



• 综 述 •

紫杉醇所致周围神经病变的机制研究进展 *

张 玲¹ 朱 静[△]

(南京中医药大学药学院, 南京 210023)

摘 要 紫杉醇所致周围神经病变 (paclitaxel chemotherapy induced peripheral neuropathy, PIPN) 是化疗常见的剂量限制性不良反应, 其临床表现以四肢麻木、无力、灼烧感并伴有慢性疼痛甚至自主神经功能紊乱为主, 严重影响病人生活质量。本文围绕线粒体功能障碍和氧化应激、炎症刺激、离子通道异常和轴突变性等方面, 对 PIPN 的机制研究进行综述, 以期为临床治疗 PIPN 提供参考。

关键词 紫杉醇; 周围神经病变; 氧化应激; 炎症; 离子通道; 轴突;

化疗诱发的周围神经病变 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 是限制抗肿瘤药物使用最常见的不良反应之一, 常见的化疗药物有铂类、紫杉烷类、长春新碱类和沙利度胺类等, 患病率达 19%~85%^[1]。其中紫杉醇所致周围神经病变 (paclitaxel chemotherapy induced peripheral neuropathy, PIPN) 通常发生于用药的 24~72 h, 患病率最高达到 87%^[2]。在临床上, CIPN 是一种感觉神经病变可能伴随着强度和持续时间不同的运动和自主神经变化。例如恶心、头晕、疲劳、嗜睡和失眠, 在严重的情况下, 这些症状可能会导致感觉知觉丧失, 如四肢麻木、无力、灼烧感并伴有刺痛甚至自主神经功能紊乱等^[3], 这些症状影响了药物疗效并严重降低了病人的生活质量。最近的研究表明, 在化疗后的第 1 个月时测量 CIPN 的发生率约为 68.1%, 3 个月时为 60.0%, 6 个月时为 30.0%^[1]。与其他周围神经病变 (如痛性糖尿病性多发性神经病变) 相比, CIPN 病人可能会出现更剧烈的疼痛, 同时影响手和足, 并伴有热痛或冷痛觉过敏, 并且症状的发展也更快。

目前临床上尚无有效预防 CIPN 的药物, 对于 PIPN 神经性疼痛病人来说, 主要以镇痛为主, 辅以其他镇静药和非甾体消炎镇痛药。阿片类药物 (吗啡) 长期使用具有依赖性。苯二氮䓬类药物 (地西泮、奥沙西泮) 长期使用会产生药物耐药性和依赖性, 仅对部分病人有效^[4]。其他治疗方法包括降低化疗药物剂量、延长滴注时间、免疫调节剂、针灸等, 均可不同程度缓解症状, 但疗效不佳。在中医方面,

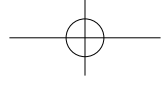
化疗所致周围神经病变被归结为麻木、络病、痹症、血痹等范畴。中医常以益气养血、温阳理气、活血通络、温通解毒等进行治疗。口服汤剂如黄芪桂枝五物汤、当归四逆汤、补阳还五汤等, 辅以中医传统针灸疗法。美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 在 2014 年发布临床实践指南中把度洛西汀作为 ASCO 治疗 CIPN 的唯一推荐药^[5]。但是对度洛西汀的长期毒性实验缺少报道, 亦不能区分度洛西汀对不同化疗药物所造成的外周神经病变的症状改善情况差异及机制。因此, 对 CIPN 发生机制的探索迫在眉睫。本文根据 PIPN 的发病机制, 围绕线粒体功能障碍和氧化应激、炎症刺激、离子通道异常和轴突变性等方面对其发病机制进行总结和展望, 以期为临床治疗 PIPN 提供基础理论参考。

一、PIP N 发生机制

PIP N 的确切机制尚不清楚。一种理论认为紫杉醇导致微管蛋白结构的破坏, 导致蛋白质和其他成分在神经内的运输受损以及背部中 L₄₋₅ 段背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 发生病变死亡。国内外大量研究证明了紫杉醇治疗引起的周围神经病变的作用靶标是 DRG, 包括感觉神经元胞体和神经轴突。由于血脑屏障的存在, 化疗药物很少进入中枢神经系统, 主要在周围神经系统的 DRG 积累, 引起机体的免疫和炎症反应。人体中最长的轴突是手和足的神经元, 它们高度依赖营养物质的运输, 因此手和足在 PIPN 初期最常受到影响。另一种理

