of lantibiotics[J]. Eur J Biochem, 2000, 267(23) : 6810-6816.
- [25] Hillman JD. Genetically modified *Streptococcus mutans* for the prevention of dental caries[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2002, 82(1/2/3/4) 361-366.
- [26] Tanzer JM, Freedman ML, Fitzgerald RJ, et al. Diminished virulence of glucan synthesis-defective mutants of *Streptococcus mutans* [J]. Infect Immun, 1974, 10(1) :197-203.
- [27] 杨德琴, 刘天佳, 周学东, 等. 不同龋敏感人群变异链球菌分离株乳酸脱氢酶活性的初步研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2005, 23(2) :115-118.
- [28] Johnson CP, Gross SM, Hillman JD. Cariogenic potential *in vitro* in man and *in vivo* in the rat of lactate dehydrogenase mutants of *Streptococcus mutans* [J]. Arch Oral Biol, 25(11/12) :707-713.
- [29] 黄晓晶, 刘天佳, 杨锦波, 等. 高龋及无龋者变异链球菌临床分离株致龋性研究 合成细胞外多糖能力的实验研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2000, 18(6) :419-421.

(本文编辑 汤亚玲)