

背根神经节在疼痛机制和治疗中的作用

姜雨鸽, 徐龙河*, 张 宏

(中国人民解放军总医院麻醉科, 北京 100853)

摘要: 背根神经节作为痛觉传入的第一级神经元在痛觉的外周机制中起着极为重要的作用。对背根神经节中特有的或者主要在背根神经表达的受体、离子通道的认识, 对于阐明疼痛的机制和治疗有重要意义。本文对感觉神经元特有的 Nav1.8 通道, 主要在背根神经节表达的 Nav1.7, Nav1.9, TRPV1, TRPA1, TRPM8 通道及 P2X₃ 受体的分布、生理特点及在疼痛机制和治疗中的作用进行了详细的阐述。

关键词: 神经节, 脊; 离子通道; 疼痛; 感受器, 感觉

中图分类号: R741.02, R971.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-0440(2008)01-0018-05

Effects of dorsal root ganglia on the pain mechanisms and treatments

Jiang Yu-ge, Xu Long-he, Zhang Hong

(Department of Anesthesiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: As the primary afferent neurons of pain, dorsal root ganglia play very important roles in peripheral mechanisms of pain. Cognition of the receptors and ion channels specifically or mainly expressed on dorsal root ganglia can help us know the mechanisms of the pain and provide new thoughts for choosing targets of analgesics. This review focuses on the distribution, physiological features and important effects on pain mechanisms and treatments of Nav1.8 that is exclusively expressed on sensory neurons, Nav1.7, Nav1.9, TRPV1, TRPA1, TRPM8 and P2X₃ that are mainly expressed on dorsal root ganglia.

Key words: ganglia, spinal; ion channels; pain; receptors, sensory

近年来, 对背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 的研究得到了长足的发展, DRG 作为痛觉传入的第一级神经元, 在痛觉的外周机制中起着极为重要的作用。DRG 神经元不仅含有传递伤害性感觉的神经递质和调质, 如速激肽、兴奋性氨基酸等, 也含有起突触前调制作用的受体, 如 γ 氨基丁酸 (GABA)、阿片、嘌呤等受体, 以及一些离子通道。这些物质不仅在疼痛的发生机制中起重要作用, 而且有些可能成为疼痛治疗的有效靶点。这些物质中有些是感觉神经元特有的, 有些主要在 DRG 中表

达。以这些物质为靶点治疗疼痛, 具有镇痛效果好副作用小的优点。本文将 DRG 中特有的、主要在 DRG 中表达的、与疼痛密切相关的受体和离子通道, 以及它们在疼痛机制和治疗中的作用研究进展综述如下。

1 电压门控性钠通道

电压门控钠通道 (VGSC) 是可兴奋细胞产生电冲动的特异性蛋白分子, 位于心肌、骨骼肌和神经元等可兴奋细胞的细胞膜上。根据对神经毒素河豚毒 (TTX) 的敏感性不同, 分为 TTX 敏感 (TTX-S) 和不敏感 (TTX-R) 两类。与其他离子通道相似, VGSC 由 1 个大的 α 亚单位 (约 260 ku) 和多个附属的 β 亚单位 (30 ~ 36 ku) 组成。目前共有 9 种 α 亚单位 (Nav1.1 ~ Nav1.9) 和 4 种 β 亚单位。 α 亚单位是钠通道的主要功能单位, 可单独发挥生理作用, 其他

收稿日期: 2007-09-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 30300327)

作者简介: 姜雨鸽, 女, 在读博士研究生, 研究方向: 心血管药理和麻醉药理, Tel: 010-66937342, E-mail: dovejiang@hotmail.com

* 通讯作者: 徐龙河, 男, 博士, 副主任医师, 研究方向: 疼痛和麻醉药理, Tel: 010-66937342, E-mail: longhexu@hotmail.com

亚单位只起辅助和调节作用。9种 α 亚单位中至少有6种存在于DRG神经元,其中,Nav1.8是感觉神经元特有的,Nav1.7和Nav1.9是主要存在于DRG中的 α 亚单位。

