

# 5-HT<sub>1D</sub> 受体激活对小鼠小直径三叉神经节 神经元 A 型 K<sup>+</sup> 电流的影响

张 怡, 陶 金

(苏州大学医学部基础医学与生物科学学院, 江苏苏州 215123)

**摘要:** 目的: 研究 5-HT<sub>1D</sub> 受体的激活对小鼠小直径三叉神经节 (trigeminal ganglion, TG) 神经元 A 型钾离子电流的影响。方法: 培养小鼠 TG 神经元细胞, 利用全细胞膜片钳技术研究 5-HT<sub>1D</sub> 受体的激活对小直径 TG 神经元 A 型钾电流作用, 并通过药理学方法进一步研究其信号通路作用机制。结果: 1) 电生理研究表明, 治疗偏头痛的药物舒马曲坦 (sumatriptan) 对小直径 TG 神经元细胞上的 A 型钾离子电流具有增强作用; 2) 5-HT<sub>1D</sub> 受体的激活对小直径 TG 神经元细胞上的 A 型钾离子电流的增强作用具有剂量依赖性。10 nmol·L<sup>-1</sup> L694247 (5-HT<sub>1D</sub> 受体的激动剂) 对 A 型钾电流的增长率约为 67.8%, 5-HT<sub>1B</sub> 受体的激活对小直径 TG 神经元细胞上的 A 型钾离子电流不具有增强作用; 3) 在信号通路方面, 蛋白激酶 C (PKC) 的选择性阻断剂 GF109203X 白屈菜赤碱 (chelerythrine chloride) 无法阻断 L694247 对 A 型钾电流的增强作用。结论: L694247 可通过作用于小鼠小直径 TG 神经元上的 5-HT<sub>1D</sub> 受体来增强 A 型钾电流; PKC 信号通路不参与 5-HT<sub>1D</sub> 受体对 A 型钾电流的增强作用。

**关键词:** 基础医学其他学科; 5-HT<sub>1D</sub> 受体; A 型钾电流; 三叉神经节神经元; 偏头痛; 舒马曲坦

中图分类号: Q424 文献标识码: A 文章编号: 1674-2850(2015)11-1173-08

## Effects of A-type K<sup>+</sup> currents by the 5-HT<sub>1D</sub> receptor activation involving migraine in small trigeminal ganglion neurons in mice

ZHANG Yi, TAO Jin

(School of Biology & Basic Medical Sciences, Medical College of Soochow University,  
Suzhou, Jiangsu 215123, China)

**Abstract:** Objective: To investigate the activation of 5-HT<sub>1D</sub> receptors affecting the A-type K<sup>+</sup> currents in trigeminal ganglion (TG) neurons and its possible mechanisms. Methods: By cultivating TG neurons in mice, the whole-cell patch clamp recording was used to investigate the effect of 5-HT<sub>1D</sub> receptor on A-type K<sup>+</sup> currents in minor diameter TG neurons. Pharmacological methods were used to further explore its signaling pathways. Results: 1) Electrophysiology results reveal that sumatriptan used for treating migraine increases A-type K<sup>+</sup> currents in mice's minor diameter TG neurons; 2) The activation of 5-HT<sub>1D</sub> receptors increases A-type K<sup>+</sup> currents in a dose-dependent manner in mice's minor diameter TG neurons. 10 nmol·L<sup>-1</sup> L694247 (agonist of 5-HT<sub>1D</sub> receptor) increases A-type K<sup>+</sup> currents by about 67.8%. The activation of 5-HT<sub>1B</sub> receptors doesn't increase A-type K<sup>+</sup> currents in mice's minor diameter TG neurons; 3) In signal pathway, GF109203X (chelerythrine chloride), the selective blocker of protein kinase C (PKC) pathway, was not involved in the 5-HT<sub>1D</sub> receptor-mediated effect. Conclusion: L694247 can activate 5-HT<sub>1D</sub> receptors in minor-diameter TG neurons to increase A-type K<sup>+</sup> currents, while PKC pathway is not

involved in the 5-HT<sub>1D</sub> receptor-mediated effect.

**Key words:** other subjects of basic medicine; 5-HT<sub>1D</sub> receptors; A-type K<sup>+</sup> currents; trigeminal ganglion neurons; migraine; sumatriptan

## 0 引言

偏头痛是临床上常见的头痛类型之一。以反复发作的头痛为特点，发作间歇期正常。根据头痛发作前有无先兆症状，可将偏头痛主要分为先兆的偏头痛（典型偏头痛）和没有先兆的偏头痛（普通型偏头痛或单纯性偏头痛）2种，另外尚有一类临床较少见的特殊类型偏头痛，也称为复杂型偏头痛。偏头痛发病机制尚未完全清楚，但学者们认为神经递质5-羟色胺（5-HT）（一种强效的血管收缩因子）在偏头痛的发病机制中起主要作用<sup>[1]</sup>。

