

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.11.007
文章编号: 1005-8982 (2021) 11-0037-06

实验研究·论著

胶质细胞源性神经营养因子在大鼠神经病理性疼痛模型中的作用及机制研究*

金学廷¹, 邱正红¹, 刘向国²

(1. 安徽医科大学附属巢湖医院 疼痛科, 安徽 合肥 238000; 2. 安徽中医药大学
中西医结合学院, 安徽 合肥 230012)

摘要: 目的 探讨胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)通过PINK1/Parkin信号通路对大鼠神经病理性疼痛的作用及其机制。**方法** 将大鼠按随机数字表法分为Sham组、NP组和GDNF组。对大鼠的一般情况和行为学进行观察和测定; 透射电镜观察大鼠脊髓; Western blotting法观察大鼠脊髓组织中PINK1和Parkin蛋白表达。**结果** Sham组大鼠的情况良好; 与Sham组比较, 术后NP组大鼠侧肢体后爪有内收的现象, 偶有大鼠跛行; GDNF干预后大鼠的情况明显好于NP组大鼠。3组大鼠机械缩足反射阈值(MWT)和热痛阈值(TWL)在坐骨神经压榨性损伤(CCI)的阈值无明显的变化($P > 0.05$); 术后3 d、7 d和14 d的MWT和TWL比较, NP组大鼠较Sham组大鼠降低($P < 0.05$); NP组大鼠脊髓组织中完整自噬小体双膜结构较少, 线粒体分别出现肿胀甚至空泡变性, 还有大量的线粒体消失不见, 少数出现与溶酶体融合; 经过GDNF干预后, GDNF组大鼠在各个时间的MWT和TWL较NP组大鼠升高($P < 0.05$); GDNF组大鼠脊髓组织中少见自噬小体双膜结构, 线粒体偶见轻微肿胀和空泡变性, 未见溶酶体融合。NP组大鼠脊髓组织中的PINK1和Parkin蛋白表达较Sham组升高($P < 0.05$); 经过GDNF干预治疗后发现, GDNF组大鼠脊髓组织中PINK1和Parkin蛋白降低($P < 0.05$)。**结论** GDNF作用机制可能通过抑制PINK1和Parkin蛋白表达, 从而有效减轻神经病理性疼痛。

关键词: 神经病理性疼痛; 胶质细胞源性神经营养因子(GDNF); PINK1/Parkin信号通路; 作用机制
中图分类号: R741 **文献标识码:** A

Mechanism of GDNF on neuropathic pain in rats through PINK1 / parkin signaling pathway*

Xue-ting Jin¹, Zheng-hong Qiu¹, Xiang-guo Liu²

(1. Department of pain, Chaohu Hospital affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui 238000, China; 2. College of Integrated Chinese and Western Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230012, China)

Abstract: Objective To explore the mechanism of GDNF on neuropathic pain in rats through PINK1 / parkin signaling pathway. **Methods** Rats were divided into three groups: sham group, NP group, GDNF group, and GDNF group. After grouping, the neuropathic pain model of rats was made by chronic compression of sciatic nerve (CCI). Firstly, the general situation and behavior of rats were observed; the number of autophagy bodies and the morphology of mitochondria in the spinal cord were compared by transmission electron microscope; the expression of PINK1 protein and parkin protein in the spinal cord were observed and compared by Western blotting. **Results** There were no symptoms in sham group. Slight ectropion and claudication in NP group, and the condition of GDNF

收稿日期: 2020-12-13

* 基金项目: 安徽省自然科学基金(No: 1808085MH310)

