

组织酸化参与外周痛觉传递的离子通道机制

伍龙军 徐天乐*

(中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所, 上海 200031;

中国科学技术大学神经生物学与生物物理学系, 合肥 230027)

摘要 组织酸化可以导致痛觉的产生. 初级感觉神经元可以通过离子通道来感受外周的组织酸化. 已鉴定了几个离子通道家族可能参与了外周组织酸化的感受: a. 酸敏感离子通道 (ASICs) 是可以被酸直接门控的阳离子通道; b. 辣椒素受体 (VR1) 可被酸敏化, 同时可被 $\text{pH} < 6.0$ 直接激活; c. P2X2 和 P2X2/3 受体通道反应被酸上调; d. TwIK 相关的酸感受钾通道 (TASK) 是被酸关闭的双孔内向整流钾通道. 这些通道被酸所调控的共同结果就是提高了神经元的兴奋性. 因此, 它们在介导了组织酸化所诱导的痛觉感受和传递中具有重要作用.

关键词 痛觉, 组织酸化, 离子通道

学科分类号 Q42, Q51

组织酸化是生理和病理下常见的现象. 如在炎症、缺血、癫痫和肿瘤组织中, 由于细胞损伤和代谢异常, 胞外的 pH 可以降低至 pH 6.0 以下. 同时, 组织酸化在痛觉的产生中也具有重要作用. 如研究表明, 当注射酸性溶液至皮肤中可直接导致皮下组织酸化并伴随灼热痛的产生, 并且痛的程度也与酸性强度呈正相关 (Reeh 和 Steen, 1993 年). 细胞水平的研究进一步支持了酸在痛觉产生中的作用, 如胞外酸化可以直接上调包括伤害性感受器在内的初级感觉神经元的兴奋性. 更有趣的是, 外周的酸化甚至导致中枢脊髓背角神经元的激活和敏化^[1]. 那么, 在分子水平或者说是离子通道水平上, 组织酸化又是如何被细胞感知并导致其兴奋性改变而引起痛觉的产生呢? 目前, 已鉴定了几个离子通道家族可能参与了外周组织酸化所诱导的痛觉传递^[2, 3]. 本综述将着重讨论酸调控的离子通道, 如酸敏感离子通道 (ASICs)、辣椒素受体 (VR1)、P2X 受体和 TWIK 相关的酸感受钾通道 (TASK) 以及它们可能在酸诱导痛觉中的作用.

1 ASICs 直接参与了组织酸化所诱导的痛觉

ASICs 是一类由细胞外酸直接激活的阳离子通道, 主要通透 Na^+ , 对 K^+ 和 Ca^{2+} 具有较低的通透性. 已证明 ASICs 在触觉、痛觉、酸味觉以及学习记忆中具有重要作用^[4]. ASICs 是 NaC (Na^+ channel) /DEG (degenerin) 超家族一个分支. 同家族其他成员类似, ASICs 可能由 4 个亚基组成, 每个亚基含有 500 多个氨基酸, 其结构包含 2 个疏

水跨膜区 (TM), 一个大的富含半胱氨酸的胞外环和胞内 N 端与 C 端, 通道可被 amiloride 阻断. 自 1997 年 Lazdunski 及其同事首先克隆了 ASIC1a 以来 (Waldmann 等, 1997 年), ASICs 家族已克隆得到了 6 个亚基, 它们是 ASIC1a 及其剪接变体 ASIC1b, ASIC2a 及其剪接变体 ASIC2b, ASIC3 和 ASIC4. 这些亚基可组成特性不尽相同的同聚体或异聚体通道. 如 ASIC1 对酸高敏感但失活很快, 而 ASIC2 对酸敏感性低但失活慢, 而 ASIC3 具有快速失活和稳态双相电流. ASICs 在体内分布广泛, 在背根神经节 (DRG)、脑和脊髓中均有表达, 但其不同亚基存在着分布特异性. 如 ASIC1a 和 ASIC2b 在脑、脊髓和 DRG 中均有表达, 而 ASIC1b 和 ASIC3 却特异存在于背根神经节中, ASIC2a 则主要在中枢神经系统中表达^[2, 5, 6].