5-HT最早从血清中发现，又名血清素，广泛存在于哺乳动物组织中，特别在大脑皮层质及神经突触内含量很高，也是一种抑制性神经递质。在外周组织，5-HT是一种强血管收缩剂和平滑肌收缩刺激剂。在体内，5-HT可以经单胺氧化酶催化成5-羟色醛以及5-羟吲哚乙酸而随尿液排出体外。5-HT受体分型复杂，已发现7种5-HT受体亚型即5-HT<sub>1</sub>~5-HT<sub>7</sub>，其中5-HT<sub>1</sub>受体至少有5种亚型：5-HT<sub>1A</sub>，5-HT<sub>1B</sub>，5-HT<sub>1D</sub>，5-HT<sub>1E</sub>和5-HT<sub>1F</sub>。5-HT通过激动不同的5-HT受体亚型，可具有不同的药理作用，但其本身尚无临床应用价值。

TG传导头面部的痛、温、触觉及面部肌肉的本体感觉，由三级神经元组成。TG作为痛觉传入的初级感觉器，是目前研究疼痛传递的主要外周神经组织。课题组采用TG神经元细胞研究偏头疼治疗机制。根据直径的大小，TG神经元可以分为大直径（>40 μm）、中直径（30~39 μm）、小直径（<30 μm）3种类型。由于小直径的TG神经元细胞多与伤害性感觉相关<sup>[2-5]</sup>，因此这里只研究记录小直径神经元。

5-HT<sub>1B</sub>，1D受体位于脑外颅内血管中及三叉神经系统的神经末梢。该受体的激活可导致颅内血管收缩、神经肽释放受抑制，三叉神经通路中疼痛传导减弱。自20世纪90年代发现第一个曲坦类药物舒马曲坦后，相继有佐米曲坦、那拉曲坦、利扎曲坦、夫瓦曲坦、阿莫曲坦、衣来曲坦、达尼曲坦等进入临床。该类药物的成功研制为临床治疗偏头痛开辟了新途径<sup>[6]</sup>。作为5-HT<sub>1B</sub>，1D受体激动剂的舒马曲坦（sumatriptan）以及其他曲坦类药物已作为临床上治疗偏头痛的有效药物，舒马曲坦治疗偏头疼可能是通过5-HT<sub>1B</sub>，1D受体介导的三叉神经纤维炎性神经肽释放的减少实现<sup>[7]</sup>。被誉为治疗偏头痛曲坦类药物“金标准”的舒马曲坦也存在着生物利用度低并且在肠中的吸收率不稳定等缺陷，所以尽快找到新的治疗靶点是治疗偏头痛的当务之急。

电压门控性钾通道（voltage-gated K<sup>+</sup> channels）一般分为2种，一种是瞬时外向型钾通道，以瞬时出现、快速启动、快速失活为特点，故又称为瞬时外向钾电流（I<sub>A</sub>）通道，对4-AP敏感，对TEA不敏感；另一种是快速启动缓慢失活的延迟整流型钾通道（I<sub>DR</sub>），可被TEA阻断<sup>[8-9]</sup>。其中，A型钾电流是在动作电位早期或细胞去极化早期出现的外向钾电流，该电流的大小对动作电位的形态和时程有较大影响。神经元的动作电位有一超极化时相，当细胞膜再次去极化而兴奋时，A型钾通道被启动，以延迟去极化到达阈电位的时间，即A型钾通道可以控制神经元兴奋性放电的发放频率<sup>[10-11]</sup>。目前已有不少研究证明上述理论，例如在伤害感受型神经元中，下调A型钾电流可提高疼痛的感受<sup>[12]</sup>。最近，A型钾通道已应用于疼痛塑性和病理疼痛中<sup>[5,13-15]</sup>。因此，作为神经元电生理特性的重要一环，A型钾电流的改变在TG中也将导致其随后的疼痛感受电信号的传递。这里运用全细胞膜片钳技术通过药理学的方法阐明了L694247（5-HT<sub>1D</sub>受体的激动剂）对小鼠小直径的TG神经元A型钾电流的影响及其信号转导通路。希望借此来探索偏头痛镇痛的新靶点。

# 1 5-HT<sub>1D</sub> 受体的激活对 A 型钾通道的调节

选取小直径的 TG 神经元细胞, 原因如前所述。据报导, 在这种小直径 TG 神经元细胞中存在 2 种电压依赖性的外向钾电流, 即瞬时外向型钾电流 (A 型钾电流,  $I_A$ ) 和延迟整流型钾电流 ( $I_{DR}$ ) [16-17]。为了将这 2 种钾电流分离开来从而研究药物对一种钾电流的调节作用, 使用了 2 种分离方法: 一是在细胞外液中添加 5 mmol/L 的 TEA (延迟整流型钾电流的阻断剂) 来抑制  $I_{DR}$ ; 二是根据这 2 种钾通道的电生理特性设置了一套前置刺激程序, 如图 1a 所示, 首先设置刺激电压从 -80 mV 至 40 mV, 得到一个总的电流 ( $I_T$ ), 然后设置一个从 -80 mV 至 -10 mV 的前置脉冲, 此前置脉冲结束后的短时间内只有  $I_A$  仍处于失活状态, 这时再给出一个从 -80 mV 到 40 mV 的刺激电压, 记录到的电流就剩下纯净的延迟整流型

