

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.13.022

HCN 通道与其他神经递质/受体相互作用参与病理性疼痛的调节*

雷晓露,陈美云,马彦巧 综述,刘晓红[△] 审校

(遵义医学院基础医学院生理学教研室,贵州遵义 563003)

[摘要] 超极化激活环核苷酸门控阳离子通道(HCN 通道)主要表达于哺乳动物心脏和神经系统,其中,神经系统的 HCN 通道在控制神经元兴奋性及突触传递等方面发挥重要作用。近年研究发现,HCN 通道广泛分布于伤害性感觉传导通路,外周炎性损伤或外周神经损伤时 HCN 通道功能异常改变所导致的感觉神经元兴奋性增强促进了病理性疼痛的产生。此外,HCN 通道还可与其他一些与伤害性信息传递密切相关的神经递质/受体相互作用,共同调节各级感觉神经元的兴奋性,继而影响病理性疼痛的发生与发展进程。本文就近年来 HCN 通道与其他神经递质/受体相互作用共同调节病理性疼痛的研究进行综述。

[关键词] HCN 通道;病理性疼痛;神经递质;受体

[中图分类号] R338.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)13-1781-05

NOMA 等^[1]首先在兔窦房结细胞中记录到超极化激活的内向电流,将其命名为“funny”电流(I_f)。随后在神经元中也发现超极化激活的内向电流(hyperpolarization-activated current,I_h)。后来研究证实,I_h是由超极化激活环核苷酸门控阳离子通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels,HCN 通道)介导。HCN 通道存在 4 个亚型,主要表达于心脏和神经系统。近年越来越多的研究表明,HCN 通道的表达及功能异常促进了病理性疼痛的产生,并且 HCN 通道还与其他一些与伤害性信息传递密切相关的神经递质/受体相互作用参与病理性疼痛的调节。本文就 HCN 通道与其他一些与伤害性信息传递密切相关的神经递质/受体相互关系方面的研究进行回顾,以期深入了解 HCN 通道参与病理性疼痛调节的机制。

1 HCN 通道的结构及生理特性

哺乳动物 HCN 通道家族包含 4 个亚型(HCN1~HCN4),主要表达于心脏和神经系统。HCN 通道属于孔环离子通道超家族中环核苷酸门控离子通道亚群,与其他的孔环通道相似,HCN 通道是由 4 个亚基围绕中心孔隙排列而成。HCN 通道的每个亚基由 3 部分组成:跨膜核心区,细胞内氨基(N)-末端和羧基(C)-末端^[1]。跨膜核心区是由 6 个跨膜 α 螺旋片段(S1~S6)组成,包括 1 个带正电荷的电压传感器(S4)及 S5 和 S6 之间形成的离子传导孔区。细胞内(C)-末端部分包含环核苷酸结合结构域(cyclic nucleotide binding domain,CNBD),cAMP 可结合 CNBD 调节 HCN 通道的开放,不同亚型 HCN 通道对 cAMP 的敏感度依次为:HCN4>HCN2>HCN3>HCN1^[2-3]。HCN 通道具有独特的电压依赖性,与其他离子通道在细胞膜电位去极化时被激活不同,细

胞膜电位超极化是激活 HCN 通道必要条件,膜电位为 -50~-60 mV 时,少部分 HCN 通道开放,当细胞膜电位超极化至 -100 mV 之后,HCN 通道全部被激活开放,允许大量 Na⁺ 内流、少量 K⁺ 外流,形成一个净内向电流,导致细胞膜电位去极化接近阈电位,并降低膜电阻,促进动作电位发放,提高细胞兴奋性^[4-5]。

2 HCN 通道与其他神经递质/受体相互作用参与病理性疼痛的调节

神经系统 HCN 通道在调节神经元兴奋性、细胞膜静息电位、突触电位、树突整合、突触传递及单个神经元或神经网络活动的节律性中发挥重要作用。HCN 通道功能发生改变可导致一系列以神经系统兴奋性异常改变为特点的疾病如癫痫、脑缺血、焦虑和抑郁及病理性疼痛等的发生。近年研究发现,HCN 通道广泛分布于伤害性感觉传导通路,参与了病理性疼痛的发生^[6-7]。此外,HCN 通道还可与其他一些伤害性信息传递密切相关的神经递质/受体相互作用,参与病理性疼痛的调节。

