



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目： 离子通道在治疗颞下颌关节紊乱疾病中的作用
作者： 韩全成，刘小郁，吴婷婷
网络首发日期： 2026-03-05
引用格式： 韩全成，刘小郁，吴婷婷. 离子通道在治疗颞下颌关节紊乱疾病中的作用 [J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260305.1446.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

离子通道在治疗颞下颌关节紊乱疾病中的作用

韩全成, 刘小郁 综述 吴婷婷 审校

(安徽医科大学口腔医学院, 安徽医科大学附属口腔医院, 安徽省口腔疾病研究重点实验室,
合肥 230032)

摘要 颞下颌关节紊乱 (TMD) 是一类涉及咀嚼肌群、颞下颌关节及相关结构的常见疾病。目前, 国内外多数学者认为颞下颌关节紊乱病是一类病因较为复杂的疾病, 临床上多数患者以疼痛为主诉就诊, 尚无有效的治疗方法, 近年来离子通道在其病理机制与治疗中的作用日益受到关注。文章系统综述了离子通道在治疗颞下颌关节疾病中的作用, 首先探讨了离子通道在治疗颞下颌关节紊乱疾病治疗中多方面的功能, 包括对颞下颌关节肌肉功能障碍、关节结构异常以及颞下颌关节相关疼痛的调节作用。最后展望了离子通道研究在 TMD 治疗中的潜在价值, 随着该领域研究的深入, 针对颞下颌关节疾病的离子通道靶向治疗有望取得新的突破, 从而为开发新型临床治疗策略提供重要的理论依据与实践指导。

关键词 颞下颌关节紊乱疾病; 离子通道; 功能障碍; 疼痛机制; 治疗靶点

中图分类号 R783.5

文献标识码 A

The role of ion channels in the therapeutic management of temporomandibular joint disorders

Han Quancheng, Liu Xiaoyu, Wu Tingting

(College & Hospital of Stomatology, Anhui Medical University, Anhui Provincial Key Laboratory
of Oral Diseases Research, Hefei 230032)

Abstract Temporomandibular disorders (TMD) encompass a prevalent group of conditions affecting the masticatory muscles, temporomandibular joint, and associated structures. Currently, it is widely recognized by scholars both domestically and internationally that TMD has a complex etiology and pathogenesis. Most patients present clinically with pain, yet effective treatment options remain limited. In recent years, the role of ion channels in the pathological mechanisms and therapeutic approaches for TMD has garnered increasing attention. This review systematically summarizes the function of ion channels in the management of temporomandibular joint diseases.

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81600845); 安徽省高校自然科学基金项目(编号: 2022AH050734、
2023AH050635); 安徽医科大学口腔医学院(附属口腔医院)学科建设“峰原”项目(编号: 2022
xkfyhz03、2023xkfytszd02);

作者简介: 韩全成, 男, 硕士, 主治医师;

吴婷婷, 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: wutingting@ahmu.edu.cn

First, the multifaceted roles of ion channels in treating TMD are examined, including their regulatory effects on TMJ muscle dysfunction, joint structural abnormalities, and TMJ-related pain. Finally, the potential value of ion channel research in TMD therapy is discussed. With advancing research in this field, ion channel-targeted therapies for temporomandibular disorders are expected to achieve new breakthroughs, thereby providing an important theoretical foundation and practical guidance for developing novel clinical treatment strategies.