由于组织酸化和痛觉有着密切的联系, ASICs 作为酸感受器在最初就被认为可能与痛觉相关. 与此相一致的是, ASICs 在 DRG 的伤害性感受器中有着丰富的表达^[7]. 其中, ASIC1a 和 ASIC1b 对酸敏感性较高, 但介导的酸诱导电流只表现出快速失活特性, 因此这与组织酸化伴随的持续痛不太相符. 在 DRG 神经元中, 酸可以诱导出具有稳态电流的双相电流, 该电流被认为与组织酸化诱导的痛关系更为密切^[4]. 恰巧, 克隆的 ASIC3 介导的电流包含两种成分: 快速失活成分和稳态成分, 而且

* 通讯联系人.

Tel: 021-54921751, E-mail: tlxu@ion.ac.cn

收稿日期: 2003-10-08, 接受日期: 2003-11-28

该亚基特异地在 DRG 中表达. 但 ASIC3 介导稳态电流的酸敏感性 ($\text{pH } 3.5$) 却比 DRG 神经元中的低得多 ($\text{pH } 5.8$), 提示 ASIC3 可能部分介导了 DRG 中酸诱导的稳态电流. 对 ASIC2b + 3 异聚体的研究发现, ASIC2b 虽没有改变 ASIC3 的电流表型, 但却改变了 ASIC3 通道的离子选择性, 其稳态电流成分由 Na^+ 和 K^+ 共同介导, 这更接近 DRG 神经元酸诱导稳态电流的特性, 因此该异聚体通道也可能参与介导了 DRG 神经元上酸诱导的双相电流 (Lingueglia 等, 1997 年).

对 ASIC3 基因敲除小鼠的研究进一步支持了 ASICs 在痛觉中的可能作用^[8, 9]: a. ASIC3 基因敲除后, 在感受伤害性机械刺激、热刺激和酸刺激的 C 纤维 (C-HM 纤维) 对 $\text{pH } 5.0$ 的反应性大大降低; b. 基因敲除小鼠对于酸诱导的机械痛敏行为受损, 但急性自发痛仍与野生型小鼠没有显著差异; c. ASIC3 不仅在酸诱导的痛觉具有重要作用, 还影响了其他多种形式如热刺激、伤害性机械刺激等产生的痛觉. 但 ASIC3 基因敲除并不能完全去除任何一种形式的痛觉, 表明 ASIC3 也只是组成痛觉感受器的一部分. 在对心肌感觉传入神经的研究提示, ASIC3 在心绞痛、胸痛中可能起着重要作用^[10]. 然而, 对 ASIC2 基因敲除小鼠的研究表明, ASIC2 并不参与痛觉形成. 最近的研究表明, 发炎可以引起 DRG 中 ASICs (ASIC1a、ASIC2b 和 ASIC3) 表达量的显著增加, 而非甾醇类抗炎镇痛药如阿司匹林等可以对抗 ASICs 表达的增加. 同时, 这些抗炎药物可以直接抑制 ASICs 介导的电流. 这些结果提示, ASICs 参与了炎症痛反应, 并解释了为什么阿司匹林类药物可抑制酸引起的痛^[11]. 另外, ASICs 的拮抗剂 Amiloride 可以有效抑制酸 ($\text{pH} > 6.0$) 在人皮肤上引发的局部痛, 但对剧烈酸化 (如 $\text{pH } 5.0$) 引起的痛抑制作用不明显. 因此, ASICs 可能是生理情况下痛觉中的主要酸感受器, 而剧烈酸化诱导的痛可能由其他受体如 VR1 来介导^[12].

