

DRG 神经元 P2X3 受体在神经病理痛大鼠疾病中的作用及其与磷酸化 p38 MAPK 的相关性*

张爱霞 卢晶 谭梦霞

(江西卫生职业学院基础学科部, 江西 南昌 330052)

【摘要】 目的 探讨背根神经节(DRG)神经元 P2X3 受体在神经病理痛(NP)大鼠疾病发生和进展中的作用,并分析其与磷酸化丝裂原活化蛋白激酶 p38(p38 MAPK)的相关性。**方法** 60 只大鼠采用体质量排序法随机分为假手术组、模型组、P2X3 受体拮抗剂组、P2X3 受体激动剂组 4 组,每组各 15 只。采用坐骨神经缩窄性损伤法建立 NP 大鼠模型,假手术组仅分离坐骨神经不结扎。建模成功大鼠假手术组 14 只、模型组 12 只,分别鞘内注射 20 μ L 无菌生理盐水; P2X3 受体拮抗剂组 12 只,鞘内注射 10 μ L 无菌生理盐水+10 μ L A-317491; P2X3 受体激动剂组 13 只,鞘内注射 10 μ L 无菌生理盐水+10 μ L ATP。评估各组大鼠手术前后各时间点热刺激缩足反射潜伏期(PWTL)、机械缩足反射阈值(MWT);检测各组术后 7、14 d DRG 中 P2X3 受体、p-p38MAPK 蛋白表达情况,并采用 Pearson 相关性系数法分析 P2X3 受体与 p-p38MAPK 的相关性。**结果** 模型组术后患肢出现明显痛觉过敏体征, P2X3 受体激动剂组更为严重, P2X3 受体拮抗剂组有所改善。与假手术组比较,模型组、P2X3 受体拮抗剂组、P2X3 受体激动剂组术后 1 d PWTL 较术前缩短,且术后 1~14 d 保持平稳($P<0.05$);与模型组比较,术后 1~14 d P2X3 受体拮抗剂组 PWTL 均延长, P2X3 受体激动剂组均缩短,但模型组、P2X3 受体拮抗剂组、P2X3 受体激动剂组仍短于假手术组($P<0.05$)。模型组、P2X3 受体拮抗剂组、P2X3 受体激动剂组术后 1 d 开始 MWT 降低,且分别于术后 14、7 d 降至最低($P<0.05$);与模型组比较,术后 1~14 d P2X3 受体拮抗剂组 MWT 均升高, P2X3 受体激动剂 MWT 均降低,但模型组、P2X3 受体拮抗剂组、P2X3 受体激动剂组仍低于假手术组($P<0.05$)。与模型组比较, P2X3 受体拮抗剂组术后 7、14 d DRG 中 P2X3 受体、p-p38MAPK 蛋白相对表达量均降低, P2X3 受体激动剂组均升高,但模型组、P2X3 受体拮抗剂组、P2X3 受体激动剂组均高于假手术组($P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析,术后 7、14 d DRG 中 P2X3 受体相对表达量与 p-p38MAPK 蛋白相对表达量呈正相关($P<0.001$)。**结论** DRG 神经元 P2X3 受体激活参与促进 NP 大鼠疾病发生和进展,且 P2X3 受体激活可促进 p38 MAPK 磷酸化量增多。

【关键词】 神经病理痛;背根神经节;P2X3 受体;磷酸化丝裂原活化蛋白激酶 p38

【中图分类号】 R741.02 **【文献标志码】** A **doi:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2020. 11. 008

Role of DRG neuron P2X3 receptor in the pathogenesis and progression of neuropathic pain rats and its correlation with phosphorylated p38 MAPK

ZHANG Aixia, LU Jing, TAN Mengxia

(Department of Basic Discipline, Jiangxi Health Vocational College, Nanchang 330052, China)