Key words temporomandibular joint disorders; ion channels; dysfunction; pain mechanisms; therapeutic targets

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 81600845); Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2022AH050734, 2023AH050635); Discipline Construction “Fengyuan” Collaborative Projects of College & Hospital of Stomatology, Anhui Medical University (No.2022 xkfyhz03、2023xkfytszd02)

Corresponding author Wu Tingting, E-mail: wutingting@ahmu.edu.cn

颞下颌关节疾病（temporomandibular disorders, **TMD**）是一组影响颞下颌关节（temporomandibular joint, **TMJ**）及其相关结构的常见疾病，主要表现为关节疼痛、功能障碍和肌肉紧张等症状^[1]。其作为继龋病、牙周病、错颌畸形之后的口腔颌面部第四大常见疾病，不仅涉及 **TMJ** 的结构紊乱，还影响到周围肌群的功能，对患者的日常生活和生活质量造成影响^[2]。目前，国内外多数学者认为 **TMJ** 紊乱病是一类病因较为复杂的疾病，临床上多数患者以疼痛为主诉就诊，尚无有效的治疗方法^[3]。随着对 **TMD** 病理机制的深入研究，离子通道在该疾病中的作用逐渐受到关注，离子通道作为细胞膜上的重要蛋白质，在调节细胞内外离子平衡、信号传导和细胞功能方面发挥着关键作用。它们参与多种生理过程，如神经冲动传递、肌肉收缩、激素分泌和细胞增殖等。离子通道功能的异常与多种疾病的发生密切相关^[4]，包括心血管疾病、神经系统疾病和疼痛相关疾病等^[5-7]。离子通道的功能异常也可能直接或间接参与 **TMJ** 疾病的发病过程^[8]。例如，机械门控性离子通道对关节内的机械刺激敏感，可能响应关节盘移位、咬合创伤等机械性因素，从而引发关节炎症反应和疼痛^[9]。此外，离子通道的异常还可能导致关节软骨的破坏和骨质增生等病理改变^[10-11]。因此，在 **TMD** 中，深入研究离子通道的功能和调控机制对于理解疾病病理生理过程和开发新的治疗策略具有重要意义。

1 离子通道在 **TMJ** 肌肉相关疾病中的作用

1.1 钠离子通道与肌肉痉挛

离子通道在细胞的电兴奋性中起关键作用，如钠离子和钙离子通道主要调控肌肉的去极化和兴奋-收缩耦联过程决定肌肉的收缩力和反应速度，如电压门控钠通道亚型 **Nav1.4**、

Nav1.7 的异常开放可引发肌肉细胞持续去极化，加剧肌纤维收缩和代谢性酸中毒。TMJ 疾病中，患者常因炎症、创伤或咬合紊乱等因素，可能导致肌肉离子通道的功能异常，进而引发肌肉紧张、痉挛和疼痛等症状。

在 TMJ 肌肉功能方面，电压门控钠通道和钙通道参与调节咀嚼肌的兴奋-收缩耦联过程。研究^[1]表明 TMD 患者咀嚼肌中 Nav1.4 的表达水平显著升高，可能导致肌肉过度兴奋和疲劳。Deuis et al^[12]揭示了 Nav1.6 通道在不同疼痛通路中的作用。电压门控性钠离子通道 Nav1.7，它主要分布于伤害感受器及周围感觉神经元中，在疼痛感知中起着重要作用，与疼痛密切相关，仅缺失 Nav1.7 就会导致疼痛完全消失^[8]。有研究^[8]表明，在 TMJ 炎性痛中，三叉神经节（trigeminal ganglion, TG）中的 Nav1.7 与发炎的 TMJ 的异常性疼痛有关。利用完全弗氏佐剂（complete adjuvant of freund, CFA）诱导雌性大鼠 TMJ 炎症，将 CFA 注射到 TMJ 中 24 h 后，非甾体抗炎药（non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs）减轻了发炎 TMJ 的痛觉过敏，同时阻断了炎症诱导的 TG 中 Nav1.7 mRNA 和蛋白表达的上调，说明 NSAIDs 减轻颞下颌关节炎的痛觉过敏可能与其阻断 TG Nav1.7 上调的作用有关^[13]。通过使用脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）诱导大鼠产生 TMJ 炎症后可通过 NF- κ B 信号通路 p-p65 激活大鼠 TG 内的卫星胶质细胞，促进 TG 神经元中 Nav1.7 的表达上调，从而调控大鼠 TMJ 炎性痛^[14]，表明 Nav1.7 的表达可能受到炎症调控，并参与疼痛信号的传导，阻断 Nav1.7 可能成为治疗 TMJ 疾病疼痛的新靶点。