2 VR1 可整合多种信号: 辣椒素、热和酸

20 多年以前人们就已发现辣椒素可以诱导伤害性感觉传入. 但发现辣椒素直接激活特异的阳离子通道——辣椒素受体 (VR1) 却是近几年的事. 该通道在 1997 年由 Julius 及其同事首先克隆出来 (Caterina 等, 1997 年), 它为非选择性阳离子通道, 但对 Ca^{2+} 的通透性比 Na^+ 高. 随后, 与其相

关的家族成员已扩展到了 5 个, 它们共同组成了 TRP 超家族的 TRPV 家族. TRPV 家族成员能被许多条件刺激激活, 如热、酸、酯、机械压力和钙库清空等. VR1 可能由 4 个亚基组成, 每个亚基包含 838 个氨基酸残基并具有 6 次跨膜序列 (TM1 ~ TM6), 在 TM5 和 TM6 之间有一短的疏水区, 构成通道孔. 其 N 端与 C 端位于胞内, 在 N 端有 3 个锚蛋白, 靠近 C 端具有 TRP 特征结构域. VR1 主要表达在 DRG 和三叉神经结 (TG) 的感觉神经元中, 如在大鼠 DRG 中, 40% 的细胞表达 VR1, 其中主要是与痛觉相关的小细胞^[13].

VR1 是参与机体伤害性感觉传递的一种重要离子通道, 辣椒素和伤害性热刺激是它的 2 种公认激动剂. 随后的研究发现酸也可以作用于该受体, 表现在酸使受体激活和敏感化 2 个方面: a. 在室温下 (22°C), $\text{pH} < 6.0$ 的酸可以直接激活 VR1, 产生激活动力学较缓慢的稳态电流, 该电流类似于 DRG 神经元上酸诱导电流的稳态成分. b. 当胞外 $\text{pH } 6 \sim 8$ 时, 酸可以浓度依赖性地增强 VR1 对辣椒素和热刺激的反应. 酸使 VR1 激活和敏感化的作用位点是不同的, 研究表明, VR1 亚基上的 Glu648 位点介导了酸对 VR1 受体的激活, 而 Glu600 位点则介导了酸对 VR1 受体的敏化^[14]. 酸可以增强 VR1 对热刺激的反应, 反过来看, 酸对 VR1 受体的激活受温度影响, 如在室温下 VR1 的 EC_{50} 时 pH 约为 5.4, 而在生理温度 37°C 时, $\text{pH } 6.4$ 就可激活转染的 VR1, 引起电流. 因此, VR1 的激活可能是炎症等病理性组织酸化 ($\text{pH } 6.1 \sim 6.9$) 产生痛觉的一个重要机制^[3].

对 VR1 基因敲除小鼠的研究进一步证实了 VR1 痛觉中的作用^[15, 16]. 如在基因敲除小鼠对辣椒素和伤害性热刺激引起的痛觉反应降低, 但对机械刺激反应性相对于野生型小鼠没有显著改变; 在炎症痛模型中, 基因敲除小鼠的热痛敏现象也不明显, 但机械痛敏仍与野生型小鼠没有差异. 同时, 另一些实验结果也提示了 VR1 可能参与组织酸化导致的痛觉传递. 如 VR1 基因敲除小鼠 DRG 神经元对酸的刺激反应性大大降低; 更为有趣的是, 虽然基因敲除小鼠在炎症痛模型中的热痛敏消失, 但这种小鼠在神经病理模型中有热痛敏现象. 这提示, 可能一些炎性损伤介质如酸、缓激肽、前列腺素 E2 等对于 VR1 参与热痛敏具有重要作用. 已经有证据表明, 炎症介质可以增强实验性组织酸化引起的疼痛, 而这种增强作用的分子机制则在于炎症

介质可以通过直接或间接的作用上调 VR1 功能 (Cesare 和 McNaughton, 1996 年). 药理学的实验也表明, VR1 在剧烈酸化 (pH 5.0) 诱导的痛觉中具有重要作用, 因为此时酸诱导的痛可以被 VR1 受体的拮抗剂部分阻断^[12]. VR1 可以整合包括酸在内多种伤害性信号, 因此它在组织酸化诱导的痛中可能起到一种加剧的作用, 即酸化使 VR1 对周围的痛信号更敏感. 事实上, 炎症组织的酸化就足以引起 VR1 激活阈值的降低而导致在正常体温下 VR1 的开放, 而通道的开放又进一步导致了伤害感受器兴奋性升高^[2].