1.1 Nav1.7

Nav1.7(也称hNE9或PN1)几乎特异性地在DRG表达,集中在小直径C纤维伤害感受器,在中直径的A δ 和大直径的A β 纤维表达较少。Nav1.7是TTX-S的快电流,具有再激活慢的动力学特征,慢失活的动力学使得Nav1.7能被小的去极化斜坡电流(如感觉发生器电位所产生的电流)激活。Nav1.7局限在感觉末梢分布的特点和电生理特征使其能在传递疼痛刺激中起主要作用。

证据表明,Nav1.7门控特征的改变可导致疼痛感觉的增加。对遗传性红斑性肢痛症(erythromelalgia)患者的研究表明,编码Nav1.7的SCN9A基因至少有9个位点发生了明显突变,导致Nav1.7氨基酸序列发生了改变^[1]。这些突变被认为是遗传性红斑性肢痛症患者手足慢性严重烧灼性疼痛的发病基础,可导致电压依赖的激活曲线中去极化作用明显移位^[2]。用包含两个不同的遗传性红斑性肢痛症突变基因的Nav1.7重组体转染DRG,DRG神经元反应动作电位阈值降低,并且对阈上刺激反应的频率较正常高^[2]。最近的研究表明,Nav1.7点突变是常染色体显性遗传性慢性疾病——阵发性极度疼痛障碍(PEPD)的发病基础^[3]。PEPD的特征是直肠、眼睛严重烧灼样感觉和下颌痛感,与遗传性红斑性肢痛症基因突变主要引起Nav1.7激活作用增强不同,PEPD点突变引起Nav1.7失活作用减弱。Nav1.7在遗传性红斑性肢痛症和PEPD中的作用表明,Nav1.7的改变足以在人类引起慢性疼痛。

Nav1.7特征的改变与常见的疼痛是否相关呢?在糖尿病神经病理性疼痛大鼠模型中^[4],Nav1.7蛋白表达水平增加,TTX-S电流同时增加,特别是出现了斜坡电压激活的电流,这是Nav1.7通道的特征。更直接的证据是,用含shRNA的病毒敲除成年小鼠DRG中的Nav1.7基因,炎性疼痛相关的行为学减少^[5]。这些研究表明,Nav1.7与炎性疼痛和糖尿病神经病理性疼痛密切相关。

但是,有研究表明在伤害性感受器特异性删除Nav1.7基因,并不能消除小鼠神经病理性疼痛的行为学改变^[6]。该研究结果与人类先天性痛觉缺失症的发病基础是Nav1.7功能缺失的研究结果^[7]不

一致。这可能是由于Nav1.7在小鼠和人类中的作用不一致有关,因为Nav1.7全部缺失的小鼠在出生后死亡。

综上所述,Nav1.7在疼痛中起重要作用,可能是发展新型镇痛药的一个理想靶点,Nav1.7在各类疼痛治疗中的作用有待进一步研究,以Nav1.7为靶点的药物研究还未见报道。

1.2 Nav1.8

Nav1.8(也称SNS)是TTX-R Na⁺通道,它是感觉神经元特有的,主要表达在DRG小直径C纤维神经元细胞上,在中枢神经系统的其他部位没有发现。与经典的TTX-R电流类似,Nav1.8电流激活和快失活速率较TTX-S的电流慢。相对于其他钠通道,Nav1.8具有较高的激活电压阈值与稳态失活电压阈值,这与伤害性感觉传入神经元需要较高阈值的刺激才能激活的特征相符,而较高的稳态失活电压阈值又可使神经元持续去极化,是周围神经损伤后出现重复性持续性点火(firing)机制的基础。

Nav1.8缺失的小鼠或者用反义寡核苷酸敲除Nav1.8 mRNA表达的小鼠,均表现出对伤害性热刺激反应降低并出现延迟的热痛觉过敏^[8]。说明Nav1.8在正常的痛觉功能和炎性疼痛中起重要作用。在坐骨神经切断的大鼠,DRG神经元中Nav1.8 mRNA表达出现持续的下调,蛋白和电流明显降低^[9]。但有趣的是,Lai等^[10]鞘内注射反义寡核苷酸有效降低了坐骨神经结扎的大鼠DRG中Nav1.8基因的表达,大鼠触觉诱发电位及热痛敏阈值也明显降低。一个可能的解释是:神经病理性疼痛中,未损伤神经Nav1.8的改变在损伤引起的痛觉过敏和兴奋性增高中起重要作用。随后的研究表明,神经损伤后尽管DRG中Nav1.8表达下降,但损伤部位近端的外周神经内Nav1.8离子通道蛋白是增加的^[11]。Roza等^[12]报道,与野生的小鼠比较,Nav1.8缺失小鼠损伤的感觉神经轴突的自发性活动明显降低,表明Nav1.8在神经损伤引起的兴奋性增高中是必需的。Dong等^[13]的研究表明,用小干扰RNA敲除Nav1.8,可逆转坐骨神经慢性挤压伤大鼠的机械性诱发性痛。相反,其他Nav1.8缺失小鼠的研究表明,Nav1.8在神经病理性疼痛中没有任何作用。现在还不清楚如何解释所观察到的Nav1.8在神经病理性疼痛机制中的差异。不能排除反义敲除技术中的非特异作用,也不能排除Nav1.8缺失小鼠中其他通道的代偿作用及大、小鼠物种差异的影响。