1.2 钾离子通道与肌肉疲劳

钾通道在调节肌肉细胞膜电位和兴奋性中也起重要作用，Kir 维持静息膜电位，其功能障碍可导致肌细胞复极化延迟，可能与 TMD 相关的肌肉疲劳和慢性疼痛有关。有研究^[1]表明激活钾离子通道的药物（如 Retigabine）可能通过增强复极化改善肌肉耐力，但需进一步研究其在 TMD 中的适用性。电压门控型钾离子通道（voltage-gated potassium channels, Kv）1.3 在免疫细胞中高度表达，在免疫反应和炎症中起关键作用，尤其是在自身免疫性疾病和慢性炎症性疾病中。在 OA 动物模型中，施用 Kv1.3 阻滞剂（stichodactyla toxin, ShK）通过抑制 M1 巨噬细胞极化和减少炎症因子的产生，在体内显著抑制软骨变性和滑膜炎，并开发了一种转基因工程人脐带间充质干细胞（human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUCMSC）递送系统，该系统将肽 ShK 分泌到关节腔中。表明 Kv1.3 是关节炎的潜在治疗靶点^[15]。通过向大鼠 TMJ 注射 CFA 诱导 TMJ 炎症，利用免疫反应性荧光金标记鉴定 TMJ 传入神经，发现颞下颌关节发炎的大鼠 Kv1.4 和髓鞘纤维标志物小/中直径三叉神经节神经

元的平均数量显著降低^[16]。表明 TMJ 炎症降低了中/小 A δ 纤维和 C 纤维 TRG 神经元中 Kv1.4 亚基的表达，导致 TMJ 疾病中的三叉神经炎性异常性疼痛。这些结果表明 Kv 通道开放剂可能是预防机械性异常性疼痛的潜在治疗剂。

2 离子通道在 TMJ-关节相关疾病中的作用

2.1 瞬态受体电位通道(transient receptor potential channels, TRP 通道)与 TMJ-关节炎症性疼痛

伤害感受器是专门的感觉受体，可检测有害刺激并启动疼痛反应。在 TMJ 疾病的情况下，位于 TMJ 内的伤害感受器在疼痛感知中起着至关重要的作用^[17]。各种因素会激活这些伤害感受器，包括炎症介质、机械应力和组织损伤^[18]。近年来，越来越多的研究^[2]表明，TRP 通道在关节中发挥抗炎和镇痛作用，同时参与维持其正常的生理功能。几项研究^[2]表明不同 TRP 通道亚型在 TMJ 中的表达，并在 TMJ 内的感觉神经纤维、软骨细胞和滑膜细胞中检测到瞬态受体电位香草蛋白 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)和 TRPV4、TRP 强血红蛋白 1(the TRP ankyrin 1, TRPA1)和其他 TRP 通道。TRPV1 对热、辣椒素和炎症介质极其敏感，已在 TMJ 区域的感觉神经纤维中被发现。这些神经末梢中 TRPV1 的激活可能导致与 TMJ 疾病相关的疼痛感^[19]。TRPV1 参与炎症反应，尤其是其对热刺激的反应性，使其成为连接疼痛和炎症的关键纽带。在骨关节炎中，TRPV1 主要在感觉神经元中表达，有助于疼痛感知和传递。它在炎症介质的刺激下被激活，导致疼痛敏感性增加。此外，TRPV1 激活导致促炎细胞因子的释放，进一步加剧炎症反应。因此，骨关节炎中 TRPV1 的机制包括其在神经系统内的分布及其在疼痛传递和炎症反应中的复杂调节作用。最近的研究^[3]表明，在第 21 天接受 CFA 注射模型的小鼠中，TMJ 中 TRPV1 的表达表现出增加。这些研究强调了 TRPV1 通道在关节炎中的相关性，它们显著促进了疾病的疼痛和炎症特征，这些发现突出了靶向 TRPV1 的潜力，为颞下颌骨关节炎治疗策略的开发提供了有前途的方法。