3 P2X 受体的不同亚基对酸的感受不同

P2X 受体是一类由胞外 ATP 直接门控的非选择性阳离子通道. 第一个 P2X 受体基因在 1994 年被克隆 (Brake 等, 1994 年), 到目前为止, 已发现了 P2X 受体的 7 个基因 (P2X1 ~ 7). 这些基因所编码的亚基由 300 ~ 400 个氨基酸组成, 其 N 端与 C 端位于胞内, 亚基结构包含 2 个小疏水跨膜区 (TM) 和一个含有 10 个保守半胱氨酸的大胞外环. P2X 在体内分布广泛, 但不同亚基有着分布特异性. 如 P2X1 主要分布于平滑肌中, P2X4 和 P2X6 在脑中表达丰富, P2X3 主要表达在感觉神经元中, 而 P2X7 则主要在免疫系统细胞中. P2X 受体是由几个亚基形成的同聚体或异聚体通道, 其动力学也有很大差异, 如 P2X1 和 P2X3 失活快速, 而 P2X2 和 P2X4 则失活缓慢. P2X2/3 和 P2X1/5 是研究得较多的 P2X 异聚体, 它们都具有失活慢的动力学特性^[17].

早在 P2X 受体克隆之前, 人们就发现外源性给予 ATP 有致痛作用. 在损伤及炎症组织中, 细胞损伤导致胞内释放到胞外 ATP 的浓度达几十微摩尔, 因此 ATP 现已是公认的致痛炎性物质. 在 DRG 中, P2X1 ~ 6 均有表达, 特别是 P2X3 在 DRG 小细胞中的特异分布表明, P2X 受体在介导 ATP 的致痛作用中具有重要作用. 很多实验证据都支持了 P2X 在痛觉传递中的作用^[18~20]. 如在炎性痛和神经痛模型中, DRG 中的 P2X 表达及功能发生改变, 而且不同亚基的改变也不同; P2X 受体拮抗剂 PPADS 可以阻断 ATP 引起的 C 和 Aδ 纤维的兴奋作用, 而 P2X 受体的另一拮抗剂苏拉明可以对抗福尔马林诱导的炎性痛; P2X3 敲除的小鼠表现出某些痛觉相关行为受损. 进一步对分离的 DRG 神经元的研究发现, ATP 可以诱导出多种动

力学不同的电流, 表明 DRG 神经元表达不同 P2X 受体. 目前已明确在 DRG 神经元中同聚的 P2X3 表达丰富, 其次则为异聚的 P2X2/3.

对 P2X 受体研究发现, 胞外 pH 值降低对 P2X 受体有调控作用, 而且酸对不同 P2X 亚基的作用甚至相反. 如酸对 P2X1、P2X3 和 P2X4 同聚体有抑制作用, 而对同聚体 P2X2 以及异聚体 P2X2/3 则有明显的增强作用. 相对于在正常 pH 7.3 和 pH 6.3 可以把 10 μmol/L ATP 诱导的 P2X2 和 P2X2/3 电流增强近 3 倍. 酸无论是增强还是抑制作用, 都不改变 P2X 受体介导的最大电流, 表明酸改变了受体对 ATP 的亲和力^[21]. 在急性分离的感觉神经元上也观察到酸可以增强 ATP 诱导的稳态电流及去极化反应, 该反应可能由 P2X2/3 或 P2X2 所介导 (Li 等, 1996 年). 在炎症组织中, ATP 和酸的浓度均增加, 这为酸对 P2X 受体作用提供了有利的条件. P2X2/3 已被证明在 DRG 中表达, 它可能是酸诱导痛觉传递的另一条有效途径. 然而由于酸对不同 P2X 亚基的作用有所不同, 特别是对 P2X3 受体的抑制作用提示, 酸影响痛觉传递具有一定的特异性.

