

• 特约综述 •

神经病理性疼痛的蛋白质组学研究进展 *

郭云观¹ 李 君^{1△} 冯 艺^{1,2}

(¹ 北京大学人民医院疼痛医学科, 北京 100044; ² 神经科学教育部重点实验室 / 国家卫生健康委员会神经科学重点实验室, 北京 100083)

摘 要 神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是常见的疼痛疾病, 主要为神经系统损伤引起的疼痛。NP 的诊治仍然存在难点, 其病理机制也有待进一步的探索。蛋白质组学是对某一特定组织包含的全部蛋白质进行鉴定分析与定量研究的技术, 广泛应用于病理机制、生物标志物、药物治疗靶点等方面的研究。本文对蛋白质组学在 NP 的研究现状进行综述。在基础研究方面, 发现 NP 动物模型在代谢酶类、信号转导和氧化应激等方面的蛋白水平发生显著改变。在临床研究方面, 发现带状疱疹后神经痛等疾病导致氧化应激、细胞外基质蛋白、丝裂原活化蛋白激酶信号通路等蛋白水平有显著变化。蛋白质组学研究通过筛选出特定方向的蛋白质表达差异, 为进一步研究 NP 的发病机制、治疗靶点等方面提供了重要参考。

关键词 神经病理性疼痛; 蛋白质组学; 差异蛋白质组学; 差异表达蛋白; 质谱技术

Advances in proteomics of neuropathic pain *

GUO Yunguan¹, LI Jun^{1△}, FENG Yi^{1,2}

(¹ Department of Pain Medicine, Peking University Peoples Hospital, Beijing 100044, China; ² Key Laboratory for Neuroscience, Ministry of Education/National Health Commission of China, Peking University, Beijing 100083, China)

Abstract Neuropathic pain (NP) is a common pain condition, mainly caused by injury of the nervous system. There are still difficulties in the diagnosis and treatment of NP, and its pathogenesis needs to be further explored. Proteomics is a technology that identifies, analyzes and quantitatively acquires the composition of all proteins in the target tissue, widely used in the research on pathological mechanisms, biomarkers, drug targets, etc. This paper provides a review of the current researches on proteomics in NP. In basic researches, significant changes in protein levels are found in metabolic enzymes, signal transduction, and oxidative stress in animal models of NP. In clinical researches, it was found that diseases, such as postherpetic neuralgia, lead to significant changes in protein levels in oxidative stress and mitogen-activated protein kinase pathways (MAPK pathways), and also in extracellular matrix proteins. Proteomics researches provide important information for further investigation on the pathogenesis and therapeutic targets of NP by screening out the differences in protein expression in specific directions.

Keywords neuropathic pain; proteomics; differential proteomics; differential expressed proteins; mass-spectrometric technique

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是指神经系统 (包括神经、脊髓和某些中枢神经系统区域) 损伤或疾病引起的疼痛。NP 可以由外周神经或中枢神经的多种损伤引起, 包括代谢、感染、创伤、炎症和神经毒性物质等^[1]。NP 的治疗指南

中^[2]推荐抗惊厥药和三环类抗抑郁药为一线用药, 阿片类药物及利多卡因贴剂为二线用药。然而, 这些药物治疗效果不理想, 且伴有不同程度的不良反应, 对一些难治性 NP 仍然缺乏有效的治疗手段。NP 的治疗之所以成为世界难题, 主要是由

* 基金项目: 北京市科技计划 (Z181100001618007)

△通信作者 李君



于 NP 的病因多样、机制复杂,至今仍未完全阐明其发病机制^[3]。

蛋白是机体发挥功能的主要物质之一,在几乎所有病理机制中都有不可或缺的意义。蛋白质组学是对某一特定组织包含的全部蛋白质进行鉴定分析与定量研究的技术^[4]。蛋白质组学研究不仅可以全景式地揭示生命活动的分子本质,还能阐明生命在生理或病理条件下的变化机制。通过蛋白质组学技术可以了解 NP 病理过程中的蛋白质表达差异,有助于理解 NP 的发生发展机制,进一步选择干预的靶点,从而达到治疗疾病的目的,有着极其重要的医学价值和社会意义。