研究显示,从海锥形螺中提取的芋螺毒素(MrVIB)阻断 Nav1.8 的效能比阻断神经 TTX-S 电流的效能高 6~10 倍。小鼠鞘内注射 MrVIB 对缓解神经病理性疼痛的行为是有效的,同样的剂量下副作用较利多卡因轻^[14]。研究发现, A-803467 是一种高效且有较高选择性的 Nav1.8 小分子抑制剂,能阻断大鼠感觉神经元的自发和诱发电位,并且在许多疼痛模型上都有效,包括机械性疼痛、炎性疼痛和神经病理性疼痛^[15]。这些研究表明,高选择性的 Nav1.8 抑制剂可能比目前的非特异性 VGSC 阻断剂对疼痛具有更好的疗效。由于 Nav1.8 仅在感觉神经元表达,选择性 Nav1.8 阻断剂对疼痛疗效更好,副作用更小。

1.3 Nav1.9

Nav1.9(也称 NaN 或 SNS2)也是 TTX-R 类 Na⁺ 通道,选择性地在受损的神经元中表达,主要位于小直径 C 纤维和中直径的 A δ 纤维细胞上,少部分位于大直径的 A β 纤维。其通道动力学与 Nav1.8 完全不同,介导一种持续性电流,激活电位为 -70 mV,与静息膜电位相近。尽管 Nav1.9 被克隆近 10 年了,但该通道在异源性表达系统很难表达,并且在电流记录时经常迅速消失,因此很难研究。

Nav1.9 缺失的转基因小鼠对福尔马林、角叉菜胶、前列腺素 E2 诱发的炎性痛觉过敏的高敏性降低,并且对炎症介质如缓激肽、5-羟色胺等敏感性降低^[16]。相反,Nav1.9 缺失的小鼠在两个神经病理性疼痛模型中都没有行为学的改变^[17]。说明和 Nav1.7 一样,Nav1.9 在炎性疼痛中起重要作用,而对神经损伤引起的神经病理性疼痛影响较小。Blum 等^[18]发现,脑源性神经生长因子可激活海马中 Nav1.9 通道,提示 Nav1.9 不只分布于 DRG 中。Nav1.9 在疼痛机制中的作用仍有待进一步研究。

2 TRP 通道家族

瞬时感受器电位(transient receptor potential, TRP)家族是与哺乳动物温度感受密切相关的离子通道。TRP 通道家族由 6 个亚家族组成:TRPC, TRPV, TRPM, TRPML, TRPP 和 TRPA。TRP 蛋白为非选择性阳离子通道,激活时主要引起 Ca²⁺ 内流,也属于受体活化钙通道。TRP 通道家族中的 TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM8 和 TRPA1 与温度感受密切相关,其中有些可被引起疼痛的炎性介质所激活,提示有些 TRP 通道与疼痛有关。

