



• 综 述 •

化疗所致神经病理性疼痛机制的研究进展 *

巴茜远¹ 郝悦² 肖礼祖¹ 蒋昌宇^{1△}

(¹ 深圳市华中科技大学协和深圳医院疼痛科重点实验室, 深圳 518060; ² 深圳大学医学部基础医学院药理学系, 深圳 518060)

摘 要 化疗诱导的外周神经病理性疼痛是临床抗肿瘤药物的常见不良反应, 神经痛的出现限制了化疗药的进一步应用, 并给病人造成严重身心负担。目前化疗导致的神经病理性疼痛的机制不详, 临床一线药物治疗效果欠佳。本文对已发表的化疗所致神经病理性疼痛研究进行了广泛检索及总结, 在此基础上综述了化疗药对轴突传导, 线粒体功能, 炎性和免疫反应以及离子通道的影响等相关机制, 以期研发靶点药物提供理论基础。

关键词 化疗; 神经病理性疼痛; 机制

化疗诱导的外周神经病理性疼痛 (chemotherapy-induced neuropathic pain, CINP) 是抗肿瘤药物常见的、严重且持久的不良反应。CINP 的症状包括麻木、疼痛、灼热、刺痛、热/冷过敏、机械性超敏, 以及自主活动功能减弱。30%~70% 的病人在接受化疗后会出现严重的外周神经痛症状, 这一不良反应限制了化疗药物的应用和剂量调整, 甚至导致化疗的终止^[1,2]。治疗结束后, 一些症状还会作为长期后遗症, 伴随病人数年, 给病人造成极大的身心痛苦和精神负担。广泛用于治疗实体瘤和血液恶性肿瘤的许多一线化疗药物都可诱发外周神经痛^[3]。目前临床上普遍应用普瑞巴林、加巴喷丁等药物来缓解 CINP, 但效果并不是很理想。近年来, 国内外开展了很多关于 CINP 机制的研究, 本文针对 CINP 相关研究进行了广泛检索, 概述了 CINP 的相关机制, 以期研发有效的靶点药物提供理论依据。

1. 化疗药对轴突传导的影响

紫杉烷类药物可以通过破坏轴突微管结构, 阻断初级神经元内线粒体轴突的供能, 破坏细胞有丝分裂过程。长春碱类会影响细胞的骨架结构, 破坏有丝分裂的纺锤体, 导致细胞分裂周期的停滞。铂类药物会通过影响线粒体功能, 介导神经元细胞凋亡, 通过影响 DNA 交联及氧化应激过程来破坏 DRG 神经元。新的靶向药物, 如硼替佐米、厄立布林和依沙贝松等也会影响微管蛋白聚合导致神经病理性疼痛^[4]。Ca²⁺ 稳态对神经元和轴突的健康至关重

要。线粒体和内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是细胞内 Ca²⁺ 的重要储存机构, 紫杉醇通过影响 ER 中肌醇 1, 4, 5-三磷酸受体 (IP₃R) 的功能调节了 Ca²⁺ 稳态, 在神经母细胞瘤和背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 细胞培养实验中, 紫杉醇干预会破坏磷酸肌醇介导的 Ca²⁺ 信号通路。细胞内 Ca²⁺ 的增多会激活相关蛋白酶, 诱导轴突变性^[5]。

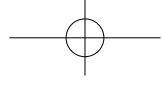
轴突降解过程包括半胱天冬酶和钙蛋白酶对轴突蛋白的分解, 钙蛋白酶介导的蛋白水解参与了 CINP 过程中轴突的降解。在紫杉醇所致的 CINP 模型中给予小鼠钙蛋白酶抑制剂会减弱神经元轴突降解以及改善神经痛症状。有研究证明钙蛋白酶的作用靶点是神经元钙传感器 1 (neuronal calcium sensor-1, NCS-1)^[6]。NCS-1 与 IP₃R 结合可增强细胞内钙信号传导。紫杉醇通过降解 NCS-1 可破坏 IP₃ 介导的细胞内钙信号。一项轴突切除术的研究发现一种支架分子 SARM1, 是轴突退化的关键调节器, 缺失 SARM1 的小鼠可部分抵抗长春新碱的神经毒性^[7]。近期一项研究^[8]表明紫杉醇可以减少 B-细胞淋巴瘤因子 2 样蛋白 2 (Bcl2L2) 的合成, 通过 Bclw-IP₃R1 依赖性的级联反应导致轴突变性。