既往已有一些针对 NP 动物模型的蛋白质组学的研究和综述^[5],但缺乏对 NP 蛋白质组学的临床研究的总结,同时近几年蛋白质组学更新了许多新技术,尚未见相关综述。本文旨在总结 NP 动物模型和临床的蛋白质组学研究的新进展,并介绍 NP 研究中涉及的新蛋白质组学方法,有助于研究者全面了解 NP 的蛋白表达差异,为进一步研究 NP 的发病机制、治疗靶点提供重要参考。

一、NP 研究中的蛋白质组学技术

蛋白质是机体生理功能的最终执行者,最早由澳大利亚学者 Wilkins 和 Williams 提出了“蛋白质组”的概念^[6]。随着生命科学研究进入后基因组时代,蛋白质组学应运而生。蛋白质组学又经历进一步发展并细分出功能蛋白质组学、差异蛋白质组学和相互作用蛋白质组学。差异蛋白质组学是其中最重要的研究策略,也是 NP 蛋白质组学研究的主要方向。其利用先进的高通量蛋白质分离技术比较不同组织在不同时刻或不同状态下蛋白质表达的变化,从而明确发病的机制,并筛选疾病的特异生物标志物和治疗靶点。

NP 的蛋白质组学研究基本模式是:①提取与 NP 病理过程相关的感兴趣组织,对样本进行前处理分离蛋白;②对提取的蛋白或酶解后的肽段进行色谱分离、质谱检测,确定存在表达差异的蛋白;③通过数据分析鉴定具体的蛋白种类。随着技术的发展,蛋白质组学的技术路线迭代更新,NP 的研究中也引入了多种不同的技术路线。下面对 NP 研究中涉及的几种技术路线及各自的特点和优势进行介绍。

1. 双向凝胶电泳 (two-dimensional gel electrophoresis, 2-DE) 分离结合质谱技术 (mass spectrometry, MS), 是早期蛋白质组学研究的常用技术路线,首先使用双向凝胶电泳技术,根据等电点和分子量两个方面

将蛋白质进行分离,然后将感兴趣的蛋白质点从凝胶中切出,通过胰蛋白酶消化成肽,再利用质谱仪对肽段的质量进行测定,最后通过匹配分析鉴定出对应的蛋白。

2. 液相色谱串联质谱技术 (liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS), 已经成为蛋白质组学研究的主要手段,通过液相色谱与串联质谱的联用,大大提高了色谱分离与质谱检测环节的效率,灵敏度更高、检测范围更大,而且检测速度快、自动化程度高。在此基础上,还有以更高分辨率著称的纳米级喷雾图像的纳米液相色谱串联质谱技术 (Nano-LC-MS/MS)^[7]。

3. 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱 (matrix-assisted laser desorption ionization [MALDI]-time offlight [TOF]-mass spectrometer, MALDI-TOF-MS)^[8], 是近年来发展起来的一种新型的软电离生物质谱技术,由烟酰胺基质的辅助激光解吸电离离子源 (MALDI) 和飞行时间质量分析器 (TOF) 组成。适用于混合物及生物大分子的测定。其准确度远远高于色谱分离技术,具有灵敏度高、准确度高及分辨率高等特点。

4. 同位素标记相对与绝对定量技术^[9] (isobaric tags for relative and absolute quantitation, iTRAQ) 和串联质谱标签 (tandem mass tags, TMT) 标记定量技术^[10]。iTRAQ 和 TMT 分别是美国 AB Sciex 公司和 Thermo 公司研发的多肽体外标记定量技术,在样本蛋白酶解后,用小分子同位素标签对酶解后的肽段进行标记,这两种技术可以更好地检出和定量研究低丰度蛋白。

5. 数据非依赖采集模式^[11] (data-independent acquisition, DIA) 是一种有助于全面检出低丰度蛋白的技术。与其相对的是传统的数据依赖采集模式 (data-dependent acquisition, DDA), 在串联质谱的一级质谱中每个时间窗口只采集信号较高的有限肽段离子 (一般为前 20) 进入二级质谱进行碎裂分析。而 DIA 将质谱整个扫描范围分为若干个窗口,对全部范围内的所有离子进行检测,具备重复性好、鉴定敏感度高的优势。

二、NP 模型中的蛋白质组学研究

NP 的发生部位可能为中枢神经系统或周围神经系统,除了其机制的复杂性,其发生部位的不同也决定其机制的不同。因此,研究者开发出了针对不同 NP 的动物模型,为疼痛的临床前研究提供了有力的支持。本文对常用 NP 动物模型进行分类梳理,并对蛋白质组学研究结果进行汇总和比较。



