

研究论文

眶下神经结扎后三叉神经节神经元钾电流改变

李娜¹, 李超², 樊娟³, 姜晓忠², 李金宝¹, 邓小明^{1,*}, 马蓓^{3,*}¹上海长海医院麻醉科, 上海 200433; ²上海长征医院口腔科, 上海 200002; ³第二军医大学生理学教研室, 上海 200433

摘要: 本研究经颧骨下缘入路建立大鼠三叉神经痛模型, 运用全细胞膜片钳的方法观察大鼠三叉神经节神经元中电压门控性钾电流的变化。30只雄性 Sprague-Dawley 大鼠分为手术组与假手术组, 通过颧骨下缘入路慢性压迫眶下神经方法, 建立三叉神经痛模型。在分离培养的三叉神经节神经元上, 通过全细胞膜片钳方法记录延迟外向钾电流(delayed rectifier potassium current, I_K)和瞬时外向钾电流(transient outward potassium current, I_A)的变化。手术组大鼠术侧触须垫机械痛阈在术后第6天开始明显降低, 持续到第21天, 于第15天为最低; 手术组非术侧痛阈亦有降低; 而假手术组痛阈在术后无明显改变。与假手术组相比, 手术组分离培养的三叉神经节细胞 I_K 明显减小, 术侧和非术侧 I_A 均明显降低。本实验证明了经颧骨下缘入路压迫眶下神经建立大鼠慢性三叉神经痛模型方法简便可行。此模型大鼠三叉神经节中分离培养的神经元上 I_A 和 I_K 明显降低, 提示在三叉神经痛的形成过程中, 电压门控性钾通道可能参与介导了外周机械痛阈的降低, 进而与外周痛觉过敏有关。

关键词: 三叉神经痛; 钾通道, 电压门控; 三叉神经节; 膜片钳**中图分类号:** R332; Q424

Changes in voltage-gated potassium currents in the trigeminal neurons after a chronic constriction of infraorbital nerve

LI Na¹, LI Chao², FAN Juan³, JIANG Xiao-Zhong², LI Jin-Bao¹, DENG Xiao-Ming^{1,*}, MA Bei^{3,*}¹Department of Anaesthesia, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; ²Department of Stomatology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200002, China; ³Department of Physiology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: The purpose of this study was to establish a model of trigeminal neuralgia (TN) through an approach from lower edge of cheekbone and to observe the functional changes in the voltage-gated potassium currents in the cultured trigeminal ganglion (TG) neurons. Thirty Sprague-Dawley male rats were divided into two groups, the sham-operated (sham) group and the operated group. The TN model was carried out by using a chronic constriction injury of the infraorbital nerve (ION-CCI) from lower edge of cheekbone. Peripheral pain threshold test and whole-cell patch clamp recording were used to determine the difference between sham and ION-CCI rats. The withdrawal threshold of whisker pad in operated side of ION-CCI rat was decreased significantly from 6 d after operation and then maintained until 21 d, with the lowest on the 15th day. The threshold of whisker pad in non-operated side of operated rats was also decreased significantly compared with that in the sham group. Delayed rectifier potassium current (I_K) in cultured ION-CCI TG neurons was decreased significantly compared with that in the sham group. Transient outward potassium currents (I_A) in both operated and non-operated sides of TG neurons from ION-CCI rats were also reduced significantly compared with that in the sham group. The present study provided a new method of ION-CCI. In this model, the decrease of I_A and I_K might contribute, at least in part, to the decrease in mechanical pain threshold of whisker pad and the subsequent hyperalgesia.

Key words: trigeminal neuralgia; potassium channels, voltage-gated; trigeminal ganglion; patch-clamp techniques

Received 2008-10-31 Accepted 2008-12-11

This work was supported by the Key Program of Shanghai Science and Technology Committee (No. 08JC1405400).

*Corresponding author. MA Bei: Tel: +86-21-25074321; Fax: +86-21-25074321; E-mail: mabei2004@yahoo.com.cn.
DENG Xiao-Ming: Tel: +86-21-25070601; Fax: +86-21-25070601; E-mail: xmdeng@anesthesia.org.cn