* 基金项目: 江苏省科技基金面上项目 (BE2018717)

[△] 通信作者 朱静 jingzhu1227@163.com



论认为是初级传入神经元中的线粒体的毒性作用，导致轴突能量供应的缺乏，从而导致感觉神经病^[6]。

1. 线粒体功能障碍和氧化应激

线粒体功能障碍和氧化应激已被证实为化疗药物诱导的神经疼痛的病理生理学的关键参与者。线粒体是一种双膜结合的细胞器，能够参与很多细胞过程。正常活性的线粒体可以维持神经元的基本功能与代谢，线粒体功能异常在 CIPN 发生发展中发挥举足轻重的作用。紫杉醇作为抗微管装配的抑制剂，已被证实可导致感觉神经元线粒体功能损害，具体表现为减弱线粒体呼吸功能、减少三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 产量等，导致线粒体空泡、肿胀和功能受到损害^[7]。紫杉醇并不直接影响线粒体 DNA，而是诱导线粒体通透性转变孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 的打开，引起线粒体膜去极化和 Ca^{2+} 释放，促进感觉神经元和脊髓中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的增加。体外研究表明，紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 治疗可使神经元和非神经元细胞线粒体去极化并释放 Ca^{2+} ，在感觉神经元和脊髓中检测到 ROS 水平的增加。ROS 水平的升高引起凋亡过程的激活，细胞结构的破坏和脱髓鞘。在动物模型中，药物作用后 7 天观察到紫杉醇诱导的神经病变导致 C 纤维和髓鞘轴突中的非典型线粒体。PTX 直接作用于从人类癌细胞中分离出来的线粒体，释放细胞色素 C，在细胞凋亡过程中激活 caspase。细胞色素 C 的释放被环孢素 A 阻断，环孢素 A 是 mPTP 的抑制剂，可阻止线粒体通透性转变孔的开放，提示线粒体可能激活 mPTP，导致外周神经轴突内线粒体空泡化、肿胀，功能受损。线粒体生理功能的紊乱，进一步破坏线粒体呼吸链功能，产生更多的自由基，影响细胞新陈代谢，造成 ROS 的大量生成，导致氧化应激^[8]。

2. 炎症刺激——细胞因子和趋化因子

炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 可直接刺激和致敏 A 纤维和 C 纤维，导致 A 纤维和 C 纤维自发放电，参与神经损伤后的痛觉过敏。通过促炎性细胞因子和趋化因子使未受损伤的邻近神经纤维（伤害感受器）或感觉神经元致敏可能在癌症病人化疗所致周围神经病变急性疼痛表现的发展中起关键作用。紫杉醇导致促炎性细胞因子 (TNF- α 和 IL-1 β) 的增加和抗炎细胞因子 (IL-4 和 IL-10) 的减少。这个过程导致免疫细胞的积聚和激活，并导致神经炎症的发展^[9]。Xiao 等^[10] 表明 IL-10 可减轻紫杉醇诱导的 CIPN，紫杉醇还可导致小胶质细胞和星形胶质细胞活化，并增加 DRG 中的巨噬细胞数量以及炎症

细胞因子。巨噬细胞浸润导致细胞因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8) 炎症趋化因子 (CCL-2 和 CXCL 家族)、生长因子及炎症介质 (缓激肽、前列腺素、5-HT 和一氧化氮) 的释放。巨噬细胞和小胶质细胞的抑制可防止机械性痛觉过敏和表皮内神经纤维密度的降低。