1. 脊神经结扎模型

脊神经结扎模型 (spinal nerve ligation model, SNL) 是一种模拟单神经病变的模型。SNL 模型会出现自发疼痛的行为体征 (保护、舔和抬起同侧后爪), 是模拟临床神经丛或背根神经损伤的常用模型。关于 SNL 模型的蛋白质组学研究较多, 具体内容见表 1。存在表达差异的蛋白主要包括: ①参与有害信息传递和调节的蛋白质, 如 5-羟色胺受体 2A、突触蛋白 I; ②参与细胞代谢途径的蛋白质, 如 UDP 葡萄糖脱氢酶, ATP 合成酶 β , 这些参与能量代谢的蛋白在机体必不可少, 在 NP 模型中其上调和下调改变不一; ③参与质膜受体和细胞外基质转运的蛋白质, 如膜联蛋白 A1 和 A3、白蛋白、载脂蛋白等, 对调节细胞膜的功能和细胞结构完整性起重要作用; ④参与氧化应激、凋亡和变性的蛋白质, 如热休克蛋白等, 其保护神经元和邻近细胞避免氧化损伤。综上所述, NP 的病理过程涉及的蛋白水平改变复杂多样, 其中维持细胞的稳定和对抗氧化和应激最为重要。

2. 坐骨神经分支损伤模型 (spared nerve injury, SNI)

2017 年 Park 等^[12]对 SNI 模型蛋白质组学的研究显示, SNI 模型出现细胞骨架蛋白的下调, 细胞骨架蛋白在髓鞘的形成和稳定中起重要作用, 证实了周围神经损伤后的脱髓鞘在 NP 的诱导或维持中的意义。在对 NMDA 受体基因突变小鼠的 SNI 模型研究中^[9], 发现脑富集鸟苷酸激酶相关蛋白特异性上调, 通过改变兴奋性突触后电位, 激活 NMDA 受体参与神经病理性疼痛的传递。Barry 等^[11]的一项运用新技术数据非依赖采集质谱的蛋白质组学研究中, 分别对坐骨神经 (sciatic nerve, SN)、背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 和脊髓 (spinal cord, SC) 3 个区域进行了全面的蛋白质概要分析, 并定义了周围神经系统 (peripheral nervous system, PNS) 富含的蛋白质特征。SNI 模型中 32 种 PNS 的富含蛋白显示出显著调节, 特征是参与免疫信号和免疫应答的蛋白质表达上调。另一组的发现是细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蛋白的改变, ECM 对于细胞外和细胞内之间的信号转导和通信至关重要。在 NP 治疗方面, 一项关于对 SNI 模型大鼠行脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 的研究显示^[13], SCS 连续刺激 72 小时后, 发现脊髓背角组织的 155 种蛋白受 SCS 显著影响, 主要与应激反应、氧化/还原反应或细胞外基质途径相关。研究还显示 SCS 治疗可能逆转损伤诱导的蛋白质组的异常状态。

3. 坐骨神经慢性压迫性疼痛 (chronic constriction injury, CCI) 模型

CCI 模型模拟了类似腰椎间盘突出或神经根受压、缺氧和代谢性疾病时的慢性神经压迫性疼痛。Zou 等^[14]进行的 CCI 模型蛋白质组学分析, 共鉴定出 15 种表达差异的蛋白, 主要关注的膜联蛋白 A3 (annexinA3, ANXA3) 明显升高, 且在抑制了 ANXA3 的上调后, 减轻了 CCI 诱导的机械性痛觉超敏和热痛觉过敏, ANXA3 可能在 NP 中发挥重要作用。另一项 CCI 模型大鼠的研究是电针刺激双侧足三里 (ST36) 穴和阳陵泉 (GB34) 穴^[15], 分析电针组、CCI 组和正常对照组的海马区存在差异表达的蛋白。共发现了 19 种蛋白的表达发生了显著变化, 排在前三的蛋白途径是“半胱氨酸代谢”“缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸降解”和“有丝分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路”, 表明电针的镇痛作用可能是通过调节海马的氨基酸代谢相关蛋白和激活 MAPK 信号通路介导的。

