[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.04.011

·综述·

P2X受体在口腔颌面部疼痛中的作用研究进展

何柃锟[1]　综述；　熊伟[2]　审校

1.南昌大学医学院口腔医学系，南昌 江西（330006）；　2.南昌大学附属口腔医院预防科，江西省口腔生物医学重点实验室，南昌 江西（330019）

【摘要】 口腔颌面部疼痛是常见的病症之一，极大地影响了患者的生活质量。口腔颌面部的感染、神经损伤、肿瘤等都可引起口腔颌面部疼痛。在中枢神经系统和外周神经系统中有P2X受体的表达。P2X受体为胞外ATP激活的非选择性阳离子通道，对伤害性感受传递起着重要作用。近年来，研究P2X受体与疼痛发生的关系已成为热点。研究表明在头面部初级感觉传入神经节三叉神经节有P2X受体的表达，其在颌面部疼痛中的作用以及具体机制值得深入研究。本文对P2X受体在口腔颌面部的炎症性疼痛、神经病理疼痛和癌症疼痛等的作用研究进展做一综述，为口腔颌面部疼痛的预防和治疗提供新的思路。

【关键词】 口腔颌面部疼痛；　炎症性疼痛；　神经病理疼痛；　癌症疼痛；　P2X受体

【中图分类号】 R780.1　【文献标识码】 A　【文章编号】 2096-1456（2018）04-0254-04

【引用著录格式】 何柃锟，熊伟. P2X受体在口腔颌面部疼痛中的作用研究进展[J]. 口腔疾病防治，2018，26(4)：254-257.

Research progress in the role of P2X receptors in oral maxillofacial pain

HE Lingkun[1], XIONG Wei[2]. 1. Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 2. Department of Preventive Dentistry, Affiliated Stomatology Hospital, Nanchang University, The Key Laboratory of Oral Biomedicine, Jiangxi Province, Nanchang 330019, China

Corresponding author: XIONG Wei, Email: xiongwei96@163.com, Tel: 0086-791-86360615

【Abstract】 Oral maxillofacial pain is one of the most common symptoms that greatly influences patients′ quality of life. Infectious diseases, nerve injuries and tumors in the oromaxillofacial region can cause facial pain. P2X receptors are located in the central and peripheral nervous system. P2X receptors are non-selective cation channels that are activated by extracellular ATP and play an important role in nociceptive processing. In recent years, research into the relationship between P2X receptors and pain has become popular. Research shows that P2X receptors are expressed in the trigeminal ganglia (TG) of the primary sensory ganglion, and the effects of P2X receptors on facial pain and their related conduction mechanisms are worthy of additional research. To provide new ideas for orofacial pain prevention and treatment, this article reviews the latest progress in research regarding the role of P2X receptors in inflammatory pain, neuropathic pain, and cancer pain, among others, of the oromaxillofacial region.

【Key words】 Oral and maxillofacial pain;　Inflammatory pain;　Neuropathic pain;　Cancer pain;　P2X receptor

疼痛分为两大类，即急性疼痛和慢性疼痛。慢性疼痛包括炎症性疼痛，神经病理性疼痛和癌症疼痛[1]。慢性疼痛由于机理的复杂性，其治疗成为临床上的难题[2]。在临床上，口腔颌面部的感染、神经损伤、肿瘤等都可引起口腔颌面部疼痛。常见的诱发口腔颌面部疼痛相关疾病有：牙髓炎、三叉神经痛、带状疱疹感染、偏头痛、头颈部肿瘤、颞下颌关节紊乱综合征。P2X受体（有7个亚型，P2X1-7）为非选择性阳离子（Ca^{2+}，K^+和Na^+）通道，含对胞外ATP开放，并能与之结合的内孔隙，在疼痛的发生机制中发挥着重要的作用。所有的P2X

【收稿日期】2017-06-29；　【修回日期】2017-12-22

【基金项目】国家自然科学基金项目（81460106）；江西省科技支撑计划项目（20142BBG70051）

【作者简介】何柃锟，医师，硕士研究生在读，Email：helingkun@163.com

【通信作者】熊伟，主任医师，硕士，Email：xiongwei96@163.com

受体亚型都在感觉神经元中有表达，其中P2X3受体的表达水平比较高[3]。到目前为止，参与痛觉传导研究较多的P2X受体亚型包括：①表达于外周感觉神经节感觉神经元的P2X3、P2X2/3受体；②表达于中枢神经系统小胶质细胞、星形胶质细胞和外周感觉神经节卫星胶质细胞的P2X4受体；③表达于中枢神经系统小胶质细胞、星形胶质细胞和外周感觉神经节卫星胶质细胞的P2X7受体[4]。本文就P2X受体在口腔颌面部疼痛的研究进展作一综述，为口腔颌面部疼痛的研究方向和治疗提供思路。