细胞因子介导的神经炎症不仅在神经损伤后神经病理性疼痛发病机理中起关键作用，而且在 CIPN 中也起着关键作用。单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 主要在小伤害感受神经元中表达。CCR2 是 MCP-1 的同源受体，主要在大中型有髓鞘神经元中表达。直接应用 MCP-1 可以在大、中型 DRG 中持续诱导细胞内钙的增加。抗 MCP-1 抗体或 CCR2 反义寡聚脱氧核苷酸对 MCP-1/CCR2 信号的局部阻断可显著减弱紫杉醇所致外周神经病变，包括机械性超敏反应和表皮内神经纤维 (intraepidermal nerve fibers, IENF) 丢失^[11]。MCP-1/CCL2 是有效的趋化因子，可调节单核细胞/巨噬细胞的迁移和浸润，在 PIPN 的小鼠模型的脊髓背角中发现巨噬细胞浸润。有研究表明脊髓中鞘氨醇 1 磷酸酯受体 1 (recombinant sphingosine 1 phosphate receptor 1, S1PR1) 减少会通过激活星形胶质细胞中的 S1PR1 引起神经病理性疼痛。选择性拮抗剂在不同化学类别中对 S1PR1 的遗传和药理抑制作用减少，并抵消了创伤性神经损伤小鼠模型中的神经病理性疼痛。拮抗剂在持续药物治疗期间保持抑制神经病理性疼痛的能力，并且这些作用与阿片类药物的受体无关。此外，小鼠星形胶质细胞中 S1PR1 的敲除导致神经损伤后不存在神经病理性疼痛，表明主要是星形胶质细胞来源的 S1PR1 参与了神经病理性疼痛^[12]。

3. 细胞内信号传导

线粒体的生理功能受损和分泌的炎症介质可能会影响钙信号通路，并促进神经元和神经胶质细胞的进一步病理功能和结构变化。线粒体和内质网的完整性，作为细胞内 Ca^{2+} 的储存，对于 Ca^{2+} 稳态至关重要，因为细胞内 Ca^{2+} 浓度的变化可能影响膜兴奋性，神经递质的释放以及神经元和神经胶质细胞的基因表达。细胞内 Ca^{2+} 浓度的增加可能会导致钙蛋白酶 (强蛋白酶) 活化，从而导致蛋白水解失控，直接引发轴突变性。化学疗法对蛋白激酶和天冬蛋白酶的激活可能导致细胞内结构的破坏。在紫杉醇神经病变模型中，神经元细胞和非神经元细胞都观察到细胞内钙离子的失调。线粒体和内质网是细胞内钙离子库。紫杉醇也可能刺激内质网释放 Ca^{2+} ，这一过程

可能由 1, 4, 5-三磷酸受体 (inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor, IP3R) 介导, 导致大鼠 Cav3.2 通道表达增加, 抑制这些通道可逆转痛觉过敏^[13]。

CIPN 机制之一是神经元线粒体损伤, 可促进体感神经元的退化。化疗产生的氧化应激是线粒体损伤的主要诱因, 从而激活炎症和凋亡信号通路, 而活性氧的中和是 CIPN 的潜在预防策略。急性轴突变性是多种化疗药物引起 CIPN 的另一个主要途径, 激活的 SARM-1 诱导必需代谢辅因子烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的快速破坏, 从而导致轴突变性。SARM-1 的确切位置, 一些证据表明它可能定位于神经元线粒体, 并可能与其他线粒体蛋白结合诱导凋亡 (见图 1)^[14]。

4. 离子通道的激活

临床前研究已经强调了, 许多化疗诱导的离子通道表达的变化, 可能驱动了其他神经病理性疼痛状态的行为改变。离子通道的结构和功能正常是维持生命过程的基础, 离子通道是抗癌药物的毒性靶点。临床上导致周围神经病变发展的神经元和神经胶质功能紊乱 (膜兴奋性和神经递质的释放) 可能部分是由电压门控型钠离子通道 (voltage-gated sodium channels, VGSC)、电压门控型钾离子通道 (voltage-gated potassium channels, KV)、电压门控型钙离子通道 (voltage-gated calcium channels, VGCC) 和瞬时受体电位通道 (transient receptor potential channels, TRP) 改变导致的。