TRPV4 是 Ca²⁺可渗透的非选择性阳离子通道^[20]，在各种组织中表达，对渗透变化、机械刺激和温度及低渗条件和小分子化合物等刺激做出反应，也在 TMJ 内的软骨细胞和滑膜细胞中被发现^[21]。先前的研究^[22]表明，TRPV4 通道参与调节软骨细胞的机械转导和代谢平衡，其功能异常可能与 TMJ 骨关节炎的发生有关。因此，它在颞下颌骨关节炎疼痛的产生和疾病进展中起着重要作用。有研究^[1]表明 TMD 患者的关节液中 TRP 通道表达上调，与关节疼痛程度正相关，提示其作为潜在治疗靶点。

2.2 钾离子通道与关节炎症性疼痛

钾通道是数量最多、最多样化和分布最广的离子通道超家族。钾通道曾被视为“无辜的

旁观者”，但可以被药理学利用来抵消因其他离子通道的适应不良活动而引起的神经元过度兴奋，而钾通道越来越被视为可以直接促进疼痛发病机制的关键参与者^[23]。事实上，越来越多的研究报告了特定钾通道亚基功能降低与神经元过度兴奋和疼痛感的发展之间的因果关系^[24]。包括 Kv、双孔钾通道和内向整流钾通道(inward rectifying potassium channels, Kir)等亚型。Kv1.1 可直接被机械力激活（如膜拉伸或低渗刺激），通过抑制神经元兴奋性调节机械痛阈值。Kv1.2 调控神经损伤通过长链非编码 RNA 和 G9a 甲基转移酶沉默 Kv1.2 表达，导致神经元超兴奋性和疼痛敏感。Kv2.1 形成非导电的膜簇结构，参与内质网-质膜连接的形成，调控蛋白质运输和钙稳态。与“沉默亚基”（Kv5、Kv6、Kv8、Kv9）形成异源多聚体，改变通道的电压依赖性和动力学特性，并在神经损伤中下调，导致神经元自发放电增加和疼痛超敏。

双孔钾通道功能缺失可能导致机械和温度敏感性疼痛。Kir4.1 在卫星胶质细胞中表达，维持静息膜电位和钾离子缓冲；其功能丧失导致神经元超兴奋性和面部疼痛。而 Kir3 则通过 G 蛋白偶联介导阿片类药物的脊髓镇痛作用，基因多态性与人类疼痛表型相关。通过向大鼠 TMJ 注射 CFA 诱导 TMJ 炎症，发现 TMJ 炎症导致中小型 Aδ/C-TRG 神经元中 Kv1.4 亚基的表达降低，这可能导致 TMJ 疾病中的三叉神经炎性异常性疼痛^[16]。将 CFA 注射到 TMJ 中产生时间依赖性痛觉过敏，通过以剂量依赖性方式注射 CBS 抑制剂 O-羧甲基(Carboxymethyl)羟胺半盐酸盐(hydroxylamine hemihydrochloride, AOAA)，发现纤维机械刺激的大鼠逃逸阈值降低证明，说明 AOAA 在 TMJ 区域的应用减少了 TGs 中 H₂S 的产生，并逆转了增强的神经过度兴奋性并增加了 TG 神经元的 IK 电流，表明内源性 H₂S 生成酶 CBS 在 TMJ 炎症中起重要作用，有助于减轻或缓解 TMJ 疼痛^[25]。对大鼠注射 CFA 诱导 TMJ 炎症，并通过双氯芬酸钠和甲氯芬酸等 NSAIDS 激活 KCNQ/Kv7，研究^[26]结果表明，中枢敏化参与炎症性 TMJ 疼痛，通过激活神经元 KCNQ/M 通道控制中枢过度兴奋的药物干预可能对 TMDs 具有治疗潜力，提示开放 KCNQ/Kv7 通道可能有利于缓解 TMJ 紊乱病的疼痛。钾离子通道通过多种机制调控疼痛信号，其非经典功能（如机械敏感性、表观遗传调控和通道簇形成）为疼痛病理机制和靶向治疗提供了新视角。未来研究可聚焦于开发亚型特异性调节剂，以改善疼痛管理。

