

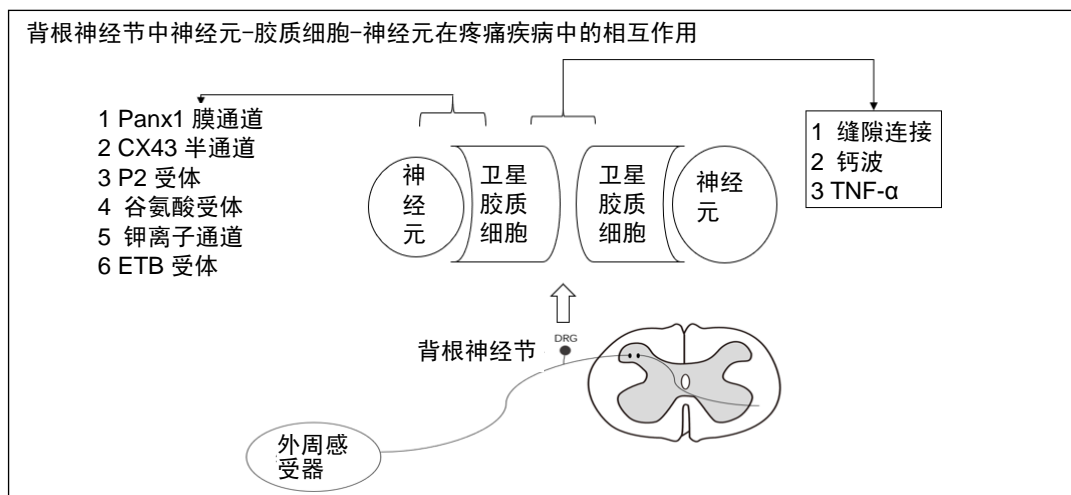
背根神经节中卫星胶质细胞在疼痛疾病中的调节作用

张晓卓¹, 吕婷婷¹, 王照钦¹, 翁志军², 崔云华², 张方², 赵敏², 刘慧荣², 吴焕淦² (¹上海中医药大学岳阳临床医学院, 上海市 201203; ²上海市针灸经络研究所, 上海市 200030)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1840

ORCID: 0000-0001-8828-5378(张晓卓)

文章快速阅读:



张晓卓, 女, 1992年生, 湖南省长沙市人, 上海中医药大学岳阳临床医学院在读硕士, 主要从事胃肠道内脏痛研究。

通讯作者: 崔云华, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 上海市针灸经络研究所, 上海市 200030

文献标识码:A

稿件接受: 2019-06-18



文题释义:

卫星胶质细胞: 紧密的围绕在单个神经元周围, 两者可以通过递质、受体交流, 将信息从神经元传递到胶质细胞, 相邻的卫星胶质细胞通过缝隙连接、钙波等方式向外扩散信息, 从而完成相邻的神经元之间的相互交流。

背根神经节: 来源于神经嵴的脊神经节内的感觉神经母细胞发出轴突, 呈束状, 左右对称地从神经管的背部进入, 此时的脊神经节即改称为背根神经节。

摘要

背景: 研究表明, 背根神经节中主要的胶质细胞类型——卫星胶质细胞, 可以通过多种途径与背根神经节胞体相互作用和信息交流, 参与慢性疼痛的发生与调节。以往研究重点集中在卫星胶质细胞敏化神经元胞体, 对于两者间抑制性调节关注较少, 且迄今为止两者间交流尚未见有研究进行汇总, 并讨论其内在联系。

目的: 从卫星胶质细胞与神经元的结构形态、离子通道、蛋白受体等方面, 以及相邻卫星胶质细胞间相互作用的角度, 对近年来两者间可能存在的相互作用、信息交流等机制的研究进行综述。

方法: 以“pain, satellite glial cell, DRG”和“疼痛, 卫星胶质细胞, 背根神经节, 缝隙连接”为检索词, 检索了在 PubMed、Web of Science、SinoMed 及 CNKI 数据库收录的 2008 年 1 月至 2019 年 2 月的相关文献, 并追踪所得文献中所引用的相关性较高的参考文献, 最终筛选出 77 篇相关度较高的文献进行分析。

结果与结论: 在背根神经节中, 卫星胶质细胞围绕单个神经元形成的卫星胶质细胞鞘, 通过“神经元-卫星胶质细胞”这一功能单位, 实现了相邻神经元之间的相互调控。大多数的文献支持了卫星胶质细胞在慢性疼痛疾病发生过程中起着发生、维持的重要作用; 但是, 也有部分文献发现卫星胶质细胞与神经元之间存在抑制性调节, 激活 P2Y1 受体、谷氨酸转运体都可以抑制疼痛的发生, 在背根神经节中调节 P2Y1 受体、谷氨酸转运体的活性可以作为治疗疼痛的新靶点。

关键词:

疼痛; 卫星胶质细胞; 背根神经节; 缝隙连接; 神经元

中图分类号: R446; R496; R318

基金资助:

国家 973 计划项目课题(2015CB554501), 项目负责人: 吴焕淦; 国家自然科学基金面上项目(81873367), 项目负责人: 翁志军; 上海市青年科技英才扬帆计划项目(18YF1421600), 项目负责人: 张方; 上海市卫生和计划委员会科研课题(20174Y0015), 项目负责人: 张方; 上海市医学领军人才项目(2015, No.80), 项目负责人: 刘慧荣; 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划项目[ZY(2018-2020)-CCCX-2004-01], 项目负责人: 吴焕淦

Satellite glial cells in dorsal root ganglia: implication for pain regulation

Zhang Xiaozhuo¹, Lü Tingting¹, Wang Zhaoqin¹, Weng Zhijun², Cui Yunhua², Zhang Fang², Zhao Min², Liu Huirong², Wu Huang² (¹Yueyang Clinical College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; ²Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai 200030, China)

Zhang Xiaozhuo, Master candidate, Yueyang Clinical College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Corresponding author: Cui Yunhua, MD, Associate researcher, Master's supervisor, Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai 200030, China

Abstract

BACKGROUND: Satellite glial cells which are the main glial cell type in the dorsal root ganglia can interact and communicate with dorsal root neuron cell bodies through various approaches to be involved in the occurrence and regulation of chronic pain. Previous studies have focused on the sensitized neuronal cell bodies of satellite glial cells, and there is less concern about inhibitory regulation between them. So far there has been no research on their exchange as well as no discussion on their internal relationship.

OBJECTIVE: To review the possible interaction and communication mechanisms between satellite glial cells and neurons in terms of structural morphology, ion channels, protein receptors and interactions between adjacent satellite glial cells.