4. 脊髓背根神经节慢性压迫 (chronic compression of DRG, CCD) 模型

CCD 模型通过将 L 形不锈钢杆插入椎间孔中以压迫 DRG (常用 L₄ 和 L₅ 水平), 引起 DRG 神经元的损伤。CCD 模型用于模拟腰椎病变和神经根性疼痛。Zhang 等^[16]通过提取 CCD 模型大鼠 L₄ 和 L₅ 的 DRG 组织进行蛋白质组学分析, 共鉴定出 15 种表达水平显著变化的蛋白质, 涉及离子通道、跨膜运输、能量代谢和氧化应激功能途径。研究者认为离子通道蛋白与跨膜蛋白的上调在 CCD 模型 DRG 神经元的异常兴奋性增高中发挥作用, 此外神经元损伤相关蛋白和神经元保护蛋白的改变同时存在。

5. 糖尿病神经病理性疼痛 (diabetic painful neuropathy, DPN) 模型

近期一项对 DPN 模型大鼠脊髓背角组织的蛋白质组学研究发现^[17], 与对照组相比, DPN 组下调的蛋白有 169 种, 上调的蛋白有 474 种。其中细胞色素 C 氧化酶和 NADH 泛醌氧化还原酶等氧化应激相关蛋白显著上调。在对 DPN 大鼠行电针治疗刺激足三里 (ST36) 穴和肾俞 (BL23) 穴 4 周后, DPN 下调的蛋白中有 8 种在电针治疗后上调, DPN 上调的蛋白中有 51 种在电针治疗后下调, 其中与氧化磷酸化密切相关的 10 种蛋白水平发生显著变化, 说明氧化磷酸化是电针治疗 DPN 的主要影响途径。



表 1 对不同周围神经损伤模型的蛋白质组学研究的汇总与比较

研究	动物模型	取材部位	技术路线	分离的蛋白总数	差异的蛋白数量	主要发现
Komori 等 (2007)	SNL	背根神经节	MS	1300	67	70 kDa 热休克蛋白 2 (↑) 热休克蛋白 27 (↑) 膜联蛋白 A1 和 A3 (↑) UDP 葡萄糖脱氢酶 (↑) 磷酸甘油酸酯激酶 1 (↑) ATP 合成酶 β (↑)
Singh 等 (2012) ^[8]	SNL	脊髓背角	MALDI-TOF-MS	/	27	5-羟色胺受体 2A (↑) 神经元特异性烯醇化酶 (↑) α 丝连蛋白 (↑) 血清分泌型卷曲相关蛋白-4 (↑) 三联神经丝蛋白 L (↑) ATP 合成酶 β (↑)
Sui 等 (2014)	SNL	脊髓背角	Nano-LC-MS/MS	498	38	突触蛋白 I (↓) 甲硫氨酸氨肽酶 2 (↓) 乳酸脱氢酶 A (↓) 3-羟基异丁酸脱氢酶 (↓) 90 kDa 热休克蛋白 α (↑)
Karu 等 (2020) ^[7]	SNT	杏仁核中央核	Nano-LC-MS/MS	1500	93	ω-酰胺酶-腈水解酶 2 (↓) 肌动蛋白凝胶化蛋白 3 (↓) 钙调素依赖性蛋白激酶 II 型 (↓) SAP 结构域核糖核蛋白 (↓) 血小板活化因子乙酰水解酶 IB (↓) 90 kDa 热休克蛋白 α (↑)
Kuhlein 等 (2011) ^[18]	SNI	脊髓背角	MALDI-TOF-MS	2300	41	羧肽酶 A 抑制物 Latexin (↓) 髓磷脂碱性蛋白 (↓) 泛素羧基末端水解酶 L1 (↓) 膜联蛋白 A4 (↓) 细胞色素 P-450 (AA at 72) (↑)
Katano 等 (2016) ^[9]	SNI	脊髓背角	iTRAQ	271	15	脑富集鸟苷酸激酶相关蛋白 (↑) 神经突触素 2 (↑) 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (↑)
Park 等 (2017) ^[12]	SNI	脊髓背角	LC-MS/MS	1500	50	轴突外周蛋白 Periaxin (↓) 接触蛋白相关蛋白-1 (↓) 腺苷蛋氨酸合成酶 (↓) 硫酸软骨素蛋白聚糖 Brevican (↑) 谷胱甘肽 S-转移酶 α4 (↑)
Barry 等 (2018) ^[11]	SNI	坐骨神经 (SN)、背根神经节 (DRG) 和脊髓 (SC)	DIA-MS	5000	58 (DRG) 88 (SN) 41 (SC)	NAAG 合成酶 A (↓) 降钙素基因相关肽 1 (↓) 降钙素 (↓) STEAP3 金属还原酶 (↑) 谷胱甘肽过氧化酶 7 (↑) 仅 SN
Tilley 等 (2021) ^[13]	SNI	脊髓背角	LC-MS/MS	5840	155	溶菌酶 2 (SCS 后 ↑) 半乳糖凝集素 3 (SCS 后 ↑) 骨膜蛋白 (SCS 后 ↑) 金属硫蛋白-1 (SCS 后 ↑)
Gao 等 (2012) ^[15]	CCI	海马区	MALDI-TOF MS	/	19	CCI 与对照组比较： 磷脂酰肌醇转移蛋白 α (↑) 细胞质天冬氨酸转氨酶 (GOT1) (↓) 髓鞘碱性蛋白 (MBP) (↓) CCI 电针治疗后： 磷脂酰肌醇转移蛋白 α (↓) 细胞质天冬氨酸转氨酶 (GOT1) (↑) 髓鞘碱性蛋白 (MBP) (↑)
Zou 等 (2017) ^[14]	CCI	脊髓	MALDI-TOF MS	/	15	膜联蛋白 A3 (↑) 6-磷酸葡萄糖酸内酯酶 (↓) 血红蛋白亚单位 α (↑) 血清白蛋白 (↑)
Zhang 等 (2008) ^[16]	CCD	背根神经节	MALDI-TOF MS	400	15	膜联蛋白 A2 (↑) 蛋白激酶 Cε (↑) 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) (↑) 热休克蛋白 70 (HSP70) (↑)
Yu 等 (2021) ^[17]	DPN	脊髓背角	LC-MS/MS	5393	DPN 与对照组比较： 169 (↓) 474 (↑) DPN 电针治疗后： 328 (↓) 107 (↑)	DPN 与对照组比较： 细胞色素 C 氧化酶 (↑) NADH 泛醌氧化还原酶 (↑) 细胞增殖抗原相关蛋白 (↓) DPN 电针治疗后： 细胞色素 C 氧化酶 (↓) NADH 泛醌氧化还原酶 (↓) 细胞增殖抗原相关蛋白 (↑)