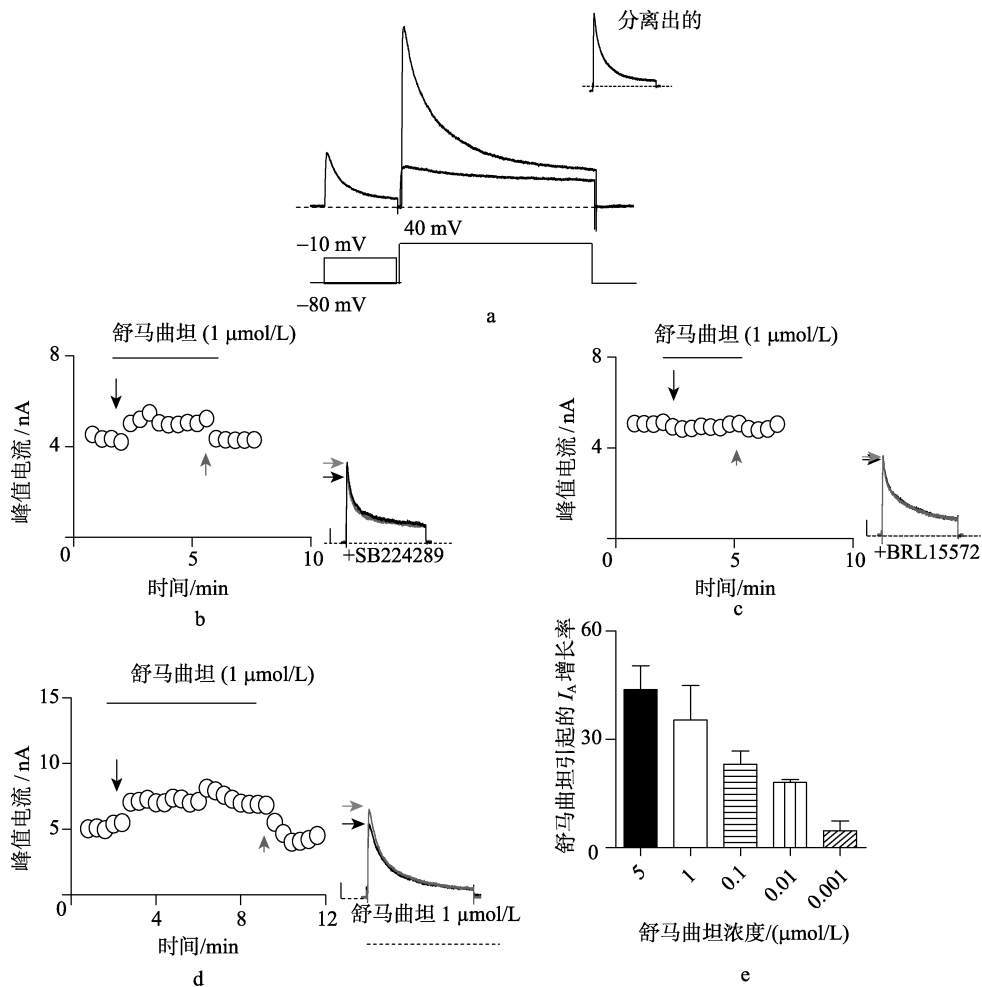


图 1 小鼠小直径三叉神经节神经元细胞中舒马曲坦对 A 型钾电流的作用

Fig.1 Influence of sumatriptan affecting the A-type K<sup>+</sup> currents in mice's minor diameter TG neurons

a—A 型钾电流的电流模式图 (上半部分) 及设置的刺激程序 (下半部分); b—5-HT<sub>1B</sub> 受体阻断剂 SB224289 存在条件下, 1  $\mu$ mol/L 舒马曲坦对 A 型钾电流作用的电流模式图 (右侧插图) 和时间曲线; c—5-HT<sub>1D</sub> 受体阻断剂 BRL15572 存在条件下, 1  $\mu$ mol/L 舒马曲坦对 A 型钾电流作用的电流模式图 (右侧插图) 和时间曲线; d—1  $\mu$ mol/L 舒马曲坦对 A 型钾电流作用的电流模式图 (右侧插图) 和时间曲线; e—舒马曲坦对 A 型钾电流作用的浓度效应柱状图

a—Pattern of the A-type K<sup>+</sup> currents (above) and settings of stimulus program (below); b—Time curve and pattern of the A-type K<sup>+</sup> currents (right inset) affected by 1  $\mu$ mol/L sumatriptan when SB224289 (agonist of 5-HT<sub>1B</sub> receptor) existed; c—Time curve and pattern of the A-type K<sup>+</sup> currents (right inset) affected by 1  $\mu$ mol/L sumatriptan when BRL15572 (agonist of 5-HT<sub>1D</sub> receptor) existed; d—Time curve and pattern of the A-type K<sup>+</sup> currents (right inset) affected by 1  $\mu$ mol/L sumatriptan; e—Histogram of A-type K<sup>+</sup> currents affected by the concentration of sumatriptan

