

• 特约综述 •

电压门控钾通道作为疼痛治疗的新靶点 在慢性疼痛模型中的变化特征 *

张诗嘉¹ 刘文涛² 张广钦^{3△}

(¹ 徐州医科大学药学院, 徐州 221004; ² 南京医科大学江苏省神经退行性疾病重点实验室, 南京 211166;

³ 中国药科大学临床药学教研室, 南京 210009)

摘 要 慢性疼痛与神经元功能的可塑性改变密切相关, 在慢性疼痛病理过程中, 痛觉相关神经元兴奋性显著增加, 电压门控钾通道 (K_v) 在其中发挥着重要的作用。 K^+ 通道开放可使细胞膜超极化导致细胞兴奋性降低, 因此 K^+ 通道被认为是治疗疼痛的重要靶点。本文主要基于神经病理性疼痛和炎症性疼痛两个重要的疼痛模型总结背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 细胞 K_v 电流和神经元兴奋性变化的特征, 探讨 K_v 通道作为镇痛药物潜在靶点的可能性。

关键词 电压门控钾通道; 背根神经节; 兴奋性; 神经病理性疼痛; 炎症性疼痛

疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历^[1]。疼痛信号传递依赖于伤害性神经元的活动, 这些神经元将伤害性刺激从外周通过动作电位传导到中枢神经系统。神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是由躯体感觉神经系统的损伤或疾病而造成的慢性疼痛。炎症性疼痛是由炎症介质作用于外周伤害性感受器, 诱发疼痛神经兴奋性增强所致。由此可见, 两种疼痛均伴随有痛觉神经元兴奋性增加。

慢性疼痛治疗的目标是缓解疼痛和改善临床症状, 全面提高生活质量。令人遗憾的是, 现有的镇痛药物对于慢性疼痛的治疗效果差强人意, 迫切需要开发更安全有效的新药。目前选择性靶向离子通道新型化合物成为新型镇痛药物研发热点^[2], 而开放钾通道可以使细胞超极化并降低兴奋性, 在疼痛领域受到了很多关注。

钾通道根据结构和生理特性分为电压门控钾通道 (K_v)、钙激活的钾通道 (K_{Ca})、双孔钾通道 ($K2P$) 和内向整流钾通道 (K_{ir}), 其中 K_v 通道在疼痛进程中尤为重要^[3]。

本文聚焦 K_v 通道在神经病理性疼痛和炎症性疼痛模型上的变化特征, 尤其是 K_v 通道与背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 神经元兴奋性之间的关系, 并探讨药物作用的潜在靶点, 为临床应用

钾通道调节剂治疗疼痛提供理论依据, 也为新型镇痛药物开发提供新思路。

一、电压门控钾通道亚型及 DRG 功能调控

1. 电压门控钾通道亚型及在 DRG 神经元上的分布^[4]

K_v 通道是由 4 个功能性 α 亚基构成的同型四聚体, 每个 α 亚基含 6 个跨膜结构域 S1-S6, 分别为电压感受器区域 (S1-S4) 和由 S5 和 S6 区域构成的围孔区域。根据蛋白质整个疏水核心的氨基酸序列, K_v 通道可分为 12 个 K_v 通道亚家族, 根据离子渗透性分为 8 个通透型, 4 个沉默型。目前已知与疾病发生相关的主要是通透型, 沉默型与疾病的关系并不十分清楚。通透型 K_v 通道亚家族各亚型及在 DRG 神经元上的分布见图 1。

2. DRG 神经元与电压门控钾电流

DRG 神经元是初级感觉神经元 (primary sensory neurons, PSNs), 能够将外周初级感觉信号传递给脊髓。DRG 是 PSNs 的胞体所在位置, 因此, DRG 成为临床上治疗疼痛的重要位点。从形态学上可将 DRG 分为大、中、小三类神经元。DRG 中、小神经元主要发出细的有髓鞘的 A δ 纤维和无髓鞘的 C 纤维, 传递伤害性感觉; 而有髓鞘的 A β 粗纤维则起源于大的 DRG 神经元, 主要传递非伤害性感觉。在此过程中, DRG 上多种电压门控离子通道