【Abstract】 Objective To investigate the role of dorsal root ganglion (DRG) neuron P2X3 receptors in the development and progression of neuropathic pain (NP) rats and analyze its relationship with phosphorylated mitogen activated protein kinase p38 (p38 MAPK). **Methods** Sixty rats were randomly divided into sham operation group, model group, P2X3 receptor antagonist group, P2X3 receptor agonist group. The model of NP rats was established by the method of sciatic nerve constriction injury. 14 rats in the sham operation group and 12 rats in the model group were injected with 20 μ L sterile saline. Twelve rats in the P2X3 receptor antagonist group were injected intrathecally with 10 μ L of sterile normal saline+10 μ L of A-317491, and thirteen rats in the P2X3 receptor agonist group were injected intrathecally with 10 μ L of sterile saline+10 μ L of ATP. The paw withdraw thermal latency (PWTL) and mechanical withdraw threshold (MWT) of each group of rats were evaluated before and after operation. The expressions of P2X3 receptor and

p-p38MAPK protein in DRG7 and 14 days after operation were detected. The correlation between P2X3 receptor and p-p38MAPK was analyzed by Pearson correlation coefficient. **Results** In the model group, there were obvious signs of hyperalgesia in the affected limbs, and P2X3 receptor agonist group was more serious, and P2X3 receptor antagonist group was improved. In model group, P2X3 receptor antagonist group and P2X3 receptor agonist group, one day after operation was shorter than that before operation, and 1~14 days after operation remained stable ($P<0.05$). Compared with the model group, the PWTL of P2X3 receptor antagonist group was prolonged and P2X3 receptor agonist group was shortened at 1~14 days after operation, but the three groups were still shorter than the sham operation group ($P<0.05$). The MWT decreased in model group, P2X3 receptor antagonist group and P2X3 receptor agonist group at 1 day after operation, and decreased to the lowest level at 10 days, 10 days and 7 days after operation respectively ($P<0.05$). Compared with the model group, MWT of P2X3 receptor antagonist group increased and MWT of P2X3 receptor agonist decreased 1~14 days after operation, while the three groups were still lower than those of the sham operation group ($P<0.05$) Compared with the model group, the relative expressions of P2X3 receptor and p-p38MAPK protein in DRG of P2X3 receptor antagonist group decreased on 7 and 14 days after operation, while those of P2X3 receptor agonist group increased, but the three groups were higher than those of sham operation group ($P<0.05$). According to Pearson correlation analysis, the relative expression of P2X3 receptor was positively correlated with the relative expression of p-p38MAPK protein ($P<0.001$). **Conclusion** DRG neuron P2X3 receptor activation is involved in promoting the occurrence and progression of disease in NP rats, and P2X3 receptor activation can promote the increase of p38 MAPK phosphorylation. P2X3 receptor is positively correlated with p-p38 MAPK.

【Key words】 Neuropathic pain; Dorsal root ganglia; P2X3 receptor; Phosphorylated mitogen-activated protein kinase p38

神经病理性疼痛(Neuropathic pain, NP)主要由外周或中枢神经系统损伤所诱发的一种疼痛综合征,主要以自发性持续疼痛或痛觉过敏为主要表现,临床发病率高且难治愈,对患者生活质量造成严重影响^[1]。丝裂原活化蛋白激酶 p38(p38 mitogen activated protein kinase, p38 MAPK)的磷酸化激活参与细胞生长、发育、凋亡等多种病理生理过程^[2-3]。既往研究显示,脊髓 p38 MAPK 磷酸化激活在疼痛中枢敏化过程中起重要作用^[4]。P2X3 受体是 P2X 受体家族成员之一,属于非选择性钙离子门控通道,背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元中含量丰富,其快速激活或慢性失活在急慢性炎性痛中发挥重要作用^[5-6],但 P2X3 受体在 NP 疾病发生和进展中的作用仍需要进一步探讨,且阐明其与 p38 MAPK 磷酸化的关系对研究 NP 机制有重要意义。本研究通过坐骨神经缩窄性损伤法建立 NP 大鼠模型,评价 P2X3 受体在 NP 疾病发生和进展中的作用及其与 p38 MAPK 磷酸化的关系。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 主要试剂和仪器 P2X3 受体拮抗剂 A-317491、P2X3 受体激动剂 ATP(美国 Sigma-Aldrich 公司),兔抗大鼠 P2X3 受体、p-p38MAPK、山羊抗兔辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)-IgG 抗体(英国 Abcam 公司),series8 型热辐射疼痛刺激仪、Von Frey 电子痛阈测量仪(美国 IITC 公司),

