

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.07.003

• 特约综述 •

长链非编码 RNA 调控神经病理性疼痛的研究进展 *

张如月^{1,2} 武彩花³ 李 燧¹ 贾 珉⁴ 刘永敏^{1,△}

(¹华中科技大学同济医学院基础医学院, 武汉 430030; ²华中科技大学同济医学院附属协和医院, 武汉 430022; 武汉市第一医院³针灸科; ⁴检验科, 武汉 430022)

摘 要 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是指转录本长度大于 200 个核苷酸, 且不具备蛋白质编码功能的一类 RNA。新近研究表明, 长链非编码 RNA 可以在表观遗传、转录以及转录后水平调控基因的表达, 参与多种重要的生命调控过程, 与人类疾病的发生发展有着紧密联系。神经病理性疼痛是指由躯体感觉神经系统的损伤或疾病直接或间接造成的一种疼痛, 特指躯体感觉系统损伤引发的疼痛。本文在已有研究的基础上综述长链非编码 RNA 调控外周神经损伤引起的神经病理性疼痛的机制, 有利于发现更多对神经病理性疼痛具有重要调控作用的长链非编码 RNA, 为进一步理解神经病理性疼痛的发生发展以及临床治疗提供理论依据。

关键词 长链非编码 RNA; 神经病理性疼痛; 基因表达调控

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是由躯体感觉神经系统的损伤或疾病直接或间接造成的一种疼痛, 其主要表现为自发性疼痛、痛觉过敏、异常疼痛和感觉异常等临床特征^[1]。中枢敏化和外周敏化共同参与神经病理性疼痛的发生发展, 其中神经元的异常放电与神经胶质细胞的功能失调改变了伤害性信号的传导和处理, 最终导致痛阈的降低^[2]。目前的治疗药物仅能缓解病人的疼痛症状, 不能改善外周神经的损伤, 未能从神经病理性疼痛的发生机制上解决疼痛问题。因此, 探究神经病理性疼痛发生发展的分子机制, 不仅有利于加深对疼痛本质的认识, 对疼痛病人的临床诊治也有重要意义。

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一组长度大于 200 个核苷酸、没有明显蛋白编码功能的 RNA, 由 RNA 聚合酶 II 催化转录合成。越来越多的研究表明 lncRNA 参与神经元活动以及神经损伤, 其中机制可能是通过调节神经元的生长、分化以及突触的形成和功能来影响神经系统发育和突触可塑性^[3]。已有文献报道神经病理性疼痛模型中存在着大量 lncRNA 的差异表达, 干预这些 lncRNA 能有效缓解神经病理性疼痛, 由此说明 lncRNA 在神经病理性疼痛的发生发展过程中发挥着重要作用。本文就近年来 lncRNA 参与神经病理性疼痛的细胞和分子机制及其介导的下游潜在信号

通路进行综述, 为深入了解神经病理性疼痛的发生发展提供理论支持, 为神经病理性疼痛的临床治疗提供新靶标。

一、lncRNA 与神经病理性疼痛

神经病理性疼痛起源于外周或中枢神经系统损伤 (三叉神经痛、脊髓损伤)、病毒感染 (带状疱疹后神经痛)、代谢紊乱 (糖尿病神经病理性疼痛)、卡压、肿瘤等^[4], 严重影响病人的生活质量。神经病理性疼痛的模型分为外周神经损伤模型和糖尿病神经病理性疼痛模型 (diabetic neuropathic pain, DNP) 两大类。常见的外周神经损伤模型有坐骨神经慢性压迫损伤模型 (chronic constriction injury, CCI)、坐骨神经切断模型 (sciatic nerve transaction, SNT)、脊髓神经结扎模型 (spinal nerve ligation, SNL) 等。DNP 模型是通过腹腔注射链脲佐菌素诱导速发型实验性糖尿病模型, 糖尿病引起的外周神经损伤导致神经病理性疼痛。下面将从目前 lncRNA 在调控神经病理性疼痛中的几个视角分别进行综述。

1. lncRNA 调控离子通道、兴奋神经元促进神经病理性疼痛的发生发展

在神经损伤时, 电压依赖性钾通道 (Kv) 亚基 *Kcna2* 的表达下调, 导致 DRG 神经元静息期钾离子外流减少, 静息电位升高, 神经元兴奋性升高。Zhao 等^[5]发现 lncRNA *Kcna2-AS* (*Kcna2* antisense RNA)

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81804187)