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81971047)

[△] 通信作者 张广钦 njzhangq@163.com

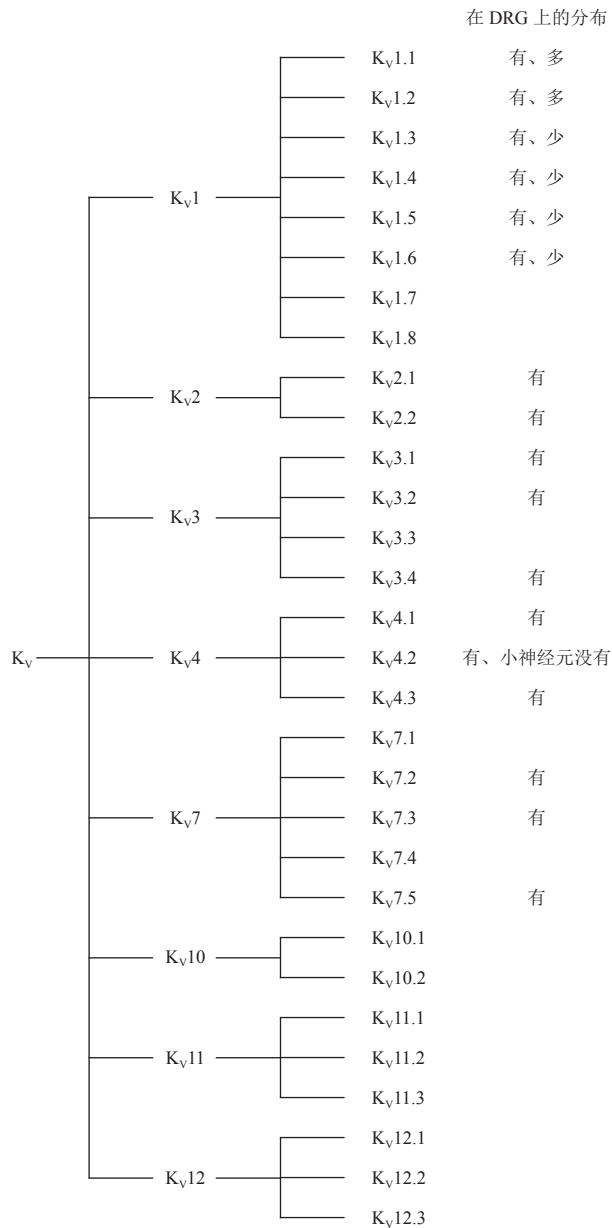


图 1 电压门控钾通道亚型及在 DRG 神经元上的分布

参与兴奋性的传导，其中电压门控钾通道 (K_v) 在静息膜电位、动作电位 (action potential, AP) 的产生和神经兴奋性中发挥着重要调节作用。在 DRG 神经元上天然 K_v 电流分为两大类：A 型电流 (I_A) 和延迟整流电流 (I_K)，分别对 4-氨基吡啶 (4-AP) 和四乙基铵 (TEA) 敏感。 I_A 主要由 $K_v1.4$ 、 $K_v3.4$ 、 $K_v4.2$ 和 $K_v4.3$ 组成， I_K 主要由 $K_v1.1$ 、 $K_v1.2$ 、 $K_v2.1$ 和 $K_v2.2$ 组成。A 型 K^+ 电流参与神经冲动发放间隔时间的延迟和动作电位发放频率的降低，而持续延迟整流型 K^+ 通道则参与动作电位阈值，AP 复极化和神经元 AP 数目的变化，提示 K^+ 通道在 DRG 神经