三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)是三叉神经分布区内短暂的、反复发作的剧痛。在中老年人中有较高的发病率,同时也被认为是人类最痛苦的疾病之一,由于其疼痛剧烈难忍、易复发、存在扳机点等,长期以来为医学界所重视。尽管目前已发现某些病因与TN相关,但其确切的发生机制仍不清楚,虽然临床采用多种方法治疗,但效果仍不满意。为了探讨TN的发病机理,国内外研究人员通过建立大鼠TN模型进行了不同水平的研究。疼痛模型的建立方法包括:(1)三叉神经末梢致痛模型;(2)牙髓灌注模型;(3)三叉神经根埋植模型;(4)经枕骨下入路暴露三叉神经根模型;(5)眶下神经慢性缩窄环模型;(6)经颞下窝暴露三叉神经节模型;(7)经颞下入路暴露三叉神经节模型^[1]。由于啮齿类动物的触须垫受眶下神经的唯一支配,因而其眶下神经和它支配的触须垫是探讨TN术后复发外周机制的良好研究系统^[2]。目前第5种方法是运用较广泛,较接近人类原发性TN发作的模型方法,主要有经口腔及眉弓上切口将眶下神经结扎,造成慢性压迫的方法,但大鼠口腔以及眶内空间狭小,视野较暗,不利于手术操作,操作过程中可能将神经牵拉损伤或者结扎不全,从而影响疼痛模型建立的成功率。因此我们在充分了解大鼠眶下神经的支配区域,在不影响大鼠触须垫感觉的情况下,选择了不同于常规的手术方法,即经颞骨下缘入路建立大鼠三叉神经分支眶下神经(infraorbital nerve, ION)慢性缩窄环术(chronic constriction injury, CCI)模型。眶下神经是三叉神经的分支,ION-CCI模型可以间接引起三叉神经节(trigeminal ganglion, TG)神经元胞体的兴奋性改变。受损伤神经元兴奋性的异常改变与细胞膜上离子通道,如钠通道、钾通道、钙通道、超极化激活cAMP敏感的阳离子通道等表达或功能改变有密切关系。近来研究发现,神经损伤、炎症引起感受伤害性刺激的TG神经元上延迟外向钾电流(delayed rectifier potassium current, I_K)和瞬时外向钾电流(transient outward potassium current, I_A)的改变与神经元兴奋性的变化密切相关^[3]。因而本文主要在TN模型上观察了ION-CCI术后,大鼠TG感受伤害性刺激神经元膜上 I_K 和 I_A 的改变。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 雄性 Sprague-Dawley 大鼠

(第二军医大学实验动物中心提供), 体重(200 ± 10) g。实验前训练大鼠3 d。每日分别将大鼠单独置于特制笼中,待大鼠平静后,用弗莱毛刺激大鼠触须垫部,每侧3次,每次刺激需连续2次,两次间隔不少于30 s。两侧交替进行,直到大鼠从开始探究、恐惧、快速逃避、攻击等转为平静。三天后,凡对以上训练表现平静且口鼻部毛发触须完整者入选,共30只,随机分为手术组和假手术组,每组15只。手术组大鼠进行右三叉神经的ION环扎术;假手术组仅分离ION,不进行环扎。两组大鼠中8只分别于术前及术后3 d、6 d、9 d、12 d、15 d、21 d观察行为学变化,另7只大鼠于成功造模后9~15 d培养TG细胞进行全细胞膜片钳记录。

1.2 动物模型

1.2.1 手术方法 2%戊巴比妥钠对大鼠进行腹腔内注射(50 mg/kg 体重)麻醉。大鼠麻醉后取右侧卧位,头部及四肢固定。3%碘伏消毒,于大鼠右侧颊部铺无菌洞巾。沿大鼠右侧颊部颞骨下缘前1/3段(靠近鼻背部)做长约1 cm切口,向触须垫方向钝性分离皮下组织,显露大鼠颞肌下缘。钝性分离肌肉周边筋膜,暴露眶下孔,即可看到从眶下孔走出的眶下神经,呈扇形分布。从近端仔细分离眶下神经至远端约4~5 mm的长度。在显微镜下用两根铬肠线(4-0)间距约2 mm结扎眶下神经,力度适中。压迫标准:在显微镜下可见结扎线使神经的直径略微变细,但不能完全阻断其传导且神经外膜的血液循环必须通畅。缝合创口,待动物清醒后予一般饲养。假手术组以同样方法暴露眶下神经,但不结扎。

1.2.2 行为学观察 术前及术后每3天观察动物的行为反应变化,并用机械刺激器弗莱毛(由美国北海岸医疗有限公司制造)进行测试,刺激强度分别为0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0 g,两组大鼠右侧触须垫每个刺激强度分别测10次。在ION-CCI动物出现(1)经刺激即表现为快速的后退、转身等闪避动作,大鼠为躲避刺激物将身体蜷缩并向笼壁靠拢,或将头面部藏在身下,以保护面部避免被刺激物触及;(2)搔抓面部,表现为至少连续三次搔抓面部刺激区域的动作;(3)攻击行为:大鼠快速抓咬刺激物,有攻击动作。出现以上3项(TN样反应)中任意1项或1项以上即可以判断模型建立成功^[4]。