△ 通信作者 刘永敏 335980327@qq.com

可以在 DRG 神经元沉默 *Kcna2* 进而导致神经病理性疼痛。*Kcna2-AS* 是 *Kcna2* 的反义链，它的大部分序列与 *Kcna2* RNA 互补。外周神经损伤时，DRG 中 *Kcna2-AS* 的表达显著升高，抑制 *Kcna2* mRNA 和蛋白质的表达，使总 Kv 电流减少，DRG 神经元的兴奋性增加促进神经病理性疼痛的发生。进一步研究发现转录因子髓系锌指蛋白 1 (transcriptional activator myeloid zinc finger protein 1, MZF1) 可以与 *Kcna2-AS* 的启动子区结合，促进 *Kcna2* 的反义链 *Kcna2-AS* 的转录，而下调 *Kcna2-AS* 的表达可以缓解神经病理性疼痛。

最近浙江大学 Zhang 等^[6] 的发现脊髓背角 lncRNA uc.153 在小鼠 CCI 模型中显著升高，敲低 uc.153 的表达可以抑制 CCI 导致的脊髓广动力神经元自发活性和自发放电率的增加，逆转脊髓敏化，进而改善慢性神经病理性疼痛，并且 uc.153 在 naive 小鼠过表达也会产生痛超敏及脊髓神经元敏化。进一步研究发现 pre-miR-182-5p 是其下游靶标，uc.153 负性调控 miR-182-5p 及 EphB1-NMDA 受体参与慢性神经病理性疼痛的调节。

南昌大学 Li 等^[7] 在大鼠 CCI 模型中发现 lncRNA MRAK009713 的表达上调，而抑制 MRAK009713 的表达可以显著减轻大鼠痛行为，进一步研究发现 MRAK009713 通过与 P2X3 受体相互作用，引起 ATP 介导的细胞电流增加，提高了 DRG 伤害性神经元的兴奋性，增加 CCI 大鼠的疼痛敏感行为。在 2017 年该课题组又发现在 2 型糖尿病大鼠 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 模型中沉默 lncRNA NONRATT021972^[8] 可以下调 P2X7 mRNA 及蛋白水平的表达，抑制胶质细胞中 BzATP 激活电流，进而抑制 DRG 星形胶质细胞的活化以及神经元兴奋性，减少炎症介质的释放，最终达到缓解 T2-DM 神经病理性疼痛的目的。

在臂丛神经撕脱模型 (brachial plexus avulsion, BPA) 中脊髓背角神经元胞浆产生的 lncRNA Malat1^[9] 减少，而在脊髓背角原代培养的神经元中 Malat1 的下调导致神经元自发性放电频率的显著增加。进一步分析表明在谷氨酸刺激过程中，敲低 Malat1 表达的神经元中胞内钙浓度明显高于正常神经元。说明 Malat1 表达下调可能通过调节钙电流来增加脊髓神经元兴奋性以诱导神经病理性疼痛。

以上研究结果表明，一些 lncRNA 与离子通道蛋白或离子通道受体密切相关，外周神经损伤引起这些 lncRNA 表达异常，进而使与其相关的离子通道蛋白表达或功能异常，引起神经元或胶质细胞膜

电流改变进而影响神经元兴奋性，最终导致神经病理性疼痛的发生。

2. lncRNA 通过调节炎症通路、氧化应激以及自噬调控神经病理性疼痛

外周神经损伤会引起炎症反应，研究发现 lncRNA 可以激活炎症通路促进炎症介质释放促进神经病理性疼痛的发生发展。Yu 等^[10] 检测了 152 例临床 2 型糖尿病病人的血清，发现 lncRNA NONRATT021972 和前炎症因子 TNF- α 在 T2DM 组显著高于对照组，并与神经病理性疼痛的严重程度呈正相关，动物实验也证实沉默 NONRATT021972 可以降低 TNF- α 的表达，减轻炎症反应，进而缓解神经病理性疼痛。