2.3 机械敏感通道与关节损伤

机械敏感离子通道(mechanosensitive ion channel, Piezo1)感知关节机械应力，Piezo1 由骨组织和关节组织表达，在感应各种类型的机械应力、包括流体剪切应力、静压和膜拉伸方面起主要作用。最近的研究^[27]表明，Piezo1 通过将机械刺激转化为生化信号来调节成骨细胞

的分化、增殖和迁移,从而调节骨骼重塑,在表达软骨细胞中下调 **Piezo1** 可以保护软骨细胞免受流体剪切应力诱导的骨关节炎病变的影响,其异常激活可促进软骨细胞凋亡和基质降解,加速髌突退行性变。**TMJ** 的过度负荷是 **TMJ** 骨关节炎发展的重要因素,导致软骨退化。负荷过大诱发 **TMJ** 骨关节炎的具体机制尚不完全清楚。然而机械激活离子通道起着至关重要的作用。在这些通道中, **Piezo1** 已被确定为软骨细胞分解代谢反应的介质,并且在颞下颌骨关节炎中显著增加^[28]。**Piezo1** 通过诱导钙离子内流介导软骨细胞中的内质网应激。有研究^[29]证实了 **Piezo1** 作为介导软骨细胞过载的关键离子通道的作用,并阐明了过度负荷、细胞凋亡和钙离子通过 **Piezo1** 内流之间的联系,强调了 **Piezo1** 是 **TMJ** 骨关节炎发病机制的关键参与者^[30],为潜在治疗过度负荷所致 **TMJ** 骨关节炎干预措施提供了新的思路。

3 离子通道在 **TMJ** 相关疾病疼痛传导中的作用

在疼痛感知方面,多种离子通道参与 **TMD** 疼痛的传导和调控。**Nav1.7** 和 **Nav1.8** 在伤害性感受器中高表达,其功能增强可能导致痛觉过敏。**TRPV1** 通道作为重要的痛觉感受器,在 **TMD** 患者的关节滑膜组织中表达上调^[31],可能与慢性疼痛的发生有关。一项关于动物模型的研究^[12]显示草沙利铂诱发的冷性异痛在外周疼痛通路中 **Nav1.6** 起关键作用,揭示了 **Nav1.6** 通道在不同疼痛通路中的作用。有研究^[8]表明,在 **TMJ** 炎性痛中, **TG** 中的 **Nav1.7** 与发炎的 **TMJ** 的异常性疼痛有关,表明 **Nav1.7** 的表达可能受到炎症调控,并参与疼痛信号的传导,阻断 **Nav1.7** 可能成为治疗 **TMJ** 疾病疼痛的新靶点。此外,有研究^[3]表明黄体酮治疗以剂量依赖性方式可以减轻发炎的 **TMJ** 的异常性疼痛,并抑制炎症诱导的卵巢切除大鼠的 **Nav1.7 mRNA** 和蛋白表达,同时孕激素受体拮抗剂 **RU-486** 部分逆转了孕酮对炎症性颞下颌关节及颞下颌关节炎诱导的 **Nav1.7 mRNA** 和蛋白表达的影响,表明孕酮通过调节三叉神经节的 **Nav1.7**,可能是一种有前途的预防炎症性 **TMJ** 疼痛的药物^[8]。有研究^[4]表明在 **TMJ** 发炎大鼠中前列腺素 E2 可上调 **TGNav1.7** 的表达,导致大鼠 **TMJ** 炎性疼痛,说明前列腺素 E2 是 **TMJ** 炎症性疼痛中 **Nav1.7** 的重要调节因子,这可能有助于加深对 **TMJ** 周围炎症痛觉过敏的理解,并开发一种解决 **TMJ** 炎症性疼痛的新策略。在 **TMJ** 发炎大鼠中用 **Cx43** 阻滞剂预处理可以减轻机械性高伤害感受,抑制卫星胶质细胞(satellite glial cells, **SGCs**)活化和 **IL-1 β** 释放,从而阻断 **Nav1.7** 的上调,这进一步说明通过间隙连接蛋白 43(**connexin 43**, **Cx43**)传播 **SGCs** 激活在 **TMJ** 炎症诱导的 **Nav1.7** 参与的机械性高伤害感受中起关键作用,表明 **Nav1.7** 参与发炎的 **TMJ** 痛觉过敏取决于 **SGC** 中 **Cx43** 的功能,实验结果可能有