1　P2X受体与口腔颌面部炎症性疼痛

伤害性炎症性疼痛是由组织损伤和炎症介质的释放引起的，口腔颌面部的外周炎症引起初级传入神经元兴奋，同时促进一些神经递质和神经调质的释放，包括ATP、P物质、降钙素基因相关肽和脑源性神经营养因子，从而引起突触后伤害性神经兴奋性的改变[5]。ATP门控P2X3受体及异聚体P2X2/3受体在伤害性感觉神经元中表达，参与慢性炎症疼痛[3]。而在胶质细胞中主要可以表达P2X4和P2X7这两种P2X受体亚型[6]。感觉神经元的P2X3受体和胶质细胞的P2X7受体之间存在相互协同作用，比如ATP通过激活小胶质细胞上P2X7受体，使得小胶质细胞内的Ca^{2+}浓度提升，引起胞内广泛的P38磷酸化，调控神经元P2X3受体的表达从而共同影响痛觉传递[7]。

牙髓炎是口腔科最常见的疾病之一，是口腔颌面部疼痛程度较重的急性炎症疼痛，患者常常以感觉牙痛或者是面部牵涉性疼痛为主述前来就诊[8]。Adachi等[9]研究表明P2X3和P2X2/3受体可能参与了牙体牙髓损伤后牙髓神经的激活，通过激活细胞内MAPK通路导致三叉神经脊束核尾侧亚核（Vc）、三叉神经脊束核极间亚核（Vi）、上颈部脊髓（CD1/CD2）、旁核（Pa5）神经元的中枢致敏，从而导致了疼痛的产生。而在牙髓中运用P2X3、P2X2/3受体拮抗剂TNP-ATP能够阻断这一过程。大量研究都证实了P2X受体的激活在牙髓伤害性病理过程中的重要性[10]。以上研究提示，P2X3受体可以成为治疗口腔炎症疼痛的治疗靶点。

2　P2X受体与口腔颌面部神经病理性疼痛

神经病理性疼痛是由躯体感觉系统的损伤或者疾病引起的慢性疼痛，全球患病率约为7%～10%[11]。患者的主要症状有自发痛，痛觉过敏和触觉异常[12]。口腔颌面部神经损伤可引起神经病理性疼痛，其发病机制复杂，目前仍缺乏有效治疗措施。

2.1　P2X受体与三叉神经痛

三叉神经痛（Trigeminal Neuralgia，TN）是指涉及三叉神经受损的面部疼痛综合征[13]。之前大量的研究都证实了ATP门控P2X3受体参与神经病理性疼痛的发生机制[3,6]。通过口内途径结扎眶下神经（chronic constriction injury of the infraorbital nerve，ION-CCI）建立大鼠的TN模型，熊伟等[13]观察到的结果是P2X3受体在三叉神经节的小型神经元中表达增加，而连续给予P2X3受体拮抗剂A-317491处理后能够缓解TN大鼠颜面部的机械痛敏。也有报道称，在下牙槽神经损伤模型中，三叉神经节中P2X3受体免疫阳性神经元的数量增加[14]。但Lynds等[15]通过口内途径损伤眶下神经建立TN模型，P2X3受体的表达与正常神经节相比，并没有明显的差异。还有在舌神经切断模型中，P2X3受体的表达也没有改变[16]。造成结果不同的原因可能是损伤类型的差异，结扎神经后P2X3受体的表达明显上调，而神经损伤或者是全切断后，P2X3受体的表达并没有明显的变化。