元兴奋性中发挥不同的作用^[5]。

二、神经病理性疼痛与电压门控钾通道

1. 慢性压迫性神经损伤模型 (chronic constriction injury, CCI)

大鼠 CCI 7 天后，引起同侧足部退缩所需的机械力和温度显著降低，提示触觉超敏和热痛觉过敏。在 DRG 小神经元上，全细胞膜片钳记录显示 I_A 和 I_K 电流在 CCI 模型大鼠上均明显小于正常大鼠，CCI 使 DRG 神经元激发动作电位的电流阈值（基强度）和去极化静息膜电位明显低于对照组，提示 K_v 电流下调。部分同侧 DRG 神经元自发动作电位和重复放电增加，这些结果表明，DRG 神经元 I_K 和 I_A 电流密度的改变以及伴随的传入性兴奋性增高可能与损伤后的神经病理性疼痛有关^[5]。

2. 慢性背根神经节压迫模型 (chronic compression of the dorsal root ganglion, CCD)

CCD 是由椎间孔内狭窄或其他影响 DRG、脊神经或脊神经根的疾病引起的一种神经性疼痛。小鼠 CCD 1~7 天，引起 CCD 同侧足部退缩（触发性痛觉）所需的机械力阈值较术前显著低。CCD 7~10 天，DRG 小神经元表现出 I_K 电流密度增加，而 I_A 不改变。CCD 神经元上动作电位具有较低的电流阈值和较负的阈电位。虽然 I_K 增加的机制尚待阐明，但推测 I_K 增加可能是 CCD 损伤后神经元活动增强的一种代偿机制。这种作用可以抑制 DRG 异常放电^[6]。CCD 5~7 天，在 DRG 中神经元上，CCD 模型的 I_K 电流密度较正常动物明显降低，但 I_A 不变。CCD 导致动作电位产生电流的阈值降低，DRG 神经元兴奋性增加^[7]。

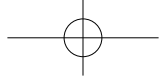
3. 脊髓损伤模型 (spinal cord injury, SCI)

瞬时 I_A 钾电流在 DRG 神经元中可以根据失活动力学进一步分为至少 2 个亚型即快失活和慢失活 I_A 电流^[8]。慢失活的 I_A 电流优先表达于小的、辣椒素敏感的膀胱传入神经元上。

在辣椒素敏感的膀胱传入神经 DRG 神经元上，慢失活的 I_A 峰值电流密度脊髓切断大鼠明显小于脊髓完整大鼠，失活曲线向超极化方向偏移，但 I_K 没有变化。此外，SCI 明显降低激发动作电位的阈值，增加动作电位发生频率，提高神经的兴奋性，因此，辣椒素敏感的 C 纤维膀胱传入神经元的兴奋性增加与瞬时 A 型 K^+ 电流密度的降低有关^[9]。

4. 坐骨神经切断模型 (sciatic nerve axotomy, SNA)

大鼠坐骨神经切断术 2~7 周后，对所有类型的 DRG 神经元的传导都有相同的影响。一般来说，DRG 小神经元变化最明显，DRG 大神经元有变化



但不显著。在 DRG 大、中、小神经元上 I_K 均明显降低, 激发动作电位的阈电流明显减少, 动作电位触发的数量和神经细胞兴奋性显著增加。坐骨神经切断后, 发现稳定的 K^+ 通道电流主要由延迟 K^+ 电流 (I_K) 组成, 其引起的兴奋性增加与 I_K 的降低有关^[10,11]。另据报道, 大鼠坐骨神经切断术 2~3 周后, 总钾电流、快失活瞬时 I_A 和 I_K 在 DRG 中神经元上均明显减少, 而慢失活瞬时 I_D 没有变化^[8]。在大鼠坐骨神经切断术 2 周后, 模型大鼠 DRG 小神经元上的慢失活 I_A 和 I_K 电流明显小于正常大鼠^[12]。