助于进一步了解间隙连接在高度伤害感受中的作用，并开发一种处理 **TMJ** 炎症相关疼痛的新策略^[32]。

4 结语与展望

离子通道作为细胞兴奋性和信号传导的关键分子，在 TMD 的发生、发展及疼痛传导中发挥着多层面的调控作用。电压门控钠通道（如 Nav1.7）、钾通道（如 Kv1.3、KCNQ/Kv7）、TRP 通道（如 TRPV1、TRPV4）及机械敏感性通道（如 Piezo1）在 TMJ 相关肌肉功能异常、关节退行性变和慢性疼痛中扮演关键角色。研究表明，这些通道不仅参与咀嚼肌的兴奋-收缩耦联和疲劳进程，更通过介导关节炎、软骨基质降解及伤害性信号传递，成为连接病理刺激与细胞功能异常的分子枢纽。展望未来，随着对离子通道结构、功能及其在 TMD 局部微环境中动态调控机制的深入理解，针对特定离子通道的靶向干预策略有望为 TMD 治疗开辟新路径。一方面，基于通道亚型的选择性调节剂（如 Nav1.7 阻断剂、Kv7 开放剂、Piezo1 抑制剂）在动物模型中已展现出通过抑制神经源性炎症、调控软骨代谢稳态来缓解 TMD 疼痛和延缓关节退变的潜力，具备良好的临床转化前景；另一方面，结合单细胞测序、类器官模型及基因编辑技术，可进一步揭示通道在 TMD 不同阶段、不同细胞类型中的特异性表达与功能状态，为实现个体化、精准化治疗提供理论依据。未来研究应聚焦于通道调控网络的整合机制、通道与炎症/机械信号的交互作用，以及靶向药物的关节腔递送效率与安全性评估，以推动离子通道基础研究向临床治疗的有效转化。

参考文献

- [1] 沈振国. 海马体神经元 ZIP12 参与颞下颌关节骨关节炎所致焦虑样行为的机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2024.
- [1] Shen Z G. Study on the mechanism of hippocampal neuron ZIP12 involved in anxiety-like behavior induced by temporomandibular joint osteoarthritis[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2024.
- [2] Felin G C, da Cunha Tagliari C V, Agostini B A, et al. Prevalence of psychological disorders in patients with temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. J Prosthet Dent, 2024, 132(2): 392-401. doi:10.1016/j.prosdent.2022.08.002.
- [3] Khan J, Singer S R, Young A, et al. Pathogenesis and differential diagnosis of temporomandibular joint disorders[J]. Dent Clin N Am, 2023, 67(2): 259-80. doi:10.1016/j.cden.2022.10.001.
- [4] Ohya S. Recent developments in ion channel and ion-related signaling[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14419. doi:10.3390/ijms241914419.