2.1 HCN 通道与谷氨酸/谷氨酸受体的关系 谷氨酸是神经系统内重要的兴奋性神经递质,其受体分两类:(1)离子型谷氨酸受体(ionotropic glutamate receptor,iGluR),分为 NMDA 型受体和非 NMDA 受体(包括 AMPA 受体和 KA 受体),iGluR 开放后允许 K⁺、Na⁺ 和 Ca²⁺ 内流,导致细胞膜去极化,兴奋性增高。(2)G 蛋白耦联的代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptors,mGluR),目前已克隆到 8 个亚型(mGluR1~mGluR8)。谷氨酸受体广泛表达于痛觉传导通路,其表达及功能改变与病理性疼痛发生、发展密切相关。以往对谷氨酸受体在疼痛中作用的研究主要集中于 iGluR,近 10 年 mGluR 在疼痛中

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(31360253);遵义医学院重点学科建设经费资助项目(0996032)。 作者简介:雷晓露(1990-),硕士,主要从事感觉(疼痛)生理学研究。 [△] 通信作者,E-mail:lxh680718@aliyun.com。

的作用受到越来越多的关注:VINCENT 等^[8]发现完全弗氏佐剂所致的炎性痛大鼠脊髓背角的神经元内 mGlu5 受体及 c-fos 表达升高,mGlu5 受体拮抗剂可降低 c-fos 表达并缓解炎性痛;中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray,PAG)内分别给予 mGlu1 受体拮抗剂 CPCOEt、mGlu5 受体拮抗剂 MPEP、NMDA 受体拮抗剂 DL-AP5 均可阻断 PAG 内注射辣椒素诱发的神经痛^[9]。

近年研究发现,谷氨酸受体可通过影响 HCN 通道功能来调节病理性疼痛的发生、发展。GAO 等^[10]研究表明:坐骨神经结扎(CCI)所致的神经痛大鼠前扣带回皮质 HCN1 表达下降,mGluR1 表达增加;脑片膜片钳记录发现 CCI 大鼠前扣带回皮质第 5 层神经元 Ih 幅度降低,导致神经元兴奋性增加,mGluR1 拮抗剂及 PKC 抑制剂均可逆转 CCI 大鼠 Ih 幅度的降低及神经元兴奋性增加;前扣带回皮质微量注射 mGluR1-shRNA 的慢病毒颗粒可显著降低 CCI 大鼠的热痛敏,而预先给予 HCN 通道抑制剂可消除其镇痛效应。可见,外周神经损伤时,前扣带回皮质神经元 mGluR1 表达及功能的增强可通过激活 PKC 信号途径抑制 HCN 通道功能,导致神经元兴奋性及神经痛的发生。BRAGER 等^[11]也发现 mGluR1 特异激活 PLC-PKC 信号通路,激活的 PKC 致使海马 CA1 区锥体神经元 HCN1 通道的丝氨酸磷酸化,降低 HCN1 的表达和 Ih 电流。此外,TANABE 等^[12]发现,表达于非洲爪蟾卵母细胞的 mGluR2 被激动可抑制腺苷酸环化酶激活剂 Forskolin 诱导的环化腺核苷-磷酸(cAMP)生成;中国仓鼠卵巢细胞内克隆表达的 mGluR3、mGluR4 激动也能产生同样的效应^[13];随着 mGluR6、mGluR7 和 mGluR8 的克隆成功,人们发现抑制 cAMP 生成也是这 3 种受体实现信号转导的重要机制^[14]。cAMP 也是 HCN 通道激活的重要调节因子,文献报道:胞内 cAMP 水平升高可导致 HCN 通道的半数激活电位($V_{0.5}$)向去极化方向偏移,并加快通道激活速度,Ih 增强;而 cAMP 水平下降会产生相反的效应^[15]。mGluR2~mGluR8 能否通过影响细胞内 cAMP 的水平来调节 HCN 通道的开放及 Ih 电流,进而影响神经元的兴奋性及伤害性信息传递,有待进一步的研究。