Kuroda等[17]培养原代大鼠三叉神经节神经元，通过fura-2荧光激活发现P2X3和P2X4受体的mRNA表达增加，在胞外Ca^{2+}存在的情况下，加入P2X受体激动剂（比如ATP、α，β-亚甲基ATP或者β，γ-亚甲基ATP）能够诱发显著的Ca^{2+}内流，而P2X3、P2X4受体的选择性拮抗剂能够抑制这一过程。这些结果表明，三叉神经节神经元功能性表达P2X3和P2X4受体，而这些受体参与介导口腔颌面部的痛觉和神经病理性疼痛。Nakai等[18]建立ION-CCI模型，发现大鼠的颈部脊髓、三叉神经节以及眶下神经中的P2X4受体表达都明显增加，且使用P2X4受体表达抑制剂SSRI（选择性血清素再吸收抑制剂）能够提高大鼠的疼痛阈值，缓解三叉神经痛大鼠痛行为。Ma等[19]通过结扎眶下神经来尝试建立小鼠的三叉神经炎性压迫模型，成功引起小鼠的触须及触须垫机械性痛觉过敏，并且注射P2X7受体拮抗剂A438079能够缓解机械痛敏，提高痛觉阈值。

2.2　P2X受体与偏头痛

偏头痛是一种原发性头痛，患者在发作时，除

了中重度搏动性头痛外，常常还伴有恶心、呕吐以及畏光畏声等症状，在头痛发作之前或者之后，可有神经功能紊乱和情绪改变，而间歇期完全正常[20]。目前，有大量的研究证实了降钙素基因相关肽（calcitonin generelated peptide，CGRP）对偏头疼的触发起关键作用，运用CGRP拮抗剂能够有效的缓解偏头疼[21]。而有学者发现，培养的三叉神经元不仅释放CGRP，同时P2X3受体的表达也增加，而运用CGRP拮抗剂，能够下调P2X3受体的表达[22]。

还有研究证明P2X3受体可能参与P/Q型Ca^{2+}通道（CaV2.1）α1A亚基CACNA1A基因突变导致的家族性偏瘫型偏头疼[23-25]。Nair等[23]的研究发现敲入R192Q型CACNA1A基因小鼠的三叉神经元P2X3受体介导的应答要明显强于野生型基因小鼠，而CaV2.1阻断剂ω-agatoxin能够逆转这一增强。该研究认为CACNA1A基因突变赋予三叉神经节神经元P2X3受体新的分子表型，其通过CaMKII依赖型钙调神经磷酸酶的激活来选择性抑制该受体的丝氨酸磷酸化状态，从而增强P2X3受体对三叉神经痛觉传导的作用。Gnanasekaran等[24]发现敲入神经元在膜水平富含脂筏，脂筏中又包含了大量的功能性P2X3受体，在药物破坏脂筏的胆固醇成分后，P2X3受体也就丧失了其功能性，待胆固醇完全去除后，所有P2X3受体电流衰减更迅速，并显示延迟恢复，这表明，脂筏环境的改变能够降低P2X3受体信号转导的有效性并改变其脱敏过程。之前的研究表明脑钠素通过其利钠肽受体A能够持续性抑制P2X3受体介导的痛觉过敏。这种抑制作用与增强P2X3受体丝氨酸磷酸化和受体再分布到非脂筏膜室有关[25]。但是在敲入R192Q型CACNA1A基因模型中，利钠肽受体A对P2X3受体的这种作用却失效了，其拮抗剂安南汀也不能增强P2X3受体的功能，而在阻断CGRP受体后，P2X3受体表现出了野生型的特质，并且安南汀能够再次增强其功能了。以上结果表明，CGRP上调P2X3受体表达的作用在偏头痛中具有关键性作用[25]。

3　P2X受体与口腔颌面部癌症疼痛

肿瘤引起的疼痛是非常普遍的，患者的身心都承受着巨大的痛苦。与其他类型的肿瘤相比，头颈部肿瘤引起的疼痛是程度比较高的[26]，并且在原发部位损害发音、吞咽和咀嚼功能[27]。目前，头颈部肿瘤疼痛的发生机制尚不清楚。Ye等[28]在舌鳞癌大鼠模型中发现P2X2、P2X3以及P2X2/3受体在背根神经节和三叉神经节中表达均增加，且使用选择性P2X3受体拮抗剂A-317491，P2X2/3受体拮抗剂AF-353均能明显缓解疼痛。