(1) 电压门控钠离子通道: 钠通道表达的变化及其敏感性增加了自发神经元放电, 降低了激活阈值。电压门控钠通道, 包括 Nav1.7 和 Nav1.8, 在与痛觉相关的外周 86 个感觉神经元中表达, 并且在轴突损伤或外周炎症后, 可以动态调节周围感觉神经元中某些钠通道的表达和功能特性。Nav1.7 是在周围神经系统中明显发现的七个钠通道亚型之一, 对河豚毒素敏感 (tetrodotoxin sensitivity, TTX-S), 并在大直径和小直径 DRG 神经元中表达, 包括大多数在功能上被确定为伤害感受器的神经元^[15]。

葛根素是抗河豚毒素 (TTX-R) Nav 通道的强效阻断剂。研究表明, 葛根素对神经病理性疼痛大鼠的 DRG 神经元的 Nav1.8 通道具有更强的阻断作用, $\beta 1$ 亚基 siRNA 可以消除对 Nav1.8 的选择性阻断作用。这些结果表明, 葛根素可能优先阻断感觉神经元中 Nav1.8 的 $\beta 1$ 亚基, 从而有助于其抗紫杉醇诱导的神经病理性疼痛作用。在大鼠模型和慢性紫杉醇诱导的外周神经病变病人中, 发现 Nav1.7 通道在伤

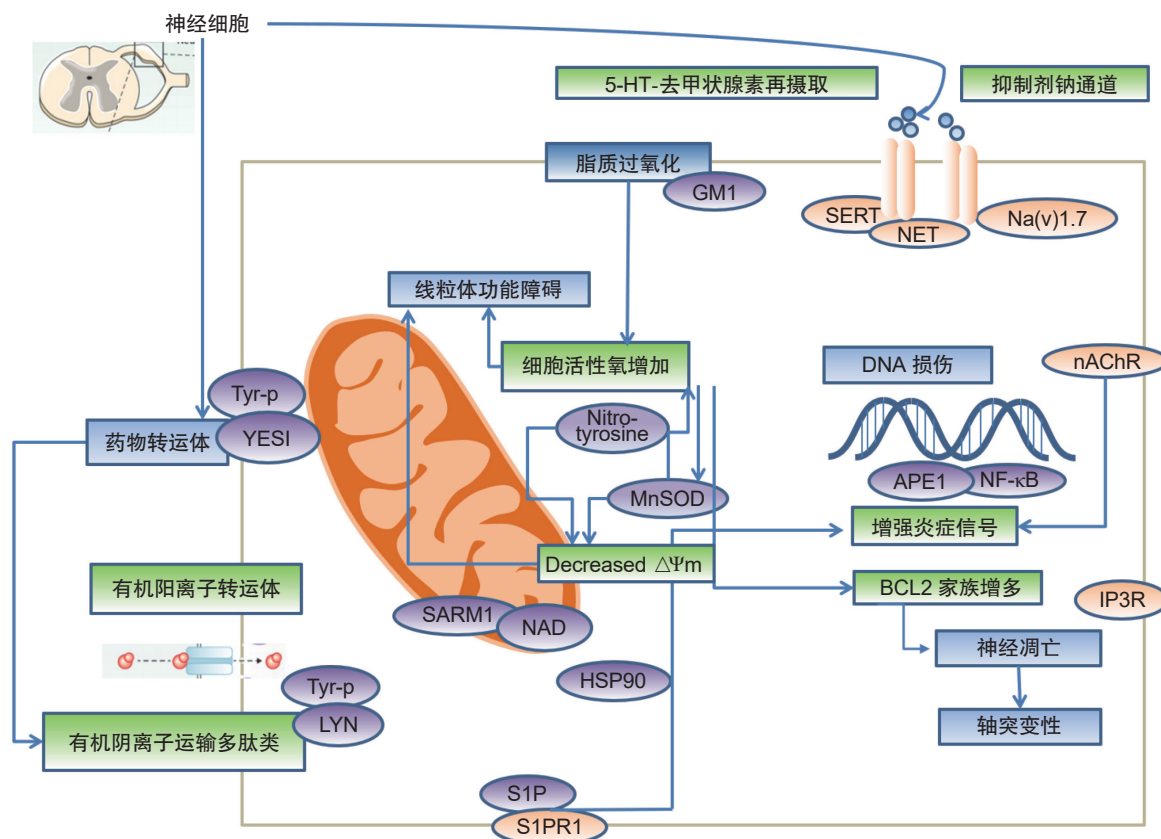
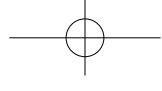