此外,近年的研究显示 HCN 通道可调节神经元谷氨酸释放及谷氨酸介导的突触传递:PAPP 等^[16]在脊髓薄片电生理实验中发现,脊髓背角浅层突触前 HCN2 通道激活可促进初级传入纤维中枢端释放兴奋性递质谷氨酸,导致突触后神经元兴奋性增强,促进伤害性信息的传递;海马薄片膜片钳实验显示,HCN 通道拮抗剂 ZD7288 可抑制海马苔藓纤维-CA3 突触传递,ZD7288 还可减弱 CA3 区神经元由 NMDA 及 AMPA 受体介导的兴奋性突触后电流,也提示海马苔藓纤维 HCN 通道的激活可促进谷氨酸释放^[17]。

机体组织受损时痛觉传导通路中各级感觉神经元 HCN 通道的激活是否均引起谷氨酸释放,促进病理性疼痛的发生,还有待证实。

2.2 HCN 通道与 GABA/GABA 受体的关系 GABA 为中枢神经系统主要的抑制性递质,其受体分为 GABAA、GABAB 和 GABAC 3 种亚型。GABAA 受体是配体门控离子通道,开放后允许 Cl^- 内流;GABAB 属 G 蛋白耦联受体,激活后导致 $\text{Gi}/\text{o}\alpha$ 蛋白活化,抑制腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase,AC)活性,降低胞内 cAMP 的浓度,还可耦联 $\text{Gi}/\text{o}\beta\gamma$ 蛋白抑制电压门控 Ca^{2+} 通道和内向整流 K^+ 通道;GABAC 受体仅分布于视网膜。GWAK 等^[18]发现幼鼠鞘内注射 GABAA 拮抗剂荷包牡丹碱和 GABAB 受体拮抗剂法克罗芬均可诱发显著的机械痛敏;相反,鞘内给予 GABAA 受体激动剂蝇蕈醇、GABAB 受体激动剂巴氯芬能减弱脊髓损伤引起的后爪机械痛敏,这说明 GABA 及其受体在疼痛传递过程中发挥了重要的镇痛作用。

最近的研究显示,HCN 通道可调节 GABA 能神经元释放 GABA:ZHANG 等^[19]发现,杏仁核内给予 ZD7288 对外周神经损伤所致神经痛的镇痛作用与促进杏仁核抑制性中间神经元释放 GABA 有关;TATENO 等^[20]研究表明,乙醇可通过增强中脑黑质抑制性中间神经元 Ih 电流而调节 GABA 的释放,继而影响突触后多巴胺能神经元释放多巴胺。各级感觉神经元 HCN 通道的功能改变是否都能调节 GABA 的释放,进而调制病理性疼痛的发生、发展,有待于进一步验证。

2.3 HCN 通道与大麻素/大麻素受体的关系 大麻素是一种重要的神经活性物质,参与了机体多种生理及病理过程的调节。大麻素受体分为 CB1 受体(cannabinoid receptor 1,CB1R)和 CB2 受体(cannabinoid receptor 2,CB2R)。CB1R 广泛表达于与伤害性信息传导密切相关的各级感觉神经元,CB2R 主要表达于免疫细胞及神经系统的小胶质细胞。以往研究显示,大麻素类物质对多种病理性疼痛均可产生显著的镇痛作用,CB1R 和 CB2R 介导其镇痛效应^[21-22]。CB1R 和 CB2R 均为 G 蛋白耦联受体,可激活多重细胞内信号转导通路:与 Gi/o 蛋白的 α -亚基结合,可抑制 AC 活性,胞内 cAMP 生成减少,随后降低 PKA 磷酸化^[23];但在一些特殊情况下,CBR 可与 Gs 蛋白耦联,发挥相反的效应,AC 活性上调,胞内 cAMP 浓度升高;还可结合 Gi/o 蛋白的 $\beta\gamma$ -亚基,可活化有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)和磷脂酰肌醇-3 激酶,促进 A 型 K^+ 通道开放,并可使 L、N、P、Q 型电压依赖性 Ca^{2+} 通道关闭,胞内 Ca^{2+} 浓度降低^[23]。