4　P2X受体与颞下颌关节紊乱诱发疼痛

颞下颌关节紊乱病（Temporomandibular disorders，TMD）是一组影响咀嚼系统的肌肉骨骼疾病，导致功能障碍和疼痛。常见的症状包括面部和颞下颌关节区的疼痛、头痛、耳痛、眩晕、咀嚼肌肥大、张口受限、关节锁结及异常关节音等多种形式[29]，而其中比较突出的症状是咬肌区的疼痛[30]。TMD的病因并未明确，目前在TMD疼痛机制方面开展了大量研究工作。Knezevic等[31]的研究表明给大鼠的单侧咬肌注射CFA，造成的单侧咬肌炎症能够引起双侧咬肌的疼痛，同时还检测到同侧三叉神经节中P2X3受体表达增加，而注射选择性P2X3受体拮抗剂A-317491能够有效缓解疼痛，提高大鼠的机械痛敏阈值。

5　P2X受体与带状疱疹感染后引发疼痛

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒再激活而引起的局限性疼痛型疾病[32]。好发部位依次为肋间神经、颈神经、三叉神经和腰骶神经支配区域[32-33]。而病毒侵入三叉神经下颌支和（或）上颌支分支时，除了皮肤黏膜的溃疡水疱外，可能会引起牙区域的疼痛、张口受限等症状而容易导致误诊[34]。早期使用抗病毒药物治疗来缩短带状疱疹的皮损和病程，但并不能减轻其疼痛[35]。有效的治疗带状疱疹痛，也许不仅仅能够减轻患者在病程中的痛苦，同时也能降低并发带状疱疹后神经痛的风险。Yuta等[36]发现一种新型的特异性P2X4受体拮抗剂（NP-1815-PX）能够在疱疹疼痛模型小鼠上产生抗痛觉过敏的作用。也许小胶质细胞P2X4受体能够成为治疗疱疹慢性疼痛的一个靶点，用于临床上顽固性的口腔颌面部带状疱疹痛的治疗。

6　小　结

口腔颌面部疼痛的机制复杂且多样，虽然P2X受体参与口腔颌面部疼痛已经得到了证实，但是还有很多未能解决和尚有争议的问题有待进一步的研究和探讨。希望今后有更多的口腔颌面部疼

痛模型来研究P2X受体的作用机制。

参考文献

[1] Schmidt, Brian L. The neurobiology of cancer pain[J]. Neuroscientist, 2014, 20(5): 546-562.

[2] Backonja MM. Defining neuropathic pain[J]. Anesth Analg, 2003, 97(3): 785-790.

[3] Kim YS, Paik SK, Cho YS, et al. Expression of P2X3 receptor in the trigeminal sensory nuclei of the rat[J]. J Comp Neurol, 2008, 506(4): 627-639.

[4] Burnstock G. Purines and sensory nerves[J]. Handb Exp Pharmacol, 2009 (194): 333-392.

[5] Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain[J]. Science, 2000, 288(5472): 1765-1769.

[6] Inoue K, Tsuda M. The role of microglia and ATP receptors in a mechanism of neuropathic pain[J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 2006, 127(1): 14-17.

[7] Chen Y, Li GW, Huang L. p38 MAPK mediates glial P2X7r-neuronal P2Y1R inhibitory control of P2X3R expression in dorsal root ganglion neurons[J]. Mol Pain, 2015, 11(1): 68

[8] Bender IB. Pulpal pain diagnosis - a review[J]. J Endod, 2000, 26 (3): 175-179.

[9] Adachi K, Shimizu K, Hu JW, et al. Purinergic receptors are involved in tooth-pulp evoked nocifensive behavior and brainstem neuronal activity[J]. Mol Pain, 2010, 6(1): 59.

[10] Lim JC, Mitchell CH. Inflammation, Pain, and Pressure-Purinergic signaling in oral tissues[J]. J Dent Res, 2012, 91(12): 1103-1109.

[11] Luana C, Taylor L, Didier B, et al. Neuropathic pain[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17002.

[12] Trang T, Beggs S, Salter MW. ATP receptors gate microglia signaling in neuropathic pain[J]. Exp Neurol, 2012, 234(2): 354-361.

[13] 熊伟, 吴饶平, 欧晓艳, 等. A-317491对P2X3受体介导的三叉神经痛的作用研究[J]. 口腔医学研究, 2012 (10): 975-979.

[14] Eriksson J, Bongenhielm U, Kidd, et al. Distribution of P2X3 receptors in the rat trigeminal ganglion after inferior alveolar nerve injury[J]. Neurosci Lett, 1998, 254(1): 37-40.

[15] Lynds R, Lyu C, Lyu GW, et al. Neuronal plasticity of trigeminal ganglia in mice following nerve injury[J]. J Pain Res, 2017, 10: 349-357.

