

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.16.008  
文章编号: 1005-8982 (2019) 16-0044-04

## GCH1 基因、BH4 对疼痛的作用机制研究进展\*

王星, 杨峻岭, 樊秀娟, 郝在军

(内蒙古鄂尔多斯市中心医院 麻醉科, 内蒙古 鄂尔多斯 017000)

**摘要:** 疼痛是人类日常生活中常见的一种机体反应。按疼痛持续时间可分为急性疼痛和慢性疼痛。急性疼痛常为某些急性损伤的防御反应; 而慢性疼痛的发生为多因素作用, 其具体机制尚不明确。生物遗传机制可能是导致慢性疼痛的关键因素。GTP 环氧化酶 1 基因和四氢生物蝶呤在疼痛发病机制中发挥重要作用, 对阐明疼痛遗传机制和潜在治疗策略有重要的意义。

**关键词:** 疼痛; 蛋白质类; 生物蝶呤; 遗传标记; 治疗结果

**中图分类号:** R741

**文献标识码:** A

## Advances in GCH1 gene and BH4 in patients with pain\*

Xing Wang, Jun-ling Yang, Xiu-juan Fan, Zai-jun Hao

(Department of Anesthesiology, Ordos Central Hospital, Ordos, Inner Mongolia 017000, China)

**Abstract:** Pain is a common body reaction in human daily life. According to the duration of pain, it can be divided into acute pain and chronic pain. Acute pain is often a defensive response to certain acute injuries, and the occurrence of chronic pain is multifactorial, and the specific mechanism is unclear. The persistence of pain suggests that biological genetic mechanisms may be a key factor in causing chronic pain. Recent studies suggest that GTP cyclohydrogenase 1 (GCH1) gene and tetrahydrobiopterin (BH4) play an important role in the pathogenesis of pain and are important for elucidating the genetic mechanisms of pain and potential therapeutic strategies.

**Keywords:** pain; proteins; biopterin; genetic markers; treatment outcome

疼痛是一种由组织损伤产生的令人不愉快的感觉和情绪体验<sup>[1-2]</sup>。药物治疗疼痛, 存在长期服药、疗效有限及副作用大等问题<sup>[3]</sup>。研究表明, 疼痛是遗传和环境因素相互作用的结果, 疼痛反应具有遗传学特征和复杂性<sup>[4-5]</sup>。疼痛敏感性增加和慢性疼痛患病率下降由部分基因调控<sup>[6-8]</sup>。其中, 四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH4)合成中起关键酶作用的GTP环氧化酶1(GTP Cyclohydrogenase 1, GCH1)基因在疼痛进程中发挥重要作用<sup>[9-10]</sup>。本文对GCH1基因及BH4与疼痛的关系进行综述。

### 1 疼痛发病机制

疼痛是由痛觉感受器、神经纤维及痛觉中枢共同参与的防御性机制。当机体受到疼痛刺激或受到伤害时, 局部组织会直接释放一些物质(如组胺、缓激肽及钾离子等物质), 使疼痛阈值下降。疼痛进一步经分布在皮肤、关节、内脏、神经及肌肉等的感受器通过神经纤维传导(主要是A $\delta$ 纤维和C纤维)至疼痛中枢, 产生痛觉<sup>[11-12]</sup>。疼痛感觉敏感区主要集中在突出后膜、树突及树突棘等神经元细胞中, 神经元细

收稿日期: 2019-02-22

\* 基金项目: 2017年度内蒙古自治区卫生和计划生育委员会科研计划项目(No: 201703243)

[通信作者] 郝在军, E-mail: haozaijun1@163.com; Tel: 0477-8119033

胞通过离子通道(主要是钙离子通道)调节疼痛和疼痛感知。当钙离子内流时,引起一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)数量增加,从而使一氧化氮 NO 数量随之增加,介导神经细胞的凋亡<sup>[13]</sup>。炎症疼痛或损伤性疼痛时,疼痛经感受器传入神经传导,使机体神经细胞产生谷氨酸。谷氨酸可激活相关受体,使钠离子的通透性增加,钠离子内流发生细胞的除极化;除极化达到一定水平,又会增加钙离子的内流。当机体受到直接损伤时,会直接释放钙离子<sup>[14-15]</sup>。