钾电流  $I_{DR}$  了, 最后再统计  $I_A = I_T - I_{DR}$ , 得到较为纯净的 A 型钾电流。

分离出较为纯净的 A 型钾电流后, 即用 SB224289 (5-HT<sub>1B</sub> 受体的阻断剂) 孵育细胞从而阻断了 TG 神经元细胞中 5-HT<sub>1B</sub> 受体, 再加入舒马曲坦发现对 A 型钾电流有增强效果 (如图 1b 所示), 当有 BRL15572 (5-HT<sub>1D</sub> 受体的阻断剂) 孵育细胞从而阻断了 TG 神经元细胞中 5-HT<sub>1D</sub> 受体后, 再加入舒马曲坦, 发现并无之前对 A 型钾电流的增强效果 (如图 1c 所示), 说明舒马曲坦对 A 型钾电流的增强作用确实是通过 5-HT<sub>1D</sub> 受体来实现的。图 1d 为 1  $\mu\text{mol/L}$  舒马曲坦对 A 型钾电流作用的电流模式图 (右侧插图) 和时间曲线。

随后研究了不同浓度舒马曲坦对 A 型钾电流的作用, 发现其对 A 型钾电流的增强作用具有浓度依赖性 (如图 1e 所示), 最大增加率为  $(43.7 \pm 16.4) \%$  ( $P < 0.001, n = 6$ )。

上述实验结果表明, 舒马曲坦是通过作用于 5-HT<sub>1D</sub> 受体从而来调节 A 型钾电流的。随后, 在外液中加入 10 nmol/L L694247 (5-HT<sub>1D</sub> 受体的激动剂), 如图 2a 所示, 小直径的 TG 神经元内 A 型钾电流

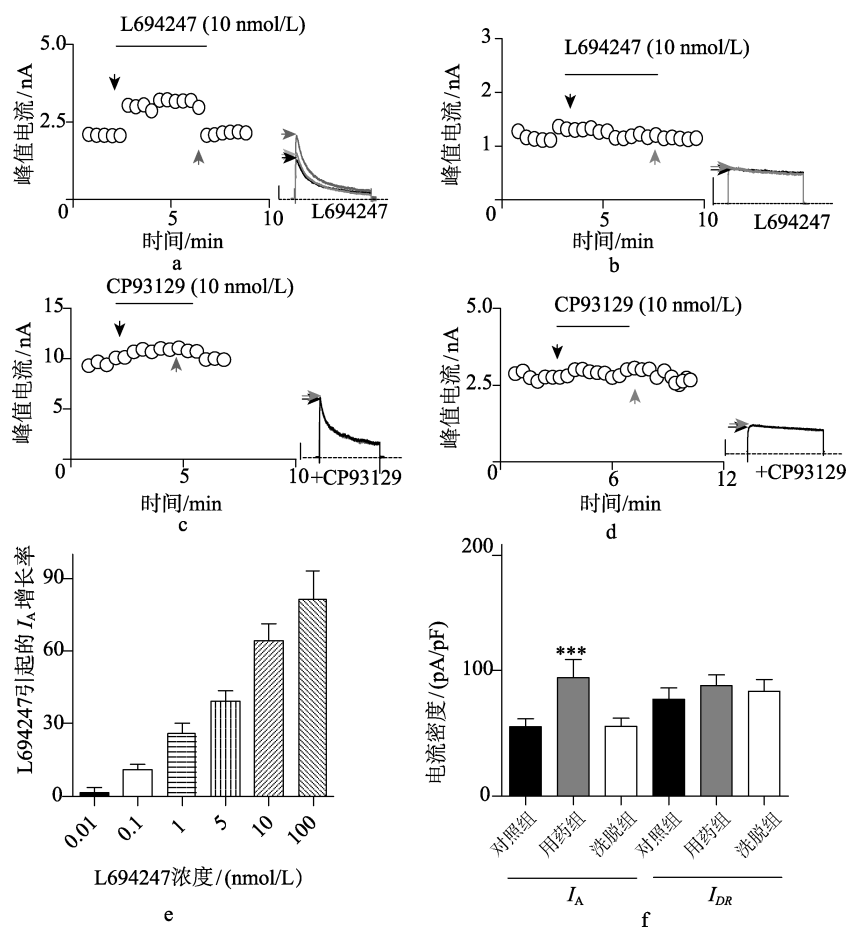


图2 5-HT<sub>1B</sub> 和 5-HT<sub>1D</sub> 受体的激活对 A 型钾电流的影响  
Fig.2 Effects of 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> receptors on A-type K<sup>+</sup> currents