2. 化疗药对线粒体功能的影响

化疗药对线粒体的影响主要包括, 干预线粒体 DNA 转录, 导致神经轴突线粒体出现空泡和肿胀, 激活线粒体转运孔的和线粒体内钙稳态的调控。研究表明, 硼替佐米和长春新碱等化疗药会改变外

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81971065)

△ 通信作者 蒋昌宇 jiang-changyu@hotmail.com



周血和骨髓血细胞中调控线粒体活性基因的表达；DRG 细胞培养实验中，紫杉醇和顺铂会导致线粒体受损。在 DRG 神经元中，铂类药物会阻碍线粒体 DNA (mtDNA) 的复制和转运，从而影响线粒体的完整性。在奥沙利铂、硼替佐米和紫杉醇导致的神经痛大鼠模型中，相比对照组大鼠，可以明显观测到感觉神经元轴突内线粒体的肿胀和空泡，表明线粒体产生的 ATP 和自身呼吸功能出现不协调，给予乙酰-L-肉毒碱可减弱此现象^[9]。在 CINP 模型中，外周神经施万细胞中的线粒体数量明显减少，初级神经元和运动神经元轴突内的线粒体都会出现功能损伤^[10]。显微镜上观测化疗病人的腓肠神经，可见轴突中的线粒体发生了明显的肿胀和空泡变性^[11]。

连续的线粒体变性或损伤会导致线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 的形成，它是一种多分子复合物膜通道。开放状态下，该通道可允许分子量高达 1.5 kDa 的物质通过，这将导致线粒体膜电位解体，引起氧化磷酸化和 ATP 消耗的改变。研究已证明紫杉醇能够打开 mPTP，并可激活线粒体内 Ca^{2+} 释放^[12]。动力相关蛋白 (dynamin-related protein 1, Drp1) 能够催化线粒体分裂，研究表明 Drp1 抑制剂能够抑制线粒体的分裂，从而显著减轻奥沙利铂引起的机械痛敏^[13]。一项研究^[14]表明紫杉醇可导致小鼠背根神经节 (DRG) 中细胞色素 P450 环氧合酶 CYP2J6 的表达增加，通过对靶向 CYP2J2 (小鼠 CYP2J6 的人类同源基因) 的药物筛选，发现血管紧张素 II 受体拮抗剂替米沙坦可以改善紫杉醇诱导的 CINP。

3. 化疗药参与炎症反应与氧化应激

研究表明^[15]，紫杉醇会导致星形胶质细胞的激活，触发促炎细胞因子的释放，如肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和白细胞介素-6 (IL-6) 等，这些因子会引起伤害性神经元的敏化和神经炎症^[16]。这个过程中也有 B1 和 B2 缓激肽受体以及鞘氨醇-1-磷酸受体的参与^[17]。紫杉醇诱导的神经元损伤也能引发巨噬细胞进入 DRG 和周围神经，增加皮肤中 Langerhans 细胞的数量。紫杉醇会上调 DRG 中基质金属蛋白酶 3，进而导致周围神经纤维脱髓鞘。紫杉醇可促使 DRG 神经元中受损神经标志物显著上调，同时紫杉醇会上调 C-C 基序趋化因子 2 及其受体 CCR2，这些均表明紫杉醇导致 CINP 的过程中有炎症反应的参与^[18]。近期有报道称，紫杉醇可上调 DRG 内 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 及其下游信号分子骨髓分化基因 88 (MyD88)^[19]。在一项 SH-SY5Y 人神经母细胞瘤

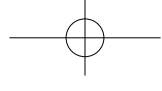
细胞培养实验中，观察到奥沙利铂引起 P2X 嘌呤受体 7 的上调，进而诱导 TNF 和 IL-1 β 的释放^[20]。脊髓内 NMDARs 和 NOS 的激活也参与了奥沙利铂所致的 CINP 过程。然而，相比紫杉醇或长春新碱，奥沙利铂处理对星形细胞的激活较弱^[21]。