1.2.3 细胞分离及培养 ION-CCI 术后, 大鼠疼痛行为的改变可分两个阶段^[4], 第一阶段在术后 1~15 d 内, 此期疼痛明显; 第二阶段在术后 15~130 d, 此期疼痛逐渐减轻。结合我们的行为学测定, 选择术后 9~15 d 的成功模型进行细胞培养。麻醉致死, 快速取出 TG, 置于 L-15 培养液中 (Life Technologies, Paisley, UK), 将神经节置于 4 mL 含有 1.5 g/L 胶原酶(class II, Worthington Biochemical Corporation, UK)和 6 g/L BSA (Sigma, Poole, UK)的无钙无镁 Hanks 平衡盐溶液(HBSS; Life Technologies)中。37 °C 恒温孵育 45 min, 然后将神经节置于 4 mL 含 1 g/L 的胰酶(Sigma)中, 37 °C 孵育 15 min。然后用 1 mL 培养液(由含有 10% 胎牛血清, 50 g/L 神经生长因子, 2 g/L NaHCO₃, 5.5 g/L 葡萄糖, 200 mg/L 青霉素和 200 mg/L 庆大霉素的 L-15 培养液组成)轻轻吹打直至将神经节分离成单个细胞, 将这些细胞铺在用 10 mg/L 层粘蛋白(laminin)预先涂过的 35 mm 的平皿上。在含有 5% CO₂ 的 37 °C 的恒温箱中孵育, 第 2 天用于全细胞膜片钳记录。

1.2.4 全细胞膜片钳记录 常温下进行全细胞膜片钳记录, 所用仪器为 Axopatch 200B 放大器(Axon Instruments, Foster City, CA, USA)。钳制电压为 -60 mV。电极尖端电阻 2~5 MΩ。电极内液成份(mmol/L): creatine phosphate sodium 14, KCl 140, CaCl₂ 1, EGTA 10, HEPES 10, Mg-ATP 2, pH 值用 Tris 碱调至 7.3。当电极贴近细胞后, 加一负压形成高阻抗封接(封接电阻>1 GΩ), 给负压吸破细胞膜后形成全细胞模式。滤波 3 kHz, 数据采集频率 20 kHz。记录槽外液灌流(2~3 mL/min), 外液成分(mmol/L): NaCl 154, KCl 47, MgCl₂ 1.2, CaCl₂ 2.5, HEPES 10, 葡萄糖 5.6; pH 值用 NaOH 调至 7.4。记录钾电流时外液成分(mmol/L): N-methyl-D-glucamine 145, KCl 3, CdCl₂·2.5H₂O 2.5, MgCl₂·6H₂O 0.6, HEPES 10, 葡萄糖 10, 用盐酸将 pH 值调至 7.4。

1.3 统计学处理 使用 SPSS12.0 软件对实验结果进行分析统计, 数据以 mean±SEM 表示。ION-CCI 组术侧、非术侧与假手术组触须垫机械痛阈值以及电压门控性钾电流 I_K 和 I_A 用双因素方差分析。 $P<0.05$ 时认为差异具有显著性。

2 结果

2.1 TN 模型大鼠痛觉行为学改变

术后 6~15 天, ION-CCI 大鼠眶下神经面部感觉支配区(即触须部皮肤及其周边长毛的部位)对于机械刺激的痛觉反应敏感性明显增加, 较术前有显著性差异($P<0.01$), 能够引起大鼠产生 TN 样反应。反应阈值从术前 ≥ 11.0 g 降到术后 ≤ 1.0 g。而假手术组大鼠术前与术后对疼痛刺激的反应性之间没有统计学差异。三组结果比较, 机械痛阈的降低具有统计学意义($n=8$, $F=33.054$, $P<0.001$, 双因素方差分析), 其中, ION-CCI 术侧痛阈明显降低, 与假手术组比较差异非常显著($P<0.001$), ION-CCI 非术侧痛阈也降低, 与假手术组比较也有显著差异($P<0.05$)。另外, ION-CCI 术侧与非术侧相比也有极显著差异($P<0.001$, 图 1)。

2.2 TG 神经元中三种类型的总钾电流

我们采用电压钳模式进行记录, 根据文献报道, 钳制电压 -60 mV, 去极化电压从 -120 mV 到 +60 mV (阶跃 10 mV)时, 可以激活细胞膜上所有钾电流, 而从 -40 mV 到 +60 mV (阶跃 10 mV)时主要激活 I_K , 两种去极化电压激活的电流相减可以得出 I_A ^[3]。 I_A 和 I_K 的大小以最大幅值为计。在 TG 分离培养的神经细胞, 可以记录到三种类型的总钾

