International Journal of Psychiatry and Neurology 国际神经精神科学杂志, 2016, 5(1), 1-8
Published Online February 2016 in Hans. http://www.hanspub.org/journal/ijpn
http://dx.doi.org/10.12677/ijpn.2016.51001

Hans汉斯

Puriner 2 Receptor Mediating the Communication between Neurons Cell Body and Satellite Glial Cells in Primary Sensory Ganglion

Wei Xie[1], Qiuyu Xie[1], Shiyao Wen[1], Shuangmei Liu[2*], Shangdong Liang[2]

[1]Medical College of Nanchang University, Nanchang Jiangxi
[2]Physical Department, Basic Medical College of Nanchang University, Nanchang Jiangxi
Email: *liushuangmei_1983@163.com

Received: Jan. 15th, 2016; accepted: Jan. 29th, 2016; published: Feb. 5th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

Abstract

The reaserch of structure and function on neuron cell body and satellite glial cells in primary sensory ganglion shows that satellite glial cells involved in the process of sensory signals conducted from nerve endings to the spinal cord. Satellite glial cells communicate with neurons in different ways, this kind of information communication under the condition of damage can change and cause abnormal pain. In this paper, we summarized the research progress of the communication mediated by purines 2(P2) receptor in the primary sensory ganglion, including the possible mechanisms of communication and change of communication when tissue or nerve is injured.

Keywords

Puriner Receptors, Sensory Ganglion, Satellite Glial Cells, Cytokines

嘌呤2受体介导的初级感觉神经节神经元胞体与卫星胶质细胞间信息交流的研究进展

谢　唯[1]，谢秋玉[1]，温诗瑶[1]，刘双梅[2*]，梁尚栋[2]

*通讯作者

文章引用: 谢唯, 谢秋玉, 温诗瑶, 刘双梅, 梁尚栋. 嘌呤 2 受体介导的初级感觉神经节神经元胞体与卫星胶质细胞间信息交流的研究进展[J]. 国际神经精神科学杂志, 2016, 5(1): 1-8. http://dx.doi.org/10.12677/ijpn.2016.51001

1南昌大学医学院，江西 南昌
2南昌大学基础医学院生理教研室，江西 南昌
Email: *liushuangmei_1983@163.com

收稿日期：2016年1月15日；录用日期：2016年1月29日；发布日期：2016年2月5日

摘 要

初级感觉神经节神经元胞体和围绕其周围的卫星胶质细胞的结构和功能研究表明，卫星胶质细胞参与了感觉信号从神经末梢传入脊髓的过程。卫星胶质细胞与其围绕的神经元胞体之间通过多种方式相互交流，这种信息交流在损伤情况下可发生改变并引发异常疼痛。本文就初级感觉神经节中嘌呤2(P2)受体介导的神经元胞体与卫星胶质细胞之间交流的可能机制及组织或神经损伤时将如何影响这种交流的研究进展进行综述。

关键词

嘌呤受体，感觉神经节，卫星胶质细胞，细胞因子

1. 引言

中枢神经系统的研究显示神经细胞之间传递信号的不仅是神经元，还有非神经元细胞，其中包括星形胶质细胞、少突细胞和小胶质细胞。神经元与神经胶质细胞之间的信息交流在神经元的活动中起重要作用[1]。研究表明在外周初级感觉神经节中神经元胞体与另一个神经元胞体不形成突触联系，而是每个神经元胞体周围紧密围绕一层卫星胶质细胞(Satellite glial cells, SGCs)，紧密包绕在神经元胞体周围卫星胶质细胞与附着的结缔组织鞘一起形成一个结构单位[2]。感觉神经节中卫星胶质细胞类似于中枢神经系统星形胶质细胞，也表达中间丝蛋白和胶质纤维酸性蛋白(Glial fibrillary acidic protein, GFAP)，损伤后胶质纤维酸性蛋白的表达会上调。SGCs 互相沟通的一种方式是通过缝隙连接。电镜下观察到背根神经节中缝隙连接只存在于包绕着同一神经元的相邻 SGCs 之间，并不存在于 SGC 鞘和其包围的胞体之间或胞体与胞体之间[3] [4]。炎症或神经损伤大鼠分离出的感觉神经节神经元中，围绕同一神经元的耦连 SGCs 数量增加 2~3 倍。小鼠实验发现，脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)注射可激活 SGCs，SGCs 间染料耦连数增加 3~4.5 倍，并且在 SGCs 间形成新的缝隙连接，SGCs 对 ATP 的敏感性增加 2 倍，神经元的兴奋性增加，应用缝隙连接阻断剂可以减少 LPS 处理小鼠的痛行为[5]。神经切断后发现 SGCs 通过形成 SGC 桥和新的缝隙连接与相邻的围绕另一个神经元的 SGC 鞘联系。神经元与其它神经元或细胞之间通常的交流方式是通过神经递质激活受体产生。由于神经元胞体被 SGC 紧紧包裹并且彼此缺乏突触联系，因此背根神经节神经元胞体可能通过释放递质与其它细胞进行交流。因此，胞体－卫星胶质细胞的交流是胞体活动的关键性因素，研究分析损伤后这种交流的异常变化有助于理解影响传入信息的神经元胞体异位放电。初级感觉神经节可表达多种嘌呤受体，这些嘌呤受体通过参与神经元与卫星胶质细胞之间的信息交流影响感觉信息的传递。因此，了解嘌呤受体在其中的作用可以为疼痛防治研究提供帮助。本文侧重介绍初级感觉神经节嘌呤受体介导的神经元与卫星胶质细胞之间的信息交流。

