

# 神经元 P2X7 受体在疼痛调制中作用研究进展

李鹏涛 秦颖 肖智 刘俊光 张桂悦

**摘要** 疼痛是指组织损伤或潜在组织损伤所引起的不愉快感觉和情感体验。由于疼痛机制未明确,临床上传统镇痛疗法效果不理想,给患者、家人及社会造成沉重的经济与精神负担。研究发现 P2X7 受体作为非选择性 ATP 门控阳离子通道,由于其自身结构的特殊性,使得其在痛觉调制镇痛中起着重要的作用。本文通过总结近年来国内外有关神经元 P2X7 受体特性、神经元 P2X7 受体在神经元凋亡机制中作用以及神经元 P2X7 受体在疼痛调制中的作用的文献报道进行综述,为进一步开发以 P2X7 受体为靶点的镇痛药物提供新的思路。

**关键词** 疼痛 神经元凋亡 P2X7 受体 活性氧 内质网应激

**中图分类号** R441.1

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.03.006

疼痛往往是机体受到伤害性刺激引起的警戒信号,正常情况下的生理性疼痛对机体避免损伤有重要的意义,但有关痛觉调制机制的基础研究对临床镇痛有重要的理论指导意义和临床转化价值。由于外周伤害性感受器受到刺激后出现反应或中枢神经元兴奋性及突触效能的改变,急性期如得不到及时处治会转变为慢性疼痛(chronic pain),导致患者生活质量下降,社会和医疗保健成本上升。诸多证据表明,嘌呤受体与疼痛调制存在紧密联系。本文对神经元 P2X7 受体特性、神经元 P2X7 受体在神经元凋亡机制中作用及 P2X7 受体在疼痛调制中作用进行探讨。

## 一、神经元 P2X7 受体结构特性

嘌呤受体分为两种:离子通道型和 G 蛋白偶联型(P2X 和 P2Y)受体。P2X 受体目前在哺乳动物和其他脊椎动物中克隆出 P2X1~7 共 7 种亚型,其中, P2X7 受体由于自身结构特点,使 P2X7 受体在炎症性疼痛、慢性疼痛、神经性疾病中作为触发剂或调节剂参与疼痛调制当中。P2X7 受体是多聚体的配体门控阳离子通道,其基因编码区位于染色体 12q24。P2X7 受体不同于其他 6 个 P2X 受体亚型,具有两个跨膜结构域和一个胞外环。早期研究发现在外周系统中, P2X7 受体表达于造血细胞中,如 T 淋巴细胞、

树突状细胞、巨噬细胞等,后来随着研究方法和检测仪器的进步,发现脑、脊髓、骨骼、肺等组织中存在。其中研究发现 P2X7 受体在大脑中主要表达在小胶质细胞,是否在神经元上表达和发挥功能存在争议<sup>[1]</sup>。近年来对于在神经元 P2X7 受体的表达研究呈现上升趋势,根据研究表明,在大脑延髓、脊髓和结状神经节的众多神经元中发现大量 P2X7 受体的存在,在中枢神经系统的突触前末梢,进一步研究证实 P2X7 受体激活促进突触前末梢突触囊泡的释放神经递质<sup>[2]</sup>。后来文献陆续报道发现 P2X7 受体存在脊髓神经元、视网膜神经元、海马脑片神经元、颈部交感神经节神经元,在受到刺激因子启动激活机制后发挥重要的生物学作用。随着药理学、生物工具应用的发展,越来越多的证据表明,神经元中不仅存在 P2X7 受体,而且 P2X7 受体活化后在神经等多个领域起着主导作用,包括轴突的延伸、分支和神经递质的释放,也参与了神经元的病理改变,直接诱导影响神经元的存活或间接引发神经元死亡的炎症反应<sup>[3]</sup>。在神经系统中诸如创伤、缺血和炎症等,都会造成细胞外核苷酸(ATP)浓度增加。

细胞外 ATP 在神经元和小胶质细胞通过刺激 P2X7 受体,活化后对神经系统功能起调节作用,并产生一系列生理或病理变化,包括中枢和外周神经系统突触递质释放量等突触传递效能的改变、平滑肌收缩、血小板聚集、巨噬细胞活化以及诱导细胞死亡等。目前研究表明 P2X7 受体表达于中枢小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元。由于 P2X7 受体在分子结构和功能上存在显著的自身特点使得 P2X7 受体在炎症、慢性疼痛、神经系统疾病(神经精神性疾病、神经