CheniDoc XRS 化学发光成像分析系统(美国 Bio-rad 公司)。

1.1.2 实验动物 6 周龄 SPF 级健康雄性 SD 大鼠 60 只,体质量(200 ± 20)g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号 SCXK(京)2019-0001。饲养于 12 h 明暗交替环境,温度为 $22\sim 26^{\circ}\text{C}$,自由饮水进食,分笼饲养,实验开展前适应性饲养 1 周。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及干预方法 60 只大鼠采用体质量排序法随机分为 4 组:假手术组、模型组、P2X3 受体拮抗剂组、P2X3 受体激动剂组,每组各 15 只。采用坐骨神经缩窄性损伤法建立 NP 大鼠模型,假手术组仅分离坐骨神经,不作结扎。取存活且建模成功大鼠:假手术组 14 只、模型组 12 只、P2X3 受体拮抗剂组 12 只、P2X3 受体激动剂组 13 只参与后续实验。术后 1 d 开始每天给药 2 次(早晚固定时间给药,给药间隔 12 h):假手术组、模型组分别鞘内注射 $20\ \mu\text{L}$ 无菌生理盐水, P2X3 受体拮抗剂组鞘内注射 $10\ \mu\text{L}$ 无菌生理盐水+ $10\ \mu\text{L}$ 浓度为 $10\ \text{mmol/L}$ 的 P2X3 受体拮抗剂 A-317491, P2X3 受体激动剂组鞘内注射 $10\ \mu\text{L}$ 无菌生理盐水+ $10\ \mu\text{L}$ 浓度为 $1\ \mu\text{mol/L}$ 的 P2X3 受体激动剂三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)。

1.2.2 模型制备^[7] 大鼠腹腔注射体积分数 1% 戊巴比妥钠麻醉,俯卧位固定,脊柱双侧剃毛消毒备皮,沿 $L_5\sim 6$ 间隙作水平皮肤切口,逐层分离肌肉和黄韧带,暴露机体间隙,将无菌 PE-10 导管经棘突间隙向

头端置入约 2.5 cm, 观察到脑脊液流出后, 将导管封闭, 做皮下隧道, 将导管固定于颈背后, 缝合伤口; 置管后 1 d, 观察大鼠无运动障碍, 则经导管注射 10 μL 的体积分数 2% 利多卡因, 若 30 s 内双后肢麻痹且 30 min 内恢复正常运动, 则判定置管成功, 分笼饲养, 置管后 1~3 d 腹腔注射 20 万单位青霉素预防感染。置管成功后 3 d, 再次麻醉大鼠, 侧卧位暴露右后肢股骨下缘坐骨神经, 结扎坐骨神经, 结扎强度以小腿肌肉轻微颤动即可(假手术组仅穿绳不作结扎)。术中或术后死亡、术后肢体瘫痪、皮肤缝线脱落、足底皮肤紫绀予以剔除, 术后热刺激缩足反射潜伏期(paw withdrawal thermal latency, PWTL)及机械缩足反射阈值(mechanical withdrawal threshold, MWT)较术前降低 50% 以上则提示建模成功。

1.2.3 热刺激、机械刺激诱发痛检测 术前(结扎坐骨神经前)1 d 及术后 1、3、7、10、14 d 在鞘内给药 30 min 后, 应用热辐射疼痛刺激仪检测右后肢 PWTL 值: 大鼠安静环境适应 15 min, 光辐射焦点对准右后足底中央, 记录开始辐射至抬足的时间, 重复 3 次间隔 5 min。应用 Von Frey 痛阈测量仪检测右后肢 MWT 值: 大鼠安静环境适应 15 min, 探头刺激右后足底, 垂直均匀施压, 记录使其产生抬足反射的最小刺激强度, 重复 3 次, 间隔 5 min。