2. 初级感觉神经节 P2 受体

2.1. P2X 与 P2Y 受体的表达

嘌呤受体(purinergic receptors)分为 P1 和 P2 受体两大类，其中 P2 受体包括 P2X 受体(配体门控性离

子通道型受体)和 P2Y 受体(G 蛋白偶联型受体) [6]-[9]。目前哺乳动物中克隆出 7 种 P2X 受体亚型(P2X1、P2X 2、P2X 3、P2X 4、P2X 5、P2X 6、P2X 7)和 9 种 P2Y 受体亚型(P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2Y11、P2Y12、P2Y13、P2Y14、P2Y15)。初级感觉神经节释放的 ATP 可激活 P2X 嘌呤受体(P2XR)和 P2Y 受体(P2YR)，P2X3 受体在小直径的感觉神经元上表达最丰富并且介导伤害性反应。同聚体 P2X3 受体及异聚体 P2X2/3 受体是神经元胞体上的主要受体。SGCs 表达 P2X2、4、5、7 受体[10]，P2X7 受体是 SGCs 中表达最丰富的亚型[11]。ATP 是感觉神经节中 SGC 至胞体交流的主要的递质。研究神经元表达的 P2X3 受体与 SGCs 表达 P2X7 受体间的信息交流有助于我们了解神经元胞体和 SGC 之间的交流过程。

根据 G 蛋白耦连特性，P2Y 受体分为两类，第一类是 P2Y1、2、4、6、11 受体，耦连 Gq/G11 激活磷脂酶 C(PLC)/IP3/Ca^{2+}信号通路；第二类是 P2Y12、13、14 受体，耦连 Gi/Go 抑制腺苷酸环化酶和 cAMP 的合成。P2Y11 受体双重耦连 Gq/G11 和 Gs 激活腺苷酸环化酶[12]。啮齿类动物的背根神经节神经元可表达七种 P2Y 受体(即 P2Y1、2、4、6、12、13、14)亚型[9] [12]，三叉神经节神经元表达 P2Y1、2、4、6 受体[9]。P2Y1 受体和 P2Y2 受体是初级感觉神经节神经元中表达最丰富的两种亚型。DRG 的 SGC 表达 P2Y1、12、14 受体，TG 中 SGCs 上表达 P2Y1、2、4、6、13、14 受体[9]。激活 Gi/Go 耦连的 P2Y 受体可减轻痛觉过敏，而激活 Gq/G11 耦连的 P2Y 受体可促进痛觉过敏[12]。激活 Gq/G11 耦连的 P2Y 受体的效应不一定是兴奋。

2.2. P2X 受体与 P2Y 受体的作用

激活 P2Y1R 减少背根神经节神经元 P2X3R 的表达及活性[11]，并且抑制 N 型电压依赖的 Ca^{2+}通道。激活 P2Y2R 抑制 DRG 神经元 P2X3R 电流[13]。与 P2XRs 不同，P2YRs 的激活是通过第二信使调节其它通道或受体的活性。例如，P2Y1R 激活抑制 Kv7 通道，P2Y2R 激活可增加 TRPV1 电流[14]。通过细胞内 Ca^{2+}浓度变化研究可观察 P2YR 介导的反应不同于 P2XRs。激活离子型 P2XRs 后通过开放的受体通道引起 Ca^{2+}内流，而激活 P2YRs 引起 G-蛋白介导的细胞内储存 Ca^{2+}释放。因此，P2X3R 介导的[Ca^{2+}]i 反应对细胞外 Ca^{2+}浓度敏感。相反，P2YR 激活导致的[Ca^{2+}]i 增加的反应可以存在于无钙的细胞外液中，但 Ca-ATP 酶抑制剂环匹阿尼酸(可以消耗内质网中的 Ca^{2+})可抑制以上[Ca^{2+}]i 增加的反应[15]。P2YRs 参与 SGC 至胞体的交流引发慢性疼痛。例如，SGCs 上表达的 P2YRs 在舌神经损伤后表达增强，导致慢性疼痛[16]。TG 神经元存在降钙素相关肽(CGRP)，激活神经元胞体缓激肽受体引起 CGRP 从胞体释放，从而激活 SGCs 中 P2YRs 使细胞因子释放增加[17]。