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81760214);贵州省科技计划项目[黔科合基础(2017)1214];遵义市科技计划项目[遵市科合字(2017)4号]

作者单位:563000 遵义医学院研究生院(李鹏涛、张桂悦),医学与生物医学研究中心(秦颖、肖智);253000 德州市妇婴医院麻醉科(刘俊光)

通讯作者:肖智,教授,电子信箱:xiaozhi1971@163.com

退行性疾病、神经炎症性疾病)、肿瘤和细胞毒性的病理机制中有重要作用。

P2X7 受体与其他 P2X 受体亚型不同,对 ATP 的亲和力较低,同聚体激活需要较高浓度的 ATP ( $>100\mu\text{mol/L}$ ),该浓度大约是 ATP 激活其他 P2X 受体亚型的 10 倍。P2X7 受体激活后通过启动胞内 p38MAPK、ERK1/2 以及 NF- $\kappa$ B 信号途径促进 IL-1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等细胞因子和谷氨酸、一氧化氮(NO)、D-丝氨酸(D-serine)等神经递质的释放。根据组织、部位的不同,P2X7 受体激活后产生的功能不同,例如,在小胶质细胞上 P2X7 受体活化,主要引起炎症因子和细胞因子的释放;在星形胶质细胞,P2X7 受体活化主要引起 D-serine 的释放;在神经元,P2X7 受体活化后通过与其它受体相互作用(P2Y1 等)进而发挥作用。甚至在神经元不同部位的 P2X7 受体活化后产生不同的作用,小鼠小脑颗粒神经元突起 P2X7 受体活化促进谷氨酸的释放而胞体 P2X7 受体活化产生对抗兴奋性氨基酸毒性,促进颗粒细胞存活的作用<sup>[4]</sup>。根据已往研究发现, $\mu$  阿片受体和 NMDA 受体在中枢神经系统多个区域有共表达。在 vIPAG 神经元胞体、树突存在大量的 NMDA 受体和  $\mu$  阿片受体共表达,激活 NMDA 受体可对抗阿片系统的功能,减弱吗啡的镇痛作用,促进吗啡耐受的形成,而阻断 NMDA 受体后则促进吗啡的镇痛作用<sup>[5,6]</sup>。

## 二、神经元 P2X7 受体介导病理状态下神经细胞凋亡

在神经系统中,神经元的正常发育、神经功能的维持与神经细胞的增殖、分化、死亡有密切联系。神经元在不同的生长阶段通过细胞凋亡来进行新陈代谢,并促进、维持轴突与胞体发育成熟。神经元主要是通过信号通路,对上游和下游转导的信号进行整合与处理。如这些信号或信号通路出现异常,细胞凋亡程序会启动进行自我更新。细胞凋亡需要能量合成新的蛋白质,在 ATP 存在的情况下,P2X7 受体在识别凋亡细胞的清除具有重要作用。疼痛是机体组织受到损伤或潜在组织损伤后引起局部产生伤害性信息,如 ATP、 $\text{H}^+$ 、缓激肽等,膜发生去极化,这些信息通过伤害性感受器向上传导,将信息经信号通路传递到大脑皮质(通过外周伤害性感受器传导至中枢神经系统)进行信息整合。神经元 P2X7 受体激活后启动胞内 p38 MAPK、ERK1/2 以及 NF- $\kappa$ B 多种信号途径,促进细胞因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等)和

神经递质(谷氨酸、NO 等)释放,诱导异常神经元发生凋亡。

神经元 P2X7 受体受到伤害性刺激诱导神经细胞死亡,主要通过细胞外 ATP 激活 P2X7 受体间接引发神经元死亡的炎症反应,进一步促进白细胞介素-1 $\beta$  释放影响神经细胞死亡;轴索损伤后,P2X7 受体信号参与神经元细胞凋亡。IL-1 $\beta$  是神经退行性病变、慢性炎性及慢性疼痛的重要介质。最新研究发现,运动神经元对 P2X7 受体活化高度敏感,通过运动神经元内的过氧亚硝酸盐/细胞死亡通路(FAS/FAS-L)为切入点引起细胞凋亡。神经元凋亡在神经病理性疼痛、慢性疼痛和其他神经退行性病变起着重要的作用,已有研究证实,神经细胞凋亡与神经病理性疼痛之间有着密切的联系。