1.2.4 DRG 中 P2X3 受体、p-p38MAPK 蛋白表达检测 分别于术后 7、14 d 各处死 6 只大鼠, 断头处死大鼠, 取术侧 L₄₋₆ DRG 组织, 立即加入液氮进行研磨, 转移至离心管中, 加入 1 mL 细胞裂解液, 冰上孵育 25 min, 12000 r/min 离心 20 min, 离心半径 10 cm, 考马斯亮蓝法进行蛋白定量; 取 40 μg 蛋白与等量上样缓冲液混匀, 沸水浴 10 min 使蛋白变性, 然后于 10%

分离胶、5% 浓缩胶进行 SDS-PAGE 电泳分离(聚集电压 150 V, 分离电压 200 V), 电转至 PVDF 膜, 应用 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h, 加入一抗兔抗大鼠 P2X3 受体(1:500)或兔抗大鼠 p-p38MAPK(1:200), 4℃ 孵育过夜, TBST 洗膜 3 次 10 min, 加入二抗山羊抗兔 HRP-IgG(1:3000), 室温孵育 2 h, TBST 洗膜 3 次 10 min, 暗室中曝光显影, 以内参 β-actin 为对照, 应用凝胶成像系统扫描软件分析条带灰度值, P2X3 受体、p-p38MAPK 蛋白与 β-actin 灰度值比值表示相对表达量。

1.3 统计学分析 采用 SPSS20.0 统计软件分析数据, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多样本比较采用单因素方差分析, 两两样本比较采用 SNK-*q* 检验; 采用 Pearson 相关系数法分析两计数资料间的相关性。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组大鼠一般情况 假手术组大鼠试验期间健康状况良好; 模型组大鼠术后进食饮水正常, 但大鼠患肢出现明显痛觉过敏体征: 舔爪、足趾并拢、轻度跛行等, 给予轻微刺激则迅速抬起; P2X3 受体激动剂组上述痛觉过敏体征更为严重, 患侧出现轻微肌肉萎缩现象; P2X3 受体拮抗剂组上述痛觉过敏体征有所改善。

2.2 4 组不同时间点 PWTL 比较 与假手术组比较, 模型组、P2X3 受体拮抗剂组、P2X3 受体激动剂组术后 1 d PWTL 较术前缩短 (P < 0.05), 术后 1~14 d 保持平稳, 且术后 14 d 较假手术组仍较短 (P < 0.05); 与模型组比较, P2X3 受体拮抗剂组术后 1~14 d PWTL 均较长, P2X3 受体激动剂组术后 1~14 d PWTL 均较短 (P < 0.05), 见表 1。

表 1 大鼠热痛阈 PWTL 值对比 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of heat pain threshold PWTL values in rats

组别	n	PWTL					
		术前 1 天	术后 1 天	术后 3 天	术后 7 天	术后 10 天	术后 14 天
假手术组	14	25.11 ± 1.17	25.60 ± 1.20	25.24 ± 1.34	25.72 ± 1.22	24.97 ± 1.29	25.33 ± 2.01
模型组	12	26.20 ± 1.58	12.38 ± 1.03 ^①	12.87 ± 1.02 ^①	12.65 ± 1.15 ^①	13.02 ± 0.97 ^①	13.35 ± 0.85 ^①
P2X3 受体拮抗剂组	12	25.87 ± 1.60	17.11 ± 1.04 ^②	18.56 ± 1.11 ^②	19.77 ± 1.25 ^②	19.30 ± 1.37 ^②	18.93 ± 1.04 ^②
P2X3 受体激动剂组	13	25.44 ± 1.65	6.27 ± 0.54 ^{②③}	5.45 ± 0.65 ^{②③}	6.20 ± 0.71 ^{②③}	5.83 ± 0.74 ^{②③}	6.31 ± 0.63 ^{②③}
F		1.021	542.191	509.471	290.381	447.193	354.875
P		0.193	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与假手术组比较, ①P < 0.05; 与模型组比较, ②P < 0.05; 与 P2X3 受体拮抗剂组比较, ③P < 0.05