表 1 中列出的不同 NP 模型的蛋白质组学研究选取了不同的目标组织,选择组织不同也是造成蛋白表达差异性巨大的原因。研究者选取的目标组织有 3 类:① NP 模型损伤的组织结构,例如 SNL 对应 DRG、SNI 对应坐骨神经、CCD 对应 DRG;②脊髓背角:脊髓背角神经元在疼痛的感知与传递中起重要作用,是疼痛信息整合的次级中枢,是研究“中枢敏化”、NP 的发生和维持中最常见的研究靶点;③大脑中枢区域:感兴趣的区域为杏仁核中央核 (central nucleus of the amygdale, CeA)。CeA 被认为是负责慢性疼痛 (包括 NP) 中枢可塑性的关键区域之一,CeA 整合了来自脊髓的传入性伤害性感受和来自丘脑、皮质的多方面信息。还有一项针刺治疗相关研究的感兴趣区为海马区,此前的功能磁共振成像研究显示,针刺治疗导致包括海马复合体在内的多个边缘区的激活或失活,针刺干预诱导的疼痛缓解伴随着海马神经突触可塑性的改善,因此选取海马区为感兴趣区。

表 1 中不同模型和不同组织的蛋白质表达差异较大,涉及数百种蛋白。尝试对这些研究具有表达差异的蛋白的共同点进行分析,首先进行功能分类后发现,最多改变的为以下几类:细胞骨架蛋白;参与信号转导的蛋白质;参与细胞内稳态和代谢的蛋白质;参与质膜受体运输的蛋白质;热休克蛋白;伴侣蛋白和抗氧化蛋白。其中在多项研究的结果中具有较强一致性的蛋白按照排序为:热休克蛋白 (heat shock protein) (↑)、膜联蛋白 A1 和 A3 (annexin A1 and A3) (↑)、ATP 合成酶 β 链 (ATP synthase β chain) (↓)、突触蛋白 I (SYN1) (↓)。