[通信作者] 刘向国, E-mail: 13215513138@163.com; Tel: 13215513138

group was better than NP group. There was no significant change in the mechanical pain threshold and the thermal pain threshold before CCI in the three groups ($P > 0.05$). In the NP group, the hind paw of the limb on the operative side showed adduction and valgus, and some rats limped ($P < 0.05$). Moreover, the complete autophagy body double membrane structure in the spinal cord tissue in the NP group was less, and the mitochondria swelling, vacuolation, and extreme disappearance appeared after GDNF intervention; compared with the mechanical pain threshold and thermal pain threshold of NP group, GDNF group increased significantly ($P < 0.05$). The spinal cord of GDNF group had few autophagic bodies with dual-mode structure, and the mitochondria occasionally showed slight swelling and vacuole degeneration, but no significant disappearance and fusion with lysosome. Compared with the protein of PINK1 and parkin in sham group, the protein in spinal cord of NP group was significantly higher ($P < 0.05$). After the intervention of GDNF, the protein expression of GDNF group decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** GDNF may be through inhibiting the expression of PINK1 protein and parkin protein, so as to effectively alleviate neuropathic pain.

Keywords: neuralgia; glial cell line-derived neurotrophic factor; PINK1 / parkin signaling pathway; mechanism

神经病理性疼痛主要是由于躯体的感觉神经受到一定的损伤所致,神经病理性疼痛的发病时间一般很长,有的患者会持续数月或数年,其特征主要为自发性的疼痛、痛觉过敏和超敏等^[1]。神经病理性疼痛对人类的健康产生严重的威胁,严重患者会失去自主行动的能力,该疾病在全国范围内困扰着数百万的患者,因此神经病理性疼痛成为神经科学家们首要关注的疾病^[2]。神经病理性疼痛的发病机制非常复杂,神经元、免疫细胞和胶质细胞激活等都参与其发生和发展^[3]。目前临床上对于该疾病的治疗一般会采用药物治疗,例如阿片类、抗惊厥类和抗抑郁类等,但由于参与的病理和生理机制较多,以上药物的疗效都不理想,成为治疗神经病理性疼痛领域中的难题。胶质细胞源性神经营养因子(glial cell derived neurotrophic factor, GDNF)是近些年发现的一种新型的营养因子^[4]。早期研究发现^[5], GDNF不仅能提高培养的多巴胺神经元细胞的存活率,还能对已经发育好和成熟的神经元提供相应的营养,使神经元细胞更好地分化。有学者发现^[6], GDNF和神经病理性疼痛有着很大的关系,其对损伤的轴突再生有一定的促进作用,进而恢复损伤。研究显示^[7], GDNF不仅能保护神经损伤,还为治疗神经损伤开辟新的治疗途径。PINK1是一个具有丝氨酸/苏氨酸蛋白激活性的线粒体外膜蛋白,其在受损伤的线粒体中起到分子感受器的作用。Parkin是一种具有E3泛素蛋白连接酶的蛋白,并且具有其活性,同时也可以调节不同蛋白的降解,从而起到转导信号的作用。PINK1和Parkin基因在很多组织和器官中都有显著表达,特别是在高耗能的器官中表达最为明显^[8]。

帕金森病患者体内的呼吸链复合物1功能会受到一定损伤,这让帕金森病患者体内的应激反应不断加重,从而激活PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬^[9]。此外, PINK1/Parkin通路的基因发生改变,线粒体的自噬因此出现异常,从而不同程度地损伤线粒体的聚集,导致神经元发生萎缩甚至完全死亡,这也是导致神经系统发生病变的主要机制之一^[10]。但目前关于GDNF对PINK1和Parkin影响的相关性研究较少,所以本文探究GDNF通过PINK1/Parkin信号通路对大鼠神经病理性疼痛的作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级SD大鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司[实验动物使用许可证号:SYXK(京)2018-0012],共计30只。体重200~220g,适应性饲养7d后用于实验。

1.2 试剂和仪器

GDNF(美国Pepro Tech公司),PINK1抗体、Parkin抗体(美国CST公司),日立HT7800型透射电镜(日本日立公司),测痛仪(美国North Coast公司),贝克曼高速冷冻离心机XPN100(美国Beckman公司),超低温冰箱(日本Sanyo公司)。