METHODS: PubMed, Web of Science, SinoMed, and CNKI were retrieved with the keywords of "pain, satellite glial cell, DRG, gap junction" for relevant articles published from January 2008 to February 2019. We also traced highly relevant references cited in the literature. Finally, 77 eligible studies were included.

RESULTS AND CONCLUSION: In the dorsal root ganglia, satellite glial cells surround single neurons to form satellite glial sheathes. "Neuron-satellite glial cell" functional units are the base for mutual regulation between adjacent neurons. Majority of the studies have considered that satellite glial cells play an important role in the development and maintenance of chronic pain diseases; however, some studies have found the inhibitory regulation between satellite glial cells and neurons, which activates P2Y1 receptor and glutamate transporters to inhibit the occurrence of pain. Therefore, to regulate P2Y1 receptor and glutamate transporter activities in the dorsal root ganglia can be used as a new target for the treatment of pain.

Key words: pain; satellite glial cells; dorsal root ganglia; gap junction; neurons

Funding: the National Program on Key Basic Research Project of China, No. 2015CB554501 (to WHG); the National Natural Science Foundation of China (General Program), No. 81873367 (to WZJ); Shanghai Young Talents Sailing Plan, No. 18YF1421600 (to ZF); Scientific Research Topics of Shanghai Health and Planning Commission, No. 20174Y0015 (to ZF); Shanghai Leading Medical Talents Project (2015), No. 80 (to LHR); Shanghai Three-Year Plan for the Development of Traditional Chinese Medicine, No. ZY(2018-2020)-CCCX-2004-01 (to WHG)

0 引言 Introduction

慢性疼痛是躯体感觉神经系统的损伤或疾病而直接造成的疼痛,包括内脏痛、神经性疼痛、躯体痛,目前通常认为慢性疼痛在外周的发生机制是,伤害刺激激活背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)中的初级感觉神经元,神经元胞体通过释放ATP、细胞因子、神经递质/调质等激活卫星胶质细胞(satellite glial cells, SGCs),激活后的卫星胶质细胞反馈释放胶质递质,增强神经元胞体对ATP的敏感性^[1],导致神经元敏感性增高;同时通过缝隙连接将伤害信息传递到相邻的胶质细胞,使之释放胶质递质,促使相邻未受损的神经元敏感性增加和并产生异常放电等现象^[2]。

近年来,越来越多的研究发现慢性疼痛疾病中背根神经节内神经元与卫星胶质细胞之间存在多层面的复杂的相互作用,一方面神经元与卫星胶质细胞的紧密鞘膜结构是慢性疼痛发生的重要生理结构;另一方面卫星胶质细胞-神经元之间的信息传递是神经元敏化导致慢性疼痛的重要原因,其交流的信号分子主要包括ATP和P2受体、谷氨酸、内皮度、膜通道、半通道、离子通道以及趋化因子等等^[3-5],这些受体、信号分子之间可以相互影响,共同参与卫星胶质细胞与神经元之间的调节作用;其次,相邻卫星胶质细胞之间的信号传递是背根神经节内神经元实现相互调节的重要步骤,是从单个神经元敏化到多个神经元敏化的重要基础;因此了解这3部分作用机制对于掌握慢性疼痛发生的分子机制有着重要的意义。然而,迄今尚未见有文献对卫星胶质细胞-神经元之间受体以及信号分子之间的相互作用关系进行汇总和分析,为该领域研究者理清其中关系,掌握慢性疼痛疾病的分子机制带来困难。因此,文章就近几年的国内外背根神经节内卫星胶质细胞与神经元在慢性疼

痛疾病中的相互作用关系进行综述,从背根神经节中神经元与卫星胶质细胞的结构位置、信号传递分析病理生理状态下神经元与卫星胶质细胞之间的相互影响,从卫星胶质细胞-卫星胶质细胞之间的信息交互分析相邻神经元通过卫星胶质细胞之间的信息交互可能发生的影

1 资料和方法 Data and methods

以关键词“pain, satellite glial cell, DRG”和“疼痛,卫星胶质细胞,背根神经节,缝隙连接”为检索词,检索2008年1月至2019年2月PubMed、Web of Science、SinoMed及CNKI数据库中包含上述检索词的文献,相关度较高,年份较新的文献共计111篇,对111篇文献总结筛选过程中,再次纳入文献中引用的具有代表性意义的文献16篇,总计127篇;剔除与研究相关性不高的和年限较久远的50篇文献,最后总计77篇文献纳入总结分析。文献检索流程图见图1。

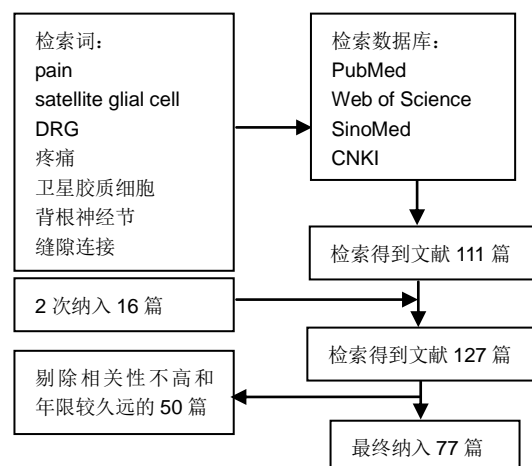


图1 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 神经元与卫星胶质细胞的结构形态 背根神经节是感觉神经节的主要类型,是痛觉传入的第一站,支配着包括内脏在内的身体大部分部位的感觉传入。背根神经节中神经元外紧密的包绕着卫星胶质细胞,并与之形成了独特的功能单位^[6-7],在卫星胶质细胞鞘膜外又有结缔组织环绕,把它与相邻的神经元鞘区分开^[8],由此形成了由单个神经元与其鞘组成的独立单元,也有2个或2个以上神经元由共同胶质细胞覆盖,形成的神经细胞簇。卫星胶质细胞包绕的内部,神经元与卫星胶质细胞鞘膜之间间隔仅约20 nm,神经元外细胞空间非常小,而正是这种紧密的位置关系,有助于卫星胶质细胞控制神经元周围环境(亦即鞘内环境),也有助于神经元细胞与胶质细胞之间的信号传递^[7],为了进一步增加这种信号传递,神经元可以发出一些细微凸起(微绒毛),与胶质细胞的内陷相吻合^[9],进一步增加了神经元与卫星胶质细胞之间接触面积。

在卫星胶质细胞紧密包绕下,神经元与外界相隔离,背根神经节有机汞中毒的试验中也证明了此点^[10],无论剂量高低,大多数汞都出现在神经元周围的胶质细胞中,神经元细胞标记不太明显。而卫星胶质细胞被有机汞标记后开始出现细胞增殖和肥大,胶质细胞的变化为神经元提供了很好的保护,一定程度减缓了这些分子的扩散。但是在许多研究中也发现,不仅仅是离子和小型神经递质,甚至大分子如蛋白质等都可渗透卫星胶质细胞鞘膜,进入神经细胞外间隙^[8]。因此卫星胶质细胞不是神经元的绝对屏障,卫星胶质细胞对神经元有一定的保护作用,同时也允许部分小分子进入鞘膜实现对神经元的调节。