化疗药物能引起线粒体 DNA 的加合和破坏电子传递蛋白质，导致线粒体功能障碍。这个过程往往伴随着细胞内氧化还原电位的失衡及活性氧 (ROS) 和超氧化物的产生^[22]。这些活性产物会导致外周神经元的多种改变，包括脱髓鞘、蛋白质氧化磷酸化、羰基副产物的释放，这些副产物可以敏化辣椒素受体 (transient receptor potential vanilloid, TRPV) 通道，灭活抗氧化剂酶和破坏微管。细胞内的氧化应激会通过提高前致炎因子 (IL-1 β 、TNF- α 、缓激肽和神经生长因子) 的水平导致外周感受器兴奋性提高^[23]。研究发现，自由基清除剂苯-N-叔丁基硝酮，能够明显抑制紫杉醇诱导机械痛和冷痛敏，高剂量的超氧化物歧化酶模拟物，能够降低紫杉醇诱导的机械痛敏。线粒体靶向抗氧化剂 SS-31 能够降低奥沙利铂诱导的机械性和冷痛敏^[24]。

4. 化疗药对免疫反应的影响

肿瘤本身可以激活免疫系统导致化疗药引起的免疫变化常常被忽视，但大量的研究表明化疗药本身也可以激活免疫系统，紫杉醇可增强 DRG 内巨噬细胞活性，使其呈现肥大并伴有多发性穿孔的活化表型^[25]。在动物实验中，奥沙利铂、长春新碱和硼替佐米对巨噬细胞的活化作用也被证实^[26]。在 CINP 动物模型中，中性粒细胞被活化，并向 DRG 浸润。服用紫杉醇和长春新碱会使小鼠足爪表皮细胞内 Langerhans 细胞蛋白质基因产物 9.5 (protein gene product 9.5, PGP9.5) 免疫染色增强。活化的 Langerhans 细胞会通过释放 NO、神经营养因子导致 CINP 的形成^[27]。此外奥沙利铂会使肥大细胞脱粒率增加，肥大细胞缺失的小鼠服用化疗药后机械痛敏减弱，提示肥大细胞释放的蛋白酶可能参与了 CINP 的过程。研究^[28]表明长春新碱可激活小鼠脊髓中枢神经系统中内皮细胞，导致炎症单核细胞通过内皮细胞运输，促进 CINP。

免疫系统的 B 细胞和 T 细胞对特定抗原具有高度特异性，因而可提供持久的免疫。神经损伤通常会激活 T 辅助 (Th) 1 和 Th17 促炎细胞，破坏促炎/抗炎平衡，引起疼痛过敏^[29]。在紫杉醇诱导的 CINP 中，DRG 内渗透性 T 淋巴细胞 (CD4+)、B 细胞和细胞毒性 T 细胞 (CD8+) 明显增加，同时抗炎反应被抑制^[30]。鞘内注射 CD8+ 抗体可以逆转紫杉



醇导致的机械痛敏。有趣的是,最近的一项研究表明紫杉醇使 T 细胞缺失 (Rag-/-) 小鼠机械性超敏反应延长,给与 T 细胞 (CD8+) 可通过增加 DRG 内 IL-10 受体的数量,并改善机械性超敏^[31]。紫杉醇和奥沙利铂均能引起 T 细胞向脊髓的浸润,紫杉醇还可以选择性损伤调节性 T 细胞^[32]。有研究^[33]表明巨噬细胞 Toll-样受体 9 拮抗剂仅能抑制紫杉醇诱导的雄性小鼠的 CINP,对雌性小鼠无效,提示 TLR9 介导的 CINP 具有性别差异。神经损伤后脊髓背角产生的鞘氨醇-1-磷酸 (S1P) 通过选择性激活星形胶质细胞中的 S1P 受体亚型 (S1PR1),进一步调控白细胞介素 10 (IL-10) 可诱导 CINP^[34]。研究表明^[35]通过抑制 Wnt 信号通路、炎症、内质网应激可显著改善动物的痛阈值和神经功能参数,提示 Wnt 信号通路参与 CINP 形成。

5. 化疗药对离子通道的调控

研究表明顺铂、紫杉醇或硼替佐米治疗会导致培养的 DRG 中非选择性阳离子通道 TRPV1 和 TRPA1 的表达增加^[36]。此外,长春新碱可以增加 DRG 内感觉神经元内 T 型钙通道和 TRPV4 的活性。紫杉醇对 TRP 通道 TRPV1、TRPV4 及 TRPA1 均有激活作用,相应的给与对应的抑制剂可以缓解 CINP。