图 1 神经元细胞 CIPN 机制示意图^[14]



害感受性神经元中同样上调。大鼠 DRG 神经元的全细胞膜片钳记录显示紫杉醇诱导 ProTx II (选择性 Nav1.7 通道阻滞剂) 敏感的钠电流增强, ProTx II 抑制了 PIPN 大鼠的 DRG 神经元的自发动作电位, 而鞘内注射 ProTx II 则显著减弱了 PIPN 的行为特征^[16]。这些研究表明, Nav1.7 和 Nav1.8 可能为紫杉醇引起的神经病理性疼痛提供潜在的新靶标。

(2) 电压门控钾离子通道: 钾通道在神经元的膜电位与兴奋性中发挥重要作用, 其结构或功能状态的改变与 PIPN 的发生密切相关。Kv7 通道和 K2P1.1 通道在初级感觉神经元中广泛表达, 以调节其兴奋性。研究表明, 瑞替加滨 (Kv7 通道激活剂) 与紫杉醇联合使用降低了神经元兴奋性, 既可以减少脊髓星形胶质细胞的活化, 也可以减少 IENF 的变性, 减轻动物的机械性超敏性, 缓解神经病理性疼痛的发展。K2P1.1 通道在 DRG 神经元中高度表达。紫杉醇注射后, DRG 中 K2P1.1 mRNA 和蛋白随时间依赖性降低, 这种减少归因于紫杉醇诱导的 DRG 中重新甲基转移酶 DNMT3a 的上调。降低 DRG 中 K2P1.1 下调, 减轻了紫杉醇诱发的机械和热痛超敏反应的发展和维持。K2P1.1 可能是预防 PIPN 发生的潜在靶标^[17]。

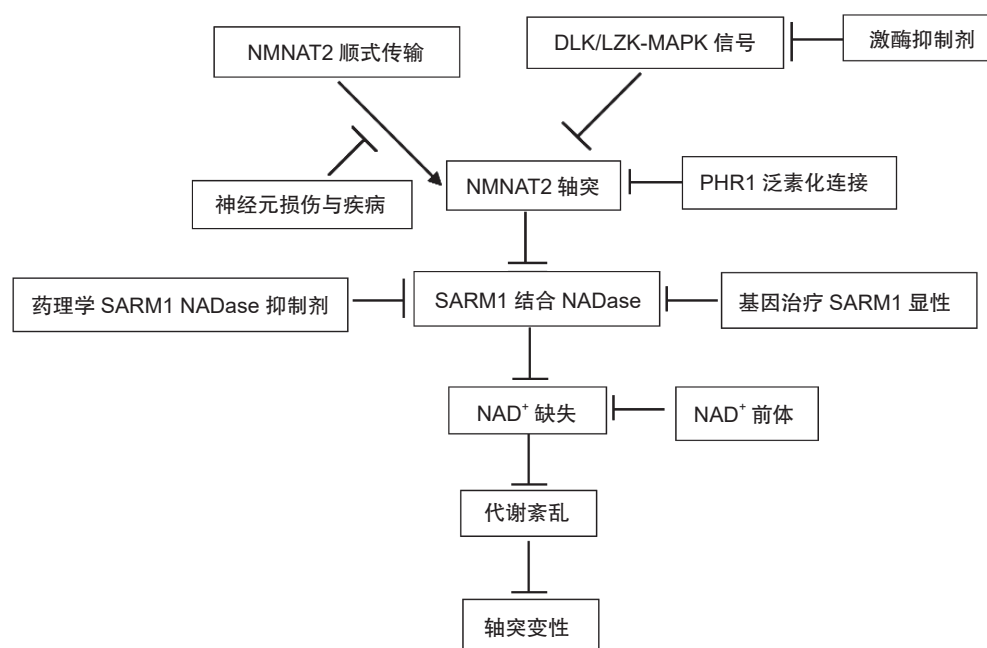
(3) 电压门控钙离子通道: 电压门控钙通道对于促进神经元和其他可兴奋细胞中动作电位的启动和传播是必需的。线粒体和内质网的完整性, 作为细胞内 Ca^{2+} 的储存, 对于 Ca^{2+} 稳态至关重要, 因为细胞内 Ca^{2+} 浓度的变化可能影响膜兴奋性、神经递质的释放以及神经元和神经胶质细胞的基因表达。细胞内 Ca^{2+} 浓度的增加可能会导致钙蛋白酶 (强蛋白酶) 活化, 从而导致蛋白水解失控, 直接引发轴突变性。化学疗法对蛋白激酶和天胱蛋白酶的激活可能导致细胞内结构的破坏。在紫杉醇神经病变模型中, 神经元细胞和非神经元细胞都观察到细胞内钙离子的失调。线粒体和内质网是细胞内钙离子库。紫杉醇可引起线粒体 Ca^{2+} 的释放, 该过程可能是通过激活 mPTP 介导的, 从而导致线粒体快速去极化^[18]。

