

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.13.010

文章编号: 1005-8982(2020)13-0047-04

自噬与神经性疼痛

张冰缘¹, 郑学良², 姜琳¹, 孙灿林¹

(1. 泰州市人民医院 麻醉科, 江苏 泰州 225300; 2. 泰州市第四人民医院 麻醉科, 江苏 泰州 225300)

摘要: 神经性疼痛是由外周和中枢神经元突触可塑性介导的疼痛超敏反应, 由于神经细胞受体、酶、离子通道的复杂变化, 神经性疼痛的治疗仍是全世界健康问题的重大挑战。神经系统中, 自噬对神经元的生存和动态平衡是至关重要的, 其所需基因的特异性消耗, 足以导致神经元的死亡, 自噬功能障碍是神经病理性疼痛的基础。该文讨论神经病理性疼痛发生过程中自噬的可能作用机制, 以及可用于治疗神经病理性疼痛的潜在靶点。

关键词: 神经性疼痛; 自噬; 痛觉过敏

中图分类号: R741

文献标识码: A

Autophagy and neuropathic pain

Bing-yuan Zhang¹, Xue-liang Zheng², Lin Jiang¹, Can-lin Sun¹

(1. Department of Anesthesiology, Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu 225300, China; 2. Department of Anesthesiology, The Fourth People's Hospital of Taizhou, Taizhou, Jiangsu 225300, China)

Abstract: Neuropathic pain is a hypersensitivity response to pain mediated by synaptic plasticity in peripheral and central neurons. Due to the complex changes of receptors, enzymes and ion channels in nerve cells, the treatment of neuropathic pain remains a major challenge for health problems worldwide. In the nervous system, autophagy is crucial for the survival and homeostasis of neurons. The specific consumption of the desired gene is sufficient to cause neuronal death, autophagy dysfunction is the basis of neuropathic pain. This article further discusses the possible mechanisms of autophagy during the development of neuropathic pain, as well as potential targets for the treatment of neuropathic pain.

Keywords: neuropathic pain; autophagy; hyperalgesia

自噬是细胞免受环境改变和病理刺激的一种适应和生存机制^[1], 其通过溶酶体途径降解和回收受损的细胞来维持细胞内稳态, 对组织和器官的生长发育具有调控作用。研究发现^[2]细胞自噬在神经系统的发育过程中发挥重要作用。神经性疼痛是指外周和中枢神经系统损伤而引起的一系列不同病征, 其特征是自发性疼痛、异常性疼痛及痛觉过敏^[3]。最新研究表明, 自噬功能障碍与神经病理性疼痛的发生密切相关, 其对神经系统维持突触的可塑性和完整性具有至关重要

的生理学意义^[4], 调节细胞自噬水平可以相对缓解神经病理性疼痛。

1 自噬的相关分子机制及其分类

自噬是从酵母到哺乳动物的真核生物细胞内的降解系统, 与其他降解系统相比, 自噬最显著的特征是其能够降解细胞中几乎所有物质, 不仅包括生物分子(如蛋白质), 还包括各种细胞器和侵入性微生物^[5]。降解各种大小靶向目标的能力是由一种独特的自噬

收稿日期: 2020-01-04

[通信作者] 孙灿林, E-mail: 1832660877@qq.com

机制决定的,自噬相关分子机制的突破要归功于酵母自噬过程中细胞膜涉及的独特分子组,该分子被称为自噬相关基因 (autophagy related genes, ATG),这些核心 ATG 主要分为 4 个亚组参与自噬的具体过程,首先,ATG1/unc-51 样激酶复合物调节自噬起始,其次,2 种泛素化蛋白 ATG8 和 ATG12 与微管相关轻链蛋白 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 协助调节自噬膜的延展,随后磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 与 Vps34 复合物参与早期阶段自噬体膜的形成,最后跨膜蛋白 ATG9、ATG18 等参与自噬体的输送与传递^[6]。