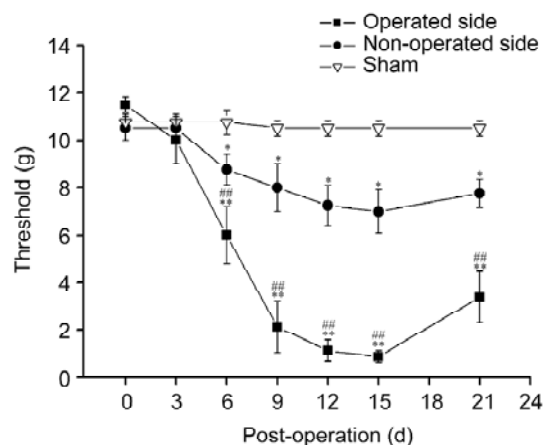


图 1. 手术组术侧和非术侧、假手术组大鼠触须垫机械刺激痛觉阈值的改变

Fig. 1. Changes in the mechanical pain threshold for evoking withdrawal behavior in the whisker pad region in sham rats, the non-operated and operated sides of ION-CCI rats. The withdrawal thresholds of the non-operated and operated sides were both significantly decreased from 6 d after chronic constriction nerve injury of the infraorbital nerve (ION-CCI) compared with that of sham rats. * $P<0.05$, ** $P<0.001$ vs sham group; ### $P<0.001$ vs non-operated side.