(4) 瞬时受体电位通道: 瞬时受体电位离子通道有 7 种亚型: TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPN、TRPP 及 TRPML。目前研究显示, 与 CIPN 相关的 TRP 通道主要是 TRPA1、TRPV1 和 TRPV4。DRG 神经元在神经病理性疼痛的病理生物学中具有重要作用。DRG 没有血脑屏障, 化合物很容易扩散到 DRG 中。TRPA1、TRPV1 和 TRPV4 通道主要在 DRG 和三叉神经节神经元中表达。因此, TRPA1、TRPV1 和 TRPV4 与包括 DRG 在内的感觉神经元的疼痛传

递相关。TRPV1 是 TRP 超家族的香草类亚家族的成员。紫杉醇治疗后通过 DRG 中 TRPV1 表达的增加诱导热痛觉过敏。此外, 在人类和紫杉醇治疗的大鼠 DRG 神经元中, 紫杉醇通过刺激 TLR4 信号刺激 TRPV1 激活剂的作用已有报道^[19]。TRPV4 在紫杉醇所致 CIPN 小鼠中产生的机械性超敏反应有关。TRPV4 也是炎症的传感器。在炎症过程中, p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 在神经病理性疼痛的发生和维持中起着重要作用。TRPA1 通过激活 p38 MAPK 参与紫杉醇诱导的小鼠 DRG 神经元的急性超敏反应。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 是细菌溶解的有毒副产物, 并且通过暴露于 LPS 治疗的小鼠中 TRPA1 的激活和 Toll 样受体 4 (TLR4) 信号通路的激活来诱导机械性异常性疼痛^[20]。TRPV1、TRPA1 和 TRPV4 是氧化应激敏感的 Ca^{2+} 渗透通道, 过氧化应激 (如 H_2O_2) 激活神经元中 TRPA1 和 TRPV4 的活性。