自噬是细胞通过自噬调节因子对环境变化做出的反应,也是其免受环境改变和病理刺激的一种生存机制,自噬的发生主要取决于 2 个关键性步骤,自噬体的形成及自噬体和溶酶体的融合,细胞自噬主要分为 5 种类型:分子伴侣介导自噬、胞内自噬、巨自噬、微自噬及选择性自噬^[7]。分子伴侣介导自噬是指通过底物特异性识别和结合溶酶体,形成伴侣-底物-溶酶体复合物,介导底物移位,并借助于分子伴侣,使底物到达溶酶体基质进行降解^[8]。胞内自噬是指通过细胞膜内陷形成小囊泡包裹其需要降解的胞内蛋白和细胞器,随后囊泡从细胞膜上脱落,落入腔内,捕获的蛋白质和细胞器也随之降解^[9]。巨自噬是指通过脂质和自噬相关蛋白的协调作用促使细胞膜延伸形成双重囊泡隔离细胞质相关成分并与溶酶体结合,2 个囊泡融合后,隔离的细胞质成分在溶酶体中进行降解^[10]。微自噬是指通过溶酶体膜内陷包裹需要降解的细胞质、细胞器以及衰老的蛋白质等,使其在溶酶体内部进行降解^[11]。选择性自噬的发生机制与巨自噬大体相同,但选择特定的细胞质成分进行降解,从宏观角度来讲选择性自噬分为线粒体自噬、脂质自噬及聚集体自噬。

2 神经性疼痛诱发原因及其分类

神经性疼痛最初由国际疼痛研究协会 (IASP) 定义为由神经系统中的原发病变或功能障碍引发或引起的疼痛^[12],通过进一步的深入研究,2008 年将其重新定义为由影响躯体感觉系统的病变或疾病直接引起的疼痛^[13]。神经性疼痛可分为 2 种亚型,基于病变的解剖位置分为外周神经型和中枢神经型。神经性疼痛由躯体感觉系统病变、创伤或某些药物毒性作用所触发,可为恒定或周期发作性疼痛,具有一系列不同的症状,其症状可具有临床相关昼夜差异,并对其生活质量和

日常功能有明显的负面影响。中枢神经性疼痛由脊柱或大脑的病变所引起,如脑血管疾病影响中枢感觉系统传递通路及脊髓损伤、脊髓空洞症、脱髓鞘等疾病引起中枢神经病理性疼痛。相较于中枢神经性疼痛,周围神经性疼痛更加常见,如糖尿病相关性神经疼痛及代谢性疾病、传染病相关性疼痛等。

3 调节自噬在神经性疼痛中的作用

细胞自噬受到多种信号途径调节,健康的哺乳动物细胞自噬维持在稳定的生理水平,细胞自噬促使蛋白质和细胞器稳态转换,并受到营养在内的各种压力调节,包括活性氧、内质网应激、炎症等^[14]。

3.1 活性氧与神经性疼痛

2010 年 KIM 等^[15]发现在神经性疼痛模型中脊髓神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞中线粒体内活性氧的水平明显升高,除此之外,资料显示大量活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 不仅促使 DNA 碎裂、信号通路中断、组织损伤,同时还能够增强疼痛状态下神经元变性和超敏反应^[16],现已证实,氧化应激诱发的氧化还原反应失衡是诱发神经性疼痛的重要诱因^[17]。在神经性疼痛模型中阻断线粒体电子传递系统能够显著缓解痛觉过敏^[18]。ROS 是瞬时感受器重要的内源性激动剂,神经损伤后能够提高外周和中枢神经敏感性,从而导致神经性疼痛^[19],众所周知,ROS 是细胞自噬的有效调节剂,既参与细胞自噬过程,同样也受到自噬反向调节,细胞能够根据 ROS 水平促进或降低自噬从而维持内环境稳定,LIU 等^[20]发现在大鼠脊髓损伤模型中通过促进自噬减轻神经病理性疼痛。此外,杨林等^[21]也证实上调自噬水平能够缓解神经病理性疼痛。

3.2 内质网应激与神经性疼痛

内质网是具有折叠蛋白质、缓冲钙离子、进行糖代谢等功能的动态细胞器,多种病理情况如葡萄糖剥夺、钙离子耗竭、未折叠蛋白质增加等均可促使内质网应激产生^[22],细胞则通过增加伴侣蛋白的表达如结合免疫球蛋白 BIP 等来应对内质网应激,研究表明,内质网应激是炎症性疾病包括神经性炎症的关键反应^[23],内质网应激与神经炎症反应可通过激活活性氧、钙离子、核因子 κB (NF- κB)、分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等多种信号途径相连,促炎因子诱发的内质网应激反应可能有助于神经性疼痛的发生及发展^[24]。自噬是在应激状态下为恢复代谢平衡通过降解聚集的异常蛋白质和受损