## 2 BH4 及 GCH1 基因概述

### 2.1 BH4

BH4 属于吡啶嘧啶和吡嗪环组成的一类低分子量(241.25 Da)的非蛋白质有机化合物。BH4 是芳香氨基酸羟化酶、苯丙氨酸羟化酶、烷基甘油单氧合酶、酪氨酸羟化酶及色氨酸羟化酶的重要辅助因子,还是多种 NOS 的活性维持剂。因此,苯丙氨酸代谢和 5-羟色胺、多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素及 NO 的合成都需要 BH4<sup>[16-17]</sup>。此外,BH4 的活化或抑制与疼痛、抑郁、焦虑及神经系统疾病密切相关<sup>[18]</sup>。相关研究证实,BH4 可通过将血红素氧中间体耦合到 L-精氨酸氧化,从而调节 NO 的生成含量<sup>[19]</sup>。当 BH4 含量下降时,通过对 NOS 的解耦联作用,调节氧化物的生成。人体在发生血管疾病时,BH4 的生物利用度因氧化受损而下降,合成和回收减少<sup>[20]</sup>。

### 2.2 GCH1 基因

GCH1 基因是 BH4 合成中的关键酶。体内 BH4 含量是动态平衡的,这主要归功于合成 BH4 的 3 个合成途径,即从头合成途径、循环途径及补救途径。从头合成途径即为 GCH1 将 GTP 转化为 7, 8-二氢蝶呤三磷酸,再通过 6-丙酮酰四氢生物蝶呤合成酶(6-pyruvyl tetrahydrogenated bipterin synthase, PTS)和 Sepiapterin 还原酶(sepiapterin reductase, SPR)催化合成 BH4。基础条件下,合成路径的神经元活性较低,BH4 主要是通过循环途径和补救途径产生<sup>[21]</sup>。循环途径即是当机体 SPR 缺乏时候,GCH1 将 GTP 转化为 7, 8-二氢蝶呤三磷酸,再通过 PTS 在醛糖还原酶和羧基还原酶催化反应下形成 BH2,然后通过二氢叶酸还原酶将其转化为 BH4。补救途径即是指醌类-二氢生物蝶呤在醌类-二氢生物蝶呤还原酶的作用下,最终将其转化为 BH4。同时,BH4 作为羟化酶辅助因子参与氨基酸的羟化时,BH4 主要作为电子供

体,产生 4 $\alpha$ -羟基-四氢生物蝶呤的反应。然后通过蝶呤-4 $\alpha$ -甲醇胺脱水酶 1 将该化合物转化为醌类二氢生物蝶呤。此外,BH4 作为 NOS 的辅助因子,其具有稳定结构和氧化还原功能,即当与 NOS 结合时,BH4 促进 NOS 二聚化和稳定化,并形成电子的瞬态转移质子三氢生物蝶呤自由基阳离子。

当机体受到损伤或炎症侵害时,受 GCH1 基因编码的 GCH1 数量在神经元中上调,随后 GCH1 蛋白和 BH4 的合成也上调<sup>[22]</sup>。体外细胞实验显示,不同细胞培养条件下,使用促炎症因子,脂多糖等因子作用于细胞可使 GCH1 基因上调;实验中发现一种 GCH1 单倍体,这种单倍体可有效降低人对疼痛的敏感性,使痛觉下降<sup>[23]</sup>。这可能是因为 GCH1 单倍体使 GCH1 转录减少,从而使 GCH1 数量降低 BH4 合成减少<sup>[24]</sup>。虽然该实验证实 GCH1 与疼痛呈正相关,但其他研究者却未能复制此实验<sup>[23]</sup>。这样的结果可能是由多种因素导致,因为疼痛的多因素性,也可能是由于实验所研究的疼痛类型不同所导致。GCH1 对疼痛的保护作用:神经痛 > 炎症疼痛 > 急性损伤性疼痛<sup>[25]</sup>。GCH1 基因不仅可影响疼痛,而且与帕金森综合征的发病率相关<sup>[26]</sup>。GCH1 还可通过 GTP 环水解酶 I(GTP cyclolytic enzyme I, GTPCHI)基因过表达或药物补充增加内皮细胞 BH4 水平,恢复动脉粥样硬化等血管疾病状态下,内皮 NOS 功能,降低动脉粥样硬化斑块进展<sup>[27]</sup>。