1.3 鞘内置管

大鼠均腹腔注射10%水合氯醛(350mg/kg)进行麻醉,经枕骨大孔进行鞘内置管。置管后2d未出现神经系统异常表现的大鼠经导管注入2%利多卡因20 μ l,注射药物后大鼠出现双后肢麻痹并

于 0.5 h 内恢复即为置管成功, 将置管成功的大鼠分笼单独饲养, 用于后续实验。

1.4 模型复制及鞘内给药

将 30 只大鼠按随机数字表法分为 Sham 组 (假手术组)、NP 组 (神经病理性疼痛模型组)、GDNF 组 (治疗组), 每组 10 只。采用坐骨神经压榨性损伤 (chronic constriction injury, CCI) 法复制单侧神经病理性疼痛大鼠模型。麻醉大鼠后, 切开大鼠皮肤, 分离大鼠的肌肉组织, 使坐骨神经的主干全部暴露在外, 并对其进行结扎, 4 个小结的间隔距离为 1 mm。最合适的力度是让神经外膜有轻微的压迫感, 部分血管受到阻断, 大鼠的肢体出现轻微的冲动。当大鼠伤口全部缝合后, 所有实验大鼠全部注射青霉素, 以防止感染。Sham 组大鼠除不结扎外, 其他手术步骤同模型组。Sham 组和 NP 组大鼠鞘内注射 10 μ l 生理盐水, 隔日 1 次; GDNF 组大鼠鞘内注射用生理盐水稀释为 10 μ l 的 GDNF 2 μ g, 隔日 1 次。3 组大鼠均连续给药 14 d。

1.5 标本采集

1.5.1 蛋白标本收集 麻醉大鼠后, 将大鼠的背部皮肤全部剪开, 使大鼠的脊柱节段全部暴露出来, 逐层分离脊柱表面和脊柱两侧的肌肉, 将两侧的肋骨全部剪断。取 CCI 模型大鼠同侧脊髓灰质前角, 找到大鼠头端的追关口, 用注射器将磷酸盐缓冲液 (PBS) 注入椎管内, 借助液体压力将脊髓完整吹出。用无菌手术刀片取出脊髓腰膨大部位, 即 L₄ ~ L₆ 节段脊髓组织, 立刻放入液氮中速冻 2 h, 存储于 -80℃ 的冰箱中。

1.5.2 透射电镜标本收集 取 L₄ ~ L₆ 脊髓组织迅速置于 2.5% 戊二醛和 1.0% 锇酸中双重固定, 待作透射电镜切片。

1.6 大鼠一般情况观察及行为学测定

手术及给药后, 观察 3 组大鼠的存活、伤口感染、肢体出现瘫痪及导管脱落等情况。

1.6.1 机械缩足反射阈值 (MWT) 的测定 分别于 CCI 前, CCI 后第 3 天、第 7 天、第 14 天测定 3 组大鼠的 MWT 值, 并计算大鼠的缩足阈值。在金属的筛网上放置一个透明的玻璃箱, 让大鼠在玻璃箱中适应新环境 15 min。用纤维丝从大鼠后足的中间位置进行直接刺激, 刺激的时间为 6 s, 大鼠阳性反应为抬足或添足。测定大鼠的力度从 2 g 开始,

最大力度为 26 g, 当力度超过 26 g 时也计为 26 g。对大鼠进行刺激而未出现任何阳性反应时, 应该用相邻高的力度再次刺激; 对大鼠进行刺激后很快地出现炎症反应时, 应该用相邻低的力度再次进行刺激。连续刺激所有大鼠, 记录大鼠第一次出现阳性反应的情况, 再连续测定 5 次, 每次刺激间隔 10 min。计算 50% 阳性反应刺激力度, 即为大鼠的 MWT。