南昌大学 Liang 等^[11] 在 T2DM 大鼠模型中对该 lncRNA 研究也得到相同的结论，进一步研究发现 NONRATT021972 可能作用于 P2X3，促进炎症介质 TNF- α 的释放，并磷酸化激活 ERK1/2 信号通路，促进神经病理性疼痛的发生发展。该课题组还发现沉默 lncRNA uc.48⁺^[12] 可以抑制 DRG 中 P2X3 受体的表达，使 ERK1/2 通路介导的磷酸化和兴奋性降低，TNF- α 释放减少，从而减轻神经病理性疼痛。细胞水平的实验^[13] 也发现高糖高游离脂肪酸处理巨噬细胞系 RAW264.7 后，uc.48⁺ 和 P2X7 受体表达升高，P2X7 介导的炎症介质 IL-10 和 IL-1 β 释放，活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 形成，ERK 通路被激活，而沉默 uc.48⁺ 可以翻转 P2X7 的表达并抑制其介导的炎症和免疫反应。Liu 等^[14] 研究发现 T2DM 大鼠模型中 lncRNA BC168687 高表达，瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential channel subfamily vanilloid 1, TRPV1) 受体被激活，磷酸化的 ERK 通路和磷酸化的 p38 信号通路同时被激活，血清炎症因子 TNF- α 和 IL-1 升高，促进神经病理性疼痛的发生发展，而下调 lncRNA BC168687 可以减轻 TRPV1 介导的糖尿病神经病理性疼痛。该课题组在细胞水平的研究结果也发现高糖高游离脂肪酸处理星形胶质细胞后，lncRNA BC168687 和 P2X7 升高，siRNA 下调 BC168687 可降低 P2X7 的表达以及 P2X7 介导的 NO 和 ROS 的形成，减轻氧化应激^[15]。

最新研究发现 lncRNA 可以通过调节细胞自噬参与神经病理性疼痛。CircularRNAs (CircularRNAs, 环状 RNA) 是一类不具有 5' 末端帽子和 3' 末端 poly (A) 尾巴、并以共价键形成环形结构的客观存在于生物体内的非编码 RNA 分子，它也属于 lncRNA。有研究表明，环状 RNA 也参与神经病理性疼痛的调节，Cai

等^[16]发现 ciRS-7 (circRNA-7) 在神经病理性疼痛中表达上调, ciRS-7 的表达与 CCI 神经病理性疼痛的进展正相关。ciRS-7 可以部分上调 CCI 大鼠自噬和炎症表达水平, 而下调 ciRS-7 的表达可以减轻自噬和炎症进而改善神经病理性疼痛, 进一步研究发现 ciRS-7 是通过海绵吸附 miR-135a-5p 调节神经病理性疼痛。

大量文献表明神经病理性疼痛的发生发展与免疫反应、炎症反应的激活密切相关。神经病理性疼痛时 lncRNA 可以通过调节神经炎症、氧化应激、自噬等生物学过程, 影响炎症介质、ROS 以及自噬生物标志物合成或释放, 使神经病理性疼痛得以维持和发展。

3. lncRNA 调节神经递质释放参与神经病理性疼痛

吉林大学 Li 等^[17]发现脊髓背角 lncRNA H19 在神经病理性疼痛模型高表达, 神经递质 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、GABA_{B2} 在脊髓背角低表达。进一步研究发现, H19 通过海绵吸附 miR-196a-5p 调控细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5)/P35 到磷酸化的 cAMP 反应元件结合蛋白 (p-CREB) 信号通路 (CDK5/P35/CaMKII/p-CREB), 最终影响神经递质 5-HT、GABA_{B2} 和炎症介质的合成。抑制性递质合成减少、炎症介质释放增多共同促进神经病理性疼痛的发生发展。

4. lncRNA 调节神经元凋亡参与神经病理性疼痛

昆明医科大学 Liu 等^[18]研究发现在臂丛神经损伤 (acute brachial plexus injury, BPI) 模型中, lncRNA JHDM1D-AS 1 和 DUSP1 (又被称为 MAPK 磷酸酶-1, MKP-1) 表达显著下降, miR-101-3p 表达升高。过表达 JHDM1D-AS 1 抑制 BPI 引起的神经元凋亡和小胶质细胞的激活。进一步研究发现, 在 BPI 模型中, 调控 JHDM1D-AS1/miR-101-3p/DUSP1/P38/NF-κB 信号通路可引起脊髓背角小胶质细胞的过度激活 (神经炎症) 和神经元凋亡。而 JHDM1D-AS1 正是通过吸附 miR-101-3p 进而上调 DUSP1 来抑制 P38/NF-κB 途径的激活来发挥神经保护以及抗炎作用。

5. 神经病理性疼痛中 lncRNA、miRNA 以及 mRNA 的相互作用

近几年报道了大量长链非编码 RNA 通过 lncRNA-miRNA-mRNA 轴调节神经病理性疼痛发生发展的研究, 经过梳理, lncRNA, miRNA 以及 mRNA 的相互作用机制如下: ① lncRNA 作为分子海绵, 吸附 miRNA, 抑制其与 mRNA 的结合, 使

得 mRNA 免于降解, 这类 lncRNA 被称为内源竞争性 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNA)^[19-22];