最近,MAROSO 等^[24]发现 CB1R 活化可激活海马 CA1 区锥体细胞层锥体细胞的 HCN 通道,增强 Ih

电流,干扰 LTP 的形成及空间记忆功能。CB1 受体激活最常见信号通路是:与 Gi/o 蛋白 α -亚基耦联,抑制 AC 活性,导致胞内 cAMP 降低^[25]。但在 MARO-SO 等^[24]的研究中,CB1R 激活耦联 Gi/o 蛋白的 $\beta\gamma$ -亚基,激活 MAPKs 的 JNK 通路,JNK 通过提高一氧化氮合酶的活性来升高细胞内 cGMP 浓度,促进 HCN 通道开放,增强 Ih 电流。以往研究显示,CB1R 和 HCN 通道在病理性疼痛的产生中起重要调节作用,并且二者均广泛表达于痛觉传导通路的各级感觉神经元。在 DRG 神经元,CB1R 激活可通过抑制 AC 活性及 PKA 磷酸化而减弱瞬时受体电位香草酸受体 1 诱发的电流^[26]、抑制 NMDA 诱发的背根节神经元 Ca^{2+} 内流^[27]。各级感觉神经元 CB1R 是否与 Gi/o 蛋白 α -亚基耦联,影响 AC 活性及胞内 cAMP 水平,进而调节 HCN 通道功能,调制病理性疼痛的发生、发展,有待进一步研究。

2.4 HCN 通道与 PGE2/受体的关系 前列腺素 (prostaglandin, PG) 是存在于动物和人体的一类不饱和脂肪酸组成的、具有多种生理作用的活性物质。前列腺素分为 A、B、C、D、E、F、G、H、I 等类型,其中 PGE2 是最为重要的炎性介质,PGE2 受体有 4 种亚型 (EP1~4),均为 G 蛋白耦联受体^[28],不同亚型受体经不同的信号转导途径发挥作用:EP1 活化后通过促进肌酸磷酸代谢及 Ca^{2+} 内流发挥作用;EP2 和 EP4 激活后可增强 AC 的活性,导致细胞内 cAMP 浓度升高;而 EP3 激活后抑制 AC 的活性,降低细胞内 cAMP 的水平^[29]。PGE2 在炎性刺激的局部可迅速产生,通过提高胞内 cAMP 水平及 PKA 活性,增强伤害性信息的传入,促进炎性反应及痛敏形成^[30]。

研究表明 PGE2 可促进 HCN 通道开放、增强 Ih 电流,促进病理性疼痛的发生、发展:PGE2 可促进豚鼠结状节及三叉神经节神经元 HCN 通道开放,增强 Ih 电流^[31];RESTA 等^[32]的研究表明,PGE2 可通过升高 cAMP 浓度促进 DRG 神经元 HCN 通道开放及 Ih 电流,增加初级感觉神经元的兴奋性,促进热痛敏形成。最近,SUN 等^[33]发现 PGE2 调节 HCN 通道功能参与了蜂毒诱发的炎性痛:蜂毒炎性痛大鼠 DRG 大型神经元 HCN1 与 HCN2 表达增加,Ih 电流密度及神经元兴奋性增强;PGE2 可以增加大型 DRG 神经元的兴奋性及 Ih 电流;蜂毒炎性痛大鼠 DRG 大型神经元环氧合酶-1(Cox-1)表达升高,Cox-1 抑制剂吲哚美辛可抑制蜂毒诱导的大型 DRG 神经元 HCN1、HCN2 表达及 Ih 电流;吲哚美辛和 ZD7288 均可缓解蜂毒诱导产生的炎性痛。可见,蜂毒诱导的 Cox-1 活性增强导致的 PGE2 生成促进了 HCN 通道开放及增强 Ih 电流,导致 DRG 神经元兴奋性增加,促进炎性痛的发生、发展。