的细胞器而启动的细胞降解程序, 现已证实内质网应激可以通过内质网应激介导自噬 (ER stress-mediated autophagy) 和内质网自噬 (ER-phagy) 2 种途径激活细胞自噬的产生, 内质网应激介导自噬其特征为通过损伤的蛋白质、蛋白质聚集体以及受损的细胞器形成自噬体, 而内质网自噬则是选择性地使用内质网细胞膜形成自噬体, 自噬体的形成能够通过回收和降解异常蛋白质和细胞器缓解内质网应激, 从而维持细胞代谢平衡。两者既有相同处又有不同之处。内质网应激促进细胞自噬的产生, 同时促进神经性疼痛的进展, ZHANG 等^[25]发现内质网应激参与神经病理性疼痛的诱发和维持, 此外, GUI 等^[26]证实通过抑制内质网应激能够缓解慢性压迫性损伤诱发的神经性疼痛。

3.3 炎症与神经性疼痛

免疫系统是抵御外来侵害的重要防御系统, 最近更多研究集中于免疫系统在神经性疼痛中的作用。与神经性疼痛相反, 免疫介导或炎性疼痛通常被理解为继发于组织损伤引起的炎症的疼痛^[27], 治疗方法可能根据确定的疼痛类型而有所不同。然而, 越来越多的证据表明受影响的神经炎症可能在介导神经病理性疼痛中发挥作用^[28]。周围神经损伤激活神经胶质细胞, 神经胶质细胞释放炎症介质并刺激疼痛信号分子 (例如谷氨酸、P 物质、降钙素基因相关肽) 的产生, 延迟释放促炎介质可引起中枢神经系统改变, 可能导致神经性疼痛^[29]。由于 2 种类型的疼痛之间确定各种共享机制, 因此需要重新考虑对神经性疼痛和炎症疼痛的理解、诊断和治疗。在控制代谢, 细胞质质量和内环境稳定过程中, 自噬具有细胞保护性、组织保护性、消炎等作用。细胞因子和先天免疫细胞旨在帮助清除细胞破坏性的无菌刺激物或入侵病原体, 而自噬则是平衡并调节免疫激活以避免过度炎症^[30], DONG 等^[31]证实可通过抑制神经炎症来缓解大鼠糖尿病性神经性疼痛。除此之外, JIANG 等^[32]发现通过抑制炎症因子 NF- κ B 能够缓解长春新碱诱发的神经病理性疼痛。

4 总结

神经性疼痛是临床上常见但难以得到有效治疗的疾病, 是由外周和中枢神经元突触可塑性介导的疼痛超敏反应, 由于神经细胞受体、酶、离子通道的复杂变化, 神经性疼痛的治疗仍是全世界健康问题的重大挑战。近年来, 大量研究探索神经性疼痛治疗中的新靶点, 虽然已有可靠数据表明自噬功能障碍在神经性

疼痛的发生和发展中扮演重要角色, 以及调节细胞自噬活性可能缓解神经病理性疼痛, 但在这一领域仍有待解决的问题: ①细胞和细胞诱导自噬功能障碍的分子机制目前尚不清楚; ②自噬与神经细胞相互作用的具体机制尚未明确; ③自噬与神经胶质细胞的关系。未来也将进一步研究自噬在神经病理性疼痛发生、发展过程中的具体参与机制, 为今后临床治疗提供新靶点。

参 考 文 献:

- [1] LEVINE B, KROEMER G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
- [2] KULKARNI V V, MADAY S. Compartment-specific dynamics and functions of autophagy in neurons[J]. *Dev Neurobiol*, 2018, 78(3): 298-310.
- [3] SCHOLZ J, WOOLF C J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(11): 1361-1368.
- [4] LUNINGSCHROR P, SENDTNER M. Autophagy in the presynaptic compartment[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2018, 51(8): 80-85.
- [5] MOBORU U, MASAOKI K. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 728-741.
- [6] XIE Z, KLIONSKY D J. Autophagosome formation: core machinery and adaptations[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(10): 1102-1109.
- [7] SCRIVO A, BOURDENX M, PAMPLIEGA O, et al. Selective autophagy as a potential therapeutic target for neurodegenerative disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(9): 802-815.
- [8] XILOURI M, STEFANIS L. Chaperone mediated autophagy to the rescue: a newfangled target for the treatment of neurodegenerative diseases[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2015, 66(5): 29-36
- [9] TEKIRDAG K, CUERVO A M. Chaperone-mediated autophagy and endosomal microautophagy: Joint by a chaperone[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(15): 5414-5424.
- [10] van BEEK N, KLIONSKY D J, REGGIORI F. Genetic aberrations in macroautophagy genes leading to diseases[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5): 803-816.
- [11] MCPHERSON P S. Eating locally: microautophagy and protein turnover at the synapse[J]. *Neuron*, 2015, 88(4): 619-621.
- [12] MERSKEY H, BOGDUK N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain[J]. *Terms*, 1994: 209-212.
- [13] TREEDE R D, JENSEN T S, CAMPBELL J N, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes[J]. *Neurology*, 2008, 70(18): 1630-1635.
- [14] MOLOUDIZARGARI M, ASGHARI M H, GHOBADI E, et al. Autophagy, its mechanisms and regulation: Implications in neurodegenerative diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 10(40): 64-74.
- [15] KIM D, YOU B, JO E K, et al. NADPH oxidase 2-derived reactive oxygen species in spinal cord microglia contribute to peripheral