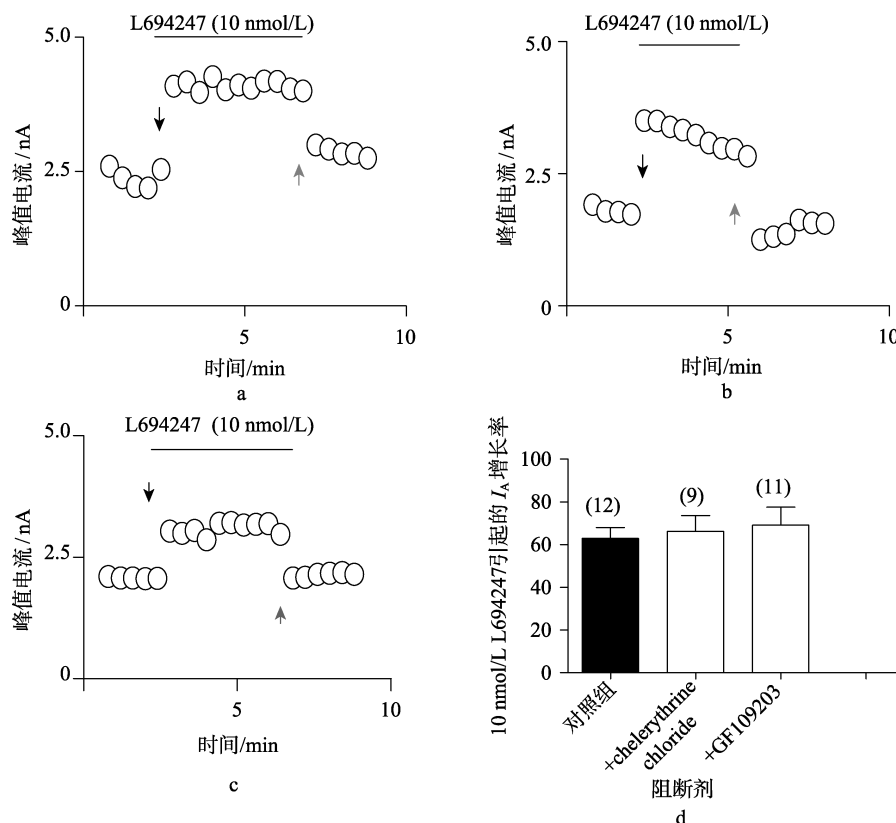
a—L694247 对 A 型钾电流作用的电流模式图 (右侧插图) 和时间曲线; b—L694247 对延迟整流型钾电流作用的电流模式图 (右侧插图) 和时间曲线; c—CP93129 对 A 型钾电流作用的电流模式图 (右侧插图) 和时间曲线; d—CP93129 对延迟整流型钾电流作用的电流模式图 (右侧插图) 和时间曲线; e—5-HT<sub>1D</sub> 受体的激活对 A 型钾电流作用的浓度效应柱状图; f—5-HT<sub>1D</sub> 受体的激活对 2 种钾电流作用的柱状统计图

a-Time curve and pattern of the A-type K<sup>+</sup> currents (right inset) affected by sumatriptan when L694247 existed; b-Time curve and pattern of the delayed rectifier type K<sup>+</sup> currents (right inset) affected by sumatriptan when L694247 existed; c-Time curve and pattern of the A-type K<sup>+</sup> currents (right inset) affected by sumatriptan when CP93129 existed; d-Time curve and pattern of the delayed rectifier type K<sup>+</sup> currents (right inset) affected by sumatriptan when CP93129 existed; e-Histogram of A-type K<sup>+</sup> currents affected by the concentration of sumatriptan when 5-HT<sub>1D</sub> was mediated; f-Histogram of two types of K<sup>+</sup> currents affected by the concentration of sumatriptan when 5-HT<sub>1D</sub> was mediated

增加了 (67.8±7.9) % ( $P<0.001$ ,  $n=15$ ), 洗脱后, A 型钾电流几乎恢复到原来大小。为证明 L694247 对 A 型钾电流的作用是特异性而不是对延迟整流型电流也存在的, 对加入 10 nmol/L L694247 的延迟整流电流也作了分析, 结果发现, 5-HT1D 受体的激活对延迟整流型电流并不具有调节作用 (如图 2b 所示), 说明 L694247 对 A 型钾电流的增强作用是通过 5-HT1D 受体来实现的。随后, 又验证了 5-HT1B 受体的激活对 A 型钾电流是否有作用, 当加入 CP93129 (5-HT1B 受体的激动剂), 发现对钾电流, 包括瞬时外向和延迟整流这 2 种电流都没有作用效果 [增加率为 (1.4±1.1) %,  $n=14$ , 如图 2c、图 2d 所示]。这之前图 1 中所示舒马曲坦通过 5-HT1D 受体而非 5-HT1B 受体作用于 A 型钾电流的结果一致。随后研究了不同浓度的 L694247 对 A 型钾电流的作用, 发现其对 A 型钾电流的增强作用具有浓度依赖性 (如图 2e 所示), 最大增加率为 (81.5±12.3) % ( $P<0.001$ ,  $n=11$ )。

## 2 5-HT1D 受体的激活对 A 型钾电流的增强不通过 PKC 通路实现

对于下游可能的信号通路, 依照文献[18]~[19], 使用药理学方法逐一进行筛选研究: PKC 阻断剂 chelerythrine chloride (1 μmol/L), GF109203X (1 μmol/L) 都为预先孵育 30 min, 之后再加入 L694247 (10 nmol/L), 结果如图 3 所示, 这些阻断剂对 L694247 的作用并没有影响 [增加率分别为 CC: (66.0±8.8) %,