在不同研究中具有一致性的蛋白只是一小部分,还有数百种蛋白分别在不同模型和不同组织的研究中具有表达差异。对这些蛋白无法一一进行具体分析,只能进行概述。第一类为已经在研究中证实与疼痛相关的蛋白,如钠门控离子通道蛋白、肿瘤坏死因子、辣椒素受体相关蛋白等;第二类为人体重要的功能蛋白,如与细胞内稳态和代谢有关的蛋白质、神经元功能蛋白,他们在维持神经元的正常方面发挥生理功能,因此这类蛋白的异常改变,可能导致了正常生理状态向 NP 病理过程的转变;第三类是病理性的蛋白,如热休克蛋白、炎性蛋白、细胞凋亡蛋白和神经退行性病变相关的蛋白,除了在 NP 中,在各类疾病中均有参与,它们通常在组织损伤和修复过程中出现,可能参与了 NP 的损伤、修复和维持。

不同模型和不同组织的蛋白质表达差异很大,与不同动物神经病变模型表现出的行为和形态学差异的结论一致,人类的 NP 也表现为不同的疼痛综合征。这些 NP 模型的蛋白质组学研究提供了大量可能参与神经病理性疼痛发病机制的蛋白质,通过 NP 模型筛选识别出可能的关键性、特异性的蛋白,然后在临床病人中进一步研究是未来的发展方向。

三、NP 的临床蛋白质组学研究

相比于动物 NP 模型中的研究,直接提取病人组织或体液进行的蛋白质组学研究显然更贴近临床,因而具有更显著的价值。但由于病人取材的困难及伦理学限制等原因,开展此类研究较少,直到近 5 年内才有较多研究,主要涉及带状疱疹后神经痛、三叉神经痛、复杂性区域疼痛综合征等疾病,具体研究及主要结果见表 2。

表 2 不同疾病的蛋白质组学研究的汇总与比较

研究	疾病	取材部位	技术路线	主要发现	
Farajzadeh 等 (2018) ^[19]	三叉神经痛 (TN)	血浆	MALDI-TOF/TOF	TN 与对照组比较: 视黄醇结合蛋白 4 (↑) α-1-酸性糖蛋白 2 (↑) 转甲状腺素 (↑)	TN 手术后与术前比较: 视黄醇结合蛋白 4 (↓) α-1-酸性糖蛋白 2 (-) 转甲状腺素 (↓)
Abu 等 (2020) ^[10]	三叉神经痛 (TN)	脑脊液	串联质谱标签 (tandem mass tags, TMT) 标记定量蛋白质组学	载脂蛋白 A4 (↑) 载脂蛋白 M (↑) 载脂蛋白 A1 (↑) 补体级联蛋白 (↑)	
Wang 等 (2020) ^[20]	带状疱疹 (HZ)	血浆	TMT 标记定量蛋白质组学	纤溶酶原 (↓) 凝血酶因子 (↓) 玻璃体粘连素 (↓)	
Oki 等 (2012) ^[21]	复杂性区域疼痛综合征 (CRPS)	周围神经	MALDI-TOF/TOF	金属硫蛋白 2A (↓) 金属硫蛋白-1H (↓) 金属硫蛋白-2 (↓) 金属硫蛋白-1G (↓)	

1. 三叉神经痛 (trigeminal neuralgia, TN)

对单纯阵发性经典 TN 伴血管压迫的病人应用微血管减压治疗的研究发现^[19], TN 病人在治疗前与对照组相比, 视黄醇结合蛋白 4 (retinol binding protein 4, RBP4)、 α -1-酸性糖蛋白 2 (α -1-acid glycoprotein 2, AGP2)、转甲状腺素 (transthyretin, TTR) 均较对照组表达上调, 微血管减压术后 RBP 和 TTR 表达下调。提示 RBP 和 TTR 升高可能与这些病人的氧化应激增加有关。此外, TTR 还参与感觉运动神经创伤后的纤维再生。另一项对 TN 病人 ($n=17$) 和对照组 ($n=20$) 脑脊液的蛋白质组学分析显示^[10], 在 TN 病人中有 46 种蛋白显著改变 (26 种增加, 20 种减少)。上调的蛋白包括高密度脂蛋白组分, 如载脂蛋白 A4、载脂蛋白 M 和载脂蛋白 A1, 以及细胞外基质中参与补体级联的蛋白表达的上调。