4 TASK 是被酸关闭的双孔区钾通道

双孔区钾通道家族是钾通道超家族中最近才发现的一个成员. 双孔区钾通道通常是由 2 个亚基形成的二聚体通道, 通道对 K⁺ 具有高度选择性. 双孔区钾通道亚基的重要结构特征是有 4 个跨膜区和 2 个孔区 (4TM/2P), 其短的 N 端与长的 C 端均位于胞内. 弱内向整流双孔钾通道 1 (tandem of P domains in weak inward rectifier K⁺ channel 1, TWIK-1) 是 1996 年由 Lesage 等在哺乳动物中克隆的第一个双孔钾通道 (Lesage 等, 1996 年). 现已在哺乳动物中发现了包括 TWIK-1 在内的 16 个成员. 在表达系统中, 它们多数可以形成功能性的 K⁺ 通道, 但这些钾通道通常处于持续开放状态, 因而被认为是一类形成背景电流的通道, 而在细胞膜电位的维持中有重要作用. 双孔钾通道家族也对许多刺激敏感, 如机械压力、酸、热和脂肪酸等. 研究表明, 它们在多种组织以及兴奋性和非兴奋性细胞中均有表达, 提示其在体内可能具有广泛的生物学功能^[22].

在双孔钾通道家族中, 有一个亚家族对胞外 pH 值改变有高度的敏感性, 被称为 TWIK 相关的酸感受钾通道 (TASK), 该亚家族目前已有 5 个成

员 (TASK1 ~ 5)。除 TASK-5 外, TASK1 ~ 4 均可形成非时间和电压依赖性持续开放的功能性钾通道, 碱可以增强而酸可以抑制这些通道^[23]。事实上, 有一些双孔钾通道家族成员如 TWIK-1 等也对酸敏感, 但主要针对胞内而不是胞外的 pH 值改变。TASK 介导的电流对胞外酸化非常敏感, 如 pH 6.0 就差不多完全抑制该通道。由于 TASK 是持续开放的钾通道, 酸对它的抑制可能是组织酸化诱导细胞持续去极化的重要机制, 提示其作为组织酸化诱导痛觉传递的潜在靶点^[2]。令人遗憾的是, 目前并没有研究报道 TASK 是否存在于感觉神经元中, 虽然其中某些成员如 TASK1 和 3 在脑中有丰富表达^[24]。最近在双孔钾通道家族又有一个新的通道被克隆, 它特异表达在脊髓中, 所以称之为脊髓 TWIK 相关钾通道 (TWIK-related spinal cord K⁺ channel, TRESK)。TRESK 可以被胞内和胞外酸化以及花生四烯酸调节, 提示其可能在脊髓损伤中的作用^[25]。

5 结 语

在外周神经系统中, 酸还可以调节其他与痛觉相关受体和离子通道, 如电压门控钠通道、谷氨酸受体、 γ -氨基丁酸 A 受体等。同时酸还对细胞膜上的很多其他蛋白质如转运体、离子泵等都有作用。对这些包括受体通道的膜蛋白作用都会影响神经信号的整合及随后的痛觉传递。另一方面, 突触囊泡上酸泵的主动转运使突触囊泡呈酸性 (酸性可达 pH 5.6), 因此在突触传递过程中, 伴随着大量囊泡的释放, 也会导致突触间隙局部酸化至 pH 6.4 (Miesenbock 等, 1998 年)。因此, 酸不仅在外周神经系统中对痛觉有作用, 对于痛觉在中枢神经系统的传递也可能产生深远影响。事实上, 在中枢神经系统中 ASICs、VR1、P2X 以及 TWSK 等也均有表达。