铂类药物常常对离子通道有很强的损害作用,实验研究表明,奥沙利铂可诱导神经元过度兴奋,使 DRG 神经元中 TREK1 和 TRAAK 钾通道减少,同时增加 HCN 通道^[37]。奥沙利铂可激活 DRG 内受体电位锚蛋白 1 和 p38 丝裂原激活蛋白激酶而诱导大鼠冷痛敏的产生。电压门控钠通道 Nav 1.9 和 Nav 1.6 参与介导奥沙利铂所致的冷痛敏和痛觉异常^[38]。DRG 内的 Nav 1.7 在紫杉醇诱导的 CINP 中有明显的上调^[39]。奥沙利铂还会导致冷感受器 TRPM8 表达增多。顺铂通过降低 DRG 内电压调节的钾和钙通道电流也能够干扰离子通道^[40]。长春新碱处理会导致 DRG 神经元内神经应激标志物 ATF3 的表达增多^[41],此外长春新碱会上调大鼠脊髓背角处 5-羟色胺 (5-HT_{2A}) 受体表达水平,在长春新碱导致的 CINP 模型中,缺失 5-HT 转运蛋白的小鼠相比野生型小鼠热痛敏和机械痛敏会相对减弱^[42]。近期有研究表明,阻断 $\alpha 9\alpha 10$ 烟碱乙酰胆碱受体 (nAChRs) 可缓解 CINP。

研究表明突触后末端 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR) 的磷酸化以及数量增加参与了紫杉醇诱导的 CINP,给予 NMDAR 拮抗剂可以改善大鼠的神经痛行为^[43]。紫杉醇可激活配体门控和电压门控离子通道,电压

门控阳离子通道抑制剂河豚毒素以及瞬时开放 (T 型) CaV 通道阻滞剂乙氧西林可缓解紫杉醇诱导的 CINP。钾离子通道是维持神经兴奋性的关键通道,顺铂可导致大鼠 DRG 中钾通道的表达下调,钾通激活剂 retigabine 可以增加钾离子电流,增加神经元兴奋性,从而逆转顺铂引起的小鼠痛觉过敏^[44],化疗药引起小鼠 DRG 中电压门控钙通道 mRNA 水平显著升高,钙通道阻断剂加巴喷丁和乙琥胺可减轻化疗药引起的痛觉过敏^[45]。

6. 其它机制

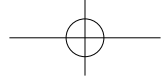
近年来一些研究表明,肠道菌群通过参与调控炎症因子 IL-6 和 TNF- α 水平以及 TLR4 通路参与到了 CINP 的形成过程^[46]。服用抗生素或益生菌可部分干预 CINP 的发生发展^[47]。目前有技术可将人或鼠的成纤维细胞编程为伤害性感觉神经元,这些神经元被化疗药奥沙利铂处理后会有 TRPV1 敏化的现象,这为更好的研究 CINP 机制提供了新的技术手段^[48]。核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2),外源性血红素加氧酶 1 (HO-1) 及 CO 可以抑制脊髓连接蛋白 43 (Cx43) 而缓解神经损伤并减轻长春新碱诱导的神经炎症^[49]。痛觉感受器神经元的损伤引起翻译调节信号的激活,包括雷帕霉素复合物 1 (mTORC1) 和有丝分裂原激活蛋白激酶相互作用激酶 (MNK) 真核起始因子 4E 途径的机制靶点,有研究表明 MNK1-eIF4E 信号传导驱动了 CINP 的形成^[50]。

7. 总结与展望

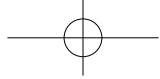
不同种类的化疗药物导致神经病理性疼痛的机制略有不同,主要涉及对微管的损伤、破坏线粒体的功能、调控离子通道活性、干预炎症反应与免疫调控过程等。化疗药通过调控神经元的能量代谢、结构功能等促进了 CINP 的产生与发展。综上所述,CINP 的机制复杂,且各种机制间相互影响,但有一些共同的通路是多种化疗药均会影响的,是可作为研发靶点药物的主要方向。此外,尚需要加强对 CINP 的研究,以期临床治疗提供更为科学的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Seretny M, Currie GL, Sena ES, *et al*. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis[J]. Pain, 2014, 155(12):2461-2470.
- [2] 张冉,甘宇,冯艺,等. 迷走神经电刺激对化疗诱发周围神经病变有短期治疗作用 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(5):337-343.