## 3 GCH1 基因及 BH4 在疼痛中的作用

研究 BH4 相关作用发现,阻断各种合成 BH4 所必须的酶可起到一定的镇痛作用<sup>[28]</sup>。KIM 等<sup>[29]</sup>在前瞻性研究中证明,GCH1 基因单倍体具有降低疼痛的作用。其可能的机制为 GCH1 单倍体的非编码多态性与 GTPCHI 编码的非编码多态性之间有相关性,这导致细胞系统中 BH4 的合成减少,并使实验对象对实验性和临床性疼痛的感知以及对热和缺血性疼痛敏感性降低<sup>[29-30]</sup>。GCH1 单倍体与腰痛患者术后疼痛减轻存在相关性。同样在动物身上进行的实验也证实,GCH1 与神经性疼痛的密切联系<sup>[31]</sup>。感觉神经特异性敲除 GCH1 的小鼠与野生型小鼠相比,热痛阈或辣椒素疼痛反应无差异,但周围神经损伤后机械敏感性降低<sup>[15]</sup>。此外还观察到,反义敲除 GCH1 对大鼠坐骨神经的影响,可有效缓解大鼠神经痛<sup>[32]</sup>。NASSER 等<sup>[10]</sup>研究结果显示,降低 BH4 浓度不足以改变持续的疼痛敏感性或引起的疼痛反应。此外研究还发现,疼痛

与 13 项生化指标的高低变化无相关性, 与左旋多巴增多也无相关性<sup>[10]</sup>。疼痛可受年龄和性别影响。女性对辣椒素和寒冷疼痛的敏感性比男性更为强烈, 且敏感性随着年龄的增加而降低<sup>[33]</sup>。在伤口愈合过程中, *GCH1* 的表达增加, 可能是由于伤口部位的炎症细胞因子增加导致<sup>[34]</sup>。

对于 BH4 的合成抑制治疗疼痛症临床前实验过程中, 目前还没有应用于临床实验。一些基因导致疼痛感知, *GCH1* 对疼痛调节的影响仍未完全了解。通过阻断 *GCH1* 基因, 降低 *GCH1* 酶可以减轻疼痛, 但应该注意 *GCH1* 对血管性疾病的不良作用。因此在今后用于临床时要求制剂发挥局部作用, 防治对其他器官的损伤<sup>[35]</sup>。

#### 4 总结与展望

疼痛是一种多因素导致的疾病, 现在公认的疼痛基因主要有 *GCH1*、*SCN10A*、*IL6* 及 *COMT* 等<sup>[36]</sup>。这些因素通过相关机制对疼痛起正性或负性的调节作用, 但是其产生疼痛的相关机制还不完全明确。研究和了解慢性疼痛和疼痛敏感的相关调节基因及其基因变异, 不仅可解慢性疼痛发展的危险因素, 而且有助于提出更为个性化的疼痛治疗方案和为新的镇痛药研发提供新靶点。通过以上论述笔者认为, 研究 *GCH1* 基因以及其相应机制很有潜力, 进一步研究是有根据的阐明这种遗传变异的确切作用及其临床意义。通过一些临床前的研究及动物实验证实, BH4 抑制 *GCH1* 基因表达对大鼠有镇痛作用。下一步研究可能要以 *GCH1* 基因及其所介导的酶抑制作为方向, 开发新的更有靶向性的镇痛药物, 这对慢性疼痛及神经性疼痛未来的治疗非常有意义。同时了解 BH4 通路在病理性疼痛中的机制也有重要意义。未来的研究应该以探索 BH4 及 *GCH1* 基因在周围神经和中枢神经系统的明确作用为目标。