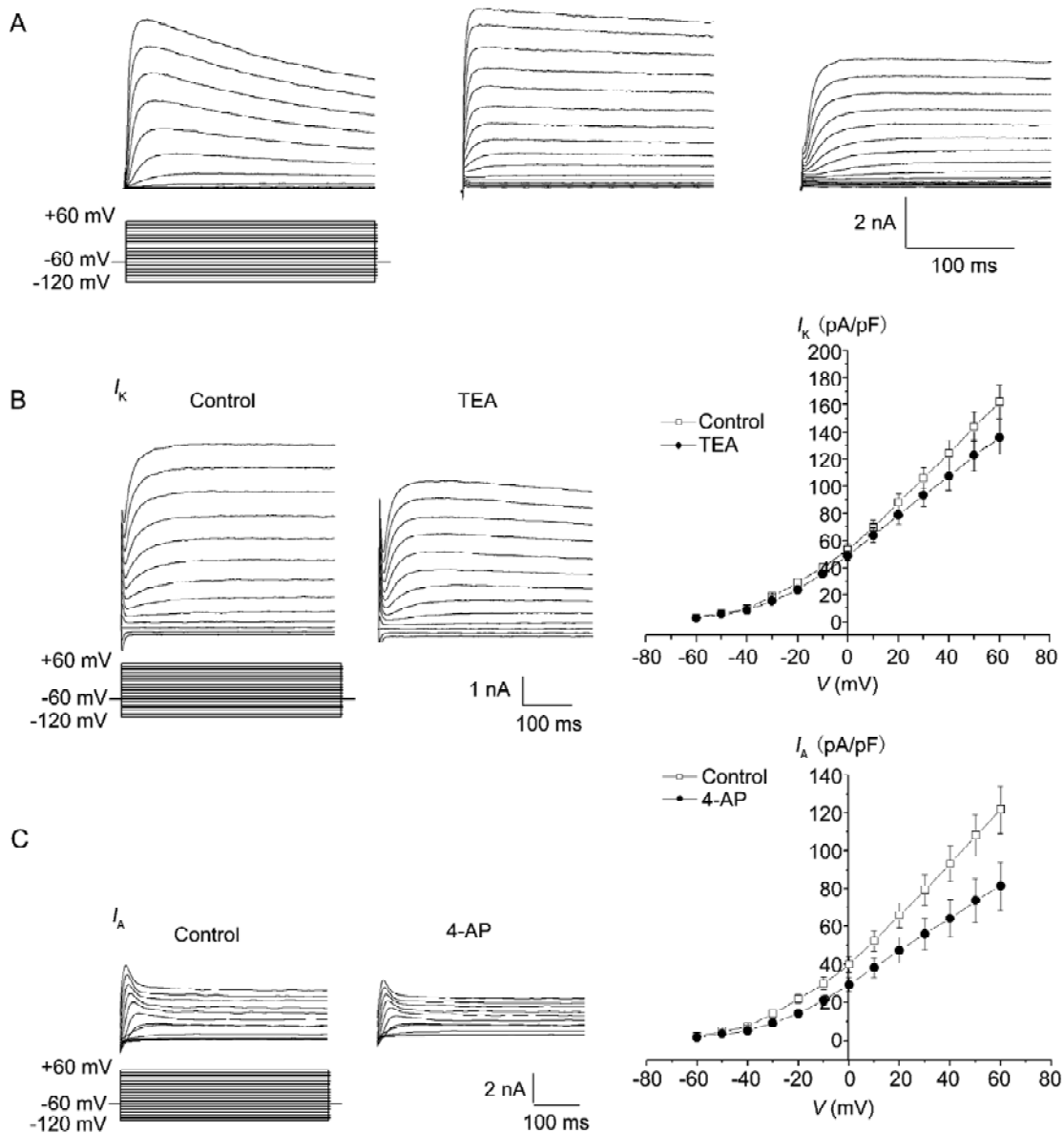


图 2. 三叉神经节神经元中的记录钾电流
Fig. 2. Potassium currents on trigeminal ganglion (TG) neurons. A: Three types of total potassium currents recorded in the cultured TG neurons. B: Specific inhibition of TEA (2 mmol/L) on I_K . Typical recordings showed I_K in the absence (left) and presence (middle) of TEA (2 mmol/L). Right panel showed the current-voltage relationship curves. C: Specific inhibition of 4-AP (1 mmol/L) on I_A . The typical recordings showed I_A in the absence (left) and presence (middle) of 4-AP (1 mmol/L). Right panel showed the current-voltage relationship curves.

电流(见图 2A)。图 2A 中左侧的钾电流有明显的失活, 而中间和右侧的钾电流无失活。这与组成钾电流的 I_A 和 I_K 有密切关系, 即左侧可能由可失活的 I_A 和不失活的 I_K 组成, 中间和右侧的钾电流可能由不失活的 I_A 和慢激活的 I_K 组成^[5]。

在部分实验中, 我们用 4 - 氨基吡啶 (4 -

aminopyridine, 4-AP)和四乙铵(tetraethylammonium, TEA)特异性地拮抗 I_A 和 I_K , 结果发现 2 mmol/L 的 TEA 可以明显阻断 I_K (图 2B), 1 mmol/L 的 4-AP 可以明显阻断 I_A (图 2C), 与文献报道一致^[6]。