② miRNA 可引起 lncRNA 降解。miRNA 通过减弱靶 lncRNA 的稳定性来降低其丰度, 进而影响多种生物学过程。例如, miR-145-5p 是人类胚胎干细胞中 lncRNA-RoR 的靶基因, 而增加 miR-145-5p 的浓度会降低 lncRNA-RoR 的活性^[23]; ③ lncRNA 与 miRNA 竞争性结合 mRNA, lncRNA 也可以直接在 miRNA-mRNA 结合位点区域与 mRNA 结合, 从而消除 miRNA 对 mRNA 的调控^[24]; ④ lncRNA 可以产生 miRNA, lncRNA 可能含有发夹结构, 可以产生 pre-miRNA (miRNA 前体), 进一步调节下游基因的表达^[25]。在神经病理性疼痛的研究中, 目前已报道的多为 lncRNA 通过海绵作用吸收 miRNA 进而中和 miRNA 对靶基因的作用。多项研究证明 lncRNA XIST 在 CCI 动物模型中表达明显上调, 通过调控下游靶 miRNA miR-150^[22], miR-137^[19], miR-154-5p^[20], miR-544^[21] 的表达, 进而作用于核转录因子 STAT3、ZEB1 以及 TLR5 影响细胞的炎症信号通路、氧化应激等促进神经病理性疼痛的发生发展。近几年报道了很多 lncRNA 通过调控 microRNA 的表达进而影响炎症介质释放、氧化应激来参与神经病理性疼痛的研究, 具体机制见表 1^[26-37]。

长链非编码 RNA 在神经病理性疼痛模型中异常表达, 通过一系列分子机制影响神经元或胶质细胞的功能, 调控神经病理性疼痛的发生发展。表 1 从模型、下游分子机制, 功能等方面汇总了近年来报道的 lncRNA 参与神经病理性疼痛的研究。

二、神经病理性疼痛模型中差异 lncRNA 的表达谱分析

随着 RNA 测序技术的发展和普及, 神经病理性疼痛模型的差异 lncRNA 及 mRNA 被筛选出来并得到验证。下面汇总了近几年发表的神经病理性疼痛模型 RNA 测序、差异基因表达谱分析的研究 (见表 2)。

1. 脊神经结扎模型, 研究的侧重点在神经病理性疼痛相关的 lncRNAs

Jiang 等^[38]对大鼠实施脊神经结扎术 (spinal nerve ligation, SNL) 后 10 天取 lncRNA 和 mRNA 基因芯片分析, 发现 511 个差异表达的 lncRNA (其中 366 个表达上调、145 个表达下调) 和 493 个差异表达的 mRNA (其中 363 个表达上调、122 个表达下调)。对上调的 lncRNA 和 mRNA 进行功能分析, 发现差异表达的 mRNA 功能主要集中在免疫反应、防御反应和炎症反应, 这也是神经病理性疼痛