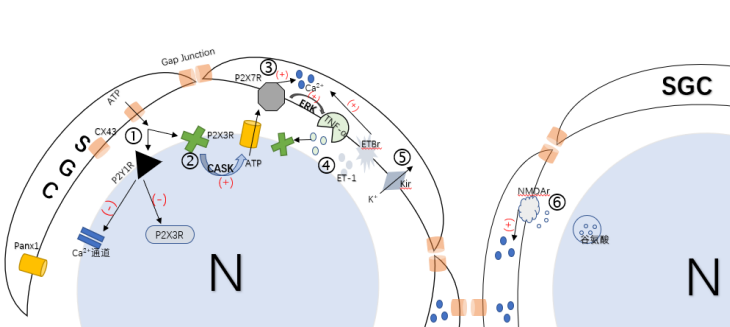
2.2 卫星胶质细胞-背根神经节之间的信号传递 背根神经节内神经元胞体和卫星胶质细胞都对ATP、细胞因子等递质敏感,且神经元与卫星胶质细胞表面分别主要表达不同的受体,如神经元表达P2X3受体,而卫星胶质细胞主要表达P2X7受体,各类受体递质研究占比见表1。而这些递质、受体也是卫星胶质细胞与神经元以及与邻近胶质细胞信号传递的主要方式。通过神经元将信

息传递给卫星胶质细胞,卫星胶质细胞传递到邻近卫星胶质细胞,邻近胶质细胞再传递给鞘内神经元的方式实现神经元与神经元之间的交流,形成类似于“神经元-卫星胶质细胞-神经元”的交流单位(见图2)。

表1 各类受体递质研究占比

受体以及信号通道	文献研究占比
PanX1	9.6%
间隙连接蛋白 43	16.4%
P2 受体	24.7%
谷氨酸受体	9.6%
钾离子通道	13.7%
ETB 受体	6.8%
缝隙连接	16.4%
钙波	2.7%
肿瘤坏死因子 α	9.6%

2.2.1 Panx1膜通道和间隙连接蛋白43(connexin43, Cx43)半通道 在背根神经节中的神经元胞体和卫星胶质细胞表面都存在半通道和膜通道。已有多项研究发现,在感觉神经节中,卫星胶质细胞主要表达半通道亚基43(间隙连接蛋白43)^[11-13],在Chen等^[13]的研究中发现,在生理状态下,感觉神经节中神经元不表达间隙连接蛋白43,但是在缺氧状态下2周后,神经元中能检测到间隙连接蛋白43免疫反应性。哺乳动物的膜通道主要有3类: Panx1、Panx2、Panx3,在背根神经节的神经元和卫星胶质细胞中都表达Panx1,神经损伤后Panx1在背根神经节神经元和神经胶质细胞中大量表达^[14-15],Panx3不在大鼠背根神经节中表达,相反的是Panx2在神经损伤后表达降低。Panx1和间隙连接蛋白43这两种类型的通道在生理状态下是封闭状态的,但是在低开放状态,就可渗透离子和大分子,如ATP、谷氨酸和细胞因子等^[16],且在低开放状态下释放的信号分子就足够调节细胞外功能。采取Panx1膜通道敲除鼠、以及体外感觉神经元刺激可以证明感觉神经元胞体与卫星胶质细胞通过旁分泌与自分泌的模式调节彼此兴奋性,达到相互通讯^[17]。很明显,背根神经节中神经元和卫星胶质细胞通过半通道和膜通道释放神经递质和胶质递质来建立旁分泌通讯单元。



图注: ①间隙连接蛋白 43(Cx43)半通道激活,细胞外 ATP 增加,激活 P2Y1R,抑制 Ca^{2+} 通道和 P2X3R 表达; ②ATP 激活 P2X3R 通过 CASK 途径诱导 PANX1 打开,释放 ATP; ③ ATP 激活卫星胶质细胞上 P2X7R,细胞内钙增加;其次可能通过 ERK 信号通路促进肿瘤坏死因子 α (TNF- α)释放,释放的 TNF- α 激活神经元上 P2X3R; ④内皮素 1 激活卫星胶质细胞上内皮素受体 B,促进细胞内钙增加; ⑤卫星胶质细胞上存在功能性的内向整流钾通道以及钙激活钾通道。卫星胶质细胞的 Kir 电流减少,缓冲 K 能力降低,过高的 K^+ 积累可能使得神经元过度兴奋而产生敏痛; ⑥在背根神经节的神经元胞体中存在有谷氨酸的囊泡释放,激活卫星胶质细胞中 NMDAR 导致 Ca^{2+} 的增加。

图2 背根神经节中“神经元-卫星胶质细胞-神经元”交流单位

(1)间隙连接蛋白43: 在目前已知的疼痛模型中,在神经元受到伤害刺激后,卫星胶质细胞都呈现出过表达间隙连接蛋白43,一方面是胶质细胞之间的缝隙连接增多^[18],另一方面神经元与卫星胶质细胞之间的半通道也增多,导致细胞外ATP水平明显增加,ATP可通过P2X和P2Y受体在卫星胶质细胞和神经元中产生Ca²⁺振荡^[19],而P2X与P2Y不同的受体亚型在神经元表面被激活后产生不同的生理病理效应,如P2X3可以引起神经元的高敏感,而P2Y1以及P2Y2产生抑制神经元高敏感的反应,因此卫星胶质细胞对神经元存在两种反馈调节,在受到伤害性刺激时大多引起兴奋神经元的反应,如何激发卫星胶质细胞对神经元抑制性调节是今后关注的重点。此外,间隙连接蛋白43的通道活性还与肿瘤坏死因子 α 有关,神经损伤诱导肿瘤坏死因子 α 表达,其反过来增加间隙连接蛋白43的活性和趋化因子释放^[20-21],已有研究证明,通过神经节内注射dsRNA或者鞘内注射siRNA可以缓解神经损伤引起的慢性疼痛和神经超敏反应,但是在对照组中注射dsRNA可诱发疼痛样行为^[22-24],抑制肿瘤坏死因子 α 也能诱发疼痛样行为,但还需要进一步验证是否是因抑制了间隙连接蛋白43的活性而诱发,这也进一步说明间隙连接蛋白43参与了神经元-卫星胶质细胞交流过程,产生促进或抑制神经元兴奋性两种可能性。