参 考 文 献

- 1 Carpenter K J, Nandi M, Dickenson A H. Peripheral administration of low pH solutions causes activation and sensitization of convergent dorsal horn neurones in the anaesthetized rat. *Neurosci Lett*, 2001, **298** (3): 179 ~ 182
- 2 Reeh P W, Kress M. Molecular physiology of proton transduction in nociceptors. *Curr Opin Pharmacol*, 2001, **1** (1): 45 ~ 51
- 3 Julius D, Basbaum A I. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 2001, **413** (6852): 203 ~ 210
- 4 Bianchi L, Driscoll M. Protons at the gate: DEG/ENaC ion channels help us feel and remember. *Neuron*, 2002, **34** (3): 337 ~ 340
- 5 伍龙军, 徐天乐. 酸敏感离子通道研究进展. *生物化学与生物*

物理进展, 2002, **29** (2): 197 ~ 201

Wu L J, Xu T L. *Prog Biochem Biophys*, 2002, **29** (2): 197 ~ 201

- 6 伍龙军, 徐天乐. 酸敏感离子通道的功能及其相关调控. *生物化学与生物物理进展*, 2003, **30** (3): 339 ~ 343
Wu L J, Xu T L. *Prog Biochem Biophys*, 2003, **30** (3): 339 ~ 343
- 7 Alvarez de la Rosa D, Zhang P, Shao D, *et al.* Functional implications of the localization and activity of acid-sensitive channels in rat peripheral. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99** (4): 2326 ~ 2631
- 8 Price M P, McIlwrath S L, Xie J, *et al.* The DRASIC cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice. *Neuron*, 2001, **32** (6): 1071 ~ 1083
- 9 Chen C C, Zimmer A, Sun W H, *et al.* A role for ASIC3 in the modulation of high-intensity pain stimuli. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99** (13): 8992 ~ 8997
- 10 Sutherland S P, Benson C J, Adelman J P, *et al.* Acid-sensing ion channel 3 matches the acid-gated current in cardiac ischemia-sensing neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98** (2): 711 ~ 716
- 11 Voilley N, De Weille J, Mamet J, *et al.* Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors. *J Neurosci*, 2001, **21** (20): 8026 ~ 8033
- 12 Ugawa S, Ueda T, Ishida Y, *et al.* Amiloride-blockable acid-sensing ion channels are leading acid sensors expressed in human nociceptors. *J Clin Invest*, 2002, **110** (8): 1185 ~ 1190
- 13 Gunthorpe M J, Benham C D, Randall A, *et al.* The diversity in the vanilloid (TRPV) receptor family of ion channels. *Trends Pharmacol Sci*, 2002, **23** (4): 183 ~ 191
- 14 Jordt S E, Tomimaga M, Julius D. Acid potentiation of the capsaicin receptor determined by a key extracellular site. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (14): 8134 ~ 8139
- 15 Caterina M J, Leffler A, Malmberg A B, *et al.* Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science*, 2000, **288** (5464): 306 ~ 313
- 16 Davis J B, Gray J, Gunthorpe M J, *et al.* Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature*, 2000, **405** (6783): 183 ~ 187
- 17 North R A. Molecular physiology of P2X receptors. *Physiol Rev*, 2002, **82** (4): 1013 ~ 1067
- 18 Xu G Y, Huang L Y. Peripheral inflammation sensitizes P2X receptor-mediated responses in rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci*, 2002, **22** (1): 93 ~ 102
- 19 Cockayne D A, Hamilton S G, Zhu Q M, *et al.* Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice. *Nature*, 2000, **407** (6807): 1011 ~ 1015
- 20 Souslova V, Cesare P, Ding Y, *et al.* Warm-coding deficits and aberrant inflammatory pain in mice lacking P2X3 receptors. *Nature*, 2000, **407** (6807): 1015 ~ 1017
- 21 Stoop R, Surprenant A, North R A. Different sensitivities to pH of ATP-induced currents at four cloned P2X receptors. *J Neurophysiol*, 1997, **78** (4): 1837 ~ 1840
- 22 Lesage F, Lazdunski M. Molecular and functional properties of two-pore-domain potassium channels. *Am J Physiol*, 2000, **279** (5): F793 ~ F801
- 23 Kim D, Gnatenco C. TASK-5, a new member of the tandem-pore K⁺ channel family. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **284** (4): 923 ~ 930
- 24 Kim Y, Bang H, Kim D. TASK-3, a new member of the tandem pore K⁺ channel family. *J Biol Chem*, 2000, **275** (13): 9340 ~ 9347
- 25 Sano Y, Inamura K, Miyake A, *et al.* A novel two-pore domain K⁺ channel, TRESK, is localized in the spinal cord. *J Biol Chem*, 2003, **278** (30): 27406 ~ 27412