- [3] Brewer JR, Morrison G, Dolan ME, *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 140(1):176-183.
- [4] Wang XM, Lehty TJ, Brell JM, *et al.* Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy[J]. *Cytokine*, 2012, 59(1):3-9.
- [5] Wang JT, Medress ZA, Barres BA. Axon degeneration: Molecular mechanisms of a self-destruction pathway[J]. *J Cell Biol*, 2012, 196(1):7-18.
- [6] Unsain N, Higgins JM, Parker KN, *et al.* Xiap regulates caspase activity in degenerating axons[J]. *Cell Rep*, 2013, 4(4):751-763.
- [7] Geisler S, Doan RA, Strickland A, *et al.* Prevention of vincristine-induced peripheral neuropathy by genetic deletion of *sarm1* in mice[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 12): 3092-3108.
- [8] Pease-Raissi SE, Pazyra-Murphy MF, Li Y, *et al.* Paclitaxel reduces axonal bclw to initiate IP3R1-dependent axon degeneration[J]. *Neuron*, 2017, 96(2): 373-386, e376.
- [9] Choi S, Choi HJ, Cheong Y, *et al.* Inflammatory responses and morphological changes of radiofrequency-induced rat sciatic nerve fibres[J]. *Eur J Pain*, 2014, 18(2): 192-203.
- [10] Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel-and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy[J]. *Exp Neurol*, 2011, 232(2):154-161.
- [11] Fazio R, Quattrini A, Bolognesi A, *et al.* Docetaxel neuropathy: A distal axonopathy[J]. *Acta Neuropathol*, 1999, 98(6):651-653.
- [12] Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy[J]. *Toxicology*, 2012, 291(1-3):1-9.
- [13] Ferrari LF, Chum A, Bogen O, *et al.* Role of Drp1, a key mitochondrial fission protein, in neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(31):11404-11410.
- [14] Sisignano M, Angioni C, Park CK, *et al.* Targeting Cyp2J to reduce paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(44): 12544-12549.
- [15] Areti A, Yerra VG, Naidu V, *et al.* Oxidative stress and nerve damage: Role in chemotherapy induced peripheral neuropathy[J]. *Redox Biol*, 2014, 2:289-295.
- [16] 侯泽鹏, 王秀丽. 紫杉醇诱发神经病理性疼痛的治疗研究进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2020, (3): 305-310.
- [17] Janes K, Little JW, Li C, *et al.* The development and maintenance of paclitaxel-induced neuropathic pain require activation of the sphingosine 1-phosphate receptor subtype 1[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(30): 21082-21097.
- [18] Sisignano M, Baron R, Scholich K, *et al.* Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(12): 694-707.
- [19] Li Y, Adamek P, Zhang H, *et al.* The cancer chemotherapeutic paclitaxel increases human and rodent sensory neuron responses to TRPV1 by activation of *tlr4*[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(39):13487-13500.
- [20] Yoon SY, Robinson CR, Zhang H, *et al.* Spinal astrocyte gap junctions contribute to oxaliplatin-induced mechanical hypersensitivity[J]. *J Pain*, 2013, 14(2):205-214.
- [21] Ji XT, Qian NS, Zhang T, *et al.* Spinal astrocytic activation contributes to mechanical allodynia in a rat chemotherapy-induced neuropathic pain model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e60733.
- [22] Salvemini D, Little JW, Doyle T, *et al.* Roles of reactive oxygen and nitrogen species in pain[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(5):951-966.
- [23] Kim HK, Zhang YP, Gwak YS, *et al.* Phenyl n-tert-butyl nitrone, a free radical scavenger, reduces mechanical allodynia in chemotherapy-induced neuropathic pain in rats[J]. *Anesthesiology*, 2010, 112(2):432-439.
- [24] Toyama S, Shimoyama N, Ishida Y, *et al.* Characterization of acute and chronic neuropathies induced by oxaliplatin in mice and differential effects of a novel mitochondria-targeted antioxidant on the neuropathies[J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(2):459-473.
- [25] Li D, Kim W, Shin D, *et al.* Preventive effects of bee venom derived phospholipase a(2) on oxaliplatin-induced neuropathic pain in mice[J]. *Toxins (Basel)*, 2016, 8(1).
- [26] Liu C, Luan S, OuYang H, *et al.* Upregulation of *ccl2* via ATF3/c-jun interaction mediated the bortezomib-induced peripheral neuropathy[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 53:96-104.
- [27] Siau C, Xiao W, Bennett GJ. Paclitaxel- and vincristine-evoked painful peripheral neuropathies: Loss of epidermal innervation and activation of langerhans cells[J]. *Exp Neurol*, 2006, 201(2):507-514.
- [28] Montague-Cardoso K, Pitcher T, Chisolm K, *et al.* Changes in vascular permeability in the spinal cord contribute to chemotherapy-induced neuropathic pain[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 83:248-259.
- [29] 文晶, 张卫. 化疗所致神经病理性疼痛的研究进展 [J]. *河南医学研究*, 2018, (5):829-831.
- [30] Liu XJ, Zhang Y, Liu T, *et al.* Nociceptive neurons regulate innate and adaptive immunity and neuropathic pain through *myd88* adapter[J]. *Cell Res*, 2014, 24(11): 1374-1377.