1.6.2 热痛阈值 (TWL) 的测定 分别于 CCI 前、CCI 后第 3 天、第 7 天和第 14 天测定 3 组大鼠 TWL 值。把大鼠放置在玻璃板上, 让其适应新环境 15 min, 对大鼠的足底部进行热痛敏刺激。照射过程中, 将大鼠第 1 次出现抬腿的时间记为 TWL。大鼠足部照射时间一次不能超过 30 s, 防止大鼠的足底部受到损伤。测定 1 次 TWL, 共测定 5 次, 分别取后 3 次的平均值。

1.7 透射电镜观察大鼠脊髓 L₄ ~ L₆ 节段自噬小体数量和线粒体形态

将固定后的脊髓组织常规树脂包埋, 制成厚度为 80 nm 的超薄切片, 裱贴于铜网上, 3% 醋酸铀-枸橼酸铅双重染色, 透射电镜观察大鼠脊髓 L₄ ~ L₆ 节段自噬小体数量和线粒体形态。每张切片取 10 个视野进行观察。

1.8 Western blotting 检测大鼠脊髓组织中 PINK1 和 Parkin 蛋白表达

将解冻的 50 mg 脊髓组织取出, 裂解细胞并提取核蛋白, 并对核蛋白的浓度进行测量, 分装后, 保存在 -20℃ 的冰箱中。提取的蛋白溶液和缓冲溶液按照 4:1 的比例混匀, 蛋白溶液全部进行煮沸处置。将 50 μ g 的蛋白样品注入电泳板。将电泳板的蛋白样品全部转到 PVDF 膜, 脱脂奶粉封闭 1 h。加入一抗前, 用 TTBS 溶液洗涤, 每次漂洗 10 min, 一共漂洗 3 次, 漂洗后再加入二抗, 稀释后封闭 1 h。最后取出 PVDF 膜, 用 TTBS 溶液再次漂洗, DAB 溶液显影后观察。

1.9 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用重复测量设计的方差分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组大鼠一般情况比较

3组大鼠手术后恢复良好, 均无感染、死亡及肢体瘫痪的情况出现。Sham组大鼠的情况良好; NP组大鼠手术侧肢体后爪有内收的现象, 偶有大鼠跛行; 与NP组大鼠比较, GDNF组大鼠的情况明显好转。

2.2 3组大鼠行为学特点比较

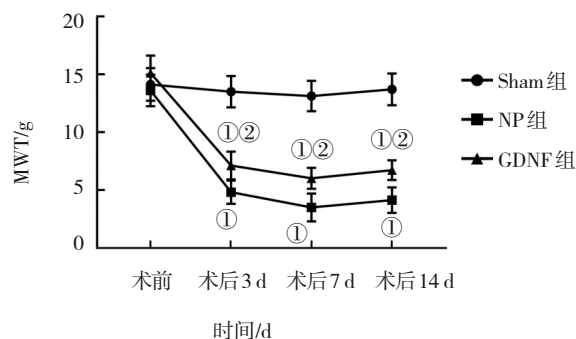
Sham组、NP组及GDNF组大鼠术前及术后3 d、7 d、14 d的MWT和TWL比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的MWT值及TWL值有差异 ($F_{MWT}=220.200, P_{MWT}=0.000; F_{TWL}=48.040, P_{TWL}=0.000$)。②Sham组、NP组及GDNF组大鼠MWT值及TWL值比较有差异 ($F_{MWT}=122.700, P_{MWT}=0.000; F_{TWL}=121.100, P_{TWL}=0.000$)。③Sham组、NP组及GDNF组大鼠MWT值及TWL值变化趋势有差异 ($F_{MWT}=24.39, P_{MWT}=0.000; F_{TWL}=15.82, P_{TWL}=0.000$)。见表1、图1和表2、图2。