5. 糖尿病神经病理性疼痛模型 (diabetic neuropathic pain, DNP)

大鼠应用链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 3 周诱导糖尿病模型, 糖尿病大鼠在对后爪施加压力刺激后, 其收缩阈值显著降低。糖尿病大鼠的总钾电流、 I_A 和 I_K 的电流密度在 DRG 大、中神经元上比正常大鼠明显减小, 但 DRG 小神经元上的电流密度无明显减少^[13]。与正常组相比, 糖尿病 DRG 神经元重复放电的触发阈值显著降低, 神经兴奋性增强, 使机体直接产生疼痛感觉^[14]。另据报道, 糖尿病大鼠 (3~4 周) 表现出较低的机械阈值和较短的热潜伏期。在 DRG 小神经元上 K_v 电流明显减少, 糖尿病使 DRG 神经元的动作电位波幅增大、半宽变短、斜率增大、触发阈值和基强度降低。这些结果提示 STZ 诱导的糖尿病大鼠小 DRG 神经元兴奋性增强^[15]。

三、炎症性疼痛与电压门控钾通道

1. 膀胱炎模型 (cystitis)

向膀胱内滴注盐酸 (0.4 N), 诱导膀胱炎模型, 结果发现 DRG 体积明显增大, 膀胱炎大鼠 DRG 神经元表现出低动作电位激活阈值和重复性放电模式, 膀胱神经元兴奋性增加。膀胱炎大鼠使辣椒素不敏感的膀胱传入神经上的 DRG 小神经元慢失活瞬时 I_A 电流密度明显小于假手术大鼠, 但 I_K 电流密度不变。这些数据表明膀胱炎症通过降低慢失活瞬时 I_A 电流增加膀胱传入神经元的兴奋性^[16]。环磷酸腺苷诱导慢性膀胱炎 2 周后, 对膀胱传入神经进行研究, 发现慢性膀胱炎大鼠 DRG 小神经元体积比正常大鼠明显增大, 表现出低动作电位激活阈值和重复性放电模式。慢性膀胱炎大鼠神经元 I_A 峰电流密度明显小于对照大鼠, I_A 失活曲线向超极化方向偏移^[17]。

2. 慢性胰腺炎模型 (chronic pancreatitis, CP)

慢性胰腺炎是一种较为常见的疾病, 具有腺体功能不全和慢性疼痛等特点。应用三硝基苯磺酸

(trinitrobenzene sulphonic acid, TNBS) 处置, 胰腺出现明显的慢性炎症, 与人类 CP 的变化非常相似。TNBS 诱导慢性胰腺炎大鼠模型 21~26 天, 慢性胰腺炎使 DRG 神经元的静息电位移向去极化方向, 激发动作电位的电流阈值明显减少, 动作电位的触发频率显著增加。慢性胰腺炎 DRG 神经元 I_A 密度显著降低, 而 I_K 密度无显著变化。 I_A 稳态激活曲线向超极化方向偏移。实验主要在 DRG 中、小神经元上研究^[18]。

3. 抗原性关节炎模型 (antigen-induced arthritis, AIA)

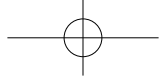
mBSA 抗原诱导关节炎小鼠模型, AIA 小鼠对机械刺激显示较低的爪退缩阈值, 对热刺激具有较短的退避潜伏期。在 DRG 小神经元上, AIA 组小鼠与对照组相比, 静息膜电位向去极化方向偏移, 平均激发动作电位的电流阈值显著降低, 动作电位数量明显增加。提示 AIA 增加关节感觉神经元的兴奋性。AIA 能引起 I_A 电流密度显著降低, 但对 I_K 电流密度无显著影响^[19]。