2.1 TRPV1

TRPV1 于 1997 年成功克隆,又称辣椒素受体(capsaicin receptor)或香草酸受体 1(VR1)。它主要表达于 DRG 和三叉神经节的小型神经元中。它参与了急性炎症痛觉过敏形成,用基因敲除的方法也证明 TRPV1 是热痛觉敏感产生所必需的^[19]。TRPV1 在糖尿病神经病理性疼痛模型的化学和热痛觉过敏中起重要作用,利用 RNA 干扰抑制 TRPV1 表达可以明显缓解单侧坐骨神经结扎模型的冷触诱发痛^[20],说明 TRPV1 在神经病理性疼痛的发生和持续中起重要作用。有趣的是,TRPV1 基因缺失的关节炎疼痛模型小鼠的机械痛觉过敏减弱,TRPV1 反义寡核苷酸降低脊神经结扎引起的机械痛觉过敏^[21],表明 TRPV1 对机械痛觉过敏也有保护作用。TRPV1 被认为是参与疼痛信号传递的初级感觉神经元外周末端中伤害性刺激的分子整合者,是第一个同时感受伤害性温度和化学刺激,并与疼痛和痛觉过敏关联的通道,因而成为镇痛药的重要治疗靶标。

TRPV1 受体激动剂主要是激活 TRP 受体引起 Ca²⁺ 内流,导致初级感觉神经元兴奋,长期使用导致神经元脱敏,从而阻断痛觉的传递,产生镇痛作用。辣椒碱是最早发现的 TRPV1 受体激动剂,用于临床已有数年,适用于神经病理性疼痛和瘙痒等,由于对心血管和呼吸系统的不良反应限制了它的使用,仅作为局部镇痛药应用。辣椒碱类似物 SDZ 294-665 为一口服有效的抗痛抗敏剂,治疗窗比辣椒碱宽,正在进行 II 期临床研究^[22]。树脂脂毒素(resiniferatoxin, RTX)是目前发现的作用最强的 TRPV1 受体激动剂,RTX 可避免辣椒碱的缺点且无刺激性,目前也已进入 II 期临床研究^[23]。

由于 TRPV1 激动剂会产生一定的副作用,如局部使用辣椒碱数天至数周后会导致痛觉丧失,以及对各种有害刺激失去反应,因此,对 TRPV1 拮抗剂的研究开始受到关注,希望能抑制疼痛信号从外周神经到中枢神经的传导,并能避免神经毒性。目前许多 TRPV1 拮抗剂被证明在临床前期的疼痛试验中是有效的^[24]。这些报道和利用反义寡核苷酸、RNA 干扰敲除 TRPV1 对疼痛治疗有效的结果一致。现在,一些 TRPV1 拮抗剂(SB-705498 和 MK2295/NGD8243)已经进入 II 期临床试验。

2.2 TRPA1

TRPA1(又称 ANKTM1)主要在小直径 DRG 中表达,Story 等^[25]研究发现 TRPA1 可以感受比

TRPM8更低的温度(17℃以下),辣椒素、肉桂油等天然的辛辣成分也可激活 TRPA1,但它对薄荷醇无反应。TRPA1 可能是伤害性冷刺激被反常地感受为灼热痛的原因。与 TRPM8 同源性较低,而与 TRPV1共表达在 DRG 同一位置,同时 TRPA1 还在内耳的毛细胞表达,提示可能与听觉有关。

在炎症和神经损伤时,TRPA1 表达减少;TRPA1 缺失时,冷痛觉过敏减弱,而对热和机械痛觉过敏没有影响^[26]。TRPA1 在正常冷感觉中的作用尚不明确,但在损伤后寒冷超敏反应中发挥重要作用^[26]。因此,TRPA1 可成为冷疼痛病理生理过程中一个有吸引力的靶点。

2.3 TRPM8

2002年 TRPM8 在三叉神经元成功克隆,它能感受冷刺激并能结合薄荷醇作用的受体,又称冷-薄荷醇敏感性受体(CMR1)。TRPM8 主要分布在三叉神经节和背根神经节的小直径神经元。克隆的该通道可被冷刺激(8~28℃)激活,也可被薄荷醇激活,使非选择性阳离子通道开放,主要引起 Ca²⁺ 内流。激活 TRPM8 可以产生镇痛作用,用 TRPM8 反义寡核苷酸处理后镇痛作用消失^[27],提示 TRPM8 在冷镇痛机制中起重要作用。其在伤害性冷刺激中的作用有待进一步研究。