## 三、神经元 P2X7 受体参与介导神经细胞凋亡途径

神经元 P2X7 受体表达的变化通过  $\text{Ca}^{2+}$  诱导细胞凋亡,机制是主要由于蛋白质参与  $\text{Ca}^{2+}$  的保存与运输,其中许多是在细胞内的细胞器中表达,包括内质网、线粒体和溶酶体。另外,线粒体、内质网也产生活性氧(ROS)。

1. 内质网:内质网(endoplasmic reticulum, ER)的作用主要体现在整合和促进快速钙离子信号的能力,能力大小决定它在细胞质中储存、缓冲和释放钙离子的作用。组织损伤后细胞外 ATP 大量释放,神经元 P2X7 受体被激活,造成大量的  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$  从细胞外进入细胞内,胞质内  $\text{Ca}^{2+}$  骤增,引起持续 P2X7 受体被激活,造成细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超负荷进而被动导致神经元损伤,不仅  $\text{Ca}^{2+}$  平衡被打破,而且平滑肌细胞内的钙释放通道(IP3R)持续释放,钙库内存储消耗明显,内质网功能受损失去维持稳态的作用,出现内质网应激和下游信号通路的活化<sup>[7]</sup>。有研究发现 P2X7 受体拮抗剂通过抑制炎症反应和氧化应激减轻神经损伤,机制可能是内质网应激(ER stress, ERS)引起 caspase-7 和 caspase-12 被激活,造成信号通路异常,启动神经元程序性死亡,说明多种疾病如神经病变、炎症性疾病、肿瘤、神经病理性疼痛等<sup>[8,9]</sup>。持续内的质网应激可以引起多种疾病,内质网出现应激反应后通过调控相关疾病信号途径包括 p38MAPK、NF- $\kappa$ B、p53 信号途径等。

2. 线粒体:线粒体的功用主要是细胞代谢中心、参与能量代谢、生成 ATP 等。在神经元凋亡中的作用包括释放 caspase 激活因子,调节细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度

等。ATP 可以通过多种途径激活嘌呤受体。在脊髓背角神经元, ATP 不仅可以诱导活性氧的产生, ATP 还可以激活脊髓神经元 P2X7 受体释放谷氨酸兴奋性神经元, 造成线粒体内  $\text{Ca}^{2+}$  内流增加, 线粒体膜受损,  $\text{Ca}^{2+}$  通透性增加。由于活性氧失衡, 活性氧可以通过脂质氧化造成线粒体 DNA 受损, 线粒体呼吸链中断, 进一步加重膜损伤, ATP 合成减少, 周而复始, 通过神经元 P2X7 受体的变化, 诱导线粒体出现功能障碍, 造成神经细胞凋亡。另一方面, 有可能是与 ATP 诱导引起的神经元死亡、神经元 P2X7 受体表达水平有关<sup>[10]</sup>。

3. P2X7 受体激动剂: 研究发现 P2X7 受体在胶质细胞活化, 是炎性疼痛和神经病理性疼痛的治疗靶点, 根据 Munoz 等<sup>[11]</sup> 研究发现 P2X7 受体激动剂 (BzATP) 注射后引起了神经元 P2X7 受体的活化, 具体表现为 BzATP 激活 SCDH 神经元 P2X7 受体, 引起活性氧 (ROS) 增加, 诱导脊髓神经元的氧化损伤, 证实神经元 P2X7 受体激活诱导活性氧的产生。在神经元, BzATP 效果仅仅是由于神经元 P2X7 受体直接激活<sup>[12]</sup>。根据相关研究发现, P2X7 抑制剂 BBG、 $\alpha$ -ATP 和 KN-62 阻止 BzATP 诱导的运动神经元死亡, 在培养的神经祖细胞中 P2X7 受体控制神经元的凋亡与增殖, 主要机制可能是由于导致 ATP 释放增加和细胞过度增殖的病理状态有关<sup>[13,14]</sup>。另外, 研究显示 BzATP 也可以诱导 caspase-3 活性增加, 促进神经元凋亡, 这一途径是否与神经元 P2X7 受体表达有关, 需进一步验证。