注: d 中括号内数字表示每个实验记录的细胞数目

图 3 5-HT1D 受体激活对 A 型钾电流的作用与 PKC 信号通路的关系

Fig. 3 Relationship between the PKC pathway and 5-HT1D receptor-mediated effect on A-type K<sup>+</sup> currents

a—在 chelerythrine chloride (1 μmol/L) 中加入 L694247 (10 nmol/L) 对 A 型钾电流的作用的模式图; b—在 GF109203X (1 μmol/L) 中加入 L694247 (10 nmol/L) 对 A 型钾电流的作用的模式图; c—对照组中加入 L694247 (10 nmol/L) 对 A 型钾电流的作用的模式图; d—A 型钾电流增长率的柱状统计图

a-Pattern of the A-type K<sup>+</sup> currents by adding L694247 (10 nmol/L) into chelerythrine chloride (1 μmol/L); b-Pattern of the A-type K<sup>+</sup> currents by adding L694247 (10 nmol/L) into GF109203X (1 μmol/L); c-Pattern of the A-type K<sup>+</sup> currents by adding L694247 (10 nmol/L) into control group; d-Histogram of two types of K<sup>+</sup> currents increase

$n=8$ ; GF109203:  $(69.1\pm 8.9)\%$ ,  $n=11$ ]。以上结果说明了 PKC 通路并不参与 5-HT1D 受体的激活对 A 型钾电流的增强作用。

### 3 讨论

利用电生理的实验方法,证明了激活的 5-HT1D 受体对小鼠小直径 TG 神经元中的 A 型钾电流具有增强作用,而且这种增强作用并不是通过 PKC 信号通路介导完成。

#### 3.1 5-HT1D 受体介导了 TG 神经元中 A 型钾离子电流的增强作用

本研究通过激活小直径 TG 神经元上 5-HT1D 受体而非 5-HT1B 受体来增强 A 型钾电流。这与以前的研究报导相符:5-HT1D 受体在治疗头疼中居重要作用<sup>[20]</sup>,但也有报导表明通过激活位于血管平滑肌的 5-HT1B 受体从而缓解或消除偏头痛<sup>[17-18]</sup>。这些差异可能是由于不同亚型的 5-HT1 受体在不同位置所介导的功能不同引起。通常情况下,舒马曲坦被认为是 5-HT1B, 1D 受体的激动剂。然而这里舒马曲坦对小直径 TG 神经元细胞中 A 型钾电流的增强作用却是通过 5-HT1D 受体而非 5-HT1B 受体介导的。既往的研究表明,在 DRG 中表达的 5-HT1D 受体和在 TG 中所表达的 5-HT1D 受体无论是大小、分布比例以及神经化学特性等方面都很相似,许多镇痛药物都是通过背根神经节(dorsal root ganglia, DRG), TG 中相关受体启动信号通路增强 A 型钾电流<sup>[21-22]</sup>,而且 5-HT1D 受体的激活有助于缓解偏头痛<sup>[23]</sup>,5-HT1D 受体也参与到感受伤害性调节传导中来<sup>[24]</sup>,所以本研究得到的结果 5-HT1D 受体介导了 TG 神经元中 A 型钾离子电流的增强作用与之前一些研究结果相符。

#### 3.2 PKC 信号通路并未参与 5-HT1D 受体激活对 A 型钾电流的增强作用

蛋白激酶是许多细胞信号转导途径的重要酶分子,它的激活能引起许多细胞生物学效应的改变,并广泛参与了众多的生理过程。PKC 等蛋白激酶已被很多研究证明参与 A 型钾通道的调控<sup>[25-27]</sup>,而且它们还与 A 型钾通道共定位于细胞的树突<sup>[28]</sup>。在脊髓背角神经元中,启动 PKC 通路便可调节 A 型钾通道但不改变其电生理特性。因此,由于此信号通路在 A 型钾通道的调控中起着重要作用,故检测它是否参与 5-HT1D 受体激活对 A 型钾通道的调节。从本研究结果来看,激活的 5-HT1D 受体对于 A 型钾电流的调控作用并不依赖于 PKC 蛋白激酶,PKC 信号通路并未参与 5-HT1D 受体的激活对 A 型钾电流的增强作用。

#### 3.3 5-HT1D 受体的激活是否可通过调控离子通道来改变 TG 神经元的兴奋性

近年来的研究发现,在多种疼痛动物模型中,对 T 型钙通道的抑制将会影响肌肉和内脏的伤害性感觉的传入,导致镇痛<sup>[29-31]</sup>,对 A 型钾通道的抑制会导致明显的伤害感受超敏<sup>[32-33]</sup>。因此,对 T 型钙通道和 A 型钾通道调节细胞膜兴奋性这一功能的深入了解对于将 A 型钾通道作为新的镇痛靶点非常重要。目前已有文献指出,T 型钙通道的功能应包括促进钙离子依赖的神经元放电、低振幅自发震荡的产生、钙离子内流的增加、心脏起搏点活动、易感性的获得以及痛觉的传递<sup>[34]</sup>;而 A 型钾通道可调控突出信息传入、back-propagating action potentials (bAP)、动作电位产生速率和放电间隔等<sup>[35-36]</sup>。另外最近也有研究发现,T 型钙通道与 A 型钾通道尤其是其中的 Kv4 通道有着重要的联系,T 型钙通道可以使 Kv4 在膜电位阈值下范围内拥有影响神经元放电的功能<sup>[37]</sup>。这些报道都表明了 T 型钙通道和 A 型钾通道在细胞兴奋性以及痛觉传递方面具有重要作用。本研究表明激活的 5-HT1D 受体能够增强 A 型钾通道,但是否与其他通道有关,是否会影响神经元兴奋性改变,将在后续实验室工作中展开详细研究。