表 1 lncRNA 在神经病理性疼痛中的功能特征汇总

LncRNA	模型	表达	取材组织	功能	与其有关的基因	参考文献
Kcna2-AS	SNL (大鼠)	升高	DRG	降低 Kv 钾电流, 增加 DRG 神经元兴奋性	Kcna2	[5]
UC.153	CCI (大鼠)	升高	脊髓背角	降低脊髓神经元敏化	miR-182-5p	[6]
Malat1	臂丛神经撕脱 (大鼠)	降低	脊髓背角	调节钙电流来增加脊髓神经元兴奋性	未涉及	[9]
MRAK009713	CCI (大鼠)	升高	DRG	增加 ATP 介导的细胞电流、提高 DRG 伤害性神经元的兴奋性	P2X3	[7]
NONRATT021972	2 型糖尿病 (人)	升高	血清	与神经病理性疼痛评分正相关	未涉及	[10]
NONRATT021972	T2DM (大鼠)	升高	DRG	增加胶质细胞中 BzATP 活电流, 进而活化 DRG 星形胶质细胞以及提高神经元兴奋性, 增加炎症介质释放	P2X7 P2X3	[8,11]
BC168687	T2DM (大鼠)	升高	DRG	促进 DRG 神经元炎症介质释放, 激活 ERK 和 P38 信号通路	TRPV1	[14]
BC168687	星形胶质细胞 (体外培养)			激活 MAPK 信号通路, 增加 NO 和活性氧的释放	P2X7	[15]
ciRS-7	CCI (大鼠)	升高	脊髓背角	诱导细胞自噬以及神经炎症	miR-135a-5p	[16]
H19	CCI (大鼠)	升高	脊髓背角	神经递质 5-羟色胺、GABA _{B2} 在脊髓背角低表达	miR-196a-5P/CDK5/P35/ CaMK/p-CREB	[17]
JHDM1D-AS1	臂丛神经损伤 (大鼠、体外培养)	降低	脊髓背角、小胶质细胞	引起小胶质细胞过度激活 (神经炎症) 和神经元凋亡	miR-101-3p/DUSP1/P38/NF-KB	[18]
XIST	CCI (大鼠)	升高	脊髓背角	促进神经炎症介质 IL-1 β , IL-6, TNF α 的释放, 增加氧化应激	miR-544, STAT3, miR150, ZEB1, miR-154-5p, TLR5, miR137, TNFAIP-1	[19-22]
CCAT1	bCCI (大鼠)	降低	脊髓背角、背根神经节、海马和扣带回前皮质	吸收 MiR15, 进而抑制 SGK3 的表达	MiR155, SGK3	[26]
NEAT1	CCI (大鼠)	升高	脊髓背角	促进神经炎症介质 IL-1 β , IL-6, TNF α 的释放	MiR381/HMGB1	[27]
DGCR5	CCI (大鼠)	下降	脊髓背角	抑制神经炎症介质 IL-1 β , IL-6, TNF α 的释放	miR-330-3p/PDCD4	[28]
MALAT1	CCI (大鼠)	升高	脊髓背角	促进神经炎症介质, IL-1 β , IL-6 的释放, 增加氧化应激	miR206, ZEB2 miR-129-5p/HMGB1	[29] [35]
LINC00657	CCI (大鼠)	升高	脊髓背角	促进神经炎症介质 IL-1 β , TNF α 的释放, 增加氧化应激	miR136, ZEB	[30]
CRNDE	CCI (大鼠)	升高	脊髓背角、小胶质细胞	促进神经炎症介质 IL-6R 的合成释放	miR-136 IL6R	[31]
Linc00052	CCI (大鼠)	升高	脊髓背角、PC12	神经炎症	miR-448 JAK1	[32]
Linc00311 AK141205	CCI (大鼠)	升高	小胶质细胞	神经炎症、氧化应激	TAT3/CCL-2, COX-2, IL1 β , IL-6, TNF- α	[33]
SNHG5	CCI (大鼠)	升高	DRG、小胶质细胞	抑制星形胶质细胞, 激活小胶质细胞	miR-154-5p CXCL13	[34]
SNHG16	CCI (大鼠)	升高	脊髓背角	神经炎症	miR-124-3p/miR-141-3p/JAG1	[36]
Gm14461	三叉神经痛 (CCI-ION) (小鼠)	升高	三叉神经节	神经炎症	CGRP/P2X3/7 受体	[37]

的重要致病机制。进一步分析发现有 35 个差异表达的 lncRNA 与差异表达的 mRNA 相邻或重叠，功能分析发现其与 toll 样信号受体、细胞因子受体相互作用、过氧化物酶体增殖物激活的受体信号通路有关（见表 2）。

新泽西州医学部 Wu 等^[39] 对小鼠脊神经结扎模型 6 天后 L₄ DRG 进行 RNA 测序，发现了 944 个差异表达的的非编码 RNA（见表 2），其中变化最显著的是长链固有非编码 RNA，其次是反义 RNA、假基因。后期 qPCR 验证 Kcna2, Oprm1 以及 lncRNAs Gm21781 和 4732491K20Rik 在脊神经结扎后确实存在差异表达。

2. 坐骨神经损伤模型，研究的侧重点在与神经再生相关的 lncRNAs

Yu 等^[40] 对大鼠坐骨神经切断后 0、1、4、7 天的背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 进行 RNA 芯片分析，发现了 105 个差异表达的 lncRNA，其中有 24 个下调的 lncRNAs 以及 115 个靶基因，通过信号通路分析发现下调的 lncRNA 与神经胶质细胞迁移、嘌呤能核苷酸受体信号通路、血管舒张、神经肽信号通路以及神经再生信号通路包括 MAPK 信号通路和神经活性配体-受体相互作用有关（见表 2），其中验证了沉默 lncRNA BC089918 可以促进外周神经损伤后轴突再生。而 Yao 等^[41] 也通过 RNA 表达谱分析发现 lncRNAs uc.217 在外周神经再生中有重要调控作用，沉默 uc.217 促进神经元的轴突再生，通过生物信息学分析和实验验证确定 uc.217 靶向蛋白质 sema3d 和 smad7 参与了神经再生。Mao 等^[42] 对大鼠坐骨神经损伤模型 7 天后 L₄-L₆ DRG 转录组水平进行高通量测序，发现了