2.5 HCN 通道与阿片肽/阿片受体的关系 内源性阿片类物质主要有强啡肽、脑啡肽、内啡肽和内吗啡

肽,参与了机体多种生理功能的调节。阿片受体属于 G 蛋白耦联受体,神经系统主要存在 4 种亚型: μ 、 κ 、 δ 、 σ 。阿片受体广泛分布于脑、脊髓、DRG 等部位,在疼痛传导过程中发挥镇痛作用,阿片受体的表达及功能改变与病理性疼痛发生、发展密切相关^[34-36]。阿片受体激活可抑制 AC 的活性,使 Ca^{2+} 内流减少、 K^{+} 外流增加,抑制突触前膜 P 物质等兴奋性递质的释放,导致突触后膜超级化,发挥镇痛效果^[37]。

HCN 通道与阿片肽/阿片受体在伤害性信息的产生与传递中也存在着相互影响。INGRAM 等^[38]发现阿片类物质自身对结状节神经元 Ih 没有调节作用,但可逆转腺苷酸环化酶激活剂 forskolin 对 Ih 的增强作用,而在 cAMP 类似物存在时,此效应消失,纳洛酮可阻断阿片类物质的作用,说明阿片受体是通过抑制 AC 活性来抑制 HCN 通道及 Ih 电流,降低神经元兴奋性。而 VASILYEV 等^[39]的研究表明,阿片受体激动剂洛哌丁胺抑制 Ih 发挥镇痛作用与阿片受体无关:洛哌丁胺致使培养的大鼠 DRG 神经元 HCN 通道激活曲线向超级化方向偏移,降低 Ih 电流幅度;阿片受体拮抗剂纳洛酮不能逆转洛哌丁胺对 Ih 电流的抑制作用,说明洛哌丁胺抑制 Ih 发挥镇痛效果不是通过阿片受体活化。随后观察到:胞内给予洛哌丁胺不影响 Ih 的动力学及振幅,而胞外应用洛哌丁胺时 Ih 的激活动力学与 Ih 半数激活电位 ($V_{0.5}$) 变化明显。该结果显示洛哌丁胺的结合部位在胞外,通过直接结合 HCN 通道抑制 Ih 电流发挥镇痛作用^[40]。这可能也是阿片类物质抑制 HCN 通道发挥镇痛作用的新机制。

2.6 HCN 通道与腺苷三磷酸(ATP/P2)受体的关系 细胞内 ATP 是机体的储能、供能物质,而细胞外 ATP 是一种具有广泛生理作用的神经递质或调质。ATP 及其分解产物所结合的受体称为“嘌呤受体”,分为腺苷受体 (P1 受体) 和腺嘌呤核苷酸受体 (P2 受体)。P2 受体又分为离子通道型 P2X 受体 (P2X1-7) 和代谢型 P2Y 受体 (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11~15)^[41]。近 20 年的研究发现 ATP/P2 受体与感觉尤其是痛觉传导密切相关,多种伤害性刺激均可引起受损细胞释放 ATP,ATP 激活 P2 受体参与病理性疼痛的调节:组织损伤时,与伤害性信息传导相关部位的神经元或胶质细胞 P2 受体表达及功能发生改变,给予 P2 受体激动剂或拮抗剂可促进或抑制病理性疼痛的发生、发展^[42-43]。

三叉神经中脑核是传递口面部本体感觉信息的初级神经元所在部位,近年研究显示嘌呤 P2 受体可能调节三叉神经中脑核 HCN 通道功能:KHAKH 等^[44]的研究显示 P2X 受体激活可抑制三叉神经中脑核神经元 Ih 电流,该效应可被钙离子螯合剂 BAPTA 反转,提示 P2X 受体激活所致的 Ca^{2+} 内流可能参与了 P2X 受体对 Ih 电流的抑制效应;HUANG 等^[45]采