2.3 ION-CCI 术后 TG 细胞 I_A 和 I_K 明显减小

TG 中对辣椒素敏感的小直径神经元被认为是感

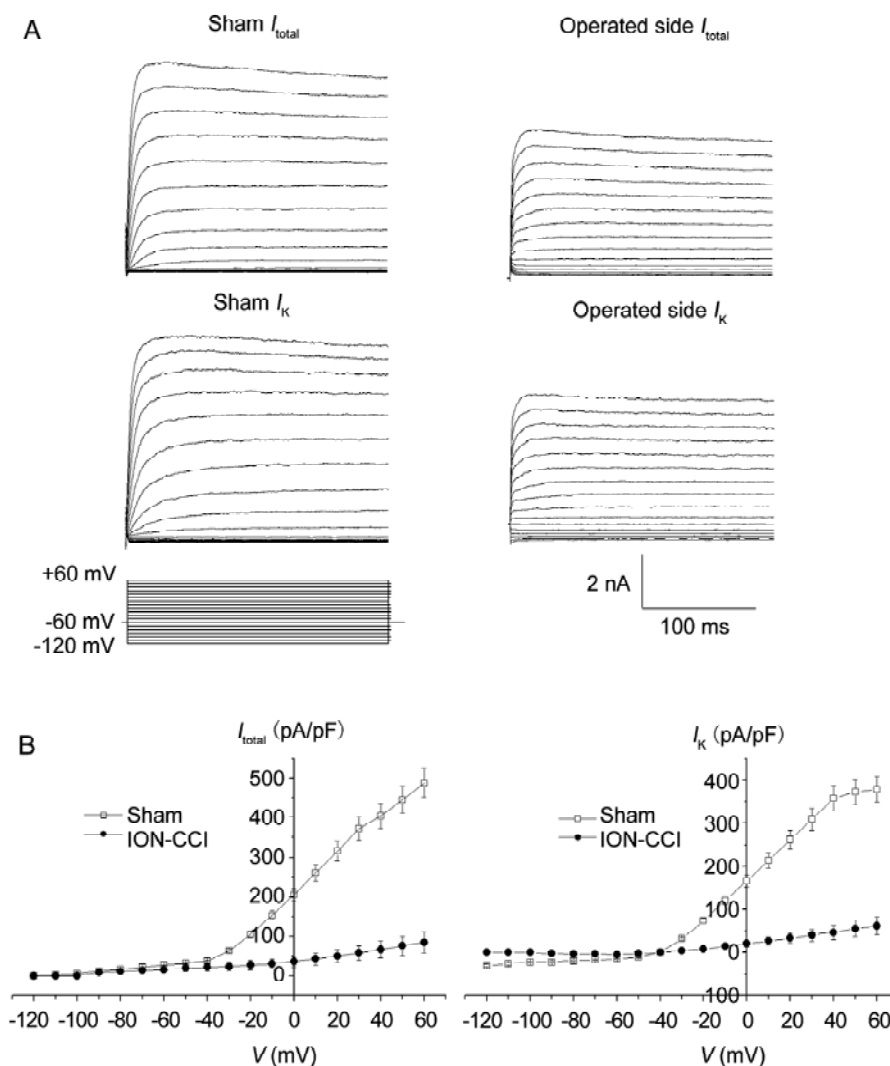


图 3. ION-CCI降低TG神经元总外向钾电流和延迟整流钾电流

Fig. 3. Total potassium current (I_{total}) and delayed rectifier potassium current (I_K) were decreased significantly in the TG neurons in ION-CCI rats compared with those in sham rats. A: Traces of I_{total} (upper) and I_K (lower) in a sham neuron (left) and an ION-CCI neuron from the operated side (right). B: The peak I_{total} (left) and I_K (right)-voltage relationship ($I-V$) curves showed the differences in the TG neurons from sham rats and the operated side from ION-CCI rats. Compared with those in sham group, ION-CCI neurons exhibited a lower mean I_{total} and I_K at voltages from -120 mV to +60 mV.

受伤害性刺激的痛神经元。本实验选择直径小于 30 μm 、对辣椒素敏感的神经元,运用全细胞膜片钳以及两步电压钳方法分离观察 I_A 和 I_K ,比较假手术组和手术组之间的差异。我们观察到ION-CCI组的总钾电流和 I_K 与假手术组相比均有显著降低(图 3A),分别由假手术组的(12.74 $\pm$ 0.92) nA 和(9.04 $\pm$ 0.88) nA 降低到(5.37 $\pm$ 0.45) nA 和(4.38 $\pm$ 0.50) nA,两组间差异显著(图 3B, 均 $P<0.05$, $n=20$)。

ION-CCI大鼠非术侧TG神经元 I_A 峰值为(2.31 $\pm$ 1.20) nA ($n=10$),与假手术组[(3.24 $\pm$ 1.70) nA, $n=20$]

相比有显著差异(图 4A, B, $P<0.05$);术侧TG神经元上 I_A 降低更为显著,其峰值为(1.05 $\pm$ 0.55) nA ($n=20$),与假手术组[(3.24 $\pm$ 1.70) nA, $n=20$]差异极显著($P<0.01$),见图 4A, B。

另外,本实验还根据全细胞膜片钳记录的电流 I_A ,运用公式 $G=I/(V_m-V_{rev})$ 计算电导(式中 I 即为 I_A , V_m 为钳制电位, V_{rev} 为该离子通道的平衡反转电位),结果显示假手术组、手术组术侧和非术侧间, G/G_{max} 无统计学差异($P>0.05$),见图 4 C。

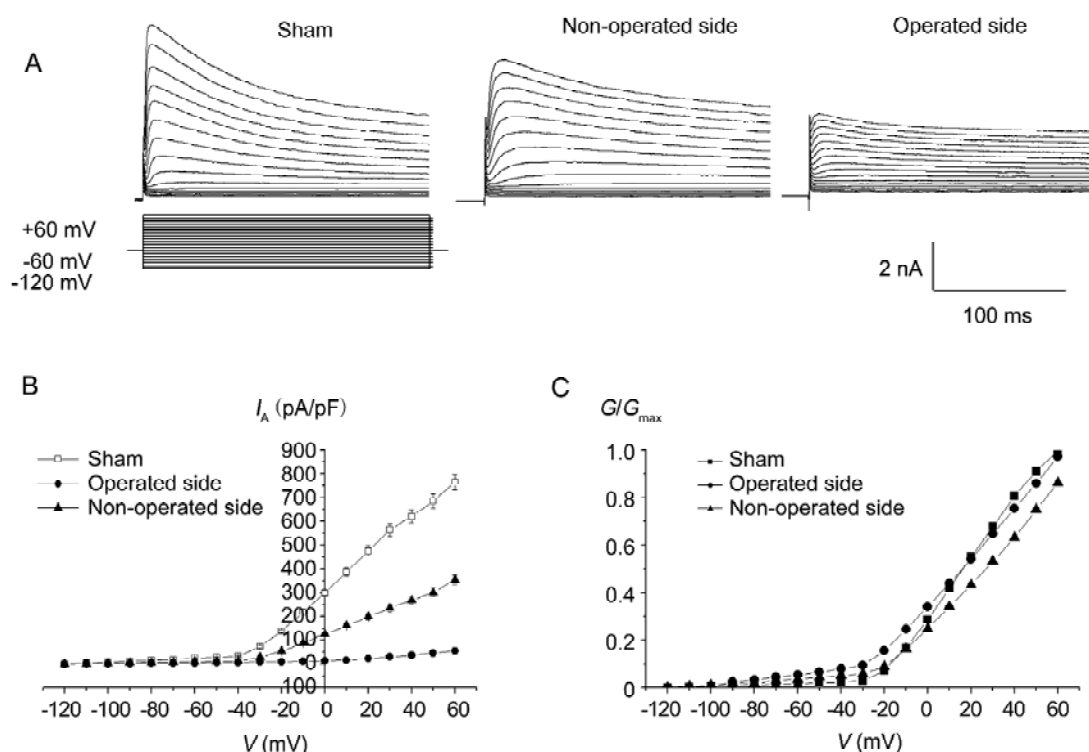


图 4. ION-CCI降低TG神经元瞬时外向钾电流(I_A)