3. P2 受体介导神经元胞体与 SGC 间的相互交流

3.1. 神经元胞体至 SGC 间的交流

通过胞体-SGCs 交流、神经元胞体和 SGCs 之间的 Ca^{2+}信号对传入纤维刺激反应的研究，可观察 DRG 神经元胞体如何利用释放的 ATP 与周围 SGCs 进行交流[18] [19]。刺激神经后同时监测胞体和周边 SGCs 的[Ca^{2+}]i 时发现，首先是神经元胞体通过激活电压依赖性 L-型钙通道使钙内流增加，继而出现 SCGS 上[Ca^{2+}]i 延迟增加[19]。随着神经刺激频率的增加，胞体和 SGCs 细胞[Ca^{2+}]i 的增加也越多，两个 Ca^{2+}信号之间的延迟时间则更短。在使用三磷酸腺苷双磷酸酶降解细胞外 ATP 和 ADP 后，神经刺激仍然引起胞体内[Ca^{2+}]i 增加，但不增加 SGCs 内[Ca^{2+}]i。这些实验结果表明，ATP 是介导神经元胞体至 SGC 间交流的递质[19]。根据 P2X3R 仅在 DRG 神经元胞体表达，P2X7R 仅在 SGC 中表达的实验结果[11]，应用 P2X7R 拮抗剂对神经刺激后 DRGs 钙信号的作用研究发现阻断 P2X7R 活性可以阻止 SGCs 中的 Ca^{2+}增加，但不影响神经元胞体中的 Ca^{2+}增加。这些研究表明，胞体至 SGC 的信息交流是通过从神经元胞体释放 ATP 激活 SGCs 上 P2X7Rs 产生效应。

3.2. SGC 至神经元胞体间的交流

SGC 与神经元胞体间交流的机制尚不清楚。电压依赖性 Na^+通道缺失时，SGC 不发生电兴奋[20]。除了内向整流及其他电压依赖性 K^+通道，SGC 还表达包括 P2XRs 和 P2YRs 等多种受体。P2Rs 激活后，Ca^{2+}通过开放的钙通透性离子型 P2XRs 进入细胞[18] [19] [21]，或通过激活代谢型 P2YRs 来动员细胞内储存 Ca^{2+}导致 SGCs 内 Ca^{2+}增加。研究发现，SGCs 上 P2X7Rs 介导 DRG 中大部分 ATP 的基础释放。此外，胞体上 P2Y1Rs 激活抑制 P2X3Rs 在神经元中的表达和活性[11] [22]。为了确定这种调制功能的结果，在有无 P2YR 拮抗剂(反应蓝 2，RB2)的情况下，比较完整神经节的 SGCs 和胞体中 P2X7R 介导的细胞内钙离子的变化[11]。发现缺乏 RB2 的情况下，P2X7R 受体拮抗剂 BzATP 明显增加 SGCs 的$[Ca^{2+}]i$，而神经元胞体的$[Ca^{2+}]i$ 变化相当小。加入 RB2 后，BzATP 导致神经元的$[Ca^{2+}]i$ 明显增加，而 SGCs 的 P2X7R 介导的$[Ca^{2+}]i$ 保持不变。特异性 P2X3R 拮抗剂 A-317491 可抑制神经元的 RB 敏感性$[Ca^{2+}]i$ 增加。因此，SGC 至胞体方向的交流是通过 SGCs 上 P2X7R 介导释放的 ATP 激活神经元胞体上的 P2Y1Rs，兴奋的 P2Y1Rs 又反过来抑制神经元胞体 P2X3Rs 的活动，即 P2X7R-P2Y1R-P2X3R 的抑制控制模式。检测细胞间钙波的大小和传播速度，可以监测 SGC-胞体间交流的变化[21]。在三叉神经节神经元与 SGCs 共培养的条件下，机械刺激 SGCs 可以引起钙波扩散到邻近的神经元和附近 SGCs，P2R 拮抗剂苏拉明可明显抑制这种钙波传递[21]。这些实验结果表明，SGCs 通过受体激活后改变胞内$[Ca^{2+}]i$ 引起 ATP 释放，进而影响 SGC 至神经元胞体的信息交流。P2X7Rs 除了介导 ATP 释放，还可影响中枢神经系统中星形胶质细胞和小胶质细胞的谷氨酸与 GABA 释放[23]。P2X7R 介导的其它这些递质释放是否参与感觉神经节神经元与 SGC 之间信息交流作用尚不清楚。