用脑片全细胞膜片钳记录发现 P2Y 受体激动剂 ADP- β -s 可促进三叉神经中脑核神经元 Ih 电流向去极化方向偏移,该效应可被 P2Y1 受体选择性拮抗剂 MRS2179 阻断,说明 P2Y1 受体激活可增强 HCN 通道功能,导致三叉神经中脑核神经元兴奋性增高,但 P2Y1 受体调节 HCN 通道功能的机制尚不清楚。鉴于 P2Y1 受体激活可通过多条信号通路发挥效应:P2Y1 受体激活可提高细胞内 cAMP 水平^[46];可激活磷脂酶 C/三磷酸肌醇/ Ca^{2+} /PKC 途径^[47],文献也报道 PKC 可调节 HCN 通道表达及功能^[48],P2Y1 受体调节三叉神经中脑核 HCN 通道功能的机制究竟通过何种信号通路,有待证实。此外,P2 受体与 HCN 通道广泛表达于痛觉传导通路各级神经元,P2 受体能否通过调节 HCN 通道功能进而影响神经元的兴奋性及伤害性信息传递,有待进一步研究。

3 展 望

综上所述,HCN 通道的表达及功能异常促进病理性疼痛的发生与维持,同时 HCN 通道与其他一些与疼痛密切相关的神经递质/受体存在着复杂的调节关系,它们之间的作用或相互促进、或相互拮抗,共同调节疼痛的发生与发展。由于 HCN 通道在病理性疼痛的发生、发展中发挥重要的调节作用,HCN 通道有望成为治疗疼痛及开发新型镇痛药的靶点。

参考文献

- [1] NOMA A,IRISAWA H. Membrane currents in the rabbit sinoatrial node cell as studied by the double microelectrode method[J]. Pflugers Arch,1976,364(1):45-52.
- [2] ZAGOTTA W N,OLIVIER N B,BLACK K D,et al. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels[J]. Nature,2003,425(6954):200-205.
- [3] AKIMOTO M,ZHANG Z,BOULTON S,et al. A mechanism for the auto-inhibition of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channel opening and its relief by cAMP[J]. J Biol Chem,2014,289(32):22205-22220.
- [4] KASE D,IMOTO K. The role of HCN channels on membrane excitability in the nervous system[J]. J Signal Transduct,2012(1):619747.
- [5] WAHL-SCHOTT C,BIEL M. HCN channels:structure,cellular regulation and physiological function[J]. Cell Mol Life Sci,2009,66(3):470-494.
- [6] CAO Y,PANG J,ZHOU P. HCN channel as therapeutic targets for heart failure and pain[J]. Curr Top Med Chem,2016,16(16):1855-1861.
- [7] LIU H,ZHOU J,GU L,et al. The change of HCN1/HCN2 mRNA expression in peripheral nerve after chronic constriction injury induced neuropathy followed by pulsed electromagnetic field therapy[J]. Oncotarget,2017,8(1):1110-1116.
- [8] VINCENT K,WANG S F,LAFERRIÈRE A,et al. Spinal intracellular metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) contributes to pain and c-fos expression in a rat model of inflammatory pain[J]. Pain,2017,158(4):705-716.
- [9] PALAZZO E,DE NOVELLIS V,MARABESE I,et al. Interaction between vanilloid and glutamate receptors in the central modulation of nociception[J]. Eur J Pharmacol,2002,439(1/3):69-75.
- [10] GAO S H,WEN H Z,SHEN L L,et al. Activation of mGluR1 contributes to neuronal hyperexcitability in the rat anterior cingulate cortex via inhibition of HCN channels[J]. Neuropharmacology,2016,105(3):361-377.
- [11] BRAGER D H,JOHNSTON D. Plasticity of intrinsic excitability during long-term depression is mediated through mGluR-dependent changes in I(h) in hippocampal CA1 pyramidal neurons[J]. J Neurosci,2007,27(51):13926-13937.
- [12] TANABE Y,MASU M,ISHII T,et al. A family of metabotropic glutamate receptors[J]. Neuron,1992,8(1):169-179.
- [13] TANABE Y,NOMURA A,MASU M,et al. Signal transduction, pharmacological properties, and expression patterns of two rat metabotropic glutamate receptors, mGluR3 and mGluR4[J]. J Neurosci,1993,13(4):1372-1378.
- [14] NEUGEBAUER V,CHEN P S,WILLIS W D. Groups II and III metabotropic glutamate receptors differentially modulate brief and prolonged nociception in Primate STT cells[J]. J Neurophysiol,2000,84(6):2998-3009.
- [15] PULJUNG M C,DEBERG H A,ZAGOTTA W N,et al. Double electron-electron resonance reveals cAMP-induced conformational change in HCN channels[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2014,111(27):9816-9821.
- [16] PAPP I,SZUCS P,HOLLÓ K,et al. Hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated cation channel subunit 2 ion channels modulate synaptic transmission from nociceptive primary afferents containing substance P to secondary sensory neurons in laminae I — II° of the rodent spinal dorsal[J]. Eur J Neurosci,2006,24(5):1341-1352.
- [17] HUANG C C,HSU K S. Reexamination of the role of hyperpolarization-activated cation channels in short- and long-term plasticity at hippocampal mossy fiber synapses[J]. Neuropharmacology,2003,44(7):968-981.
- [18] GWAK Y S,TAN H Y,NAM T S,et al. Activation of spinal GABA receptors attenuates chronic central neuropathic pain after spinal cord injury[J]. J Neurotrauma,2006,23(7):1111-1124.
- [19] ZHANG S Z,YOU Z,WANG S X,et al. Neuropeptide S modulates the amygdaloidal HCN activities (Ih) in rats: Implication in chronic pain[J]. Neuropharmacology,2016,105(4):420-433.
- [20] TATENO T,ROBINSON H P. The mechanism of ethanol action on midbrain dopaminergic neuron firing:a dynamic-clamp study of the role of I(h) and GABAergic synaptic integration[J]. J Neurophysiol,2011,106(4):1901-1922.