#### 四、神经元 P2X7 受体在神经系统作用研究

1. 神经元 P2X7 受体在中枢神经系统的作用: 根据 Sperlagh 等<sup>[15]</sup> 研究表明, 海马脑片发现神经元 P2X7 受体的表达, 主要位于 CA1 区和 CA3 区兴奋性神经末梢, 通过激活 P2X7 受体调控谷氨酸和 GABA 的释放; ATP 无法直接调节谷氨酸和 GABA 的释放, 而是由神经元 P2X7 受体激活后启动胞内 p38MAPK 信号转导途径来调节的。根据 Metzger 等<sup>[16]</sup> 的报道, 通过对小鼠进行基因研究 P2X7 受体表达, 证实在基本条件下, P2X7 受体普遍表达在小胶质细胞等非神经元细胞外; 发现在海马 CA3 区谷氨酸神经元存在 P2X7 受体表达, 具体定位于谷氨酸锥体神经元的胞体。Sáncheznogueiro 等<sup>[4]</sup> 的研究表明, 在小鼠小脑颗粒细胞神经元中也存在 P2X7 受体分布, 可以在轴-树突和体细胞进行功能性表达, 小鼠小脑颗粒神经元突起 P2X7 受体活化促进谷氨酸的释放, 而胞体

P2X7 受体活化产生对抗兴奋性氨基酸的毒性, 促进颗粒细胞存活。有研究发现在中枢神经系统受损后, 谷氨酸神经末梢的 P2X7 受体, 可以通过引起钙超载和谷氨酸的作用, 控制大脑皮质中兴奋性突触的传递和神经元的进一步损伤。以上研究说明 P2X7 受体不仅在神经元表达, 还发挥着重要的生物学功能。

2. 神经元 P2X7 受体在外周神经系统的作用: 根据 Munoz 等<sup>[16]</sup> 研究表明在中枢神经系统 P2X7 受体信号通路中, 神经元 P2X7 受体激活导致活性氧 (ROS) 产生和引起的一系列疼痛反应中起着重要作用, 通过应用 P2X7 受体拮抗剂可以阻断 ATP 诱导产生兴奋性神经元, 减轻神经性疼痛, 说明脊髓背角 P2X7 受体不仅存在于免疫细胞中, 也存在于非免疫细胞中, 并对疼痛信号通路产生影响。脊髓损伤后造成神经元损伤, 会引起不同程度的感觉、运动障碍。根据研究表明, 脊髓运动神经元表达丰富的 P2X7 受体, 脊髓运动神经元中 P2X7 受体的激活导致细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度不可逆地增加, 说明  $\text{Ca}^{2+}$  浓度与神经元 P2X7 受体表达及发挥作用密切相关。

#### 五、神经元 P2X7 受体与疼痛

1. 神经元 P2X7 受体在神经病理性疼痛中的作用: 目前对神经病理性疼痛具体分子机制还没有研究明确, 大部分是从各种信号通路转导环节去研究, 如炎性介质信号通路、活性氧信号通路等。神经病理性疼痛通过诱导活化神经元 P2X7 受体, 导致活性氧增加, 引起内质网应激, 造成神经元凋亡。根据葛彦虎<sup>[17]</sup> 对内质网应激脊髓片段进行辣椒素处理, 发现脊髓背角浅层神经元的变化, 说明内质网应激途径可能参与了神经病理性疼痛的发生、发展。另据研究表明, 在神经病理性疼痛模型中, 腹腔注射活性氧清除剂 (PBN), 能显著降低痛觉过敏和阻断脊髓 pNRI 增强, 活性氧 (ROS) 可以通过激活 NMDA 受体, 这一步在中枢敏化过程中作用明显, 说明活性氧 (ROS) 在神经病理性疼痛中起着重要作用<sup>[18]</sup>。根据张莉研究锌可以抑制脊髓神经元凋亡和兴奋性肽表达, 说明神经元凋亡参与、调节神经病理性疼痛。有实验研究发现在慢性坐骨神经缩窄性损伤模型 (CCI) 中, 脊髓背角中 GRP78 (内质网应激标志性蛋白)、caspase-12 和 caspase-3 的表达增高, 说明坐骨神经受损引起脊髓背角出现内质网应激, 同时实验观察到脊髓背角中神经元凋亡染色阳性数目增多的现象, 表明脊髓神经元 P2X7 受体在 CCI 模型中参与内质网应激, 进一步说明内质网应激引起神经元凋亡在神经病理性疼痛

中起着明显作用<sup>[19]</sup>。证明神经元 P2X7 受体可能参与这一途径。由于在海马脑片 CA1 区兴奋性神经末梢发现神经元 P2X7 受体的表达,结合 SNL 模型发现海马 CA1 区锥体神经元树突棘密度增高,说明海马 CA1 区神经元 P2X7 受体在神经病理性疼痛发挥着一定作用。