86 个已知的 lncRNA 和 26 个新的 lncRNA 存在差异表达，对这 86 个已知的 lncRNA 所调控的 866 个靶基因进行 GO 分析和 KEGG 富集分析发现单侧坐骨神经损伤后涉及到神经元合成、分泌神经递质的基因表达下调，参与神经元再生的基因表达上调，说明神经再生成为应对外周神经损伤后的中坚力量。RT-qPCR 验证了下调的 rno-Cntnap lncRNA 和上调的 AC111653.1 lncRNA，说明它们与神经病理性疼痛有关，并推断它们可以促进周围神经再生。

3. 糖尿病神经病理性疼痛模型中差异 lncRNA 的表达谱分析

糖尿病周围神经病变是糖尿病病人最常见、最复杂和最严重的并发症之一，是因糖尿病慢性高血糖状态及其所致各种病理生理改变而导致的神经系统损伤，临床上多表现为肢体疼痛、感觉减退、麻木、灼热、冰凉等，也可表现为自发性疼痛、痛觉过敏、痛觉超敏。与其他类型的神经性疼痛病人相似，病人表现出外周和中枢敏化，病理性小胶质细胞活化和参与伤害性感受的神经元和神经胶质细胞的突触可塑性变化。Du 等^[43] 通过对链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的 DNP 小鼠脊髓背角组织 RNA 芯片分析发现有 1481 个差异表达的 lncRNAs 和 1096 个差异表达的 mRNA，功能分析发现 TGF-β 结合是最重要的分子功能，逆行的内源性大麻素信号转导通路是差异 mRNA 最重要的通路，其次是钙离子转运（见表 2）。最后验证 ENSMUST00000150952-Mbp 和 AK081017-Usp15 与 DNP 的发生发展密切相关。

三、结语

通过 RNA 测序和 RT-qPCR，越来越多参与神经病理性疼痛的 lncRNA 被筛选出来并得到验证，

表 2 神经病理性疼痛模型中 lncRNAs 的差异表达谱汇总

方法	模型	取材部位	差异表达的 lncRNA	功能的变化	参考文献
RNA 芯片分析	小鼠脊神经结扎	L ₄ -L ₅ 脊髓背角	表达上调 366 个 表达下调 145 个	免疫反应、防御反应和炎症反应	[38]
高通量测序	小鼠脊神经结扎	L ₄ DRG	944 个差异表达的 ncRNAs	Wnt 信号传导途径, G 蛋白信号传导和促性腺激素释放激素 (GnRH) 等信号通路在神经损伤后被激活	[39]
RNA 芯片	大鼠坐骨神经切断术	L ₄ -L ₆ DRG	表达上调 81 个 表达下调 24 个	神经胶质细胞迁移, 嘌呤能核苷酸受体信号通路, 血管舒张, 神经肽信号通路, 神经再生信号通路包括 MAPK 信号通路, 以及神经活性配体-受体相互作用	[40]
高通量测序	大鼠坐骨神经损伤模型	L ₄ -L ₆ DRG	差异表达的 112 个, 其中已知的 lncRNA 86 个, 新 lncRNA 26 个	神经活性神经递质分泌、转运, 配体-受体相互作用通路来调节细胞迁移、分化、生长及 PI3K 信号传导、MAPK 级联活性、神经再生	[42]
RNA 芯片分析	小鼠糖尿病神经病理性疼痛模型	脊髓背角	1481 个差异表达的 lncRNA	TGFβ 结合是最重要的分子功能, 逆行的内源性大麻素信号转导通路是差异 mRNA 最重要的通路, 其次是钙离子转运	[43]

并且它们的功能和调控机制也在被探索。从功能机制上看, lncRNA 主要是通过离子通道影响神经元兴奋性以及神经炎症氧化应激这两方面参与神经病理性疼痛, 而最新研究发现 lncRNA 也可以通过调节神经元凋亡、神经递质合成释放等其他角度参与神经病理性疼痛。从分子机制上看, lncRNA 主要是通过其反义 RNA (如 KCNA2-AS 和 JHDM1D-AS1) 与 mRNA 结合引起 mRNA 降解以及 lncRNA 海绵吸附 miRNA 进而调节下游靶基因参与神经病理性疼痛。这些研究为它们在神经病理性疼痛的临床诊断和治疗中作为潜在的治疗靶标提供了新的启示。

