



- 139(2):267-284.
- [18] Liao C, Nickerson DS, Visocchi M, *et al.* Mechanical allodynia predicts better outcome of surgical decompression for painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *J Reconstr Microsurg*, 2018, 34(6):446-454.
- [19] Wallace VC, Cottrell DF, Brophy PJ, *et al.* Focal lysolecithin-induced demyelination of peripheral afferents results in neuropathic pain behavior that is attenuated by cannabinoids[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(8):3221-3233.
- [20] Khan GM, Chen SR, Pan HL. Role of primary afferent nerves in allodynia caused by diabetic neuropathy in rats[J]. *Neuroscience*, 2002, 114(2):291-299.
- [21] Xu ZZ, Kim YH, Bang S, *et al.* Inhibition of mechanical allodynia in neuropathic pain by TLR5-mediated A-fiber blockade[J]. *Nat Med*, 2015, 21(11):1326-1331.
- [22] Morgado C, Tavares I. C-fos expression at the spinal dorsal horn of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007, 23(8):644-652.
- [23] Morgado C, Terra PP, Tavares I. Neuronal hyperactivity at the spinal cord and periaqueductal grey during painful diabetic neuropathy: Effects of gabapentin[J]. *Eur J Pain*, 2010, 14(7): 693-699.
- [24] Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory[J]. *Science*, 1965, 150(3699):971-979.
- [25] Herder C, Kannenberg JM, Huth C, *et al.* Proinflammatory cytokines predict the incidence and progression of distal sensorimotor polyneuropathy: KORA F4/FF4 Study[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(4):569-576.

• 国际译文 •

新冠病毒 SARS-CoV-2 刺突蛋白通过镇痛促进隐性感染

目前, 新冠病毒 SARS-CoV-2 引发的 COVID-19 仍在全球肆虐。大多数 SARS-CoV-2 感染者表现出轻到重度的呼吸道症状, 如发烧、咳嗽和呼吸急促等。然而, 还有一部分无明显临床症状但核酸检测呈阳性的隐性感染者。这些隐性感染者给疫情控制造成了很大的困难。2021 年 1 月, 美国亚利桑那州立大学 Rajesh Khanna 实验室发表文章报道, SARS-CoV-2 病毒表面刺突 (spike) 蛋白可以阻断血管内皮生长因子 -A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 与其受体——神经纤毛蛋白 -1 (neuropilin-1 receptor, NRP-1) 的结合发挥镇痛作用, 因此刺突蛋白介导的这种镇痛作用可能是造成病毒隐性感染的原因之一。为了评估刺突蛋白在 VEGF-A/NRP-1 通路中的作用, 研究人员首先进行了酶联免疫吸附实验, 结果显示随着重组刺突蛋白浓度的升高, NRP-1 与之的结合也升高。通过微电极阵列 (microelectrode array, MEA) 记录背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 神经元的放电, 他们发现 VEGF-A 处理可显著增加 DRG 神经元的自发放电, 而该效应可被刺突蛋白的 S1 结构域或 NRP-1 抑制剂 EG00229 所阻断。进一步的蛋白结构分析显示, VEGF-A 和刺突蛋白在 NRP-1 上存在共同结合位点, 因此二者可能竞争与 NRP-1 的结合。那么刺突蛋白是否可以通过竞争抑制 VEGF-A/NRP-1 信号而影响痛行为呢? 研究人员分别向大鼠后足注射 PBS、VEGF-A、VEGF-A+ 刺突蛋白或 VEGF-A+EG00229, 发现注射 VEGF-A 会降低大鼠机械缩足阈值, 缩短热痛阈, 发挥致痛作用。而当刺突蛋白或 EG00229 与 VEGF-A 混合注射时, 可以阻断 VEGF-A 的上述效应, 表明刺突蛋白可以发挥与 NRP-1 抑制剂类似的作用, 阻断 VEGF-A/NRP-1 信号通路的致痛作用。为进一步了解 VEGF-A 敏化伤害性感受神经元的机制, 研究人员通过全细胞膜片钳记录发现 VEGF-A 可显著增加神经元的 Na^+ 和 Ca^{2+} 电流, 提高胶状质神经元自发兴奋性突触后电流 (spontaneous excitatory postsynaptic current, sEPSC) 的频率, 即增强背根向脊髓背角神经元的兴奋性突触传递。上述效应可以被刺突蛋白或 NRP-1 抑制剂共同孵育所阻断。这些结果表明刺突蛋白可干扰 VEGF-A/NRP-1 信号通路对下游离子通道的效应, 从而抑制 VEGF-A 对 DRG 神经元的敏化作用。最后研究人员证明, 在慢性病理痛的保留神经损伤 (spared nerve injury, SNI) 模型中, VEGF-A 刺激可以引起其受体 VEGFR2 (epidermal growth factor receptor 2) Y1175 位点的磷酸化, 而鞘内注射刺突蛋白可以降低 VEGFR2-Y1175 磷酸化, 且剂量依赖性地升高缩足阈值, 发挥镇痛作用。综上所述, 该研究提示新冠肺炎病人体内普遍升高的 VEGF-A, 可作用于 NRP-1, 通过细胞内的一系列级联反应, 升高 Na^+ 通道和 Ca^{2+} 通道活性, 引起伤害性感受神经元敏化, 进而加剧疼痛。但一些 SARS-CoV-2 感染者由于刺突蛋白与 VEGF-A 竞争 NRP-1, 沉默 VEGF-A/NRP-1 通路引起的致痛作用, 由此参与无症状隐性感染的形成。

(Moutal A, *et al.* SARS-CoV-2 spike protein co-opts VEGF-A/neuropilin-1 receptor signaling to induce analgesia. *Pain*, 2021, 162(1):243-252. 北京大学神经科学研究所, 姜金艳译 张瑛校)