2. 神经元 P2X7 受体在炎性疼痛中的作用:在神经系统中,由于机体组织在病理状态下受到刺激,引起炎症反应,大多数研究只关注神经胶质细胞对炎症反应的作用,而忽视神经元自身的防御机制。Lim 等<sup>[20]</sup>研究表明,神经元 P2X7 受体激活与神经元受到张力牵拉的刺激,导致 pannexin 通道打开,释放 ATP,进一步使 P2X7 受体激活,引起一系列炎症反应。应用 P2X7 受体阻断剂进行的实验表明,P2X7 受体与 pannexin 通道之间存在一定关联。虽然,目前未明确在神经节细胞 P2X7 受体阻断剂,以何种信号通路促使 pannexin 通道打开释放 ATP,激活神经细胞 P2X7 受体,但嘌呤受体自分泌学说的提出,有可能为以后在疼痛有关研究中提供指导<sup>[21]</sup>。

3. 神经元 P2X7 受体在癌性疼痛中的作用:癌性疼痛不仅包含组织、神经的损伤,而且肿瘤细胞和瘤周组织可释放、分泌特殊的致痛因子——既包含炎症疼痛成分,也有神经病理性疼痛成分。近年来,在肿瘤和癌性疼痛的机制研究中发现,在肿瘤微环境中,肿瘤细胞可以主动释放 ATP 或瘤细胞坏死后释放 ATP,形成一个局部高浓度的 ATP 环境,进而激活 P2X 受体。研究结果提示 ATP 和 P2X 受体激活介入了肿瘤生长、转移以及肿瘤血管生成机制。有文献报道,使用 P2X7 受体基因敲除小鼠或对小鼠皮下注射 P2X7 受体拮抗剂 A-438079 均不能缓解小鼠骨癌痛;同时该研究还发现 P2X7 受体基因敲除小鼠其骨癌痛出现时间反而较野生型小鼠早,疼痛症状更严重<sup>[22]</sup>。目前,神经元 P2X7 受体介导癌性疼痛存在一定争议,本课题组成功建立骨癌痛模型,进一步研究神经元 P2X7 受体是否参与癌性疼痛的调节控制。

## 六、展 望

通常在组织损伤后,经过神经细胞之间信息交流刺激信号传到大脑。神经细胞之间的连接被称作“神经突触”。突触接收到信号后造成离子通道的开放,特别是钙离子通道,进而引起离子内流,将信号进行传递。电信号与化学信号转换瞬间完成,神经递质释放,作用于目标靶点。近来,Prakriya 等揭示了钙离子通道蛋白 CACOPHONY 通道的开放与关闭过程,详细阐述

其细节,并鉴定出了离子通道在静止状态与开放过程中的分子结构<sup>[23]</sup>。科研人员进一步研究发现,在离子通道中存在一定间隙,中间有水分填充。这为药物研究提供新的思路:关闭空隙时可以利用亲脂性的化学基团组织水分子及离子的浸入,而通道打开时,疏水性的基团挪开保证水分子及离子进入。P2X7 受体属于门控性离子通道,是否可以应用以上方法减少神经元 P2X7 受体的激活降低痛阈,值得我们进行深入研究。

Fernandes 等<sup>[24]</sup>研究发现,神经元发育协调需要通过神经胶质细胞群体作用实现,神经胶质细胞将来自视网膜的信号传到大脑皮质中,并将大脑中的细胞变成神经元。通过传递信号的转导变化,说明神经胶质细胞对神经元可以进行精准调制。而在神经元上发现的 P2X7 受体表达是否是由小胶质细胞 P2X7 受体转化而来,还需要进一步研究探讨。

综上所述,对神经元 P2X7 受体的生物学功能研究尚处于初级阶段,本文介绍了神经元 P2X7 受体的存在性及经过内质网应激等途径造成神经细胞凋亡,通过两者之间的信息转化及传递在疼痛调制方面的作用,并简要指出离子通道及脑内 P2X7 受体表达。目前,对于神经元 P2X7 受体具体机制还不清楚。如能将上述机制阐明,将有助于解决疼痛调制机制、药物靶点镇痛机制、离子通道阻断机制,为临床用药及药物研发提供新的潜在思路。