2.3 4 组不同时间点 MWT 比较 与假手术组比较, 模型组、P2X3 受体拮抗剂组、P2X3 受体激动剂组术后 1 d 开始 MWT 降低 (P < 0.05), 模型组、P2X3 受体激动剂组术后 1~10 d 逐渐加重并达到峰值, P2X3 受体拮抗剂组术后 1~7 d 逐渐加重并达到峰值, 且术后

14 d 模型组、P2X3 受体拮抗剂组、P2X3 受体激动剂组较假手术组仍较低 (P < 0.05); 与模型组比较, P2X3 受体拮抗剂组术后 1~14 d MWT 均升高, P2X3 受体激动剂组术后 1~14 d MWT 均降低 (P < 0.05), 见表 2。

表 2 大鼠机械痛阈 MWT 值对比($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of mechanical pain threshold PWTL values in rats

组别	n	MWT					
		术前 1 天	术后 1 天	术后 3 天	术后 7 天	术后 10 天	术后 14 天
假手术组	14	32.24±2.20	33.17±2.12	32.54±2.15	33.01±2.03	32.65±2.21	33.18±2.24
模型组	12	32.85±2.21	23.10±1.85 ^①	15.44±1.11 ^①	11.20±1.03 ^①	9.72±0.82 ^①	10.54±0.85 ^①
P2X3 受体拮抗剂组	12	32.77±2.34	25.62±1.87 ^{①②}	24.11±1.72 ^{②③}	21.25±1.74 ^{①②}	22.42±1.60 ^{②③}	24.20±1.78 ^{②③}
P2X3 受体激动剂组	13	33.06±2.15	21.22±1.79 ^{①②③}	10.85±0.78 ^{②③}	6.77±0.62 ^{①②③}	5.81±0.54 ^{②③}	6.20±0.50 ^{②③}
F		1.354	114.452	447.320	586.959	623.791	490.050
P		0.112	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与假手术组比较,①P<0.05;与模型组比较,②P<0.05;与 P2X3 受体拮抗剂组比较,③P<0.05

2.4 术后 7、14 d 4 组 DRG 中 P2X3 受体、p-p38MAPK 蛋白表达比较 术后 14 d 4 组 DRG 中 P2X3 受体、p-p38MAPK 蛋白相对表达量与术后 7 d 比较差异无统计学意义(P>0.05);与假手术组比较,模型组、P2X3 受体拮抗剂组、P2X3 受体激动剂组术后 7、14 d DRG

中 P2X3 受体、p-p38MAPK 蛋白相对表达量均升高(P<0.05);与模型组比较,P2X3 受体拮抗剂组术后 7、14 d DRG 中 P2X3 受体、p-p38MAPK 蛋白相对表达量均降低,P2X3 受体激动剂组均升高(P<0.05),见表 3。

表 3 术后 7、14 d 各组 DRG 中 P2X3 受体、p-p38MAPK 蛋白表达比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of P2X3 receptor and p-p38MAPK protein expressions in DRG of each group at 7 and 14 days after operation

组别	n	P2X3 受体		p-p38MAPK	
		术后 7 d	术后 14 d	术后 7 d	术后 14 d
假手术组	6	0.15±0.03	0.14±0.03	0.22±0.04	0.23±0.04
模型组	6	0.81±0.06 ^①	0.75±0.07 ^①	0.96±0.08 ^①	0.93±0.08 ^①
P2X3 受体拮抗剂组	6	0.45±0.05 ^{①②}	0.42±0.06 ^{①②}	0.42±0.05 ^{②③}	0.40±0.05 ^{②③}
P2X3 受体激动剂组	6	1.02±0.08 ^{①②③}	0.94±0.08 ^{①②③}	1.28±0.10 ^{②③}	1.30±0.11 ^{②③}
F		265.836	190.620	277.541	255.894
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与假手术组比较,①P<0.05;与模型组比较,②P<0.05;与 P2X3 受体拮抗剂组比较,③P<0.05

2.5 DRG 中 P2X3 受体、p-p38MAPK 蛋白表达关系分析 经 Pearson 相关性分析,术后 7、14 d 分别处死的 6 只大鼠 DRG 中 P2X3 受体相对表达量与 p-p38MAPK 蛋白相对表达量呈正相关(r=0.810、0.792,均 P<0.001)。