4. DRG 局部炎症模型 (localized inflammation of the DRG, LID)

通过在 DRG 附近直接注入新鲜制备的免疫激活剂酵母多糖, 直接炎症刺激感觉神经元胞体制备 LID 大鼠模型。LID 3~6 天后分离 DRG 小神经元用于实验研究。结果显示, LID 可降低动作电位阈值并且增加神经兴奋性。LID 由于增加快失活 I_A 和 I_K 电流密度, 也使 K_v 电流幅度明显增加。此外, LID 使河豚毒素敏感型 (TTX-S) 钠电流增加 2~3 倍, 河豚毒素不敏感型 (TTX-R) 钠电流增加超过 2 倍。实验结果发现神经兴奋性的增加和钾电流的增加产生了矛盾性, 导致该模型钾电流特性与其他慢性疼痛模型不同的原因可能是钠电流的幅度发生了变化。虽然实验发现许多与 LID 诱导外周炎症相似的模型, 均能增加 Na^+ 电流密度, 但在 LID 模型中, Na^+ 电流变化的幅度通常要大得多。这可能是神经元整体兴奋性的内在调节机制, 通过增加 K^+ 电流, 以部分补偿 Na^+ 电流的巨大增加^[20]。

5. 前列腺炎模型 (prostatitis)

甲醛诱导大鼠前列腺炎 1 周, 使用 Dil 和 Fast Blue 标记膀胱和前列腺传入神经上的 DRG 神经元, 发现前列腺炎明显降低动作电位的阈值, 增加动作电位的数量。前列腺炎使 DRG 神经元上的 I_A 电流密度显著减少, 但对 I_K 没有影响。此外, 注射甲醛大鼠的 DRG 输入电容明显大于对照大鼠, 表明前列腺炎诱导了这些神经元的肥大^[21]。



6. 胃肠道炎症模型 (gastrointestinal inflammation, GLI)

三硝基苯磺酸 (TNBS) 诱导豚鼠回肠炎 7~10 天, 在 DRG 小神经元上, TNBS 回肠炎明显降低激发动作电位的电流阈值, 增加动作电位触发数量。与对照组相比, 炎症肠 Fast Blue 或 DiI 标记神经元的 I_A 和 I_K 电流密度显著降低, 而非标记神经元的 I_A 和 I_K 电流密度则无显著变化。 I_A 在标记神经元中的失活曲线向较负的电压方向偏移^[22]。在醋酸诱导的胃溃疡大鼠 7 天后也看到类似的结果, 胃炎明显降低 DRG 神经元上 I_A 电流密度, 但不影响 I_K 电流。因此, K^+ 电流的减少在一定程度可使神经元兴奋性增加, 从而导致消化不良^[23]。

7. 痛风性关节炎模型 (gouty arthritis, GA)

应用尿酸钠诱导痛风性关节炎小鼠模型, 观察痛风性关节炎 DRG 小神经元钾电流的变化特征。结果发现, 痛风性关节炎降低小鼠机械刺激的疼痛

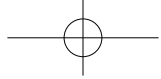
阈值。在造模第 4 天, 痛风性关节炎明显减少 DRG 神经元上的 I_A 和 I_K 电流密度, 降低动作电位阈值, 增加动作电位触发的数量, 提高神经兴奋性^[24]。

四、以钾通道为靶点的药物开发

本文对上述神经病理性疼痛和炎症性疼痛模型 DRG 神经元钾电流变化和兴奋性进行总结(见表 1)。从表 1 中可见, 与正常动物相比, 大多数神经病理性疼痛和炎症性疼痛动物模型在 DRG 神经元上均显示较低的 I_A 和 I_K , 这些共同的变化有助于增加神经元尖峰放电和动作电位延长, 增加神经兴奋性。钾通道开放剂能引起细胞膜的超极化, 降低细胞的兴奋性。因此, 针对治疗神经病理性疼痛和炎症性疼痛, I_A 和/或 I_K 通道开放剂(尤其选择性作用亚型)具有潜在的开发前景。根据 K_V 通道各亚型在 DRG 上的分布, 几个主要亚型 $K_V1.1/K_V1.2$ 和 $K_V7.2/K_V7.3$ 均参与 AP 的产生和传播, $K_V2.1$ 主要参与 AP 的传播。 $K_V3.4$ 能够使 AP 由 DRG 向中枢传递。