(2)Panx1: 在研究神经损伤导致的痛觉过敏中发现,神经损伤后在5 d内背根神经节中的Panx1的mRNA和蛋白水平极大的增加,但是脊髓中的panx1表达水平几乎没有改变,通过鞘内注射panx1阻断剂可以明显降低大鼠痛觉过敏,并且鞘内注射主要降低的是背根神经节内panx1的表达^[15]。由此可说明背根神经节中的panx1膜通道是导致痛觉过敏的主要原因,而不是脊髓。且有研究发现,Panx1在背根神经节中参与神经元与卫星胶质细胞的沟通机制是通过神经元上P2X3受体激活,依赖钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶3(CASK)途径诱导神经元Panx1打开,随后出现大量的ATP释放和去极化^[25],在此过程中Panx1释放的信号分子,可能激活卫星胶质细胞上P2X7受体^[26],导致卫星胶质细胞内钙离子浓度增加,目前研究表明Panx1主要参与神经元与卫星胶质细胞之间相互兴奋过程。

2.2.2 P2受体 P2受体分为P2X和P2Y受体两大类,P2X是离子型嘌呤能受体通道,P2Y是G蛋白偶联的代谢型受体,在背根神经节中ATP都可激活这两种类型的受体。

(1)P2XRs: P2X受体存在7种亚型(P2X1R-P2X7R),在背根神经节中P2X7受体是神经元唯一不表达的受体^[27],神经元主要表达P2X3受体,而卫星胶质细胞主要表达P2X7受体^[28]。已存在大量研究证明P2X7受体介导Ca²⁺信号传导、炎性细胞因子释放以及细胞外

调节蛋白激酶(ERK)信号通路的激活,参与卫星胶质细胞与神经元之间的信号传递与调控。例如Franke等^[29]研究发现P2X7受体激活的卫星胶质细胞内Ca²⁺变化诱导ATP释放,阻断P2X7受体活性可消除卫星胶质细胞细胞内的Ca²⁺增加^[26]。在慢性疼痛模型中,P2X7受体的激活增加了炎性细胞因子(白细胞介素1b和肿瘤坏死因子 α)的释放^[30-31],并减少了抗炎细胞因子(白细胞介素10)的释放。白细胞介素1b和肿瘤坏死因子 α 可以增加背根神经节中神经元的致敏性,导致病理性神经疼痛。诱导P2X7敲除小鼠产生炎症或者神经损伤则不产生痛觉过敏^[32]。P2X7介导肿瘤坏死因子 α 的释放可能是通过激活卫星胶质细胞细胞内ERK信号传导,通过免疫荧光发现,P2X7受体与磷酸化细胞外调节蛋白激酶1/2(pERK1/2)高度共定位^[33]。在非神经损伤的慢性疼痛模型中,背根神经节中卫星胶质细胞中的P2X7R激活后,卫星胶质细胞中pERK1/2表达上调和肿瘤坏死因子 α 产生释放增多,神经元出现高敏感状态以及疼痛症状^[34]。采用pERK1/2拮抗剂可下调肿瘤坏死因子 α 的表达^[31],同时使用肿瘤坏死因子 α 拮抗剂,pERK1/2的表达也将下调^[33]。因此,在背根神经节处,神经元可能通过膜蛋白、连接蛋白、p2x3受体、ATP等途径将伤害信息传达给卫星胶质细胞,激活P2X7受体,通过ERK信号通路和肿瘤坏死因子 α 对神经元以及相邻卫星胶质细胞正反馈调节,从而实现一个神经元到一群神经元高敏的状态,促进疼痛的发生。

(2)P2YRS: P2YR根据其G蛋白偶联特征分为2组^[35],由P2Y1,2,4,6和11受体组成的第1组与Gq/G11偶联以激活磷脂酶C(PLC)/IP3/Ca²⁺信号传导途径。第2组P2YR,包括P2Y12,13和14受体,与Gi/Go偶联以抑制腺苷酸环化酶和cAMP合成。Gi/Go偶联的P2YR的激活显示减少行为痛觉过敏,而Gq/G11偶联的P2YR的激活促进痛觉过敏。P2Y1受体和P2Y2受体是背根神经节神经元中表达最丰富的亚型,在背根卫星胶质细胞中已发现P2Y1、12和14受体^[36]。在体外背根神经节电生理记录中证实了Gq/G11偶联的P2YR的激活促进痛觉过敏的观点^[37],P1Y1受体激活抑制K⁺电流和P2Y2受体激活增加了TRPV1电流,这两种方式都可增加神经元的兴奋性,引起神经元高敏感以及疼痛。但是,通过整个细胞膜片钳发现P2Y1受体降低背根神经节神经元中的P2X3受体表达和活性^[38-39],并且抑制N型电压激活的Ca²⁺通道^[40],P2Y2受体激活抑制背根神经节神经元中P2X3受体电流^[41],这些过程都将抑制痛觉过敏,神经元上不同P2YR激活产生不同的生理病理效应,而这主要与卫星胶质细胞释放的胶质递质相关,因此卫星胶质细胞与神经元复杂的交流机制决定了两者不仅仅是兴奋性调节。

2.2.3 谷氨酸受体 谷氨酸受体分为两类,一类是离子

型受体, 如N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、海人藻酸受体(KAR)等; 另一类属于代谢型受体(mGluRs)。在大鼠的背根神经节中, 无论是完整的神经节还是体外分离的卫星胶质细胞都表达功能性NMDAR^[42], NMDAR可以作为不同传导途径中的第二信使, 以及促进细胞内Ca²⁺和神经调节剂的释放, 研究发现激活卫星胶质细胞中NMDAR导致[Ca²⁺]_{cyt}的增加^[42]。在背根神经节的神经元胞体中存在有谷氨酸的囊泡释放^[43], 因此, 背根神经节内的谷氨酸释放将影响神经元胞体的兴奋性, 并且还可能调节卫星胶质细胞和神经元之间的相互作用。注射NMDAR拮抗剂以及抑制NR2和NR2B亚基表达可缓解痛觉过敏, 且谷氨酸盐或者NMDA仅在卫星胶质细胞中诱导钙瞬变, 而不是神经元中诱导钙瞬变^[44]。通过免疫细胞化学研究发现, 在背根神经节中的卫星胶质细胞中有谷氨酸-天冬氨酸转运蛋白(GLAST)和神经胶质谷氨酸转运蛋白(GLT-1)的表达^[45-46], 谷氨酸转运体可以摄取神经元释放出来的谷氨酸, 从而缓解疼痛, 阻断这些谷氨酸转运体的表达能够引起疼痛的出现^[47]。但是卫星胶质细胞中谷氨酸的合成以及释放机制还尚不明确, 但是已经可以说明卫星胶质细胞对神经元存在有抑制性的调节, 在临床上不少的物理治疗慢性疼痛性疾病有较好的疗效, 如针灸, 而针灸是否是通过卫星胶质细胞对神经元的抑制性调节发挥作用也值得进一步研究。