## 参考文献

- 1 He Y, Taylor N, Fourgeaud L, *et al.* The role of microglial P2X7: modulation of cell death and cytokine release [J]. *J Neuroinflamm*, 2017, 14(1): 135
- 2 Deuchars SA, Atkinson L, Brooke RE, *et al.* Neuronal P2X7 receptors are targeted to presynaptic terminals in the central and peripheral nervous systems [J]. *J Neurosci Off*, 2001, 21(18): 7143
- 3 Miras-Portugal MT, Sebastian-Serrano A, De Diego Garcia L, *et al.* Neuronal P2X7 receptor: involvement in neuronal physiology and pathology [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(30): 7063-7072
- 4 Sánchez-nogueiro J, Marín-garcía P, Bustillo D, *et al.* Subcellular distribution and early signalling events of P2X7 receptors from mouse cerebellar granule neurons [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 744:190-202
- 5 Inoue M, Mishina M, Ueda H. Locus-specific rescue of GluR5/NMDA receptors in mutant mice identifies the brain regions important for morphine tolerance and dependence [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(16): 6529-6536
- 6 Morgan MM, Bobeck Eningram SL. Glutamate modulation of antinociception, but not tolerance, produced by morphine microinjection into the periaqueductal gray of the rat [J]. *Brain Res*, 2009, 1295:59-66
- 7 Chao CC, Huang CC, Lu DY, *et al.* Ca<sup>2+</sup> store depletion and endoplasmic reticulum stress are involved in P2X7 receptor-mediated

- neurotoxicity in differentiated NG108 – 15 cells [J]. J Cell Biochem, 2012, 113(4): 1377
- 8 Yan D, Guo XL, Xiao Y, *et al.* P2X7 receptor antagonism attenuates the intermittent hypoxia – induced spatial deficits in a murine model of sleep apnea via inhibiting neuroinflammation and oxidative stress [J]. 中华医学杂志:英文版, 2015, 128(16): 2168 – 2175
  - 9 徐阿慧, 郭逢林, 徐晶, 等. 小鼠脑组织及培养神经元 Neuro – 2a 在内质网应激反应时的基因表达谱分析 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2017, 4: 371 – 379
  - 10 Ohishi A, Keno Y, Marumiya A, *et al.* Expression level of P2X7 receptor is a determinant of ATP – induced death of mouse cultured neurons [J]. Neuroscience, 2016, 319:35 – 45
  - 11 Munoz FM, Gao R, Tian Y, *et al.* Neuronal P2X7 receptor – induced reactive oxygen species production contributes to nociceptive behavior in mice [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3539
  - 12 Gao P, Ding X, Khan TM, *et al.* P2X7 receptor – sensitivity of astrocytes and neurons in the substantia gelatinosa of organotypic spinal cord slices of the mouse depend on the length of the culture period [J]. Neuroscience, 2017, 349:195
  - 13 Messemer N, Kunert C, Grohmann M, *et al.* P2X7 receptors at adult neural progenitor cells of the mouse subventricular zone [J]. Neuroparmacology, 2013, 73(5): 122 – 137
  - 14 Gandelman M, Levy M, Cassina P, *et al.* P2X7 receptor – induced death of motor neurons by a peroxynitrite/FAS – dependent pathway [J]. J Neurochem, 2013, 126(3): 382 – 388
  - 15 Sperl gh B, K falvi A, Deuchars J, *et al.* Involvement of P2X7 receptors in the regulation of neurotransmitter release in the rat hippocampus [J]. J Neurochem, 2002, 81(6): 1196 – 1211
  - 16 Metzger MW, Walser SM, Aprile – Garcia F, *et al.* Genetically dissecting P2X7 expression within the central nervous system using conditional humanized mice [J]. Purinerg Signal, 2017, 13(2): 153 – 170
  - 17 葛彦虎. 脊髓背角内质网应激介导神经病理性疼痛和脊髓伤害性环路去抑制 [D]. 上海:第二军医大学, 2016
  - 18 Gao X, Kim HK, Chung JM, *et al.* Reactive oxygen species (ROS) are involved in enhancement of NMDA – receptor phosphorylation in animal models of pain [J]. Pain, 2007, 131(3): 262 – 271
  - 19 徐玉英, 游言文, 任秀花, 等. 内质网应激特有的 caspase – 12 在神经病理性疼痛大鼠脊髓背角的表达 [J]. 解剖学杂志, 2015, 38(6): 678 – 681
  - 20 Lim JC, Lu W, Beckel JM, *et al.* Neuronal release of cytokine IL – 3 triggered by mechanosensitive autostimulation of the P2X7 receptor is neuroprotective [J]. Front Cell Neurosc, 2016, 10:270
  - 21 Bravo D, Maturana CJ, Pelissier T, *et al.* Interactions of pannexin 1 with NMDA and P2X7 receptors in central nervous system pathologies: possible role on chronic pain [J]. Pharmacol Res, 2015, 101:86 – 93
  - 22 Hansen RR, Nielsen CK, Nasser A, *et al.* P2X7 receptor – deficient mice are susceptible to bone cancer pain [J]. Pain, 2011, 152(8): 1766 – 1776
  - 23 Yamashita M, Yeung PS, Ing CE, *et al.* STIM1 activates CRAC channels through rotation of the pore helix to open a hydrophobic gate [J]. Nature Commun, 2017, 8:14512
  - 24 Fernandes VM, Chen Z. Glia relay differentiation cues to coordinate neuronal development in Drosophila [J]. Science, 2017, 357(6354): 886 – 891