- [5] Wang Z, Bian W, Yan Y, et al. Functional regulation of KATP channels and mutant insight into clinical therapeutic strategies in cardiovascular diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 868401. doi:10.3389/fphar.2022.868401.
- [6] Cen J, Hu N, Shen J, et al. Pathological functions of lysosomal ion channels in the central nervous system[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6565. doi:10.3390/ijms25126565.
- [7] Matta C, Takács R, Ducza L, et al. Ion channels involved in inflammation and pain in osteoarthritis and related musculoskeletal disorders[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 325(1): C257-71. doi:10.1152/ajpcell.00040.2023.
- [8] Bi R Y, Zhang X Y, Zhang P, et al. Progesterone attenuates allodynia of inflamed temporomandibular joint through modulating voltage-gated sodium channel 1.7 in trigeminal ganglion[J]. *Pain Res Manag*, 2020, 2020: 6582586. doi:10.1155/2020/6582586.
- [9] Eitner A, Hofmann G O, Schaible H G. Mechanisms of osteoarthritic pain. studies in humans and experimental models[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 349. doi:10.3389/fnmol.2017.00349.
- [10] Zhang Y, Qian X, Yang X, et al. ASIC1a induces synovial inflammation *via* the Ca²⁺/NFATc3/RANTES pathway[J]. *Theranostics*, 2020, 10(1): 247-64. doi:10.7150/thno.37200.
- [11] Xu Y, Chen F. Acid-sensing ion channel-1a in articular chondrocytes and synovial fibroblasts: a novel therapeutic target for rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 580936. doi:10.3389/fimmu.2020.580936.
- [12] Deuis J R, Zimmermann K, Romanovsky A A, et al. An animal model of oxaliplatin-induced cold allodynia reveals a crucial role for Nav1.6 in peripheral pain pathways[J]. *Pain*, 2013, 154(9): 1749-57. doi:10.1016/j.pain.2013.05.032.
- [13] Bi R Y, Ding Y, Gan Y H, et al. Non-steroidal Anti-inflammatory drugs attenuate hyperalgesia and block upregulation of trigeminal ganglionic sodium channel 1.7 after induction of temporomandibular joint inflammation in rats[J]. *Chin J Dent Res*, 2016,19(1): 35-42. doi:10.3290/j.cjdr.a35695.
- [14] 闫婷婷. 脂多糖调控三叉神经节内 Nav1.7 表达在大鼠 TMJ 炎性疼痛中的作用机制[D]. 青岛: 青岛大学, 2023.
- Yan T T. The mechanism of lipopolysaccharide upregulating trigeminal ganglionic sodium channel 1.7 expression in temporomandibular joint inflammatory pain in rats[D]. Qingdao: Qingdao University, 2023.
- [14] Yan T T. The mechanism of lipopolysaccharide upregulating trigeminal ganglionic sodium channel 1.7 expression in temporomandibular joint inflammatory pain in rats[D]. Qingdao: Qingdao University, 2023.
- [15] Wu W, An X, Gong W, et al. ShK-modified UCMSCs inhibit M1-like macrophage polarization and alleviate osteoarthritis progression *via* PI3K/Akt axis[J]. *Adv Sci*, 2025, 12(9): 2406822. doi:10.1002/advs.202406822.
- [16] Takeda M, Tanimoto T, Nasu M, et al. Temporomandibular joint inflammation decreases the voltage-gated K⁺ channel subtype 1.4-immunoreactivity of trigeminal ganglion neurons in rats[J]. *Eur J Pain*, 2008, 12(2): 189-95. doi:10.1016/j.ejpain.2007.04.005.