表 1 3组大鼠MWT比较 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	术前	术后3 d	术后7 d	术后14 d
Sham组	14.13 ± 1.81	13.51 ± 1.61	13.13 ± 2.12	13.71 ± 1.73
NP组	13.61 ± 2.13	4.82 ± 1.12	3.51 ± 1.14	4.14 ± 1.21
GDNF组	15.12 ± 1.12	7.13 ± 1.13	6.02 ± 1.51	6.72 ± 1.42

2.3 3组大鼠线粒体形态和自噬小体数量比较

Sham组大鼠脊髓组织细胞结构完整, 线粒体的结构相对完好, 线粒体未见肿胀或空泡、小室的现象; 与Sham组比较, NP组大鼠脊髓组织中完整自噬

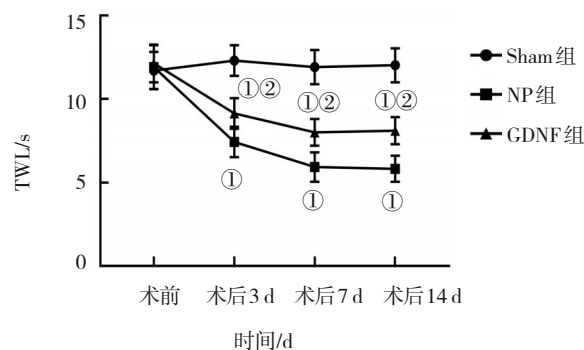


①与Sham组比较 $P < 0.05$; ②与NP组比较 $P < 0.05$ 。

图 1 3组大鼠MWT比较

表 2 3组大鼠TWL比较 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

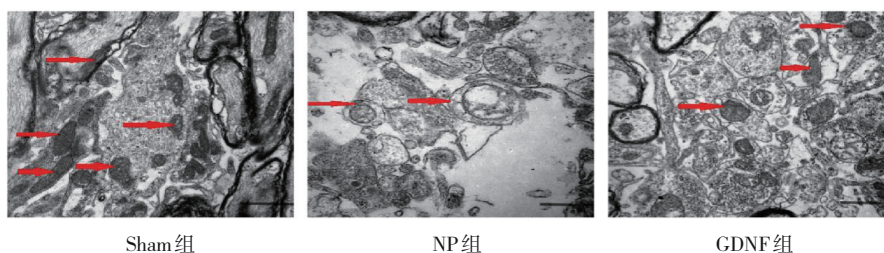
组别	术前	术后3 d	术后7 d	术后14 d
Sham组	11.71 ± 1.12	12.31 ± 0.92	11.92 ± 1.13	12.03 ± 1.02
NP组	11.92 ± 1.31	7.43 ± 0.91	5.93 ± 1.12	5.82 ± 1.13
GDNF组	12.14 ± 1.13	9.14 ± 0.92	8.01 ± 2.22	8.11 ± 1.21



①与Sham组比较 $P < 0.05$; ②与NP组比较 $P < 0.05$ 。

图 2 3组大鼠TWL比较

小体双膜结构较少, 线粒体分别出现肿胀甚至空泡变性, 还有一部分线粒体会和溶酶体相互融合; GDNF组大鼠脊髓组织的情况明显好于NP组。见图3。



Sham组和GDNF组为线粒体; NP组为自噬小体。

图 3 3组大鼠脊髓组织中的线粒体和自噬小体 (透射电镜 × 25 000)