表 1 神经病理性疼痛和炎症性疼痛动物模型 DRG 神经元上电压门控钾电流的变化特征

动物模型	动物种类	细胞体积	电流	类型	兴奋性	参考文献
			I _A	I _k		
神经病理性疼痛 Neuropathic pain						
慢性压迫性神经损伤 Chronic constriction injury (CCI)	大鼠	小	减小	减小	增加	[5]
慢性背根神经节压迫	小鼠	小	不变	增加	增加	[6]
Chronic compression of the dorsal root ganglion (CCD)	小鼠	中	不变	减小	增加	[7]
脊髓损伤 Spinal cord injury (SCI)	大鼠	平均直径 32.5 μm	慢失活减小	不变	增加	[9]
	大鼠	大、中、小	快失活减小	减小	增加	[10,11]
坐骨神经切断 Axotomy of sciatic nerve (SNA)	大鼠	中	慢失活不变	减小	-	[8]
	大鼠	小	慢失活减小	减小	-	[12]
	大鼠	大、中	减小	减小	-	[13]
糖尿病神经病理性疼痛模型		小	不变	不变		
Diabetic neuropathic pain (DNP)	大鼠	中	-	-	增加	[14]
	大鼠	小	K _v 减少	-	增加	[15]
炎症性疼痛 Inflammatory pain						
膀胱炎 Cystitis	大鼠	小	慢失活减小	不变	增加	[16]
	大鼠	小	减小	-	增加	[17]
慢性胰腺炎 Chronic pancreatitis (CP)	大鼠	中、小	减小	不变	增加	[18]
抗原性关节炎 Antigenic arthritis (AIA)	小鼠	小	减小	不变	增加	[19]
DRG 局部炎症 Local inflammation of DRG (LID)	大鼠	小	增加	增加	增加	[20]
前列腺炎 Prostatitis	大鼠	平均直径 30.4 μm	减小	不变	增加	[21]
	豚鼠	小	减小	减小	增加	[22]
胃肠道炎症 Gastrointestinal inflammation (GLI)	大鼠	-	减小	不变	-	[23]
痛风性关节炎 Gouty arthritis (GA)	小鼠	小	减小	减小	增加	[24]



因此,选择性作用于这些不同的通道亚型,可能达到较好的镇痛效果。文献资料显示, I_A 电流通道亚型($K_v1.4$ 、 $K_v4.2$ 和 $K_v4.3$)和 I_K 电流通道亚型($K_v1.1$ 、 $K_v1.2$ 和 $K_v2.2$)分别在不同慢性疼痛模型 DRG 神经元上均表现为下调。这些发现表明 K_v 通道亚型可作为潜在的分子靶点,但需要进一步研究来探索这种可能性。虽然对 K_v 通道亚型进行了广泛的研究,但作用于特异性通道的药物还比较少。目前, K_v7 开放剂瑞替加滨(retigabine),在糖尿病、骨性关节炎和痛风性关节炎等不同动物模型上均可有效减轻神经病理性疼痛^[3]。此外,许多天然来源的生物毒素对电压门控离子通道具有高度的专一性和有效性,它们通过阻断钠通道和钙通道发挥镇痛作用。生物毒素是新的镇痛药物研究的一大方向和热点。但到目前为止,天然毒素几乎都是阻断 K_v 通道亚型,例如蛇毒肽类毒素(α -dendrotoxin),阻断 $K_v1.1$ 、 $K_v1.2$ 和 K_v1 ;蜘蛛毒素 Hanatoxin1 和 Hanatoxin2 阻断 $K_v2.1$;海葵毒素 BDS-I 和 BDS-II 阻断 $K_v3.4$ 等^[25]。因此,从天然毒素中寻找 K_v 通道开放剂还需要进一步研究。