- nerve injury-induced neuropathic pain[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(33): 14851-14856.
- [16] SOMMER C L, SCHÄFFERS M, MARZINIAK M, et al. Etanercept reduces hyperalgesia in experimental painful neuropathy[J]. J Peripher Nerv Syst, 2001, 6(2): 67-72.
- [17] KALLENBORN-GERHARDT W L, SCHRÖDER K, GEISSLINGER G, et al. NOXious signaling in pain processing[J]. Pharmacol Ther, 2013, 137(3): 309-317.
- [18] CHU C, LEVINE E, GEAR R W, et al. Mitochondrial dependence of nerve growth factor-induced mechanical hyperalgesia[J]. Pain, 2011, 152(8): 1832-1837.
- [19] ANDERSSON D A, GENTRY C, MOSS S, et al. Transient receptor potential A1 is a sensory receptor for multiple products of oxidative stress[J]. J Neurosci, 2008, 28(10): 2485-2494.
- [20] LIU Y D, WANG Z B, HAN G, et al. Hyperbaric oxygen relieves neuropathic pain through AKT/TSC2/mTOR pathway activity to induce autophagy[J]. J Pain Res, 2019, 12: 443-451.
- [21] 杨林, 郭亮, 徐军美, 等. 自噬调节在脉冲射频治疗神经病理性疼痛中的作用 [J]. 中南大学学报, 2017, 42(5): 511-516.
- [22] ZHANG S H, ZHENG H L, CHEN Q Y, et al. The lectin chaperone calnexin is involved in the endoplasmic reticulum stress response by regulating Ca^{2+} homeostasis in aspergillus nidulans[J]. Appl Environ Microbiol, 2017, 83(15): e00673-17. DOI: 10.1128/AEM.00673-17.
- [23] GOTOH T, ENDO M, OIKE Y. Endoplasmic reticulum stress-related inflammation and cardiovascular diseases[J]. Int J Inflam, 2011, 2011: 259462.
- [24] SOMMER C, KRESS M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia[J]. Neurosci Lett, 2004, 361(1/2/3): 184-187.
- [25] ZHANG E, YI M H, SHIN N, et al. Endoplasmic reticulum stress impairment in the spinal dorsal horn of a neuropathic pain model[J]. Sci Rep, 2015, 5(1): 11555.
- [26] GUI Y L, LI A Y, ZHANG J, et al. α -Asarone alleviated chronic constriction injury-induced neuropathic pain through inhibition of spinal endoplasmic reticulum stress in an liver X receptor-dependent manner[J]. Anesth Analg, 2018, 127(3): 775-783.
- [27] WOOLF C J, BENNETT G J, DOHERTY M. Towards a mechanism-based classification of pain[J]. Pain, 1998, 77(3): 227-229.
- [28] AUSTIN P J, MOALEM-TAYLOR G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines[J]. J Neuroimmunol, 2010, 229(1/2): 26-50.
- [29] MIKA J, ZYCHOWSKA M, POPIOLEK-BARCZYK K, et al. Importance of glial activation in neuropathic pain[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 716(1/2/3): 106-119.
- [30] DERETIC V, SAITOH T, AKIRA S. Autophagy in infection, inflammation and immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(10): 722-737.
- [31] DONG J, ZUO Z F, YAN W, et al. Berberine ameliorates diabetic neuropathic pain in a rat model: involvement of oxidative stress, inflammation, and μ -opioid receptors[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2019, 392(S2): 1-9.
- [32] JIANG K, SHI J S, SHI J. Morin alleviates vincristine-induced neuropathic pain via nerve protective effect and inhibition of NF- κ B pathway in rats[J]. Cell Mol Neurobiol, 2019, 39: 799-808.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 张冰缘, 郑学良, 姜琳, 等. 自噬与神经性疼痛 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(13): 47-50.