### 4 结论

1) 在小鼠小直径 TG 神经元中,舒马曲坦对 A 型钾电流具有增强作用;

2) L694247 (5-HT<sub>1D</sub>受体的激动剂)可通过作用于小鼠小直径 TG 神经元上的 5-HT<sub>1D</sub>受体来增强 A 型钾电流并具有浓度依赖性;

3) PKC 通路并不参与 5-HT<sub>1D</sub>受体的激活对 A 型钾电流的增强作用。

### [参考文献] (References)

- [1] GUL H, YILDIZ O, SIMSEK A, et al. Pharmacologic characterization of contractile serotonergic receptors in human isolated mesenteric artery[J]. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2003, 41(2): 307-315.
- [2] TODOROVIC S M, JEVTOVIC-TODOROVIC V, MEYENBURG A, et al. Redox modulation of T-type calcium channels in rat peripheral nociceptors[J]. *Neuron*, 2001, 31(1): 75-85.
- [3] TODOROVIC S M, LINGLE C J. Pharmacological properties of T-type Ca<sup>2+</sup> current in adult rat sensory neurons: effects of anticonvulsant and anesthetic agents[J]. *J. Neurophysiol.*, 1998, 79(1): 240-252.
- [4] LEVINE J D, FIELDS H L, BASBAUM A L. Peptides and the primary afferent nociceptor[J]. *J. Neurosci.*, 1993, 13(6): 2273-2286.
- [5] TAKEDA M, TAKAHASHI M, MATSUMOTO S. Contribution of activated interleukin receptors in trigeminal ganglion neurons to hyperalgesia via satellite glial interleukin-1beta paracrine mechanism[J]. *Brain Behav. Immun.*, 2008, 22(7): 1016-1023.
- [6] 吕金胜, 孟德胜. 抗偏头痛药物: 5-HT<sub>1B/1D</sub>受体激动剂研究进展[J]. *中国药房*, 2005 (3): 63-65.  
LÜ J S, MENG D S. The drug of migraine: the research progress about the agonists of 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptors[J]. *China Pharmacy*, 2005(3): 63-65. (in Chinese)
- [7] GUL H, YILDIZ O. Amplification of sumatriptan-induced contractions with phenylephrine, histamine and KCl in the isolated human mesenteric artery: *in vitro* evidence for sumatriptan-induced mesenteric ischaemia[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 2002, 366(3): 254-261.
- [8] GOLD M S, DASTMALCHI S, LEVINE J D. Co-expression of nociceptor properties in dorsal root ganglion neurons from the adult rat *in vitro*[J]. *Neuroscience*, 1996, 71(1): 265-275.
- [9] YOSHIMURA N, WHITE G, WEIGHT F F, et al. Different types of Na<sup>+</sup> and A-type K<sup>+</sup> currents in dorsal root ganglion neurones innervating the rat urinary bladder[J]. *J. Physiol.*, 1996, 494(Pt 1): 1-16.
- [10] RAMAKERS G M, STORM J F. A postsynaptic transient K<sup>+</sup> current modulated by arachidonic acid regulates synaptic integration and threshold for LTP induction in hippocampal pyramidal cells[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99(15): 10144-10149.
- [11] WATANABE S, HOFFMAN D A, MIGLIORE M, et al. Dendritic K<sup>+</sup> channels contribute to spike-timing dependent long-term potentiation in hippocampal pyramidal neurons[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99(12): 8366-8371.
- [12] OCAÑA M, CENDÁN C M, COBOS E J, et al. Potassium channels and pain: present realities and future opportunities[J]. *Eur. J. Pharmacol.*, 2004, 500(1-3): 203-219.
- [13] KIM D S, CHOI J O, RIM H D, et al. Downregulation of voltage-gated potassium channel alpha gene expression in dorsal root ganglia following chronic constriction injury of the rat sciatic nerve[J]. *Brain Res. Mol. Brain. Res.*, 2002, 105(1-2): 146-152.
- [14] CHIEN L Y, CHENG J K, CHU D C, et al. Reduced expression of A-type potassium channels in primary sensory neurons induces mechanical hypersensitivity[J]. *J. Neurosci.*, 2007, 27(37): 9855-9865.
- [15] HU H J, CARRASQUILLO Y, KARIM F, et al. The kv4.2 potassium channel subunit is required for pain plasticity[J]. *Neuron*, 2006, 50(1): 89-100.
- [16] XU G Y, WINSTON J H, SHENOY M, et al. Enhanced excitability and suppression of A-type K<sup>+</sup> 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.
- [17] AKINS P T, McCLESKEY E W. Characterization of potassium currents in adult rat sensory neurons and modulation by opioids and cyclic AMP[J]. *Neuroscience*, 1993, 56(3): 759-769.
- [18] TAO J, ZHANG Y, HUANG H, et al. Activation of corticotropin-releasing factor 2 receptor inhibits Purkinje neuron P-type calcium currents via G(o)alpha-dependent PKC epsilon pathway[J]. *Cell Signal*, 2009, 21(9): 1436-1443.
- [19] TANG W J, GILMAN A G. Type-specific regulation of adenylyl cyclase by G protein beta gamma subunits [J]. *Science*, 1991,