除 K_v 通道外,其他钾通道类型开放剂也显示较好的镇痛效果^[3]。氟吡汀(flupirtine)可通过激活 G 蛋白调控的内向整流钾离子通道(G protein-gated inwardly rectifying K^+ channel, GIRK),导致神经细胞膜超极化,降低兴奋性。临床已用于治疗骨骼肌疼痛、头疼、癌症痛和神经源性疼痛等各种急性轻、中度疼痛。 K_{ATP} 通道开放剂吡那地尔对糖尿病、术后疼痛和骨癌痛动物模型均显示明显的镇痛作用。 K_2P 通道亚家族 TREK1 几个开放剂(如咖啡酯)对内脏痛发挥显著的镇痛效果。鞘内注射 BK_{Ca} 通道开放剂 NS1619 剂量依赖性逆转神经结扎大鼠的痛觉过敏和超敏反应。因此,以钾通道为靶点,特别是选择性针对 K_v 不同亚型的钾离子通道开放剂作为镇痛药物具有良好的前景。

五、总结

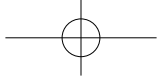
综上所述,由于钾通道类型较多,已开发许多不同类型钾通道开放剂,这些药物主要治疗高血压、冠心病、心绞痛等心血管疾病。但在疼痛治疗中,以 K_v 通道为靶点的开放剂相对较少。

不同原因造成的神经元损伤和炎症大多会引起 I_A 和/或 I_K 电流减少, I_A 和 I_K 电流降低往往是由于 K_v 通道不同亚型通道基因表达减少引起的,最终使神经元兴奋性增加,进而导致疼痛。因此,以 K_v 通道(I_A 和 I_K)为靶点,尤其是选择性作用于 K_v 亚

型通道,对开发新的钾通道开放剂,治疗各类疼痛具有临床价值。

参 考 文 献

- [1] 宋学军,樊碧发,万有,等.国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析[J].中国疼痛医学杂志,2020,26(9):641-644.
- [2] 周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识[J].中国疼痛医学杂志,2020,26(5):321-328.
- [3] 洪江茹,仇婕,徐秀琦,等.钾离子通道-镇痛药物作用的新靶点[J].药学研究,2020,39(8):472-476.
- [4] Du X, Gamper N. Potassium channels in peripheral pain pathways: Expression, function and therapeutic potential[J]. Curr Neuropharmacol, 2013, 11(6):621-640.
- [5] Xiao Y, Wu Y, Zhao B, et al. Decreased voltage-gated potassium currents in rat dorsal root ganglion neurons after chronic constriction injury[J]. Neuroreport, 2016, 27(2):104-109.
- [6] Fan N, Sikand P, Donnelly DF, et al. Increased Na^+ and K^+ currents in small mouse dorsal root ganglion neurons after ganglion compression[J]. J Neurophysiol, 2011, 106(1):211-218.
- [7] Fan N, Donnelly DF, Lamotte RH. Chronic compression of mouse dorsal root ganglion alters voltage-gated sodium and potassium currents in medium-sized dorsal root ganglion neurons[J]. J Neurophysiol, 2011, 106(6):3067-3072.
- [8] Everill B, Kocsis JD. Reduction in potassium currents in identified cutaneous afferent dorsal root ganglion neurons after axotomy[J]. J Neurophysiol, 1999, 82(2):700-708.
- [9] Takahashi R, Yoshizawa T, Yunoki T, et al. Hyperexcitability of bladder afferent neurons associated with reduction of $K_v1.4$ alpha-subunit in rats with spinal cord injury[J]. J Urol, 2013, 190(6):2296-2304.
- [10] Abdulla FA, Smith PA. Axotomy-and autotomy-induced changes in Ca^{2+} and K^+ channel currents of rat dorsal root ganglion neurons[J]. J Neurophysiol, 2001, 85(2):644-658.
- [11] Abdulla FA, Smith PA. Axotomy-and autotomy-induced changes in the excitability of rat dorsal root ganglion neurons[J]. J Neurophysiol, 2001, 85(2):630-643.
- [12] Yang EK, Takimoto K, Hayashi Y, et al. Altered expression of potassium channel subunit mRNA and alpha-dendrotoxin sensitivity of potassium currents in rat dorsal root ganglion neurons after axotomy[J]. Neuroscience, 2004, 123(4):867-874.
- [13] Cao XH, Byun HS, Chen SR, et al. Reduction in voltage-gated K^+ channel activity in primary sensory neu-