Fig. 4. ION-CCI decreased I_A in the cultured TG neurons. A: Typical recordings of I_A in a neuron from a sham rat, a neuron in the non-operated side and a neuron in the operated side from an ION-CCI rat, respectively. B: The peak I_A -voltage relationship curves showed the differences in the TG neurons from sham rats, the non-operated and operated sides from ION-CCI rats. Compared with those in sham group, ION-CCI neurons exhibited a significant lower mean I_A at voltages from -120 mV to +60 mV. C: The conductance-voltage (G - V) curves in the TG neurons from sham rats, the operated side and non-operated side of ION-CCI rats. There were no significant differences in the conductance among these three groups ($P>0.05$).

3 讨论

早在1973年, Gregg等采用眶上入路法结扎大鼠三叉神经分支ION, 从而成功建立了大鼠TN模型^[7]。本文采用颧弓下切口, 运用机械刺激方法观察大鼠生物学行为, 结果显示通过此手术方法可以成功建立大鼠TN模型, 与眶上入路法和口腔入路法有着相似的效果, 并且此手术方法视野宽阔, 神经暴露完全, 出血少, 操作简便, 弥补了以往手术方法的不足。本实验疼痛模型在术后第6天开始面部眶下神经支配区域外周机械痛阈明显下降, 至第15天左右达到痛阈的最低点, 并可以持续到第21天。假手术组术后相同区域机械痛阈无明显改变^[4,8,9], 与文献报道一致, 进一步证实我们改良的经颧骨下缘入路大鼠TN模型建立成功, 面部切口对TN模型的建立无明显影响, 为后续的实验提供了良好的模型。

TG是面部、口腔、鼻腔感觉传入的初级神经

元^[10], TN虽然是多种因素共同作用的结果, 但最终均会直接累及TG。在上述TN模型成功建立的基础上, 我们主要研究了ION-CCI术后分离培养的TG神经元上钾电流的变化。根据结构、功能和药理学特性, 神经元上的钾离子通道可以分为四大家族, 分别是电压敏感性钾离子通道(K_v)、钙依赖性钾离子通道(K_{Ca})、内向整流性钾离子通道(K_{ir})、双孔钾离子通道($K2p$)^[11], 其中一些离子通道的开放在对抗伤害性疼痛中起到重要的作用^[11]。在电压敏感性钾离子电流中, I_K 主要加速动作电位的复极化, 而 I_A 主要影响神经元兴奋的阈电位, 调节动作电位的产生频率和间期^[12,13]。我们在分离培养的TG神经元上, 观察到手术组术侧TG细胞的总钾电流、 I_K 和 I_A 均较假手术组显著降低, 其中 I_A 最为显著。以往研究中, 运用经眶上入路和口腔入路建立的疼痛模型中, 运用两步电压钳法测得TG神经元的电压依赖钾电流 I_A 和 I_K 显著降低^[3], 与我们的研究结果一

致。另外, 本试验还根据全细胞膜片钳记录的电流 I_A , 运用公式 $G=I/(V_m-V_{rev})$ 计算电导, 结果显示手术组术侧和非术侧以及假手术大鼠间的 G/G_{max} 无统计学差异, 提示大鼠 TN 时, I_A 的降低可能和瞬时外向钾通道(A-type potassium, K_A)开放数目减少, 或开放时间减短等有关, 而通道本身的构象可能无明显变化。

本实验还观察到, 与假手术组相比, 手术组大鼠非术侧触须垫机械痛阈相对降低, 该侧 TG 神经元 I_A 峰值也相对降低。Anderson 等^[14]认为猫的三叉神经系统存在明显的跨中线支配现象, 但多数实验显示啮齿动物的触须垫只受同侧 ION 支配^[15]。三叉神经受损后, 由于有髓神经纤维的髓鞘脱失, 导致非痛觉纤维 A β 粗纤维、痛觉细纤维 A δ 和 C 纤维发生“短路”, TG 神经元的自发放电增加, 甚至一些“沉默”的神经元也被激活^[16]。Koltzenburg 等^[17]推测手术对侧皮肤的痛觉过敏可能是由于脑干中的兴奋性中间神经元被激活的结果。还有研究认为是由于三叉神经的感觉传入投射到对侧延髓背角^[18]。此外, 手术侧慢性缩窄导致的疼痛属于一种应激, 这种应激引起大鼠的焦虑同样可能导致对侧触须垫皮肤的痛觉过敏或痛觉异常^[4]。然而, 其中的主要机制仍不清楚, 尚待进一步研究。