[16] Biggs JE, Yates JM, Loescher AR, et al. P2X(3)expression is not altered by lingual nerve injury[J]. Neurosci Lett, 2008, 441(1): 110-114.

[17] Kuroda H, Shibukawa Y, Soya M, et al. Expression of P2X1 and P2X4 receptors in rat trigeminal ganglion neurons[J]. Neuroreport, 2012, 23(13): 752-756.

[18] Nakai K, Nakae A, Oba S, et al. P2X(4) receptor expression in a rat model of trigeminal neuropathic pain[J]. Neuroreport, 2010, 21 (8): 559-563.

[19] Ma F, Zhang LP, Lyons D, et al. Orofacial neuropathic pain mouse model induced by trigeminal inflammatory compression (TIC) of the infraorbital nerve[J]. Mol Brain, 2012, 5(1): 1-11.

[20] Olesen J, Goadsby P, Steiner T. The international classification of headache disorders:2nd edition[J]. Cephalalgia, 2004 (12): 9-160.

[21] Giamberardino MA, Costantini R. Challenging chronic migraine: targeting the CGRP receptor[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(6): 410-411.

[22] Simonetti M, Giniatullin R, Fabbretti E. Mechanisms mediating the enhanced gene transcription of P2X(3) receptor by calcitonin gene-related peptide in trigeminal sensory neurons[J]. J Biol Chem, 2008, 283(27): 18743-18752.

[23] Nair A, Simonetti M, Birsa N, et al. Familial hemiplegic migraine Ca(v)2.1 channel mutation R192Q enhances ATP-gated P2X3 receptor activity of mouse sensory ganglion neurons mediating trigeminal pain[J]. Mol Pain, 2010, 6(1): 48.

[24] Gnanasekaran A, Sundukova M, Maagdenberg A MVD, et al. Lipid rafts control P2X3 receptor distribution and function in trigeminal sensory neurons of a transgenic migraine mouse model[J]. Mol Pain, 2011, 7(1): 77.

[25] Marchenkova A, Vilotti S, Ntamati N, et al. Inefficient constitutive inhibition of P2X3 receptors by brain natriuretic peptide system contributes to sensitization of trigeminal sensory neurons in a genetic mouse model of familial hemiplegic migraine[J]. Mol Pain, 2016, 12(47):14877-14877.

[26] Epstein JB, Elad S, Eliav E, et al. Orofacial pain in cancer: part II - clinical perspectives and management[J]. J Dent Res, 2007, 86 (6): 506-518.

[27] Viet CT, Schmidt BL. Biologic mechanisms of oral cancer pain and implications for clinical therapy[J]. J Dent Res, 2012, 91(5): 447-453.

[28] Ye Y, Ono K, Bernabe DG, et al. Adenosine triphosphate drives head and neck cancer pain through P2X2/3 heterotrimers[J]. Acta Neuropathol Commun, 2014, 2(1): 62.

[29] 李雪雪. 前伸头位和颞下颌关节紊乱病的关系[J]. 口腔疾病防治, 2016, 24(2): 118-121.

[30] McNeill C, Mohl ND, Rugh JD, et al. Temporomandibular disorders: diagnosis, management, education, and research[J]J Am Dent Assoc, 1990, 120(3): 253-263.

[31] Knezevic PT, Vukman R, Antonic R, et al. The role of P2X(3) receptors in bilateral masseter muscle allodynia in rats[J]. Croat Med J, 2016, 57(6): 530-539.

[32] Nair P, Gharote H, Singh P, et al. Herpes zoster on the face in the elderly[J]. Bmj Case Rep, 2014, 2014(19).

[33] Cohen, Jeffrey I. Herpes zoster[J]. N Engl J Med, 2013, 369(3): 255-263.

[34] Kapoor U, Juneja M. Case reports:misdiagnosed herpes zoster[J]. Br Dent J, 2015, 218(9): 507.

[35] Lancaster T, Silagy C, Gray S. Primary care management of acute herpes zoster:systematic review of evidence from randomized controlled trials[J]. Br J Gen Pract, 1995, 45(390): 39-45.

[36] Yuta M, Tomohiro Y, Atsushi S, et al. A novel P2X4 receptor-selective antagonist produces anti-allodynic effect in a mouse model of herpetic pain[J]. Scientific Reports, 2016, 6:32461.

（编辑　罗燕鸿，徐平平）