3 讨论

NP 属于临床常见慢性痛,病因较多,如神经外伤、多种疾病引起的神经压迫等,诱发痛觉传导通路敏化,致使轻微触摸即可产生严重疼痛^[8-10]。当机体受痛觉刺激时,外周初级神经元接受信号兴奋,而外周神经元由于受到伤害而使感受器激活阈值降低,痛觉持续兴奋而传至中枢神经系统,引发持续疼痛^[11-12]。目前,临床尚缺乏有效治疗 NP 的方法,因此探究 NP 机制对寻找新的治疗方案具有重要临床意义。

研究表明,P2X3 受体在初级传入神经元、伤害性感受器中均高度表达,病理性疼痛产生的信号使感觉神经元、应激细胞释放大量的三磷酸腺苷(ATP),其迅速降解为腺苷,通过自分泌或旁分泌途径逆向转作用于伤害性感受器中的 P2X3 受体,进而将痛觉伤害信息传入中枢神经系统,引起痛觉感受^[13-15]。既往研

究证实,局部神经损伤可导致 DRG 中 P2X3 阳性神经元数量增加,P2X3 受体水平升高^[16]。本研究采用坐骨神经缩窄性损伤法建立 NP 模型结果显示,与假手术组比较,模型组术后 1~14 d PWTL 均缩短、MWT 降低、P2X3 受体蛋白相对表达量升高,提示 DRG 神经元 P2X3 受体激活参与 NP 发生,与既往研究^[17]结果相符。A-317491 是特异性 P2X3 受体拮抗剂,鞘内注射效果强于外周注射,且安全性较好^[18]。本研究鞘内注射 A-317491 干预后,与模型组比较术后 1~14 d PWTL 延长、MWT 升高、P2X3 受体蛋白相对表达量降低,而采用 P2X3 激动剂 ATP 干预后结果与上述相反,提示 DRG 神经元 P2X3 受体激活促进 NP 进展,而 P2X3 受体抑制可有效阻断痛觉敏化。

p38 MAPK 广泛存在于哺乳动物细胞内,脊髓及 DRG 中表达丰富,通过转导细胞内外信号参与多种细胞生物学过程。近年来研究表明,白细胞介素-1 β 、脂多糖、高渗、紫外线等细胞应激反应均可使 p38 MAPK 激活,可通过介导多种信号转导通路参与痛觉过敏反应的形成^[19-20]。李紫薇等^[21]报道,炎性痛大鼠鞘内注射 A-317491 可抑制 P2X3 受体表达,且 p38 MAPK 激活与 P2X3 受体表达上调关系密切,与本研

究结果相似。p38 MAPK 是多种信号转导通路中枢因子,可被蛋白激酶 C(PKC)磷酸化激活,而 PKC 是突触前膜 P2X3 受体活化引起的 Ca²⁺ 内流的效应物^[22]。由此提示,在 NP 发生和进展过程中,神经损伤后 P2X3 受体激活,导致 Ca²⁺ 内流而使 PKC 活化,进而促进 p38 MAPK 磷酸化而参与调控 NP 进展, P2X3 受体与 p38 MAPK 磷酸化关系密切。在进一步研究中,应对 p38 MAPK 信号通路上下游多种作用蛋白进行深入研究,探讨其他蛋白与 P2X3 受体的关系,这为明确 NP 的机制提供更多参考。

4 结论

DRG 神经元 P2X3 受体激活参与促进 NP 大鼠疾病发生和进展,且 P2X3 受体激活可促进 p38 MAPK 磷酸化量增多,其与 p-p38 MAPK 呈正相关,这可为临床 NP 机制研究提供参考。

【参考文献】

[1] KIM Y C, CASTANEDA A M, LEE C S, *et al.* Efficacy and Safety of Lidocaine Infusion Treatment for Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2018, 43(4):415-424.

[2] NAKAHARA M, OKUMURA N, NAKANO S, *et al.* Effect of a p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor on Corneal Endothelial Cell Proliferation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(10):4218-4227.