(收稿日期:2018 – 03 – 10)

(修回日期:2018 – 04 – 14)

(上接第 19 页)

- 12 Kim SY, Choi KC, Chang MS, *et al.* The dopamine D2 receptor regulates the development of dopaminergic neurons via extracellular signal – regulated kinase and Nurr1 activation [J]. J Neurosci, 2006, 26(17): 4567 – 4576
- 13 Tozzi A, Tantucci M, Marchi S, *et al.* Dopamine D2 receptor – mediated neuroprotection in a G2019S Lrrk2 genetic model of Parkinson’s disease [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 204
- 14 Radl D, Chiacchiarella M, Lewis RG, *et al.* Differential regulation of striatal motor behavior and related cellular responses by dopamine D2L and D2S isoforms [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(1): 198 – 203
- 15 Jang JY, Jang M, Kim SH, *et al.* Regulation of dopaminergic neuron firing by heterogeneous dopamine autoreceptors in the substantia nigra pars compacta [J]. J Neurochem, 2011, 116(6): 966 – 974
- 16 Neve KA, Ford CP, Buck DC, *et al.* Normalizing dopamine D2 receptor – mediated responses in D2 null mutant mice by virus – mediated receptor restoration: comparing D2L and D2S [J]. Neuroscience, 2013, 248: 479 – 487
- 17 Tabor A, Moller D, Hubner H, *et al.* Visualization of ligand – induced dopamine D2S and D2L receptor internalization by TIRF microscopy [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10894
- 18 Daigle TL, Ferris MJ, Gainetdinov RR, *et al.* Selective deletion of GRK2 alters psychostimulant – induced behaviors and dopamine neurotransmission [J]. Neuropsychopharmacology, 2014, 39(10): 2450 – 2462
- 19 O’Neill C, Evers – Donnelly A, Nicholson D, *et al.* D2 receptor – mediated inhibition of dopamine release in the rat striatum in vitro is modulated by CB1 receptors: studies using fast cyclic voltammetry [J]. J Neurochem, 2009, 108(3): 545 – 551
- 20 Escobar AP, Gonzalez MP, Meza RC, *et al.* Mechanisms of kappa opioid receptor potentiation of dopamine D2 receptor function in quinpirole – induced locomotor sensitization in rats [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2017, 20(8): 660 – 669
- 21 Leo D, Mus L, Espinoza S, *et al.* Taar1 – mediated modulation of presynaptic dopaminergic neurotransmission: role of D2 dopamine autoreceptors [J]. Neuropharmacology, 2014, 81: 283 – 291
- 22 Milella MS, Fotros A, Gravel P, *et al.* Cocaine cue – induced dopamine release in the human prefrontal cortex [J]. J Psychiatry Neurosci, 2016, 41(5): 322 – 330
- 23 Tournier BB, Steimer T, Millet P, *et al.* Innately low D2 receptor availability is associated with high novelty – seeking and enhanced behavioural sensitization to amphetamine [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2013, 16(8): 1819 – 1834
- 24 Dragicevic E, Poetschke C, Duda J, *et al.* Cav1.3 channels control D2 – autoreceptor responses via NCS – 1 in substantia nigra dopamine neurons [J]. Brain, 2014, 137(Pt 8): 2287 – 2302

(收稿日期:2018 – 05 – 16)

(修回日期:2018 – 06 – 11)