- [31] Krukowski K, Eijkelkamp N, Laumet G, *et al.* CD8⁺ T cells and endogenous il-10 are required for resolution of chemotherapy-induced neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(43): 11074-11083.
- [32] Zhu Y, Liu N, Xiong SD, *et al.* CD4⁺Foxp3⁺ regulatory t-cell impairment by paclitaxel is independent of toll-like receptor 4[J]. *Scand J Immunol*, 2011, 73(4):301-308.
- [33] Luo X, Huh Y, Bang S, *et al.* Macrophage toll-like receptor 9 contributes to chemotherapy-induced neuropathic pain in male mice[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(35):6848-6864.
- [34] Chen Z, Doyle TM, Luongo L, *et al.* Sphingosine-1-phosphate receptor 1 activation in astrocytes contributes to neuropathic pain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(21):10557-10562.
- [35] Resham K, Sharma SS. Pharmacological interventions targeting Wnt/beta-catenin signaling pathway attenuate paclitaxel-induced peripheral neuropathy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 864:172714.
- [36] Quartu M, Carozzi VA, Dorsey SG, *et al.* Bortezomib treatment produces nocifensive behavior and changes in the expression of TRPV1, CGRP, and substance p in the rat DRG, spinal cord, and sciatic nerve[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:180428.
- [37] Descoeur J, Pereira V, Pizzoccaro A, *et al.* Oxaliplatin-induced cold hypersensitivity is due to remodelling of ion channel expression in nociceptors[J]. *EMBO Mol Med*, 2011, 3(5):266-278.
- [38] Lolignier S, Bonnet C, Gaudioso C, *et al.* The nav1.9 channel is a key determinant of cold pain sensation and cold allodynia[J]. *Cell Rep*, 2015, 11(7):1067-1078.
- [39] Li Y, North RY, Rhines LD, *et al.* DRG voltage-gated sodium channel 1.7 is upregulated in paclitaxel-induced neuropathy in rats and in humans with neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(5):1124-1136.
- [40] Kerckhove N, Collin A, Conde S, *et al.* Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: A comprehensive literature review[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:86.
- [41] Thibault K, Rivals I, M'Dahoma S, *et al.* Structural and molecular alterations of primary afferent fibres in the spinal dorsal horn in vincristine-induced neuropathy in rat[J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51(3):880-892.
- [42] Hansen N, Uceyler N, Palm F, *et al.* Serotonin transporter deficiency protects mice from mechanical allodynia and heat hyperalgesia in vincristine neuropathy[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 495(2):93-97.
- [43] Pascual D, Goicoechea C, Burgos E, *et al.* Antinociceptive effect of three common analgesic drugs on peripheral neuropathy induced by paclitaxel in rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, 95(3):331-337.
- [44] Nodera H, Spieker A, Sung M, *et al.* Neuroprotective effects of kv7 channel agonist, retigabine, for cisplatin-induced peripheral neuropathy[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 505(3):223-227.
- [45] Yilmaz E, Gold MS. Sensory neuron subpopulation-specific dysregulation of intracellular calcium in a rat model of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Neuroscience*, 2015, 300: 210-218.
- [46] Yang C, Fang X, Zhan G, *et al.* Key role of gut microbiota in anhedonia-like phenotype in rodents with neuropathic pain[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1):57.
- [47] Castelli V, Palumbo P, d'Angelo M, *et al.* Probiotic dsf counteracts chemotherapy induced neuropathic pain[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(46):27998-28008.
- [48] Wainger BJ, Buttermore ED, Oliveira JT, *et al.* Modeling pain in vitro using nociceptor neurons reprogrammed from fibroblasts[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(1):17-24.
- [49] Zhou L, Ao L, Yan Y, *et al.* Levo-corydalmine attenuates vincristine-induced neuropathic pain in mice by upregulating the Nrf2/HO-1/CO pathway to inhibit connexin 43 expression[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(1):340-355.
- [50] Megat S, Ray PR, Moy JK, *et al.* Nociceptor translational profiling reveals the regulator-rag gtpase complex as a critical generator of neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(3):393-411.