2.4 大鼠脊髓组织中PINK1和Parkin蛋白表达

3组大鼠各10只, 与Sham组PINK1和Parkin蛋白比较显示, NP组大鼠脊髓组织中的蛋白升高

($P < 0.05$); 经过GDNF干预治疗后发现, GDNF组大鼠脊髓组织中PINK1和Parkin蛋白降低 ($P < 0.05$)。见图4和图5。

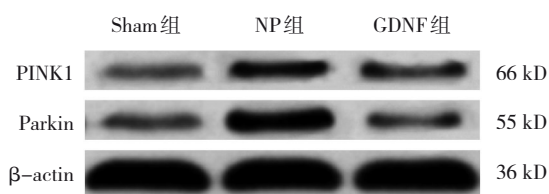
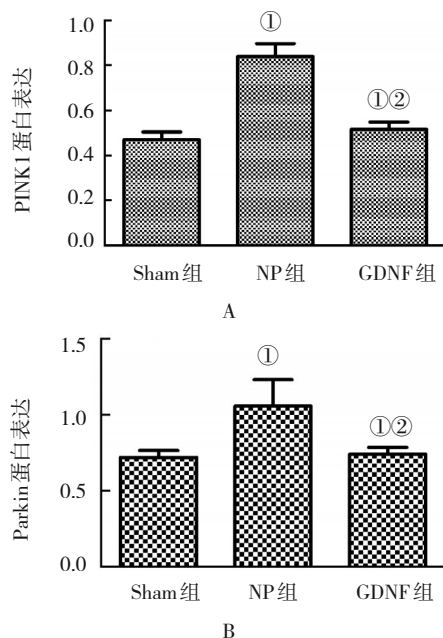


图4 3组大鼠脊髓组织中PINK1和Parkin蛋白表达



A:3组大鼠脊髓组织中PINK1蛋白表达;B:3组大鼠脊髓组织中Parkin蛋白表达。①与Sham组比较, $P < 0.05$;②与NP组比较, $P < 0.05$ 。

图5 3组大鼠脊髓组织中PINK1和Parkin蛋白表达

3 讨论

神经病理性疼痛是最为常见的一种慢性疾病,其与受损神经部位神经元正常生理活动发生改变有关^[11-12]。神经元通过异常放电向脊髓神经元发放异常冲动,强化脊髓兴奋性,同时让感觉功能出现异常。有研究发现,神经病理性疼痛在动物实验中存在自噬现象^[13]。金桂林等^[14]研究发现,当外周神经受到损伤后,其中的GABA神经元和星形胶质细胞的自噬功能会受到损伤,这很可能是神经病理性疼痛对其的诱导。线粒体自噬在自噬过程中具有一定的选择性,介导受损细胞的清除。线粒体自噬功能紊乱可能会导致许多系统功能紊乱,如肿瘤、心血管、肌肉等相关疾病^[15]。PINK1/Parkin作为主要的信号转导通路,参与细胞调控线粒体自噬。既往认为,Parkin在细胞线粒体自噬中扮演主要角色。但最新研究显示,在线粒体损伤中,PINK1不仅是主要的标志,也能有效地清除

细胞中失去功能的线粒体。自噬这一生理过程普遍存在于真核生物细胞内,将细胞可利用成分进行分解回收,同时清除无用细胞成分,包括细胞质、蛋白和细胞器等。生理情况下,神经细胞会通过线粒体的自噬作用对线粒体的质量进行调控,让受到损伤的线粒体全部清除,从而发挥神经细胞的保护作用。到目前为止,还没发现彻底治疗神经病理性疼痛的方法,并且对其发病机制也不是十分清楚。GDNF是近些年新发现的一种神经营养因子,在所有的运动神经元营养因子中也是最活跃的^[16]。因此本文用GDNF对神经病理性疼痛大鼠进行干预,研究其对脊髓组织中PINK1蛋白和Parkin蛋白的影响。