5. 轴突变性

化疗所致周围神经病变的一个主要标志是早期的轴突变性, 主要在神经元中表达的无菌 α 和 TIR 基序蛋白 (SARM-1) 是神经损伤后以及周围神经病变模型中轴突退化的关键执行者。SARM1 激活被认为是通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD^+) 破坏而触发轴突变性, SARM1 上游通过限制 NMNAT2 的水平来促进损伤依赖性的 SARM1 激活, SARM1 诱导 NAD^+ 破坏而触发轴突变性。在轴突 NMNAT2 存在的情况下, SARM1 的激活被阻断, NMNAT2 是一种不稳定的蛋白质, 必须通过快速轴突运输从细胞体中不断传递, 除了 SARM-1 途径, 还可以通过其他靶向分子保护轴突变性。双亮氨酸拉链激酶 (dual leucine zipper kinase, DLK) 是一种重要的神经元应激激酶, 可以激活 c-Jun N 末端激酶 (c-Jun NH2-terminal kinase, JNK) 和 p38 MAPK, 促进小鼠神经损伤后周围轴突的再生, 从遗传或药理学角度抑制 DLK/LZK 可提高轴突 NMNAT2 的水平, 进而抑制 SARM1。非典型的 SCF E3 连接酶复合物 Phr1/Fbxo45/Skp1a, 最初被认为是突触发育的关键调节因子, 也通过加速 NMNAT2 的周转来促进轴突的退化, 抑制这种连接酶可提高 NMNAT2 及其果蝇直向轴的水平, 并导致对果蝇和小鼠损伤轴突的长期保护。在临床前 DRG 细胞系和啮齿动物模型中, 乙氧喹啉通过热休克蛋白 90a (Hsp90 α) 调节防止紫杉醇诱导的远端轴突变性, 而不损害抗肿瘤效果。细胞因子和趋化因子信号也可能在轴突变性中起作用, 在啮齿类动物模型中, 趋化因子 MCP1/CCL-2 水平的降低可减少神经退行性变和 CIPN 行为 (见图 2)^[21]。

图2 轴突变性途径预防化疗所致周围神经病变^[21]

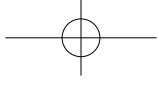
二、总结与展望

CIPN 对肿瘤病人的治疗效果和生存质量都造成了不良影响，CIPN 的发生及其严重程度往往与化疗药物的种类、药物使用剂量、使用时间等多方面因素有关。因此，本文对 PIPN 的机制进行整理归纳，分别从线粒体功能障碍和氧化应激、炎症刺激、细胞内信号传导、细胞内信号传导和轴突变性这几个方面进行阐述。随着 PIPN 的发生机制从分子水平、细胞水平、机体水平等进行研究，在未来将有望为临床治疗提供新的方法和策略，以提高病人的治疗效果和生存质量。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, *et al.* Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6):1451.
- [2] 郭子寒, 焦园园, 赵冰清, 等. 化疗药物致周围神经病变及其防治研究进展 [J]. *药物不良反应杂志*, 2015, 17(4):282-286.
- [3] Hu LY, Mi WL, Wu GC, *et al.* Prevention and treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: therapies based on CIPN mechanisms[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(2):184-196.
- [4] Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, *et al.* Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32:1941-1967.
- [5] 马骏, 霍介格. 化疗所致周围神经病变的临床研究现状 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(13):2415-2420.
- [6] Ewertz M, Qvortrup C, Eckhoff L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives[J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(5):587-591.
- [7] 徐革, 连娜琪, 于洋, 等. 化疗药所致周围神经病变发生机制和治疗的研究进展 [J]. *医学综述*, 2020, 26(18):3601-3605, 3611.
- [8] Duggett NA, Griffiths LA, McKenna OE, *et al.* Oxidative stress in the development, maintenance and resolution of paclitaxel-induced painful neuropathy[J]. *Neuroscience*, 2016, 333:13-26.
- [9] 巴茜远, 郝悦, 肖礼祖, 等. 化疗所致神经病理性疼痛机制的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(5):367-371.
- [10] Xiao WH, Zheng H, Zheng FY, *et al.* Mitochondrial abnormality in sensory, but not motor, axons in paclitaxel-evoked painful peripheral neuropathy in the rat[J]. *Neuroscience*, 2011, 199:461-469.
- [11] Wang XM, Lecky TJ, Brell JM, *et al.* Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy[J]. *Cytokine*, 2012, 59:3-9.
- [12] 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.