4. 损伤后胞体及 SGC 间的相互作用

由于初级感觉神经节嘌呤受体介导的胞体→SGC→胞体之间的交流可明显影响从传入纤维到脊髓和延髓的神经信号传递[1]，因此清楚了解损伤后这种信息交流的变化可为减少慢性痛信号的传递提供帮助。初级感觉神经元嘌呤受体介导伤害性信号传递的重要特征是其可放大对损伤的反应。从 ATP 激活炎症或神经损伤大鼠分离的 DRG 神经元 P2XR 产生电流的研究表明，P2X3R 表达明显增加和 P2X3R 的膜转运大量增加是背根神经节神经元致敏的两个主要机制。通过增强 P2X3R 介导的对损伤反应，ATP 诱导的去极化将大到足以导致伤害性感受神经元激活产生动作电位[8]。

除了观察损伤引起神经元上 P2Rs 的变化，同样重要的是确定 SGCs 上 P2Rs 是否参与神经元活性改变。Chessell 等人发现 P2X7Rs 敲除后，炎症和神经损伤刺激小鼠后肢不会产生痛觉过敏，这个结果表明 P2X7R 在慢性疼痛的发展和维持中具有重要作用。在完全弗氏佐剂(CFA)作用的大鼠上研究 P2X7R–P2Y1R–P2X3R 抑制控制调节，发现即使炎症条件下 P2X7R 介导的抑制性控制持续存在，CFA 处理仍产生异常痛[11]。因此，通过影响 SGCs 上 P2X7R 来调节神经元活性的过程非常复杂。背根神经节神经元的过度兴奋可能会导致 CFA 诱导的 P2X3R 表达上调和/或 P2X7R 介导的细胞因子释放增加。研究表明，CFA 诱导下颌下炎症或眶下神经切断后，在完整和培养 TGs 的 SGCs 中 ATP 引起$[Ca^{2+}]i$ 升高的阈浓度可降低 100 倍[10]。对照细胞的$[Ca^{2+}]i$ 变化由 P2YRs 介导，而在炎症时却变为由 P2X2、P2X5、甚至可能是 P2X4 受体介导。由 P2YR 转换为 P2XR 作用的变化机制尚不清楚。此外，在 TGs 上 P2X7R 介导的 Ca^{2+}反应不受 CFA 的影响[10]。这个观察结果与免疫组化染色检测发现神经损伤后人的 DRGs 中 SGCs 上 P2X7R 表达明显上调的结果相反。蛋白印迹实验发现，P2X7R 表达在 CFA 处理大鼠的 DRGs 中显著升高[11]。

损伤条件下，P2X7Rs 激活与免疫细胞和神经胶质细胞释放的细胞因子的成熟和释放密切相关[24] [25]。细胞因子释放到神经元周围提高了神经元的兴奋性，从而引发疼痛和防护伤害反应的行为[26]。感

觉神经节的胞体和 SGCs 上存在炎性细胞因子，如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)和 IL-6，以及它们各自的受体 TNFR1、IL-1R 和 IL-6R [27]。生理状态时，初级感觉神经节的这些细胞因子的表达较低，在炎症和神经受损后细胞因子的表达可增加几倍[28]-[30]。不同疼痛模型损伤引起的细胞因子及其受体的变化是不同的。Ohtori 等研究表明坐骨神经挤压伤后 TNF-α 的表达仅在 SGCs 增加，而 TNFR1 水平在 DRGs 神经元和 SGCs 均升高。腹部背根切断后，TNFα 的表达水平在神经元和 SGCs 上均很快增加，而 TNFR1 表达仅在 DRG 神经元上增加。由于只有在神经切断之前而不是在痛觉过敏出现以后抑制 TNF-α 合成可阻断慢性疼痛，所以 TNF-α 和 TNFR1 的上调参与慢性疼痛发生，但在慢性疼痛的维持中并不重要。