参 考 文 献

- [1] Jiang R, Taly A, Grutter T. Moving through the gate in ATP-activated P2X receptors[J]. Trends Biochem Sci, 2013, 38(1):20-29.
- [2] Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain[J]. Neuron, 2006, 52(1):77-92.
- [3] Briggs J, Wolvetang E, Mattick J, et al. Mechanisms of long non-coding RNAs in mammalian nervous system development, plasticity, disease, and evolution[J]. Neuron, 2015, 88(5):861-877.
- [4] Jensen TS, Baron R, Haanp M, et al. A new definition of neuropathic pain[J]. Pain, 2011, 152(10):2204-2205.
- [5] Zhao X, Tang Z, Zhang H, et al. A long noncoding RNA contributes to neuropathic pain by silencing Kcna2 in primary afferent neurons[J]. Nat Neurosci, 2013, 16(8):1024-1031.
- [6] Zhang C, Peng Y, Wang Y, et al. Transcribed ultraconserved noncoding RNA uc.153 is a new player in neuropathic pain[J]. Pain, 2020, 161(8):1744-1754.
- [7] Li G, Jiang H, Zheng C, et al. Long noncoding RNA MRAK009713 is a novel regulator of neuropathic pain in rats[J]. Pain, 2017, 158(10):2042-2052.
- [8] Liu S, Zou L, Xie J, et al. LncRNA NONRATT021972 siRNA regulates neuropathic pain behaviors in type 2 diabetic rats through the P2X7 receptor in dorsal root ganglia[J]. Mol Brain, 2016, 9(44):9-13.
- [9] Meng C, Yang X, Liu Y, et al. Decreased expression of lncRNA Malat1 in rat spinal cord contributes to neuropathic pain by increasing neuron excitability after brachial plexus avulsion[J]. J Pain Res, 2019, 12:1297-1310.
- [10] Yu W, Zhao G, Cao R, et al. LncRNA NONRATT021972 was associated with neuropathic pain scoring in patients with Type 2 diabetes[J]. Behav Neurol, 2017, 2017:2941297.
- [11] Liang S, Peng H, Zou L, et al. lncRNA NONRATT021972 siRNA decreases diabetic neuropathic pain mediated by the P2X3 receptor in dorsal root ganglia[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(1):511-523.
- [12] Wang S, Xu H, Zou L, et al. LncRNA uc.48⁺ is involved in diabetic neuropathic pain mediated by the P2X3 receptor in the dorsal root ganglia[J]. Purinergic Signal, 2016, 12(1):139-148.
- [13] Wu H, Wen F, Jiang M, et al. LncRNA uc.48⁺ is involved in the diabetic immune and inflammatory responses mediated by P2X7 receptor in RAW264.7 macrophages[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(2):1152-1160.
- [14] Liu C, Li C, Deng Z, et al. Long Non-coding RNA BC168687 is involved in TRPV1-mediated diabetic neuropathic pain in rats[J]. Neuroscience, 2018, 374: 214-222.
- [15] Liu CL, Deng ZY, Du ER, et al. Long non-coding RNA BC168687 small interfering RNA reduces high glucose and high free fatty acid-induced expression of P2X7 receptors in satellite glial cells[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(4):5851-5859.
- [16] Cai W, Zhang Y, Su Z. ciRS-7 targeting miR-135a-5p promotes neuropathic pain in CCI rats via inflammation and autophagy[J]. Gene, 2020, 736:144386.
- [17] Li K, Jiao Y, Ren X, et al. Long Noncoding RNA H19 induces neuropathic pain by upregulating cyclin-dependent kinase 5-mediated phosphorylation of cAMP response element binding protein[J]. J Pain Res, 2020, 13:2113-2124.
- [18] Liu LP, Zhang J, Pu B, et al. Upregulation of JHDM1D-AS1 alleviates neuroinflammation and neuronal injury via targeting miR-101-3p-DUSP1 in spinal cord after brachial plexus injury[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(Pt A):106962.
- [19] Zhao Y, Li S, Xia N, et al. Effects of XIST/miR-137 axis on neuropathic pain by targeting TNFAIP1 in a rat model[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(5):4307-4316.
- [20] Wei M, Li L, Zhang Y, et al. LncRNA X inactive specific transcript contributes to neuropathic pain development by sponging miR-154-5p via inducing toll-like receptor 5 in CCI rat models[J]. J Cell Biochem, 2019, 120:1271-1281.
- [21] Jin H, Du XJ, Zhao Y, et al. XIST/miR-544 axis induces neuropathic pain by activating STAT3 in a rat model[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(8):5847-5855.
- [22] Yan XT, Lu JM, Wang Y, et al. XIST accelerates neuropathic pain progression through regulation of miR-150 and ZEB1 in CCI rat models[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(8):6098-6106.
- [23] Yoon JH, Abdelmohsen K, Gorospe M. Functional interactions among microRNAs and long noncoding RNAs[J]. Semin Cell Dev Biol, 2014, 34:9-14.