3 P2X₃受体

证据显示,三磷酸腺苷(ATP)是伤害性受体的化学激活剂,在一些条件下可在感觉神经末梢大量释放。ATP 的细胞内作用是通过配体门控偶联的 P2X 受体和 G 蛋白偶联的 P2Y 受体介导的。目前通过分子克隆技术已经克隆出 7 种哺乳动物的 P2X 受体亚单位(P2X₁~P2X₇),其中 P2X₃受体亚单位选择性地表达于 DRG、三叉神经节和结状神经节的小直径神经元,以同源多聚体(P2X₃受体)或与 P2X₂亚基联合形成异源多聚体(PX_{2/3}受体)形式存在。在 DRG 和三叉神经节,P2X₃受体是主要的 P2X 受体,而睫状神经节主要表达 P2X_{2/3}受体。DRG 中 P2X₃受体主要位于能与 B4 异凝集素结合的小直径感觉神经元,神经元的中央突起定位于脊髓背角的板层 II。

P2X₃受体基因敲除小鼠对福尔马林和 ATP 引起的疼痛无反应,说明 P2X₃受体参与了伤害性疼痛反应^[28]。应用 RNA 干扰技术使大鼠 DRG P2X₃基因沉默,大鼠对慢性神经病理性疼痛产生明显耐

受^[29],证明 P2X₃在疼痛中的重要作用。

选择性作用于 P2X₃受体的拮抗剂可能会成为镇痛效果良好且不良反应较小的新药。目前有以下 4 类药物正在研究之中:(1)P2X₃反义寡核苷酸,已用于完全弗氏佐剂诱导的慢性炎性疼痛模型和部分坐骨神经结扎诱导的神经性疼痛模型中,下调 P2X₃受体,效果良好;(2)P2X₃双链小干扰 RNA^[29],已经成功用于慢性神经病理性疼痛模型,以病毒为载体的 P2X₃shRNA 正在研究中;(3)P2X₃受体拮抗剂,如 A-317491,可缓解慢性炎症和神经性疼痛^[30],是目前较有应用前景的拮抗剂;(4)腺苷激酶抑制剂,如 A-134974,对各种疼痛都有效,由于缺乏特异性,副作用较大。

4 结语

DRG 是感觉传入的第一级神经元,对 DRG 上特有的或者主要在 DRG 上表达的受体和离子通道的认识,有助于探讨疼痛的机制并为疼痛药物靶点的选择提供新的思路。对这些受体和离子通道的研究是目前热点,以这些物质为靶点的药物研发方兴未艾。随着研究的不断深入,这些药物将实现镇痛效果好而副作用小的目标。

参 考 文 献

- [1] Han C, Rush AM, Dib-Hajj SD, *et al.* Sporadic onset of erythromelalgia: a gain-of-function mutation in Na(v)1.7[J]. *Ann Neurol*, 2006, 59:553-558.
- [2] Harty TP, Dib-Hajj SD, Tyrrell L, *et al.* Na(v)1.7 mutant A863P in erythromelalgia: effects of altered activation and steady-state inactivation on excitability of nociceptive dorsal root ganglion neurons[J]. *J Neurosci*, 2006, 26:12566-12575.
- [3] Fertleman CR, Baker MD, Parker KA, *et al.* SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes[J]. *Neuron*, 2006, 52(5):767-774.
- [4] Hong S, Morrow TJ, Paulson PE, *et al.* Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in tetrodotoxin-sensitive and -resistant sodium channels in dorsal root ganglion neurons in the rat[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(29):29341-29350.
- [5] Yeomans DC, Levinson SR, Peters MC, *et al.* Decrease in inflammatory hyperalgesia by herpes vector-mediated knockdown of Na_v1.7 sodium channels in primary afferents[J]. *Hum Gene Ther*, 2005, 16(2):271-277.
- [6] Nassar MA, Levato A, Stirling LC, *et al.* Neuropathic pain develops normally in mice lacking both Nav1.7 and Nav1.8[J].