2.2.4 钾离子通道 基于结构和生理特征, 钾通道被组织成电压门控, 双孔, 内向整流和钙(Ca²⁺)和钠(Na⁺)激活的通道。在近几年的研究中发现, 卫星胶质细胞上存在功能性的内向整流钾通道(inwardly rectifying K⁺ channel, Kir)以及钙激活钾(KCa)通道。Kir亚单位Kir4.1主要在卫星胶质细胞中表达, 而神经元不表达, 并且在控制膜电位和介导K⁺内向电流中起关键作用^[48], 维持神经元外环境的稳态, 同时保持卫星胶质细胞负静息电位。当神经元受到伤害性刺激, 产生活性物, 下调Kir4.1通道的表达, 卫星胶质细胞的Kir电流减少, 缓冲K⁺能力降低使的细胞外K⁺积累, 过高的K⁺积累可能使得神经元过度兴奋而产生敏痛^[49]。通过实验验证使用ShRNA-Kir4.1敲除卫星胶质细胞中的Kir4.1通道可以促进幼稚小鼠的疼痛超敏反应^[50]。除此之外, 抑制Kir4.1通道的表达, 也可能引起神经炎症性疼痛的产生和维持^[51-52]。除了Kir4.1之外, 在背根神经节中, 大多数神经节神经元表达Kir2.1, Kir2.2, Kir2.3, 而卫星胶质细胞主要表达Kir2.3^[53], 不同的Kir2.x亚基可能形成异聚体通道, 增加了通道功能多样性, 调节神经活动。此外, 在背根神经节, 脊髓和杏仁核中检测到KCa2家族通道^[54-55], 并且还可能致疼痛表型^[56]。近几年, 进一步在背根神经节的卫星胶质细胞中和少量神经元检测到Kca3.1, 卫星神经胶质细胞中的KCa3.1似乎有助于伤害性处理^[57]。基本目前研究都可说明卫星胶质细胞上的

钾通道主要参与神经元的超敏反应。

2.2.5 ETB受体 内皮素受体B(Endothelin receptor B, ETBr)是内皮素受体的一种, 广泛分布于全身, 通过免疫组织化学和共聚焦显微术发现, 内皮素受体B主要在背根神经节卫星胶质细胞或非髓鞘许旺细胞中表达, 而背根神经节神经元或轴突中未观察到内皮素受体B^[58], 外周释放的内皮素可能在动物或人类中产生伤害性刺激^[59], 此外, 在体外背根神经节培养物中的卫星胶质细胞响应于内皮素1(ET-1), 且观察到细胞内钙([Ca²⁺]_{in})升高^[60], 内皮素1引发的细胞内钙升高采用内皮素受体B抑制剂能够有效抑制卫星胶质细胞对内皮素1的应答^[61], ET-1Y引发的细胞内钙升高可能在卫星胶质细胞之间引发钙波传导。而内皮素受体B激活后可以减少胶质细胞之间的缝隙连接^[62], 因此推测内皮素受体B受体激活后除了抑制卫星胶质细胞之间的缝隙连接外, 且通过钙波传导将抑制性信息传播, 通过卫星胶质细胞实现神经元间的抑制性调节。

2.3 卫星胶质细胞-卫星胶质细胞之间的信号传递

2.3.1 缝隙连接 缝隙连接的主要组成是间隙连接蛋白43, 如前所说, 通过2个半通道的连续对接形成缝隙连接, 每个半通道由一个接触细胞提供。缝隙连接是将相邻细胞间进行连接的通道集合体, 是胞间跨膜通道^[63], 相邻卫星胶质细胞之间的缝隙链接允许小分子快速跨膜交换。将大鼠坐骨神经轴突切断, 背根神经节神经元中不同神经元周围的卫星胶质细胞之间的染料偶联增加了7倍^[64], 通过电镜观察, 也验证了此观点, 在损伤后卫星胶质细胞进入相邻的结缔组织空间, 并且在2个卫星胶质细胞之间的接触面上形成新的缝隙连接^[65]。缝隙连接可以将细胞内产生的离子和第二信使(例如Ca²⁺, 肌醇三磷酸, cAMP, cGMP), 代谢物(例如葡萄糖, 氨基酸, 谷胱甘肽, ATP)或神经保护剂(例如腺苷)通过细胞间途径以到达相邻细胞^[66]。可以推测卫星胶质细胞之间通过缝隙连接传递信号分子, 通过相邻的卫星胶质细胞将信号分子传达给相邻神经元。并对神经元的进行调控, 因此缝隙连接只是相邻神经元通过卫星胶质细胞搭建的沟通桥梁, 神经元以及卫星胶质细胞之间的抑制性或兴奋性调节通过缝隙连接传播。

2.3.2 钙波 钙波指某些情况下(如神经损伤或者病毒感染等)细胞内钙在局部自发性释放增加并伴以传导的现象。其特点是在激光共聚焦显微镜下可见细胞内钙在某个区域瞬时性增高, 并以很快的速度在细胞内传播。通过钙成像和细胞间内电记录发现, 病毒感染或者机械刺激神经元或者卫星胶质细胞, 受到刺激的细胞Ca²⁺瞬时增高, 并可通过缝隙链接的扩散传递, 不仅传播到邻近卫星胶质细胞, 而且传播到邻近神经元^[67], 同时释放活性物质如ATP通过细胞外间隙激活相邻细胞上的受体, 随后相邻细胞的Ca²⁺增加并且向更远端扩散去^[68]。

钙波传导引起的ATP释放可以调节神经元的兴奋性,卫星胶质细胞释放的ATP与神经元上不同受体结合可产生不同的效应机制。在病理状态下,激活不同的信号通路可产生镇痛和致痛两种效应,而钙波能迅速将这种效应传播。

2.3.3 肿瘤坏死因子 α 肿瘤坏死因子 α 参与慢性疼痛的机制已经得到充分认识,大量研究表明,肿瘤坏死因子 α 可通过上调Nav1.3和Nav1.8来增加背根神经节神经元的兴奋性^[69],增强P2X3受体介导的反应^[70],降低电压依赖性K⁺电流^[71],并可下调clc-3通道^[72]。有学者观察到,在TNBS诱导的结肠炎症内脏痛模型中^[73],背根神经节中的卫星胶质细胞内肿瘤坏死因子 α 表达增加占主要地位,且卫星胶质细胞间的缝隙连接可增加高达两倍。因此可以推测,肿瘤坏死因子 α 可以通过缝隙连接扩散以扩大卫星胶质细胞激活范围。此外,鞘内阻断肿瘤坏死因子 α 可以降低背根神经节神经元兴奋性,肿瘤坏死因子 α 不仅是卫星胶质细胞间的信号分子,也是卫星胶质细胞调控神经元的信号分子。肿瘤坏死因子 α 可以激活神经元上P2X3受体,提高神经元的兴奋性。因此,背根神经节内肿瘤坏死因子 α 是参与神经元超敏反应的主要因素之一。