研究发现细胞因子在初级感觉神经元的活化中发挥各种作用。IL-1β 既可减少 TG 神经元上持续性外向钾电流(Ik)，又能减少瞬时外向钾电流(IA)，这种抑制作用在炎症后增强。研究 IL-1β 及其受体 IL-1RI 表达的实验发现，炎症诱导 TGs 的 SGCs 中 IL-1β 上调，而 IL-1RI 只在小直径的伤害感受神经元上表达增加。应用 IL-1β 至炎症小鼠急性分离的三叉神经元，可明显增加去极化诱导的神经元放电；在体及离体应用 IL-1RI 抑制剂可减少三叉神经元的放电[30] [31]。Pollock 等用 TNF-α 急性处理背根神经节神经元，可在背根神经节神经元诱发对兰尼碱和毒胡萝卜素敏感的钙离子瞬时内流。TNF-α 长期暴露可以通过产生 PGE2 和激活 ERK 使 TRPV1 表达上调，进而提高背根神经节神经元上 TRPV1R 介导的电流[32]。强直刺激坐骨神经以模仿细胞对损伤的反应，可使 DGRs 中 SGCs 的 P2X7R 介导的 TNF-α 释放大量增加[19]。TNF-α 可提高 ATP 诱导的去极化，增加 DRG 神经元放电。这些实验结果表明，SGCs 通过释放细胞因子，以及小分子递质(如 ATP)，来改变损伤时神经元胞体的活性。

5. P2X7 受体介导 ATP 和细胞因子释放的机制

由于 P2X7R 介导 ATP 和细胞因子的释放在 SGCs 至胞体通信中具有重要作用，所以深入了解 P2X7R 依赖的细胞因子和 ATP 释放的可能机制有助于帮助确定控制通信交流的过程。与其它 P2XRs 相比，P2X7R 需要 10 倍高的 ATP 浓度才能被激活，并且 P2X7 受体通道的离子通透性会随 ATP 的作用而发生变化。ATP 延长或反复刺激，P2X7R 通道的选择性降低，即孔道扩张，允许 900 道尔顿的大分子通过。目前尚未明确 P2X7R 大孔道是否可以为 ATP 释放提供通道[33]。N-甲基-D-葡糖胺(NMDG+)的通透实验和 P2X7R 通道对阳离子型碘化丙啶荧光染料 YO-PRO-1 的摄取实验发现，NMDG+而不是 YO-PRO-1 的通透性依赖于细胞外的 Na^+的浓度和 P2X7R 的结构[33]。此结果表明 NMDG+通过扩张的 P2X7R 通道本身通透，而 YO-PRO-1 通过不同的通透途径进入细胞。免疫共沉淀实验发现一种半通道蛋白(pannexin,Panx)可以与 P2X7R 共表达，因此 Panx 与 P2X7R 之间存在联系。刺激 P2X7Rs 可激活 Panx1 形成大电导通道(475 PS)，并允许 ATP 通过。应用抑制肽 10Panx 阻断 panx1 活性，或 Panx1 小干扰 RNA 下调 Panx1，可以抑制 P2X7R 介导的 YO-PRO-1 摄取或 ATP 释放，但不改变 HEK 细胞和星形胶质细胞中 P2X7R 介导的 ATP 激活的电流[34]。这些结果与 panx1 负责 P2X7R 介导 ATP 释放的推测一致。在 panx1-/-突变小鼠中分离的星形胶质细胞上 ATP 释放和 YO-PRO-1 摄取明显减少的实验结果进一步支持这个结论[35]。另一方面，最近发现的 YO-PRO-1 摄取的电压依赖性结果与用正常浓度 Na^+的盐溶液测定的 ATP 电流类似，表明 P2X7R 通道允许 YO-PRO-1 直接通过，ATP 也可能通过[36]。然而，这一结果不能排除 panx1 参与 P2X7R 介导 ATP 释放的可能性。确定 SGCs 上的 P2X7R 通道是否有相似的释放特性非常重要。Panx 参与感觉神经节的 SGC 和胞体间的相互作用的研究发现，DRG 胞体和 SGCs 中表达 panx1 和 panx2，YO-PRO-1 摄取是由 P2X7Rs 和 panx1 介导[37]。Panx 可部分阻断坐骨神经损伤引起的异常性疼痛。这些结果表明 Panx 参与 SGC 至胞体通信。研究表明炎症后 TGs 中 panx1 表达增加，从 Panx1 敲除小鼠、P2X7R 敲除小鼠和神经胶质细胞特异性敲除 Panx1 的小鼠分离的 TGs 细胞的高敏性可以被阻断，这些结果支持