- Mol Pain*, 2005, 22(1):24.
- [7] Goldberg YP, Macfarlane J, Macdonald ML, et al. Loss-of-function mutations in the Na(v)1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations [J]. *Clin Genet*, 2007, 71(4):311-319.
- [8] Goldin AL, Barchi RL, Caldwell JH, et al. Nomenclature of voltage-gated sodium channels [J]. *Neuron*, 2000, 28(2):365-368.
- [9] Joshi SK, Mikusa JP, Hernandez G, et al. Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states [J]. *Pain*, 2006, 123(1/2):75-82.
- [10] Lai J, Hunter JC, Ossipov MH, et al. Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons [J]. *Methods Enzymol*, 2000, 314:201-213.
- [11] Yiangou Y, Birch R, Sangameswaran L, et al. SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves [J]. *FEBS Lett*, 2000, 467(2/3):249-252.
- [12] Roza C, Laird JM, Souslova V, et al. The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice [J]. *J Physiol*, 2003, 550(Pt 3):921-926.
- [13] Dong XW, Goregoaker S, Engler H, et al. Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Na(v)1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats [J]. *Neuroscience*, 2007, 146(2):812-821.
- [14] Ekberg J, Jayamanne A, Vaughan CW, et al. muO-conotoxin MrVIB selectively blocks Nav1.8 sensory neuron specific sodium channels and chronic pain behavior without motor deficits [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(45):17030-17035.
- [15] Jarvis MF, Honore P, Shieh CC, et al. A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(20):8520-8525.
- [16] Priest BT, Murphy BA, Lindia JA, et al. Contribution of the tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel Nav1.9 to sensory transmission and nociceptive behavior [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(26):9382-9387.
- [17] Amaya F, Wang H, Costigan M, et al. The voltage-gated sodium channel Na(v)1.9 is an effector of peripheral inflammatory pain hypersensitivity [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(50):12852-12860.
- [18] Blum R, Kafitz KW, Konnerth A. Neurotrophin-evoked depolarization requires the sodium channel Na(v)1.9 [J]. *Nature*, 2002, 419(6908):687-693.
- [19] Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia [J]. *Nature*, 2000, 405(6783):183-187.
- [20] Christoph T, Grünweller A, Mika J, et al. Silencing of vanilloid receptor TRPV1 by RNAi reduces neuropathic and visceral pain in vivo [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 350(1):238-243.
- [21] Christoph T, Gillen C, Mika J, et al. Antinociceptive effect of antisense oligonucleotides against the vanilloid receptor VR1/TRPV1 [J]. *Neurochem Int*, 2007, 50(1):281-290.
- [22] Urban I, Campbell EA, Panesar M, et al. In vivo pharmacology of SDZ 249-665, a novel, non-pungent capsaicin analogue [J]. *Pain*, 2000, 89(1):65-74.
- [23] Peng CH, Kuo HC. Multiple intravesical instillations of low-dose resiniferatoxin in the treatment of refractory interstitial cystitis [J]. *Urol Int*, 2007, 78(1):78-81.
- [24] Krause JE, Chenard BL, Cortright DN. Transient receptor potential ion channels as targets for the discovery of pain therapeutics [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2005, 6(1):48-57.
- [25] Story GM, Peier AM, Reeve AJ, et al. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neuron, is activated by cold temperature [J]. *Cell*, 2003, 112(6):819-829.
- [26] Katsura H, Obata K, Mizushima T, et al. Antisense knock down of TRPA1, but not TRPM8, alleviates cold hyperalgesia after spinal nerve ligation in rats [J]. *Exp Neurol*, 2006, 200(1):112-123.
- [27] Proudfoot CJ, Garry EM, Cottrell DF, et al. Analgesia mediated by the TRPM8 cold receptor in chronic neuropathic pain [J]. *Curr Biol*, 2006, 16(16):1591-1605.
- [28] Souslova V, Cesare P, Ding Y, et al. Warm-coding deficits and aberrant inflammatory pain in mice lacking P2X3 receptors [J]. *Nature*, 2000, 407(6807):1015-1017.
- [29] Dorn G, Patel S, Wotherspoon G, et al. siRNA relieves chronic neuropathic pain [J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(5):e49.
- [30] McGaraughty S, Jarvis MF. Antinociceptive properties of a non-nucleotide P2X3/P2X2/3 receptor antagonist [J]. *Drug News Perspect*, 2005, 18(8):501-507.

《国际药理学研究杂志》2007 年度特邀审稿人名单

本刊除本届编委会成员担任审稿人外,2007 年还邀请以下专家(以拼音为序)为本刊审稿,在此特致衷心感谢。

蔡广研 高春生 郭春 郭宁 刘治军 龙超良 罗庆良 全东琴 全方 邵荣光 苏瑞斌
王芳 王建新 王莉莉 魏立平 杨素荣 尹端让 张建军 张俊波 赵红心 赵艳玲 郑永唐