- [21] WOODHAMS S G, SAGAR D R, BURSTON J J, et al. The role of the endocannabinoid system in pain [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, 227(7): 119-143.
- [22] ULUGÖL A. The endocannabinoid system as a potential therapeutic target for pain modulation[J]. *Balkan Med J*, 2014, 31(2): 115-120.
- [23] DALTON G D, BASS C E, VAN HORN C G, et al. Signal transduction via cannabinoid receptors[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2009, 8(6): 422-431.
- [24] MAROSO M, SZABO G G, KIM H K, Et al. Cannabinoid control of learning and memory through HCN channels [J]. *Neuron*, 2016, 89(5): 1059-1073.
- [25] HOWLETT A C. Efficacy in CB1 receptor-mediated signal transduction[J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 142(8): 1209-1218.
- [26] SÁNTA P, JENES A, SOMOGYI C, et al. The endogenous cannabinoid anandamide inhibits transient receptor potential vanilloid type 1 receptor-mediated currents in rat cultured primary sensory neurons[J]. *Acta Physiol Hung*, 2010, 97(2): 149-158.
- [27] LIU Q, BHAT M, BOWEN W D, et al. Signaling pathways from cannabinoid receptor-1 activation to inhibition of N-methyl-D-aspartic acid mediated Calcium influx and neurotoxicity in dorsal root ganglion neurons[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331(3): 1062-1070.
- [28] GANESH T. Prostanoid receptor EP2 as a therapeutic target[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(11): 4454-4465.
- [29] HATAE N, SUGIMOTO Y, ICHIKAWA A. Prostaglandin receptors: advances in the study of EP3 receptor signaling[J]. *J Biochem*, 2002, 131(6): 781-784.
- [30] TUMATI S, ROESKE W R, VANDERAH T W, et al. Sustained morphine treatment augments prostaglandin E2-evoked calcitonin gene-related peptide release from primary sensory neurons in a PKA-dependent manner [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 648(1/3): 95-101.
- [31] INGRAM S L, WILLIAMS J T. Modulation of the hyperpolarization-activated current (Ih) by cyclic nucleotides in guinea-pig primary afferent neurons[J]. *J Physiol*, 1996, 492(Pt 1): 97-106.
- [32] RESTA F, MASI A, SILI M, et al. Kynurenic acid and zapyrinast induce analgesia by modulating HCN channels through GPR35 activation[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 108(1): 136-143.
- [33] SUN W, YANG F, WANG Y, et al. Contribution of large-sized primary sensory neuronal sensitization to mechanical allodynia by upregulation of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated channels via cyclooxygenase 1 cascade[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 113(Pt A): 217-230.
- [34] LI X Y, SUN L, HE J, et al. The kappa-opioid receptor is upregulated in the spinal cord and locus ceruleus but downregulated in the dorsal root ganglia of morphine tolerant rats[J]. *Brain Res*, 2010, 1326(1326): 30-39.