Panx1 参与 TG 的疼痛过程[38]。目前对 SGCs 上 P2X7R 介导的细胞因子释放的可能机制知道甚少。在巨噬细胞，panx1-P2X7R 复合物似乎参与炎性体/半胱天冬酶的激活，导致细胞因子 IL-1β 释放[39] [40]。有 P2X7R 基因编码序列的不同品系小鼠脊髓神经损伤后表现触觉过敏，以及分别在乳腺癌根治术术后和骨关节炎发展中表现为慢性疼痛的病人存在 P2X7R 的基因型。研究发现减少 P2X7R 通道扩张与炎症或神经损伤时疼痛反应减轻有关系。这些结果进一步强调在慢性疼痛的产生中 P2X7Rs 孔道扩张的重要作用，并且强调 P2X7Rs 介导 SGCs 释放的 ATP 和细胞因子可对初级感觉神经元的活性和疼痛信号转导产生影响。

6. 结论

在初级感觉神经节中，卫星胶质细胞通过 ATP 释放和嘌呤信号转导与其围绕的神经元胞体和其它的卫星胶质细胞进行交流。神经损伤后，可增加 ATP 释放和 P2XR 和 P2YR 表达，进而 P2X3R 活性增强，P2X7R 介导的 ATP 和细胞因子的释放增加，引起慢性疼痛。深入了解 SGCs 与胞体在正常和损伤情况相互作用的机制，及嘌呤受体在其中的作用，将有助于确定治疗慢性疼痛新的靶点和有效的方法。

基金项目

国家自然科学基金课题(81460200)；江西省自然科学基金课题(20142BAB215027)；江西省卫生厅项目(20155632)。

参考文献 (References)

[1] Costa, F.A.L. and Neto, F.L.M. (2015) Satellite Glial Cells in Sensory Ganglia: Its Role in Pain. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, **65**, 73-81. http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2013.07.013

[2] Pannese, E. (2010) The Structure of the Perineuronal Sheath of Satellite Glial Cells (SGCs) in Sensory Ganglia. *Neuron Glia Biology*, **6**, 3-10. http://dx.doi.org/10.1017/S1740925X10000037

[3] Tse, K.H., Chow, K.B.S., Leung, W.K., Wong, Y.H. and Wise, H. (2014) Primary Sensory Neurons Regulate Toll-Like Receptor-4-Dependent Activity of Glial Cells in Dorsal Root Ganglia. *Neuroscience*, **279**, 10-22. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.08.033

[4] Blum, E., Procacci, P., Conte, V. and Hanani M. (2014) Systemic Inflammation Alters Satellite Glial Cell Function and Structure. A Possible Contribution to Pain. *Neuroscience*, **274**, 209-217. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.05.029

[5] Burnstock, G. (2012) Discovery of Purinergic Signalling, the Initial Resistance and Current Explosion of Interest. *British Journal of Pharmacology*, **167**, 238-255. http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02008.x

[6] Burnstock, G. (2013) Purinergic Mechanisms and Pain—An Update. *European Journal of Pharmacology*, **716**, 24-40. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.01.078

[7] Burnstock, G, Krügel U, Abbracchio, M.P. and Ills, P. (2011) Purinergic Signalling: From Normal Behaviour to Pathological Brain Function. *Progress in Neurobiology*, **95**, 229-274. http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.08.006

[8] Magni, G. and Ceruti, S. (2013) P2Y Purinergic Receptors: New Targets for Analgesic and Antimigraine Drugs. *Biochemical Pharmacology*, **85**, 466-477. http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2012.10.027

[9] Kushnir, R., Cherkas, P.S. and Hanani, M. (2011) Peripheral Inflammation Upregulates P2X Receptor Expression in Satellite Glial Cells of Mouse Trigeminal Ganglia: A Calcium Imaging Study. *Neuropharmacology*, **61**, 739-746. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.05.019

[10] Chen, Y., Zhang, X., Wang, C., Li, G., Gu, Y. and Huang, L.Y. (2008) Activation of P2X7 Receptors in Glial Satellite Cells Reduces Pain through Downregulation of P2X3 Receptors in Nociceptive Neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 16773-16778. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0801793105

[11] Malin, S.A. and Molliver, D.C. (2010) Gi- and Gq-Coupled ADP (P2Y) Receptors Act in Opposition to Modulate Nociceptive Signaling and Inflammatory Pain Behavior. *Molecular Pain*, **6**, 21. http://dx.doi.org/10.1186/1744-8069-6-21

[12] Mo, G., Peleshok, J.C., Cao, C.Q., Ribeiro-da-Silva, A. and Seguela, P. (2013) Control of P2X3 Channel Function by Metabotropic P2Y2 UTP Receptors in Primary Sensory Neurons. *Molecular Pharmacology*, **83**, 640-647. http://dx.doi.org/10.1124/mol.112.082099

[13] Yousuf, A., Klinger, F., Schicker, K. and Boehm, S. (2011) Nucleotides Control the Excitability of Sensory Neurons via Two P2Y Receptors and a Bifurcated Signaling Cascade. *Pain*, **152**, 1899-1908. http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2011.04.016