- 254(5037): 1500-1503.
- [20] FERRARI M D, HAAN J, BLOKLAND J A, et al. Cerebral blood flow during migraine attacks without aura and effect of sumatriptan[J]. *Arch. Neurol.*, 1995, 52(2): 135-139.
- [21] ZHANG Y, JIANG D, ZHANG Y, et al. Neuromedin U type 1 receptor stimulation of A-type K<sup>+</sup> current requires the betagamma subunits of Go protein, protein kinase A, and extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) in sensory neurons[J]. *J. Biol. Chem.*, 2012, 287(22): 18562-18572.
- [22] HARA N, TAKEDA M, TAKAHASHI M, et al. Iontophoretic application of an A-type potassium channel blocker to the trigeminal ganglion neurons enhances the excitability of A $\delta$ - and C-neurons innervating the temporomandibular joint in rats[J]. *Neurosci. Res.*, 2012, 74(3-4): 216-222.
- [23] LONGMORE J, SHAW D, SMITHE D, et al. Differential distribution of 5HT1D- and 5HT1B-immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new antimigraine drugs[J]. *Cephalalgia*, 1997, 17(8): 833-842.
- [24] POTREBIC S, AHN A H, SKINNER K, et al. Peptidergic nociceptors of both trigeminal and dorsal root ganglia express serotonin 1D receptors: implications for the selective antimigraine action of triptans[J]. *J. Neurosci.*, 2003, 23(34): 10988-10997.
- [25] HOFFMAN D A, JOHNSTON D. Downregulation of transient K<sup>+</sup> channels in dendrites of hippocampal CA1 pyramidal neurons by activation of PKA and PKC[J]. *J. Neurosci.*, 1998, 18(10): 3521-3528.
- [26] JOHNSTON D, HOFFMAN D A, COBERT C M, et al. Regulation of back-propagating action potentials in hippocampal neurons[J]. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 1999, 9(3): 288-292.
- [27] GU L, LAU S K, LOERA S, et al. Protein kinase A activation confers resistance to trastuzumab in human breast cancer cell lines[J]. *Clin. Cancer Res.*, 2009, 15(23): 7196-7206.
- [28] YUAN L L, ADAMS J P, SWANK M, et al. Protein kinase modulation of dendritic K<sup>+</sup> channels in hippocampus involves a mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *J. Neurosci.*, 2002, 22(12): 4860-4868.
- [29] KIM D S, PARK D H, CHOI S W, et al. Thalamic control of visceral nociception mediated by T-type Ca<sup>2+</sup> channels[J]. *Science*, 2003, 302(5642): 117-119.
- [30] TODOROVIC S M, JEVTOVIC-TODOROVIC V, MENNERICK S, et al. Ca(v)3.2 channel is a molecular substrate for inhibition of T-type calcium currents in rat sensory neurons by nitrous oxide[J]. *Mol. Pharmacol.*, 2001, 60(3): 603-610.
- [31] TODOROVIC S M, MEYENBURG A, JEVTOVIC-TODOROVIC V. Redox modulation of peripheral T-type Ca<sup>2+</sup> channels *in vivo*: alteration of nerve injury-induced thermal hyperalgesia[J]. *Pain*, 2004, 109(3): 328-339.
- [32] EVERILL B, KOCISIS J D. Reduction in potassium currents in identified cutaneous afferent dorsal root ganglion neurons after axotomy[J]. *J. Neurophysiol.*, 1999, 82(2): 700-708.
- [33] ABDULLA F A, SMITH P A. Axotomy- and autotomy-induced changes in Ca<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup> channel currents of rat dorsal root ganglion neurons[J]. *J. Neurophysiol.*, 2001, 85(2): 644-658.
- [34] HUGUENARD J R. Low-threshold calcium currents in central nervous system neurons[J]. *Annu. Rev. Physiol.*, 1996, 58: 329-348.
- [35] JOHNSTON D, HOFFMAN D A, COLBERT C M, et al. Regulation of back-propagating action potentials in hippocampal neurons[J]. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 1999, 9(3): 288-292.
- [36] YANG F, FENG L Y, ZHENG F, et al. GDNF acutely modulates excitability and A-type K<sup>+</sup> channels in midbrain dopaminergic neurons[J]. *Nat. Neurosci.*, 2001, 4(11): 1071-1078.
- [37] ANDERSON D, MEHAFFEY W H, IFTINCA M, et al. Regulation of neuronal activity by Cav3-Kv4 channel signaling complexes[J]. *Nat. Neurosci.*, 2010, 13(3): 333-337.