3 总结与展望 Conclusions and prospects

在疼痛疾病如肠易激综合征、皮肤、肌肉切开术后慢性疼痛中,背根神经节作为痛觉传入第一站,是外周致敏的主要途径,神经节内卫星胶质细胞与神经元之间的信息整合与传递是外周痛敏产生的重要原因,通过总结近几年的文献发现,卫星胶质细胞对神经元之间不仅存在有相互致敏性调节,还存在抑敏调控的信号通路,且相邻的神经元之间通过卫星胶质细胞之间的信息交流传递实现了神经元-神经元之间的调控,因此了解卫星胶质细胞与神经元之间的信息交流对慢性疼痛疾病的治疗有着重要的意义。

“神经元-卫星胶质细胞-神经元”的交流单位通过多途径多靶点,实现相邻神经元的交流与调控。一方面,这个单位在感受伤害刺激时,如同伤害放大器,将伤害信息不断扩散,从一个神经元的致敏变成一群神经元的致敏,形成慢性疼痛。另一方面,卫星胶质细胞释放的信号分子与神经元不同受体结合可以产生镇痛和致痛两种结果,如钾离子通道、谷氨酸转运体、P2Y受体等都是卫星胶质细胞上存在的镇痛、抑制神经元高敏感的信号通路,在现有的研究中都重点关注卫星胶质细胞对神经元致敏的观察,而临床治疗疼痛也多采取抑制致敏信号通路的药物,但对卫星胶质细胞对神经元镇痛的作用了解甚少,因此,深入了解卫星胶质细胞-神经元之间的抑制性调节可能是治疗疼痛的新靶点。

此外,针灸作为中国传统疗法,在治疗慢性疼痛性

疾病上取得了较好的疗效。以往的研究中,观察电针的镇痛效应多聚焦在受损的神经元上,通过邻近取穴针刺可以下调受损神经元的卫星胶质细胞活性、肿瘤坏死因子 α 以及间隙连接蛋白43的表达进而发挥镇痛作用^[74]。在临床上针灸治疗痛症诸如IBS内脏痛却多遵循“肚腹三里留”的古训,针刺足三里。对于此种远端取穴的针刺机制尚不明确,然而,从生理解剖学上观察足三里与肠的关系发现,足三里穴与肠腑的传入神经可能在腰骶段背根神经节中汇聚^[75-76]。说明针刺激活足三里的传入神经元通过卫星胶质细胞抑制性信号通路对相邻的肠腑传入神经元调节,发挥抑敏镇痛的功效是此种远端取穴的可能性机制之一。目前,已有研究发现针刺可以刺激ATP以及代谢产物如腺苷等释放,这些内源性物质能够激活外周神经中P2Y受体,产生镇痛效应^[77]。针刺是否通过“神经元-卫星胶质细胞-神经元”交流单位来实现一个神经元到另外一个神经元的调节值得更加深入的研究。

作者贡献: 文章的设计为第一作者和通讯作者,所有作者均参与资料收集,通讯作者指导成文,审校论文并提出主要修改意见。

经费支持: 该文章接受了“国家 973 计划项目课题(2015CB554501)”“国家自然科学基金面上项目(81873367)”“上海市青年科技英才扬帆计划项目(18YF1421600)”“上海市卫生和计划委员会科研课题(20174Y0015)”“上海市医学领军人才项目(2015, No.80)”“上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划项目[ZY(2018-2020)-CCCX-2004-01]”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Shim B, Kim DW, Kim BH, et al. Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors in rats with experimental peripheral neuropathy. *Neuroscience*. 2005; 132(1):193-201.
- [2] Devor M. Ectopic discharge in Abeta afferents as a source of neuropathic pain. *Exp Brain Res*. 2009; 196(1):115-128.
- [3] Ying M, Liu H, Zhang T, et al. Effect of artemisinin on neuropathic pain mediated by P2X4 receptor in dorsal root ganglia. *Neurochem Int*. 2017;108:27-33.
- [4] Hanani M. Satellite glial cells in sensory ganglia: from form to function. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005;48(3):457-476.
- [5] Souza GR, Talbot J, Lotufo CM, et al. Fractalkine mediates inflammatory pain through activation of satellite glial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(27):11193-11198.