[14] Villa, G., Fumagalli, M., Verderio, C., Abbracchio, M.P. and Ceruti, S. (2010) Expression and Contribution of Satellite Glial Cells Purinoceptors to Pain Transmission in Sensory Ganglia: An Update. *Neuron Glia Biology*, **6**, 31-42. http://dx.doi.org/10.1017/S1740925X10000086

[15] Katagiri, A., Shinoda, M., Honda, K., Toyofuku, A., Sessle, B.J. and Iwata, K. (2012) Satellite Glial Cell P2Y12 Receptor in the Trigeminal Ganglion Is Involved in Lingual Neuropathic Pain Mechanisms in Rats. *Molecular Pain*, **8**, 23. http://dx.doi.org/10.1186/1744-8069-8-23

[16] Ceruti, S., Villa, G., Fumagalli, M., Colombo, L., Magni, G., Zanardelli, M., Fabbretti, E., Verderio, C., van den Maagdenberg, A.M., Nistri, A. and Abbracchio, M.P. (2011) Calcitonin Gene-Related Peptide-Mediated Enhancement of Purinergic Neuron/Glia Communication by the Algogenic Factor Bradykinin in Mouse Trigeminal Ganglia from Wild-Type and R192Q Cav2.1 Knock-In Mice: Implications for Basic Mechanisms of Migraine Pain. *Journal of Neuroscience*, **31**, 3638-3649. http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6440-10.2011

[17] Gu, Y., Chen, Y., Zhang, X., Li, G.W., Wang, C. and Huang, L.Y. (2010) Neuronal Soma Satellite Glial Cell Interactions in Sensory Ganglia and the Participation of Purinergic Receptors. *Neuron Glia Biology*, **6**, 53-62. http://dx.doi.org/10.1017/S1740925X10000116

[18] Zhang, X., Chen, Y., Wang, C. and Huang, L.Y. (2007) Neuronal Somatic ATP Release Triggers Neuron-Satellite Glial Cell Communication in Dorsal Root Ganglia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 9864-9869. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0611048104

[19] Zhang, H., Mei, X., Zhang, P., Ma, C., White, F.A., Donnelly, D.F. and Lamotte, R.H. (2009) Altered Functional Properties of Satellite Glial Cells in Compressed Spinal Ganglia. *Glia*, **57**, 1588-1599. http://dx.doi.org/10.1002/glia.20872

[20] Suadicani, S.O., Cherkas, P.S., Zuckerman, J., Smith, D.N., Spray, D.C. and Hanani, M. (2010) Bidirectional Calcium Signaling between Satellite Glial Cells and Neurons in Cultured Mouse Trigeminal Ganglia. *Neuron Glia Biology*, **6**, 43-51. http://dx.doi.org/10.1017/S1740925X09990408

[21] Chen, Y., Li, G. and Huang, L.Y. (2012) P2X7 Receptors in Satellite Glial Cells Mediate High Functional Expression of P2X3 Receptors in Immature Dorsal Root Ganglion Neurons. *Molecular Pain*, **8**, 9. http://dx.doi.org/10.1186/1744-8069-8-9

[22] Franke, H., Verkhratsky, A., Burnstock, G. and Illes, P. (2012) Pathophysiology of Astroglial Purinergic Signalling. *Purinergic Signal*, **8**, 629-657. http://dx.doi.org/10.1007/s11302-012-9300-0

[23] Franke, H., Verkhratsky, A., Burnstock, G. and Illes, P. (2009) The Anti-Hyperalgesic Activity of a Selective P2X7 Receptor Antagonist, A-839977, Is Lost in IL-1alphabeta Knockout Mice. *Behavioural Brain Research*, **204**, 77-81. http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2009.05.018

[24] Skaper, S.D., Debetto, P. and Giusti, P. (2010) The P2X7 Purinergic Receptor: From Physiology to Neurological Disorders. *FASEB Journal*, **24**, 337-345. http://dx.doi.org/10.1096/fj.09-138883

[25] Heinzmann, S. and McMahon, S.B. (2011) New Molecules for the Treatment of Pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, **5**, 111-115. http://dx.doi.org/10.1097/SPC.0b013e328345bb7e

[26] Hanani, M. (2005) Satellite Glial Cells in Sensory Ganglia: From Form to Function. *Brain Research*. *Brain Research Reviews*, **48**, 457-476. http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.09.001