- [35] WAN F P, BAI Y, KOU Z Z, et al. Endomorphin-2 inhibition of substance P signaling within lamina I of the spinal cord is impaired in diabetic neuropathic pain rats[J]. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9(1): 167.
- [36] SHAQURA M A, ZÖLLNER C, MOUSA S A, et al. Characterization of mu opioid receptor binding and G protein coupling in rat hypothalamus, spinal cord, and primary afferent neurons during inflammatory pain[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 308(2): 712-718.
- [37] HOPE P J, FLEETWOOD-WALKER S M, MITCHELL R. Distinct antinociceptive actions mediated by different opioid receptors in the region of lamina I and laminae III-V of the dorsal Horn of the rat[J]. *Br J Pharmacol*, 1990, 101(2): 477-483.
- [38] INGRAM S L, WILLIAMS J T. Opioid inhibition of Ih via adenylyl cyclase[J]. *Neuron*, 1994, 13(1): 179-186.
- [39] VASILYEV D V, SHAN Q, LEE Y, et al. Direct inhibition of Ih by analgesic looperamide in rat DRG neurons [J]. *J Neurophysiol*, 2007, 97(5): 3713-3721.
- [40] ISHII T M, TAKANO M, OHMORI H. Determinants of activation kinetics in mammalian hyperpolarization-activated cation channels[J]. *J Physiol*, 2001, 537 (Pt 1): 93-100.
- [41] PUCHAŁOWICZ K, TARNOWSKI M, BARANOWSKA-BOSIACKA I, et al. P2X and P2Y receptors-role in the pathophysiology of the nervous system[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12): 23672-23704.
- [42] ZHU H, YU Y, ZHENG L, et al. Chronic inflammatory pain upregulates expression of P2Y2 receptor in small-diameter sensory neurons[J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(6): 1349-1358.
- [43] YI Z, RAO S, OUYANG S, et al. A317491 relieved HIV gp120-associated neuropathic pain involved in P2X3 receptor in dorsal root ganglia[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 130(1): 81-89.
- [44] KHAKH B S, HENDERSON G. Hyperpolarization-activated cationic currents (Ih) in neurones of the trigeminal mesencephalic nucleus of the rat[J]. *J Physiol*, 1998, 510 (Pt 3): 695-704.
- [45] HUANG W, XIU Y, YAN J A, et al. Facilitation of Ih channels by P2Y1 receptors activation in Mesencephalic trigeminal neurons[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 482(2): 156-159.
- [46] GUERRA L, FAVIA M, FANELLI T, et al. Stimulation of xenopus P2Y1 receptor activates CFTR in a6 cells[J]. *Pflugers Arch*, 2004, 449(1): 66-75.
- [47] RAJASEKHAR P, POOLE D P, LIEDTKE W, et al. P2Y1 receptor activation of the TRPV4 ion channel enhances purinergic signaling in satellite glial cells[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(48): 29051-29062.
- [48] WILLIAMS A D, JUNG S, POOLOS N P. Protein kinase C bidirectionally modulates Ih and HCN1 channel surface expression in hippocampal pyramidal neurons[J]. *J Physiol*, 2015, 593(13): 2779-2792.