- [24] Franklin JL, Rankin CR, Levy S, *et al.* Malignant transformation of colonic epithelial cells by a colon-derived long noncoding RNA[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 440(1):99-104.
- [25] Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, *et al.* A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Cell*, 2011, 147(2):358-369.
- [26] Dou L, Lin H, Wang K, *et al.* Long non-coding RNA CCAT1 modulates neuropathic pain progression through sponging miR-155[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(52):89949-89957.
- [27] Xia LX, Ke C, Lu JM. NEAT1 contributes to neuropathic pain development through targeting miR-381/HMGB1 axis in CCI rat models[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9):7103-7111.
- [28] Peng C, Zhang C, Su Z, *et al.* DGCR5 attenuates neuropathic pain through sponging miR-330-3p and regulating PDCD4 in CCI rat models[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):7292-7300.
- [29] Chen ZL, Liu JY, Wang F, *et al.* Suppression of MALAT1 ameliorates chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats via modulating miR-206 and ZEB2[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234:15647-15653.
- [30] Shen F, Zheng H, Zhou L, *et al.* LINC00657 expedites neuropathic pain development by modulating miR-136/ZEB1 axis in a rat model[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(1):1000-1010.
- [31] Zhang D, Mou JY, Wang F, *et al.* CRNDE enhances neuropathic pain via modulating miR-136/IL6R axis in CCI rat models[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12):22234-22241.
- [32] Wang L, Zhu K, Yang B, *et al.* Knockdown of Linc00052 alleviated spinal nerve ligation-triggered neuropathic pain through regulating miR-448 and JAK1[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10):6528-6535.
- [33] Pang H, Ren Y, Li H, *et al.* LncRNAs linc00311 and AK141205 are identified as new regulators in STAT3-mediated neuropathic pain in bCCI rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 868:172880.
- [34] Chen M, Yang Y, Zhang W, *et al.* Long noncoding RNA SNHG5 knockdown alleviates neuropathic pain by targeting the miR-154-5p/CXCL13 axis[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(7):1566-1575.
- [35] Ma X, Wang H, Song T, *et al.* lncRNA MALAT1 contributes to neuropathic pain development through regulating miR-129-5p/HMGB1 axis in a rat model of chronic constriction injury[J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(12):1215-1224.
- [36] Li H, Fan L, Zhang Y, *et al.* SNHG16 aggravates chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats via binding with miR-124-3p and miR-141-3p to upregulate JAG1[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 165:228-237.
- [37] Xu M, Yan Y, Zhu M, *et al.* Effects of long non-coding RNA Gm14461 on pain transmission in trigeminal neuralgia[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2020, 17:1-3.
- [38] Jiang BC, Sun WX, He LN, *et al.* Identification of lncRNA expression profile in the spinal cord of mice following spinal nerve ligation-induced neuropathic pain[J]. *Mol Pain*, 2015, 11:43-45.
- [39] Wu S, Marie Lutz B, Miao X, *et al.* Dorsal root ganglion transcriptome analysis following peripheral nerve injury in mice[J]. *Mol Pain*, 2016, 12:1744806916629048.
- [40] Yu B, Zhou S, Hu W, *et al.* Altered long noncoding RNA expressions in dorsal root ganglion after rat sciatic nerve injury[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 534:117-122.
- [41] Yao C, Wang J, Zhang H, *et al.* Long non-coding RNA uc.217 regulates neurite outgrowth in dorsal root ganglion neurons following peripheral nerve injury[J]. *Eur J Neurosci*, 2015, 42(1):1718-1725.
- [42] Mao P, Li CR, Zhang SZ, *et al.* Transcriptomic differential lncRNA expression is involved in neuropathic pain in rat dorsal root ganglion after spared sciatic nerve injury[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(10):e7113.
- [43] Du H, Liu Z, Tan X, *et al.* Identification of the genome-wide expression patterns of long non-coding RNAs and mRNAs in mice with streptozotocin-induced diabetic neuropathic pain[J]. *Neuroscience*, 2019, 402:90-103.