本实验复制CCI模型,通过对大鼠行为学的观察比较发现,3组大鼠MWT和TWL在CCI前的阈值均没有明显变化,与Sham组大鼠的术后3d、7d和14d的MWT和TWL比较,NP组大鼠明显降低;经过GDNF干预后,GDNF组大鼠在各个时间的MWT和TWL比NP组大鼠明显增加。可见GDNF对NP模型大鼠发挥了镇痛作用。同时,与NP组大鼠相比,GDNF组大鼠脊髓组织一般情况明显好转,并且线粒体的数目也显著增多,提示GDNF可抑制NP模型大鼠脊髓组织细胞自噬活性,同时对线粒体损伤具有改善作用。在本研究中,经过GDNF干预后NP模型大鼠脊髓组织细胞自噬活性改变与大鼠疼痛行为学改变呈相反趋势,同时伴有线粒体数目和形态的改变,由此可认为,GDNF可能通过调控脊髓组织线粒体自噬活性,改善线粒体损伤,从而参与对NP大鼠模型镇痛作用的机制。陈贵军等^[17]通过对脑卒中大鼠的研究发现,脑卒中大鼠神经肝细胞移植治疗时,神经干细胞经GDNF修饰后,可有效提升治疗效果,同时减轻神经损伤的程度。李真真等^[18]通过对神经病理性疼痛大鼠的研究发现,雷帕霉素可不同程度地提高大鼠的机械痛阈值和热刺激痛阈值。

目前,Parkin和PINK1信号是线粒体自噬的主要途径,其对线粒体功能的维持和代谢都起重要作用^[9]。目前,在线粒体的自噬障碍中,Parkin和PINK1信号起着重要的介导作用,同时对退行性疾病也有严重影响。在正常的线粒体外膜中PINK1呈低表达,几乎检测不到,只有当内源性PINK1的表达升高才会检测到其存在。聚集在线粒体外膜的PINK1具有募集Parkin的作用。PINK1与Parkin会相互作用,从而对线粒体自噬的

活性进行调节, 以此对线粒体的数量和功能进行有效维持。有研究证实, GDNF 能有效地保护神经损伤, 进而抑制神经病理性疼痛, DRG 神经元中和伤害性有关的物质、P 物质和 VRI 的表达均可通过 GDNF 上调^[20]。A 类纤维物质会直接影响神经损伤而造成的神经痛, 同时 NGF 也会对 A 类纤维物质进行调节, 所以 GDNF 在不表达 NGF 的 DRG 神经元中就显得特别重要, 并且极有可能在神经病理性疼痛中起重要作用。本研究通过大鼠 PINK1 和 Parkin 蛋白的表达发现, NP 组大鼠的 PINK1 和 Parkin 蛋白表达升高; 当 NP 模型大鼠经过 GDNF 干预后, 大鼠脊髓组织中 PINK1 和 Parkin 蛋白显著降低。因此可以推测, PINK1 和 Parkin 通路活性降低, 介导脊髓组织细胞线粒体自噬水平的改变, 进而发挥其对 NP 模型大鼠的镇痛作用, 其可能是 GDNF 对 NP 模型大鼠发挥治疗作用的机制之一。MEKA 等^[21]发现, GDNF 可降低大鼠 Parkin 蛋白的表达, 从而预防多巴胺能神经元变性。CHOONG 等^[22]通过对帕金森病的研究证实, 新型神经营养因子 GDNF 能有效地抑制 PINK1 蛋白的表达, 从而有效地减轻帕金森病的严重程度。

综上所述, GDNF 的作用机制可能是通过抑制 PINK1 蛋白和 Parkin 蛋白的表达, 从而有效地减轻神经病理性疼痛。

参 考 文 献 :

- [1] HOWARD R F, WIENER S, WALKER S M. Neuropathic pain in children[J]. Archives of Disease in Childhood, 2014, 99(1): 84-89.
- [2] J-E T, MOULIN D E, LYNCH M, et al. Impact on health-related quality of life and costs of managing chronic neuropathic pain in academic pain centres: results from a one-year prospective observational canadian study[J]. Pain Research & Management, 2015, 20(6): 327-333.
- [3] 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]. Journal of Neuroimmunology, 2017, 236(1/2): 26-50.
- [4] GALE Z, COOPER P R, SCHEVEN B A. Glial cell line-derived neurotrophic factor influences proliferation of osteoblastic cells[J]. Cytokine, 2012, 57(2): 281.
- [5] 李世超, 阮怀珍. 胶质细胞源性神经营养因子对疼痛的调节作用[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(7): 1384-1387.
- [6] 谢韬, 加潇坤, 陈木彬. 抗生素诱导的小鼠肠动力减弱与肠胶质细胞过度活化相关[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(3): 199-205.
- [7] 高磊, 蔡国平. 帕金森病相关蛋白 PINK1 和 Parkin 通过降解 Miro 影响线粒体运动[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(5):

429-430.