[27] Dubovy, P., Klusakova, I., Svizenska, I. and Brazda, V. (2010) Satellite Glial Cells Express IL-6 and Corresponding Signal-Transducing Receptors in the Dorsal Root Ganglia of Rat Neuropathic Pain Model. *Neuron Glia Biology*, **6**, 73-83. http://dx.doi.org/10.1017/S1740925X10000074

[28] Warwick, R.A., Ledgerwood, C.J., Brenner, T. and Hanani, M. (2014) Satellite Glial Cells in Dorsal Root Ganglia Are Activated in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Neuroscience Letters*, **569**, 59-62. http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.03.033

[29] Takeda, M., Tanimoto, T., Kadoi, J., Nasu, M., Takahashi, M., Kitagawa, J. and Matsumoto, S. (2007) Enhanced Excitability of Nociceptive Trigeminal Ganglion Neurons by Satellite Glial Cytokine Following Peripheral Inflammation. *Pain*, **129**, 155-166. http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.10.007

[30] Takeda, M., Takahashi, M. and Matsumoto, S. (2008) Contribution of Activated Interleukin Receptors in Trigeminal Ganglion Neurons to Hyperalgesia via Satellite Glial Interleukin-1beta Paracrine Mechanism. *Brain Behavior and Immunity*, **22**, 1016-1023. http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2008.03.004

[31] Hensellek, S., Brell, P., Schaible, H.G., Brauer, R. and Segond, V.B.G. (2007) The Cytokine TNFalpha Increases the Proportion of DRG Neurones Expressing the TRPV1 Receptor via the TNFR1 Receptor and ERK Activation. *Molecular and Cellular Neuroscience*, **36**, 381-391. http://dx.doi.org/10.1016/j.mcn.2007.07.010

[32] Iglesias, R., Dahl, G., Qiu, F., Spray, D.C. and Scemes, E. (2009) Pannexin 1: The Molecular Substrate of Astrocyte "Hemichannels". *Journal of Neuroscience*, **29**, 7092-7097. http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6062-08.2009

[33] Jiang, L.H., Rassendren, F., Mackenzie, A., Zhang, Y.H., Surprenant, A. and North, R.A. (2005) *N*-Methyl-D-Glucamine and Propidium Dyes Utilize Different Permeation Pathways at Rat $P2X_7$ Receptors. *American Journal of Physiology—Cell Physiology*, **289**, 1295-1302. http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00253.2005

[34] Suadicani, S.O., Iglesias, R., Wang, J., Dahl, G., Spray, D.C. and Scemes, E. (2012) ATP Signaling Is Deficient in Cultured Pannexin1-Null Mouse Astrocytes. *Glia*, **60**, 1106-1116. http://dx.doi.org/10.1002/glia.22338

[35] Browne, L.E., Compan, V., Bragg, L. and North, R.A. (2013) P2X7 Receptor Channels Allow Direct Permeation of Nanometer-Sized Dyes. *Journal of Neuroscience*, **33**, 3557-3566. http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2235-12.2013

[36] Huang, L.Y. and Gu, Y. (2012) Purinergic $P2X_7$ Receptor-Activated and Pannexin Mediated Responses in Satellite Glial Cells in Rat Dorsal Root Ganglia. Program No. 2012, 180.06, Society for Neuroscience Meeting Planner, New Orleans.

[37] Hanstein, R., Zhao, J.B. and Gulinello, M. (2012) Transient Inflammation Causes Chronic Tactile Hypersensitivity: A New Role for Pannexin1 Channels in Pain. Program No. 2012, 180.102, Society for Neuroscience Meeting Planner, New Orleans.

[38] Baroja-Mazo, A., Barbera-Cremades, M. and Pelegrin, P. (2013) The Participation of Plasma Membrane Hemichannels to Purinergic Signaling. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1828**, 79-93. http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamem.2012.01.002

[39] Sorge, R.E., Trang, T., Dorfman, R., Smith, S.B., Beggs, S., Ritchie, J., Austin, J.S., Zaykin, D.V., Vander, M.H., Costigan, M., Herbert, T.A., Yarkoni-Abitbul, M., Tichauer, D., Livneh, J., Gershon, E., Zheng, M., Tan, K., John, S.L., Slade, G.D., Jordan, J., Woolf, C.J., Peltz, G., Maixner, W., Diatchenko, L., Seltzer, Z., Salter, M.W. and Mogil, J.S. (2012) Genetically Determined P2X7 Receptor Pore Formation Regulates Variability in Chronic Pain Sensitivity. *Nature Medicine*, **18**, 595-599. http://dx.doi.org/10.1038/nm.2710

[40] Peng, H.Y. and Liang, S.D. (2012) The Research Progress of Satellite Glial Cells in Peripheral Ganglia. *Journal of Nervous Anatomy*, **28**, 631-635.