#### 参 考 文 献:

[1] BANNISTER K, KUCHARCZYK M, DICKENSON A H. Hopes for the future of pain control[J]. *Pain Ther*, 2017, 6(2): 117-128.  
 [2] VARDEH D, MANNION R J, WOOLF C J. Toward a mechanism-based approach to pain diagnosis[J]. *J Pain*, 2016, 17(9): 50-69.  
 [3] SALAT K, KOWALCZYK P, GRYZŁO B, et al. New investigational drugs for the treatment of neuropathic pain[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23(8): 1093-1104.  
 [4] CHUKHLOVIN A B. From galton to genome-wide association

studies: evaluation of genetic and environmental factors predisposing to widespread pain[J]. *Pain*, 2015, 156(10): 1833-1834.  
 [5] MOMI S K, FABIANE S M, LACHANCE G, et al. Neuropathic pain as part of chronic widespread pain: environmental and genetic influences[J]. *Pain*, 2015, 156(10): 2100-2106.  
 [6] REINHOLD A K, JENTHO E, SCHÄFER S T, et al. Epigenetics: important aspects for anesthesiologists, pain and intensive care physicians[J]. *Anaesthesist*, 2018, 67(4): 246-254.  
 [7] ZHANG G, YANG P. Bioinformatics genes and pathway analysis for chronic neuropathic pain after spinal cord injury[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017(1): 6423021.  
 [8] NIEDERBERGER E, RESCH E, PARNHAM M J, et al. Drugging the pain epigenome[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(7): 434-447.  
 [9] NASSER A, MØLLER L B. *GCH1* variants, tetrahydrobiopterin and their effects on pain sensitivity[J]. *Scand J Pain*, 2014, 5(2): 121-128.  
 [10] NASSER A, MØLLER A T, HELLMUND V, et al. Heterozygous mutations in GTP-cyclohydrolase-1 reduce BH4 biosynthesis but not pain sensitivity[J]. *Pain*, 2018, 159(6): 1012-1024.  
 [11] TRUINI A. A review of neuropathic pain: from diagnostic tests to mechanisms[J]. *Pain Ther*, 2017, 6(1): 5-9.  
 [12] LEFAUCHEUR J P. Painful neuropathies and small fiber involvement[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2014, 170(12): 825-836.  
 [13] POLLOCK J, MC FARLANE S M, CONNELL M C, et al. TNF-alpha receptors simultaneously activate Ca<sup>2+</sup> mobilisation and stress kinases in cultured sensory neurones[J]. *Neuropharmacology*, 2002, 42(1): 93-106.  
 [14] KAUPPILA T. Correlation between autotomy-behavior and current theories of neuropathic pain[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1998, 23(1): 111-129.  
 [15] REN K, DUBNER R. Interactions between the immune and nervous systems in pain[J]. *Nat Med*, 2010, 16(11): 1267-1276.  
 [16] WERNER E R, BLAU N, THÖNY B. Tetrahydrobiopterin: biochemistry and patho-physiology[J]. *Biochem J*, 2011, 438(2): 397-414.  
 [17] MICLESCU A, GORDH T. Nitric oxide and pain: 'something old, something new'[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(9): 1107-1120.  
 [18] NASSER A, BJERRUM O J, HEEGAARD A M, et al. Impaired behavioural pain responses in hph-1 mice with inherited deficiency in GTP cyclohydrolase 1 in models of inflammatory pain[J]. *Mol Pain*, 2013, 9(1): 5.  
 [19] LI L, CHEN W, REZVAN A, et al. Tetrahydrobiopterin deficiency and nitric oxide synthase uncoupling contribute to atherosclerosis induced by disturbed flow[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(8): 1547-1554.  
 [20] WIDDER J D, CHEN W, LI L, et al. Regulation of tetrahydrobiopterin biosynthesis by shear stress[J]. *Circ Res*, 2007, 101(8): 830-838.  
 [21] COSTIGAN M, LATREMOLIERE A, WOOLF C J. Analgesia by inhibiting tetrahydrobiopterin synthesis[J]. *Curr Opin Pharmacol*,