- rons in painful diabetic neuropathy: Role of brain-derived neurotrophic factor[J]. *J Neurochem*, 2010, 114(5):1460-1475.
- [14] Jagodic MM, Pathirathna S, Nelson MT, *et al*. Cell-specific alterations of T-type calcium current in painful diabetic neuropathy enhance excitability of sensory neurons[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(12):3305-3316.
- [15] Wang XC, Wang S, Zhang M, *et al*. Alpha-Dendrotoxin-sensitive K_v1 channels contribute to conduction failure of polymodal nociceptive C-fibers from rat coccygeal nerve[J]. *J Neurophysiol*, 2016, 115(2): 947-957.
- [16] Hayashi Y, Takimoto K, Chancellor MB, *et al*. Bladder hyperactivity and increased excitability of bladder afferent neurons associated with reduced expression of $K_v1.4$ alpha-subunit in rats with cystitis[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 296(5):R1661-R1670.
- [17] Yoshimura N, De Groat WC. Increased excitability of afferent neurons innervating rat urinary bladder after chronic bladder inflammation[J]. *J Neurosci*, 1999, 19(11):4644-4653.
- [18] Xu GY, Winston JH, Shenoy M, *et al*. Enhanced excitability and suppression of A-type K^+ current of pancreas-specific afferent neurons in a rat model of chronic pancreatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291(3):G424-G431.
- [19] Qu L, Caterina MJ. Enhanced excitability and suppression of A-type K^+ currents in joint sensory neurons in a murine model of antigen-induced arthritis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:28899.
- [20] Wang JG, Strong JA, Xie W, *et al*. Local inflammation in rat dorsal root ganglion alters excitability and ion currents in small-diameter sensory neurons[J]. *Anesthesiology*, 2007, 107(2):322-332.
- [21] Funahashi Y, Takahashi R, Mizoguchi S, *et al*. Bladder overactivity and afferent hyperexcitability induced by prostate-to-bladder cross-sensitization in rats with prostatic inflammation[J]. *J Physiol*, 2019, 597(7):2063-2078.
- [22] Stewart T, Beyak MJ, Vanner S. Ileitis modulates potassium and sodium currents in guinea pig dorsal root ganglia sensory neurons[J]. *J Physiol*, 2003, 552(Pt 3):797-807.
- [23] Dang K, Bielefeldt K, Gebhart GF. Gastric ulcers reduce A-type potassium currents in rat gastric sensory ganglion neurons[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 286(4):G573-579.
- [24] Hong J, Qiu J, Wang X, *et al*. Characteristics of voltage-gated potassium currents in monosodium urate induced gouty arthritis in mice[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(6):589-598.
- [25] 赖仞, 查宏光, 张云. 动物离子通道毒素与药物开发[J]. *动物学研究*, 2000, 21(6):499-506.

《中国疼痛医学杂志》编辑部

地 址: 北京市海淀区学院路 38 号, 北京大学医学部

电 话: 010-82801712; 010-82801705

邮 箱: pain1712@126.com

投稿请登录: <http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

QQ 群: 222950859 微信公众平台号: pain1712