Ion Channels Mediate Proton Transduction in Peripheral Pain Perception

WU Long-Jun, XU Tian-Le*

(Institute of Neuroscience, Shanghai Institutes for Biological Sciences, The Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China;

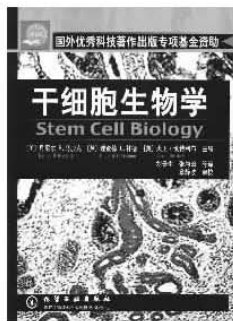
Department of Neurobiology and Biophysics, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)

Abstract Tissue acidosis can directly induce pain sensation which is mediated by ion channels in peripheral sensory neurons. To date, several ion channel superfamilies are identified to be involved in the pain from tissue acidosis. (1) ASICs can be gated by proton and directly mediate the acidosis pain; (2) VR1 can be sensitized by acidosis as well as activated by $\text{pH} < 6.0$; (3) P2X2 receptor is up-modulated whereas P2X3 is down-modulated by acidosis; (4) TASK is one of the tandem pore and the inwardly rectifying K^+ channel which can be closed by acidosis.

Key words pain, tissue acidosis, ion channels

* Corresponding author. Tel: 86-21-54921751, E-mail: tlxu@ion.ac.cn

Received: October 8, 2003 Accepted: November 28, 2003



《干细胞生物学》 翻译版

Stem Cell Biology

[美]Daniel R. Marshak, [英]Richard L. Gardner, [美]David Gottlieb 主编

2004年2月化工出版社出版 16开 469页 4彩插 526千字

定价: 68.00元

本书由美国冷泉港实验室出版社出版,全面系统地阐述了有关干细胞的概念、定义、分离方法、识别和分类特征,形态学和生物学特性,以及有关的生理学意义及实际应用前景。涉及从酵母到人体,胚胎到成体,以及胚胎发育中的全部三个胚层,充分考虑了干细胞进化和发育的复杂性,无论在理论上还是实践的方法技术上,都可称为当前最突出和最优秀的作品。为人们认识干细胞的生物学特性提供了广泛而权威的依据,具有创造性、科学性和权威性。著名的《自然》杂志(Nature)评价《干细胞生物学》:“该书的编者汇集了众多杰出的学者,他们当中既有资深权威,也有后起之秀,从而大大增加了本书的权威性和可读性。本书语言通俗易懂,既为初涉该领域者介绍了干细胞生物学特性,又通过拓宽视野为该领域的专家提供了新的思路……”

化学工业出版社:北京市朝阳区惠新里3号 读者服务部电话:(010) 64982609

化工书店电话:(010) 64219168 84253318 邮购电话:(010) 64918013 64982530

欲了解化工出版社更多图书信息请登陆网站: <http://www.cip.com.cn>