- [13] Li Y, Tatsui CE, Rhines LD, *et al.* Dorsal root ganglion neurons become hyperexcitable and increase expression of voltage-gated T-type calcium channels (Cav3.2) in paclitaxel-induced peripheral neuropathy[J]. *Pain*, 2017, 158(3):417-429.
- [14] Hu S, Huang KM, Adams EJ, *et al.* Recent developments of novel pharmacologic therapeutics for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(21):6295-6301.
- [15] 邓兴朝, 陈欢, 陈静, 等. 河豚毒素对敏感性钠离子通道的作用及其与疼痛的关系 [J]. *生物化工*, 2019, 5(1):127-131.
- [16] 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, 31, 38(5):1124-1136.
- [17] Mao Q, Wu S, Gu X, *et al.* DNMT3a-triggered down-regulation of K2p1.1 gene in primary sensory neurons contributes to paclitaxel-induced neuropathic pain[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(8):2122-2134.
- [18] Yilmaz E, Watkins SC, Gold MS. Paclitaxel-induced increase in mitochondrial volume mediates dysregulation of intracellular Ca^{2+} in putative nociceptive glabrous skin neurons from the rat[J]. *Cell Calcium*, 2017, 62: 16-28.
- [19] 李园园, 李清林, 尹诚语, 等. 低频电针对紫杉醇诱发周围神经痛大鼠背根神经节 TRPV1 表达的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2019, 43(5):496-503, 511.
- [20] 李荣荣. 黄芪桂枝五物汤对紫杉醇致外周神经毒性氧化应激的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [21] DiAntonio A. Axon degeneration: mechanistic insights lead to therapeutic opportunities for the prevention and treatment of peripheral neuropathy[J]. *Pain*, 2019, 160(Suppl 1):S17-S22.

• 国际译文 •

一种基于基因编码的高灵敏度和高时空分辨率的 GRAB_{ATP} 探针

5'-三磷酸腺苷 (ATP) 在细胞内是能量储存分子, 当被释放到细胞外, 能作为嘌呤能信号分子调节多种功能 (包括痛觉和睡眠等)。尽管 ATP 在健康和疾病中发挥着重要作用, 但 ATP 的释放和细胞外分布机制知之甚少, 尤其是在体内。北京大学李毓龙实验室研发了一种新型基因编码的 ATP 探针 GRAB_{ATP1.0}。经体外及在体动物检测, 该探针可以很灵敏的检测细胞外 ATP 的时空动态变化。主要结果: (1) 基于 GRAB 探针设计策略, 经过系列筛选, 研究者以优化的 hP2Y1 受体作为 ATP 结合支架, 插入循环重排的绿色荧光蛋白 cpEGFP, 开发出新型 ATP 探针 GRAB_{ATP1.0}; (2) 在体外培养的 HEK293T 细胞、原代神经元及星形胶质细胞中, 研究者观察了 ATP1.0 探针的特性。ATP1.0 探针的特异性好, 仅对 ATP 和 ADP 有反应。ATP1.0 探针能够在亚秒级响应胞外 ATP 浓度的变化, 其光谱特性与 EGFP 类似。表达 ATP1.0 的神经元对外源加入的 ATP 有 ~780% 的信号响应, ~80 nM 的亲和力 (EC₅₀); (3) 在原代培养的转染 ATP1.0 的海马细胞, 能够检测到机械刺激及低渗透压刺激引发的内源性 ATP 释放。药理学实验及突变型探针实验进一步验证了 ATP1.0 检测信号的特异性。在不给予外界刺激时, ATP1.0 也能灵敏地记录到直径约为 30 微米的自发性 ATP 释放事件, 表明 ATP 的释放具有化学分子特异性和空间特异性; (4) 通过对小鼠腹腔注射细菌脂多糖 (LPS) 诱导全身炎症, 使用双光子显微镜下直接观察视觉皮层中的 ATP 动力学, 研究者发现, LPS 可以诱发大脑出现强烈和空间特异性的 ATP 释放。说明 ATP1.0 传感器与小鼠体内成像兼容, 灵敏度和时空分辨率高; (5) 研究者进一步开发了较低亲和力、但是反应动力学更快的新型 ATP 探针 (ATP1.0-L)。结论: GRAB_{ATP} 探针可以高灵敏度的检测胞外 ATP 的时空动态变化, 从而助力于揭示 ATP 信号的生理和病理生理作用。

(Wu ZF, He KK, Chen Y, *et al.* A sensitive GRAB sensor for detecting extracellular ATP *in vitro* and *in vivo*. *Neuron*, 2022, 110: 1-13. 北京大学神经科学研究所, 付苏 译, 刘风雨 校)