- [6] Hanani M. Role of satellite glial cells in gastrointestinal pain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015;9(7):412.
- [7] Hanani M. Intercellular communication in sensory ganglia by purinergic receptors and gap junctions: Implications for chronic pain. *Brain Res*.2012;1487(17):183-191.
- [8] Pannese E. The structure of the perineuronal sheath of satellite glial cells (SGCs) in sensory ganglia. *Neuron Glia Biol*.2010;6(1):3-10.
- [9] Pannese E. Perikaryal surface specializations of neurons in sensory ganglia. *Int Rev Cytol*. 2002;220:1-34.
- [10] Schiønning JD, Danscher G. Autometallographic mercury correlates with degenerative changes in dorsal root ganglia of rats intoxicated with organic mercury. *APMIS*. 1999;107(3): 303-310.
- [11] Procacci P, Magnaghi V, Pannese E. Perineuronal satellite cells in mouse spinal ganglia express the gap junction protein connexin43 throughout life with decline in old age. *Brain Res Bull*.2008;75(5):0-569.
- [12] Ohara PT, Vit JP, Bhargava A, et al. Evidence for a Role of Connexin 43 in Trigeminal Pain Using RNA Interference In Vivo. *J Neurophysiol*.2008;100(6):3064-3073.
- [13] Chen J, He L, Dinger B, et al. Chronic hypoxia upregulates connexin43 expression, in rat carotid body and petrosal ganglion. *J Appl Physiol*. 2002;92(4):1480-1486.
- [14] Penuela S, Gehi R, Laird DW. The biochemistry and function of pannexin channels. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1828(1): 15-22.
- [15] Zhang Y, Laumet G, Chen S R, et al. Pannexin-1 Upregulation in the Dorsal Root Ganglion Contributes to Neuropathic Pain Development. *J Biol Chem*.2015;290(23):14647.
- [16] Montero TD, Orellana JA. Hemichannels: new pathways for gliotransmitter release. *Neuroscience*.2015; 286:45-59.
- [17] Retamal MA, Alcayaga J, Verdugo CA, et al. Opening of pannexin- and connexin-based channels increases the excitability of nodose ganglion sensory neurons. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:158.
- [18] Kaji K, Shinoda M, Honda K, et al. Connexin 43 contributes to ectopic orofacial pain following inferior alveolar nerve injury. *Mol Pain*.2016;12:12/0/1744806916633704.
- [19] Retamal MA, Riquelme MA, Jimmy S, et al. Connexin43 Hemichannels in Satellite Glial Cells, Can They Influence Sensory Neuron Activity?. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:374.
- [20] Chen G, Park CK, Xie RG, et al. Connexin-43 induces chemokine release from spinal cord astrocytes to maintain late-phase neuropathic pain in mice. *Brain*. 2014;137(Pt 8): 2193-2209.
- [21] Retamal MA, Reyes EP, Garc?A IE, et al. Diseases associated with leaky hemichannels. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:267.
- [22] Ohara PT, Vit JP, Bhargava A, et al. Evidence for a Role of Connexin 43 in Trigeminal Pain Using RNA Interference In Vivo. *J Neurophysiol*. 2008;100(6):3064-3073.
- [23] Jasmin L, Vit J P, Bhargava A, et al. Can satellite glial cells be therapeutic targets for pain control?. *Neuron Glia Biol*.2010; 6(1):63-71.
- [24] Xu Q, Cheong YK, Yang F, et al. Intrathecal carbenoxolone inhibits neuropathic pain and spinal wide-dynamic range neuronal activity in rats after an L5 spinal nerve injury. *Neurosci Lett*. 2014;563:45-50.
- [25] Bele T, Fabbretti E. The scaffold protein calcium/calmodulin - dependent serine protein kinase controls ATP release in sensory ganglia upon P2X3 receptor activation and is part of an ATP keeper complex. *J Neurochem*. 2016;138(4):11.
- [26] Huang LYM, Gu Y, Chen Y. Communication between neuronal somata and satellite glial cells in sensory ganglia. *Glia*. 2013; 61(10):1571-1581.
- [27] Nakatsuka T, Gu JG. P2X purinoceptors and sensory transmission. *Plug Arch Eur J Ph*. 2006;452(5):598-607.
- [28] Chen Y, Li G, Huang LY. P2X7 receptors in satellite glial cells mediate high functional expression of P2X3 receptors in immature dorsal root ganglion neurons. *Mol Pain*. 2012;8:9.
- [29] Franke H, Verkhratsky A, Burnstock G, et al. Pathophysiology of astroglial purinergic signalling. *Purinerg Signal*. 2012;8(3): 629-657.
- [30] Wu B, Ma Y, Yi Z. Resveratrol-decreased hyperalgesia mediated by the P2X7 receptor in gp120-treated rats. *Mol Pain*. 2017;13:1744806917707667.
- [31] Liu J, Li G, Peng H, et al. Sensory-sympathetic coupling in superior cervical ganglia after myocardial ischemic injury facilitates sympathoexcitatory action via P2X7 receptor. *Purinerg Signal*.2013;9(3):463-479.
- [32] Chessell IP, Hatcher JP, Bountra C, et al. Disruption of the P2X7 purinoceptor gene abolishes chronic inflammatory and neuropathic pain. *Pain*.2005;114(3):386-396.
- [33] Song J, Ying Y, Wang W, et al. The role of P2X7R/ERK signaling in dorsal root ganglia satellite glial cells in the development of chronic postsurgical pain induced by skin/muscle incision and retraction (SMIR). *Brain Behav Immun*. 2017.
- [34] Xie J, Liu S, Wu B, et al. The protective effect of resveratrol in the transmission of neuropathic pain mediated by the P2X7 receptor in the dorsal root ganglia. *Neurochem Int*. 2017;103: 24-35.
- [35] Molliver DC, Malin SA. Gi- and Gq-coupled ADP (P2Y) receptors act in opposition to modulate nociceptive signaling and inflammatory pain behavior. *Mol Pain*.2010;6(1):1-12.
- [36] Magni G, Ceruti S. P2Y purinergic receptors: New targets for analgesic and antimigraine drugs. *Biochem Pharmacol*. 2013;85(4):466-477.
- [37] Yousuf A, Klinger F, Schicker K, et al. Nucleotides control the excitability of sensory neurons via two P2Y receptors and a bifurcated signaling cascade. *Pain*.2011;152(8): 1899-1908.
- [38] Chen Y, Zhang X, Wang C, et al. Activation of P2X7 receptors in glial satellite cells reduces pain through downregulation of P2X3 receptors in nociceptive neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16773-16778.
- [39] Gerevich Z, Christoph Müller, Illes P. Metabotropic P2Y1 receptors inhibit P2X3 receptor-channels in rat dorsal root ganglion neurons. *Eur J Pharmacol*.2005;521(1-3):34-38.
- [40] Gerevich Z, Borvendeg SJ, Schröder, Wolfgang, et al. Inhibition of N-type voltage-activated calcium channels in rat dorsal root ganglion neurons by P2Y receptors is a possible mechanism of ADP-induced analgesia. *J Neurosci*. 2004;24(4): 797-807.
- [41] Mo G, Peleshok J C, Cao C Q, et al. Control of P2X3 channel function by metabotropic P2Y2 utp receptors in primary sensory neurons. *Mol Pharmacol*. 2013;83(3): 640-647.
- [42] Castillo C, Norcini M, Hernandez L A M, et al. Satellite glia cells in dorsal root ganglia express functional NMDA receptors. *Neuroscience*.2013;240(9):135-146.
- [43] Gu Y, Chen Y, Zhang X, et al. Neuronal soma-satellite glial cell interactions in sensory ganglia and the participation of purinergic receptors. *Neuron Glia Biol*. 2010;6(01):10.