- [8] GEGG M E, SCHAPIRA A H V. PINK1-parkin-dependent mitophagy involves ubiquitination of mitofusins 1 and 2: implications for parkinson disease pathogenesis[J]. Autophagy, 2011, 7(2): 243-245.
- [9] LOPEZ G, SIDRANSKY E. Autosomal recessive mutations in the development of Parkinson's disease[J]. Biomarkers in Medicine, 2010, 4(5): 713-721.
- [10] 黄健, 林冬静, 田洪艳, 等. Pink1/Parkin 介导线粒体融合发生线粒体自噬的研究进展[J]. 解剖学杂志, 2019, 42(1): 77-80.
- [11] 王亚仑. 神经病理性疼痛外周和中枢机制研究进展[J]. 河南医学研究, 2011, 20(2): 241-243.
- [12] 何颖, 刘晓, 朴正根. 星形胶质细胞和小胶质细胞与神经病理性疼痛[J]. 广东牙病防治, 2013, 21(4): 217-220.
- [13] 王文森, 姜玖良, 马宁, 等. 细胞自噬在神经病理性疼痛中的分子机制[J]. 分子影像学杂志, 2019, 42(2): 84-88.
- [14] 金桂林, 何赛娣, 洪丽绵, 等. 钩吻素子抗大鼠神经病理性疼痛及对星形胶质细胞活化和自噬的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2018, 32(9): 61-67.
- [15] MIJA T J M. The role of autophagy receptors in selective removal of mitochondria[J]. Modern Physics Letters A, 2014, 9(18): 1673-1680.
- [16] 胡玉萍, 杨建军, 李伟彦. 胶质细胞源性神经营养因子及其受体与疼痛[J]. 医学研究生学报, 2011, 24(2): 216-220.
- [17] 陈贵军, 高小青, 杨朝鲜, 等. GDNF 基因修饰的神经干细胞抑制脑卒中后大鼠的 Caspase-3 表达[J]. 四川医学, 2012, 33(9): 1538-1541.
- [18] 李真真, 张月明, 梁映霞. Fc γ RI 参与大鼠神经病理性疼痛的发生[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(12): 894-898.
- [19] 梁丹阳, 戴汉川. PINK1/Parkin 通路在线粒体自噬氧化损伤中的作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(1): 116-123.
- [20] 郭安臣, 赵一龙, 苏芳, 等. 脑苷肌肽促进星形胶质细胞分泌 GDNF 保护 AAPH 诱导神经元损伤的实验研究[J]. 中国卒中杂志, 2015, 10(4): 291-297.
- [21] MEKA D P, MÜLLER-RISCHART A K, NIDADAVOLU P, et al. Parkin cooperates with GDNF/RET signaling to prevent dopaminergic neuron degeneration[J]. Journal of Clinical Investigation, 2019, 128(5): 1873-1879.
- [22] CHOONG C J, SASAKI T, TORU Y. A novel histone deacetylase 1 and 2 isoform-specific inhibitor alleviates experimental parkinson's disease[J]. Neurobiology of Aging, 2018, 39(1): 103-108.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 金学廷, 邱正红, 刘向国. 胶质细胞源性神经营养因子在大鼠神经病理性疼痛模型中的作用及机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(11): 37-42.

Cite this article as: JIN X T, QIU Z H, LIU X G. Mechanism of GDNF on neuropathic pain in rats through PINK1 / parkin signaling pathway[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(11): 37-42.