- 2012, 12(1): 92-99.
- [22] TEGEDER I, COSTIGAN M, GRIFFIN R S, et al. GTP cyclohydrolase tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence[J]. *Med*, 2006, 12(11): 1269-1277.
- [23] BONAFÉ L, THÖNY B, LEIMBACHER W, et al. Diagnosis of dopa-responsive dystonia and other tetrahydrobiopterin disorders by the study of biopterin metabolism in fibroblasts[J]. *Clin Chem*, 2001, 47(1): 477-485.
- [24] TEGEDER I, ADOLPH J, SCHMIDT H, et al. Reduced hyperalgesia in homozygous carriers of a GTP cyclohydrolase 1 haplotype[J]. *Eur J Pain*, 2008, 12(2): 1069-1077.
- [25] HOLLIDAY K L, NICHOLL B I, MACFARLANE G J, et al. Do genetic predictors of pain sensitivity associate with persistent widespread pain[J]. *Mol Pain*, 2009, 5(1): 56.
- [26] LEE W W, JEON B S. Clinical spectrum of dopa-responsive dystonia and related disorders[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(7): 461.
- [27] WESTERTERP M, TSUCHIYA K, TATTERSALL I W, et al. Deficiency of ATP-Binding cassette transporters A1 and G1 in endothelial cells accelerates atherosclerosis in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(7): 1328-1337.
- [28] COSTIGAN M, LATREMOLIERE A, WOOLF C J. Analgesia by inhibiting tetrahydrobiopterin synthesis[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(1): 92-99.
- [29] KIM H, DIONNE R A. Lack of influence of GTP cyclohydrolase gene (GCH1) variations on pain sensitivity in humans[J]. *Mol Pain*, 2007, 3(1): 6.
- [30] LAZAREV M, LAMB J, BARMADA M M, et al. Does the pain-protective GTP cyclohydrolase haplotype significantly alter the pattern or severity of pain in humans with chronic pancreatitis[J]. *Mol Pain*, 2008, 4(1): 58.
- [31] LATREMOLIERE A, LATINI A, ANDREWS N, et al. Reduction of neuropathic and inflammatory pain through inhibition of the tetrahydrobiopterin pathway[J]. *Neuron*, 2015, 86(6): 1393-1406.
- [32] REIMANN M J, HÄGGSTRÖM J, MORTENSEN A, Lykkesfeldt J, møller JE and olsen LH biopterin status in dogs with myxomatous mitral valve disease is associated with disease severity and cardiovascular risk factors[J]. *J Vet Intern Med*, 2014, 28(5): 1520-1526.
- [33] WADLEY A L, LOMBARD Z, CHERRY C L, et al. Analysis of a previously identified “pain-protective” haplotype and individual polymorphisms in the GCH1 gene in africans with HIV-associated sensory neuropathy: a genetic association study[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 60(1): 20-23.
- [34] TIE L, CHEN L Y, CHEN D D, et al. GTP cyclohydrolase I prevents diabetic-impaired endothelial progenitor cells and wound healing by suppressing oxidative stress/thrombospondin-1[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(10): E1120-1131.
- [35] CASALS-DÍAZ L, VIVÓ M, NAVARRO X. Nociceptive responses and spinal plastic changes of afferent C-fibers in three neuropathic pain models induced by sciatic nerve injury in the rat[J]. *Exp Neurol*, 2009, 217(1): 84-95.
- [36] HONG S, ZHENG G, WILEY J W. Epigenetic regulation of genes that modulate chronic stress-induced visceral pain in the peripheral nervous system[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(1): 148-157.

(唐勇 编辑)