- [44] Ferrari LF, Lotufo CM, Dionéia Araldi, et al. Inflammatory sensitization of nociceptors depends on activation of NMDA receptors in DRG satellite cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(51):18363-18368.
- [45] Carozzi V A, Canta A, Oggioni N, et al. Expression and distribution of 'high affinity' glutamate transporters GLT1, GLAST, EAAC1 and of GCP II in the rat peripheral nervous system. *J Anat*. 2008;213(5):8.
- [46] Ohara P, Vit J P, Bhargava A, et al. Gliopathic Pain: When Satellite Glial Cells Go Bad. *Neuroscientist*. 2009;15(5):450-63.
- [47] Sung B, Lim G, Mao J. Altered expression and uptake activity of spinal glutamate transporters after nerve injury contribute to the pathogenesis of neuropathic pain in rats. *J Neurosci*. 2003;23(7):2899.
- [48] Tang X, Schmidt TM, Perezleighton CE, et al. Inwardly rectifying potassium channel Kir4.1 is responsible for the native inward potassium conductance of satellite glial cells in sensory ganglia. *Neuroscience*. 2010;166(2):397-407.
- [49] Zhang H, Mei X, Zhang P, et al. Altered Functional Properties of Satellite Glial Cells in Compressed Spinal Ganglia. *Glia*. 2009;57(15):1588-1599.
- [50] Silva JR, Lopes AH, Talbot J, et al. Neuro-immune-glia interactions in the sensory ganglia account for the development of acute herpetic neuralgia. *J Neurosci*. 2017;37(27):6408-6422.
- [51] Takeda M, Takahashi M, Nasu M, et al. Peripheral inflammation suppresses inward rectifying potassium currents of satellite glial cells in the trigeminal ganglia. *Pain*. 2011;152(9):2147-2156.
- [52] Vit J P, Ohara PT, Bhargava A, et al. Silencing the Kir4.1 Potassium Channel Subunit in Satellite Glial Cells of the Rat Trigeminal Ganglion Results in Pain-Like Behavior in the Absence of Nerve Injury. *J Neurosci*. 2008;28(16):4161-4171.
- [53] Murata Y, Yasaka T, Takano M, et al. Neuronal and glial expression of inward rectifier potassium channel subunits Kir2.x in rat dorsal root ganglion and spinal cord. *Neurosci Lett*. 2016;617:59-65.
- [54] Pagadala P, Park CK, Bang S, et al. Loss of NR1 Subunit of NMDARs in Primary Sensory Neurons Leads to Hyperexcitability and Pain Hypersensitivity: Involvement of Ca²⁺-Activated Small Conductance Potassium Channels. *J Neurosci*. 2013;33(33):13425-13430.
- [55] Thompson JM, Ji G, Neugebauer V. Small-Conductance Calcium-Activated Potassium (SK) Channels in the Amygdala Mediate Pain-Inhibiting Effects of Clinically Available Riluzole in a Rat Model of Arthritis Pain. *Mol Pain*. 2015;11(1):s12990-015-0055.
- [56] Tsantoulas C, McMahon SB. Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain. *Trends Neurosci*. 2014;37(3):146-158.
- [57] Lu R, Flauaus C, Kennel L, et al. K_{Ca} 3.1 channels modulate the processing of noxious chemical stimuli in mice. *Neuropharmacology*. 2017;125:386-395.
- [58] Pomonis JD, Rogers SD, Peters CM, et al. Expression and Localization of Endothelin Receptors: Implications for the Involvement of Peripheral Glia in Nociception. *J Neurosci*. 2001;21(3):999-1006.
- [59] Piovezan AP, D'Orléans-Juste P, Souza GE, et al. Endothelin-1-induced ET_A receptor-mediated nociception, hyperalgesia and oedema in the mouse hind-paw: modulation by simultaneous ET_B receptor activation. *Br J Pharmacol*. 2010;129(5):961-968.
- [60] Vellani V, Prandini M, Giacomoni C, et al. Functional endothelin receptors are selectively expressed in isolectin B4-negative sensory neurons and are upregulated in isolectin B4-positive neurons by neurturin and glia-derived neurotrophic factor. *Brain Res*. 2011;1381(none):31-37.
- [61] Feldman-Goriachnik R, Hanani M. Functional study of endothelin B receptors in satellite glial cells in trigeminal ganglia. *NeuroReport*. 2011;22(10):465-469.
- [62] Feldman-Goriachnik R, Hanani M. The effects of endothelin-1 on satellite glial cells in peripheral ganglia. *Neuropeptides*. 2017;63:37-42.
- [63] Huang TY, Belzer V, Hanani M. Gap junctions in dorsal root ganglia: Possible contribution to visceral pain. *Eur J Pain*. 2010;4(1):490-2147483647.
- [64] Hanani M, Huang TY, Cherkas PS, et al. Glial cell plasticity in sensory ganglia induced by nerve damage. *Neuroscience*. 2002;114(2):279-283.
- [65] Dublin P, Hanani M. Satellite glial cells in sensory ganglia: Their possible contribution to inflammatory pain. *Brain Behav Immun*. 2007;21(5):592-598.
- [66] Liu W, Glueckert R, Linthicum F H, et al. Possible role of gap junction intercellular channels and connexin 43 in satellite glial cells (SGCs) for preservation of human spiral ganglion neurons. *Cell Tissue Res*. 2014;355(2):267-278.
- [67] Suadicani SO, Cherkas PS, Zuckerman J, et al. Bidirectional calcium signaling between satellite glial cells and neurons in cultured mouse trigeminal ganglia. *Neuron Glia Biol*. 2010;6(1):43-51.
- [68] Warwick RA, Hanani M. Involvement of aberrant calcium signalling in herpetic neuralgia. *Exp Neurol*. 2016; 277:10-18.
- [69] Chen X, Pang RP, Shen KF, et al. TNF- α enhances the currents of voltage gated sodium channels in uninjured dorsal root ganglion neurons following motor nerve injury. *Exp Neurol*. 2011;227(2):279-286.
- [70] Zhang X, Liu C, Nestor KE, et al. The effect of glypican-1 glycosaminoglycan chains on turkey myogenic satellite cell proliferation, differentiation, and fibroblast growth factor 2 responsiveness. *Poult Sci*. 2007; 86(9):2020-2028.
- [71] Vicente R, Escalada A, Soler C, et al. Pattern of Kv beta subunit expression in macrophages depends upon proliferation and the mode of activation. *J Immunol*. 2005; 174(8):4736.
- [72] Pang RP, Xie MX, Yang J, et al. Downregulation of CIC-3 in dorsal root ganglia neurons contributes to mechanical hypersensitivity following peripheral nerve injury. *Neuropharmacology*. 2016;110:181-189.
- [73] Song DD, Li Y, Tang D, et al. Neuron-glia communication mediated by TNF- α and glial activation in dorsal root ganglia in visceral inflammatory hypersensitivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;306(9):G788-795.
- [74] Qiao LN, Tan LH, Yang JJ, et al. Effects of Electroacupuncture on Activities of Satellite Glial Cells of Dorsal Root Ganglia in Rats with Neck Incision Pain. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2017;42(4):283-289.
- [75] 李瑞午,李翠红,汪智民. 足三里穴区不同层次感觉和运动神经元的节段性分布研究[J]. *中国针灸*, 2000,20(3):161-163.
- [76] 边冠鹤,李泽山. 猫大肠各部的初级传入神经来源及节段性分布—HRP法研究[J]. *锦州医科大学学报*, 1993(2):1-6.
- [77] Tang Y, Yin HY, Liu J, et al. P2X receptors and acupuncture analgesia. *Brain Res Bull*. 2018;17:1-28