- [17] Sasase T, Fatchiyah F, Ohta T. Transient receptor potential vanilloid (TRPV) channels: basal properties and physiological potential[J]. *Gpb*, 2022, 41(3): 165-90. doi:10.4149/gpb_2022016.
- [18] Wani P, Anand R. Neuroplasticity and pain perception: exploring the complexities of temporomandibular disorders[J]. *Cureus*, 2025;17(2):e79098. doi:10.7759/cureus.79098.
- [19] Chantadol V, Rotpenpian N, Arayapisit T, et al. Transient receptor potential channels in dental inflammation and pain perception: a comprehensive review[J]. *Heliyon*, 2025, 11(2): e41730. doi:10.1016/j.heliyon.2025.e41730.
- [20] Rosenbaum T, Benítez-Angeles M, Sánchez-Hernández R, et al. TRPV4: a physio and pathophysiologically significant ion channel[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3837. doi:10.3390/ijms21113837.
- [21] Dias F C, Wang Z, Scapellato G, et al. Silencing of TRPV4-expressing sensory neurons attenuates temporomandibular disorders pain[J]. *Mol Pain*, 2023, 19: 17448069231185696. doi:10.1177/17448069231185696.
- [22] Fu S, Meng H, Inamdar S, et al. Activation of TRPV4 by mechanical, osmotic or pharmaceutical stimulation is anti-inflammatory blocking IL-1 β mediated articular cartilage matrix destruction[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2021, 29(1): 89-99. doi:10.1016/j.joca.2020.08.002.
- [23] Tsantoulas C, McMahon S B. Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain[J]. *Trends Neurosci*, 2014, 37(3): 146-58. doi:10.1016/j.tins.2013.12.002.
- [24] Tsantoulas C. Emerging potassium channel targets for the treatment of pain[J]. *Curr Opin Support & Palliat Care*, 2015, 9(2): 147-54. doi:10.1097/spc.000000000000131.
- [25] Miao X, Meng X, Wu G, et al. Upregulation of cystathionine- β -synthetase expression contributes to inflammatory pain in rat temporomandibular joint[J]. *Mol Pain*, 2014, 10: 1744-8069-10-9. doi:10.1186/1744-8069-10-9.
- [26] Xu W, Wu Y, Bi Y, et al. Activation of voltage-gated KCNQ/Kv7 channels by anticonvulsant retigabine attenuates mechanical allodynia of inflammatory temporomandibular joint in rats[J]. *Mol Pain*, 2010, 6: 1744-8069-6-49. doi:10.1186/1744-8069-6-49.
- [27] Gong W, Yue Z, Chu H, et al. Tensile stress promotes the chondrogenic ability of condylar cartilage stem/progenitor cells in the temporomandibular joint *via* the Piezo1-Ca²⁺-Prkca pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16: 331. doi:10.1186/s13287-025-04439-7.
- [28] Li M J, Li C X, Li J Y, et al. Biomechanism of abnormal stress on promoting osteoarthritis of temporomandibular joint through Piezo1 ion channel[J]. *J Oral Rehabil*, 2024, 51(10): 1935-46. doi:10.1111/joor.13777.
- [29] Zhang M, Meng N, Wang X, et al. TRPV4 and PIEZO channels mediate the mechanosensing of chondrocytes to the biomechanical microenvironment[J]. *Membranes*, 2022, 12(2): 237. doi:10.3390/membranes12020237.
- [30] Wang X, Wang J, Zhang Y, et al. Piezo1 regulates fibrocartilage stem cell in cartilage growth and osteoarthritis[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2025, 33(8): 980-91. doi:10.1016/j.joca.2025.04.013.
- [31] Rotpenpian N, Wanasuntronwong A, Tapechum S, et al. Standardized *Centella asiatica* (Eca 233) extract decreased pain hypersensitivity development in a male mouse model of

chronic inflammatory temporomandibular disorder[J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 6642.
doi:10.1038/s41598-023-33769-w.

- [32] Jin Y Z, Zhang P, Hao T, et al. Connexin 43 contributes to temporomandibular joint inflammation induced-hypernociception *via* sodium channel 1.7 in trigeminal ganglion[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 707: 134301. doi:10.1016/j.neulet.2019.134301.