[3] WEI X, GU N, FENG N, *et al.* Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase exerts a hypoglycemic effect by improving β cell function via inhibition of β cell apoptosis in db/db mice [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2018, 33(1):1494-1500.

[4] ZHENG X, CHEN L, DU X, *et al.* Effects of hyperbaric factors on lidocaine-induced apoptosis in spinal neurons and the role of p38 mitogen-activated protein kinase in rats with diabetic neuropathic pain [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6):2855-2861.

[5] 肖婷, 杜俊英, 乐小琴, 等. 外周 P2X3 受体在不同炎性痛模型中的作用比较[J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(7):74-78.

[6] NORTH R Y, LI Y, RAY P, *et al.* Electrophysiological and transcriptomic correlates of neuropathic pain in human dorsal root ganglion neurons [J]. *Brain*, 2019, 142(5):1215-1226.

[7] 陈晔凌, 李世勇, 金小高, 等. 大鼠分级坐骨神经缩窄致神经病理性疼痛模型的行为学及病理学评估[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2013, 19(2):98-101.

[8] HEINSKOU TB, MAARBJERG S, WOLFRAM F, *et al.* Favourable prognosis of trigeminal neuralgia when enrolled in a multidisciplinary management program-a two-year prospective real-life study [J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1):23.

[9] 周文娟, 许继田, 张卫. 神经病理性疼痛的表现遗传学发展方向[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2017, 38(6):568-572.

[10] ST JOHN SMITH E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain [J]. *J Neurol*, 2018, 265(2):231-238.

[11] RICHARDSON E J, MCKINLEY E C, RAHMAN AKMF, *et al.* Effects of virtual walking on spinal cord injury-related neuropathic pain: A randomized, controlled trial [J]. *Rehabil Psychol*, 2019, 64(1):13-24.

[12] MEACHAM K, SHEPHERD A, MOHAPATRA D P, *et al.* Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2017, 21(6):28.

[13] FABBRETTI E. ATP-Gated P2X3 Receptors Are Specialised Sensors of the Extracellular Environment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1051:7-16.

[14] LI M, WANG Y, BANERJEE R, *et al.* Molecular mechanisms of human P2X3 receptor channel activation and modulation by divalent cation bound ATP [J]. *Elife*, 2019, 8:e47060.

[15] TONKIN R S, BOWLES C, PERERA C J, *et al.* Attenuation of mechanical pain hypersensitivity by treatment with Peptide5, a connexin-43 mimetic peptide, involves inhibition of NLRP3 inflammasome in nerve-injured mice [J]. *Exp Neurol*, 2018, 300: 1-12.

[16] 杜俊英, 房军帆, 项璇儿, 等. 基于 TRPV1 和 P2X3 交互作用的大鼠外周痛感觉调控机制[J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(4):485-492.

[17] RAO S, LIU S, ZOU L, *et al.* Erratum to: The effect of sinomenine in diabetic neuropathic pain mediated by the P2X3 receptor in dorsal root ganglia [J]. *Purinergic Signal*, 2017, 13(2):237.

[18] YUAN M, DING S, MENG T, *et al.* Effect of A-317491 delivered by glycolipid-like polymer micelles on endometriosis pain [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12:8171-8183.

[19] LI Z, LIU P, ZHANG H, *et al.* Role of GABABreceptors and p38MAPK/NF- κ B pathway in paclitaxel-induced apoptosis of hippocampal neurons [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1):2188-2195.

[20] 朱春燕, 何超杰, 姚明, 等. 骨癌痛大鼠脊髓趋化因子受体 2 与 P38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路的关系[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(4):289-293.

[21] 李紫薇, 刘功俭. 炎性痛大鼠背根神经节中 p38 丝裂原活化蛋白激酶激活调节嘌呤 2X3 受体对痛觉过敏的影响[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2015, 36(2):102-105,121.

[22] KULAWIK A, ENGESSER R, EHLTING C, *et al.* IL-1 β -induced and p38MAPK-dependent activation of the mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MK2) in hepatocytes: Signal transduction with robust and concentration-independent signal amplification [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(15): 6291-6302.

(收稿日期:2020-04-02;修回日期:2020-04-24;编辑:黎仕娟)