综上所述, 本实验运用相对简便的方法建立大鼠 TN 模型, 并且初步探讨了电压门控钾电流的变化, 证明了 I_A 和 I_K 在 TG 神经元中的降低可能与 TN 的发生有关。临床中的 TN 发病机制比较复杂, 不能用一种因素解释, 而 TG 神经元的多种离子通道, 比如 Nav1.8 和 Nav1.9、钙离子通道、钾离子通道等, 都参与了疼痛信号的转导和传递。在后续的研究中, 我们将主要致力于观察电压敏感性钾通道和钙依赖性钾通道的功能在 TN 模型中的改变, 为进一步阐明 TN 的发病机制提供依据, 也为寻找新的镇痛靶点 and 治疗方法打下基础。

参考文献

- Ding LH (丁丽华), Yu SY. The progress of experimental trigeminal neuralgia. *Chin J Pain Med* (中国疼痛医学杂志) 2004; 10(4): 231-232 (Chinese).
- Rhoades RW, Chiaia NL, Mooney RD, Klein BG, Renahan WE, Jacquin MF. Reorganization of the peripheral projections of the trigeminal ganglion following neonatal transection of the infraorbital nerve. *Somatosens Res* 1987; 5(1): 35-62.
- Kitagawa J, Takeda M, Suzuki I, Kadoi J, Tsuboi Y, Honda K, Matsumoto S, Nakagawa H, Tanabe A, Iwata K. Mechanisms involved in modulation of trigeminal primary afferent activity in rats with peripheral mononeuropathy. *Eur J Neurosci* 2006; 24(7): 1976-1986.
- Vos BP, Strassman AM, Maciewicz RJ. Behavioral evidence of trigeminal neuropathic pain following chronic constriction injury to the rat's infraorbital nerve. *J Neurosci* 1994; 14(5): 2708-2723.
- Liu L, Simon SA. Modulation of I_A currents by capsaicin in rat trigeminal ganglion neurons. *J Neurophysiol* 2003; 89(3): 1387-1401.
- Yoshida S, Matsumoto S. Effects of alpha-dendrotoxin on K^+ currents and action potentials in tetrodotoxin-resistant adult rat trigeminal ganglion neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314(1): 437-445.
- Gregg JM. A surgical approach to the ophthalmic-maxillary nerve trunks in the rat. *J Dent Res* 1973; 52(2): 392.
- Yu YS (于元生), Ding LH. C-fos expression in the dorsal horn of caudal medulla and upper cervical spinal cord of the rat after chronic constriction injury to the infraorbital nerve. *Chin J Pain Med* (中国疼痛医学杂志) 2003; 9(4): 216-219 (Chinese, English abstract).
- Chen ZF (陈志峰), Zhu YS. Change of calcitonin gene-related peptide in medulla oblongata of trigeminal neuralgia of rats. *Shanghai Med J* (上海医学) 2006; 29(2): 101-103 (Chinese, English abstract).
- Sessle BJ. Neural mechanisms and pathways in craniofacial pain. *Can J Neurol Sci* 1999; 26(3): S7-S11.
- Ocaña M, Cendán CM, Cobos EJ, Entrena JM, Baeyens JM. Potassium channels and pain: present realities and future opportunities. *Eur J Pharmacol* 2004; 500(1-3): 203-219.
- Hille B. Ion channels: molecular pores of excitable membranes. *Harvey Lect* 1986-1987; 82: 47-69.
- Yost CS. Potassium channels: basic aspects, functional roles, and medical significance. *Anesthesiology* 1999; 90(4): 1186-1203.
- Anderson DJ, Matthews B. Pain in the Trigeminal Region. Amsterdam: Elsevier/North-Holland, 1977, 149-160.
- Huang JT (黄建涛), Jiang XZ, Zhao YF, Xu JJ. Innervation of the vibrissa pad after the rat infraorbital nerve transected and ligated. *Shanghai Med J* (上海医学) 2002; 25(4): 230-232 (Chinese, English abstract).
- Devor M, Wall PD. Cross-excitation in dorsal root ganglia of nerve-injured and intact rats. *J Neurophysiol* 1990; 64(6): 1733-1746.
- Koltzenburg M, Wall PD, McMahon SB. Does the right side know what the left is doing? *Trends Neurosci* 1999; 22(3): 122-127.
- Jacquin MF, Chiaia NL, Rhoades RW. Trigeminal projections to contralateral dorsal horn: central extent, peripheral origins, and plasticity. *Somatosens Mot Res* 1990; 7(2): 153-183.