2. 带状疱疹后神经痛

对带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 病人的血浆进行的高通量蛋白质组学研究发现^[20], 与健康人血浆相比, 在病人血浆中发现了 44 种表达存在显著性差异的蛋白 (32 种下调, 12 种上调), 这些蛋白参与的主要生理病理过程是 MAPK 信号通路、神经激活配体-受体的相互作用、急性髓系白血病、癌细胞中的转录失调等。进一步分析发现纤溶酶原 (plasminogen, PLG)、凝血酶因子 (thrombin factor II, F2)、玻璃体粘连素 (vitronectin, VTN) 这三种蛋白的表达水平均显著低于健康对照组。提示这三种关键蛋白可能作为检测早期 HZ 感染的生物标志物。

3. 复杂性区域疼痛综合征 (complex regional pain syndrome, CRPS)

3 例 2 型 CRPS 病人的神经样本 (切除了部分受损周围神经), 与对照组 (新鲜尸体的腓肠神经) 的蛋白质组学分析表明^[21], CRPS 组和对照组神经中表达的蛋白质数量和功能分布相似。但是金属硫蛋白 (metallothionein) 在 2 型 CRPS 损伤神经中表达缺失, 金属硫蛋白是一种锌结合蛋白, 可能参与中枢神经系统损伤和损伤后再生的保护, 提示相关途径在 CRPS 疼痛中可能有一定作用。

四、展望

未来可能的研究方向是靶向蛋白质组学。通过现有的 NP 蛋白质组学研究, 锁定进一步需要分析的具体蛋白, 然后通过靶向蛋白质组学技术, 对目标蛋白进行临床大样本的检测, 从而指导临床治疗。

另一个需要关注的发展方向是单细胞蛋白质组学。目前基于组织的蛋白质组学是组织中包含的不同细胞的混合结果。例如研究结果可能反映的是感

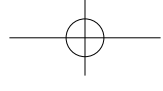
觉神经元免疫细胞、神经胶质细胞和内皮细胞等不同亚群的蛋白质组。因此, 未来的研究应集中于在体内有效标记的神经元亚群, 进行单细胞蛋白质组学分析。

通过已有的 NP 蛋白质组学研究, 已经建立了相应的蛋白质图谱和蛋白质功能网的数据库, 但目前还停留在基础研究, 未能应用于临床治疗。如果能通过蛋白质图谱和蛋白质功能网络的全景式分析, 结合多个关键位点进行联合干预, 也许能在 NP 治疗这一世界性的难题取得飞跃性的进展。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 叶永贤, 林洪, 沙漠, 等. 神经病理性疼痛相关分子机制的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(3):177-180.
- [2] 朱谦, 樊碧发, 张达颖, 等. 周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(5): 321-328.
- [3] 查磊琼, 彭志友, 冯智英. 神经病理性疼痛药物治疗新靶点研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(6): 402-406.
- [4] Niederberger E, Geisslinger G. Proteomics in neuropathic pain research [J]. Anesthesiology, 2008, 108(2): 314-323.
- [5] 王晓琳, 于生元. 神经病理痛及其蛋白组学研究进展 [J]. 临床神经病学杂志, 2010, 23:78-80.
- [6] Wilkins MR, Sanchez JC, Gooley AA, et al. Progress with proteome projects: why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it [J]. Biotechnol Genet Eng Rev, 1996, 13:19-50.
- [7] Karu K, Swanwick RS, Novejarque-Gadea A, et al. Quantitative proteomic analysis of the central amygdala in neuropathic pain model rats [J]. J Proteome Res, 2020, 19(4):1592-1619.
- [8] Singh OV, Tao YX. Two-dimensional gel electrophoresis: discovering neuropathic pain-associated synaptic biomarkers in spinal cord dorsal horn [J]. Methods Mol Biol, 2012, 851:47-63.
- [9] Katano T, Fukuda M, Furue H, et al. Involvement of brain-enriched guanylate kinase-associated protein (BEGAIN) in chronic pain after peripheral nerve injury [J]. eNeuro, 2016, 3(5):ENEURO.0110-16.
- [10] Abu HS, Khoonsari PE, Shevchenko G, et al. Increased csf levels of apolipoproteins and complement factors in trigeminal neuralgia patients-in depth proteomic analysis using mass spectrometry [J]. J Pain, 2020, 21(9-10): 1075-1084.
- [11] Barry AM, Sondermann JR, Sondermann JH, et al. Re-



- gion-resolved quantitative proteome profiling reveals molecular dynamics associated with chronic pain in the PNS and spinal cord[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11:259.
- [12] Park ES, Ahn JM, Jeon SM, *et al.* Proteomic analysis of the dorsal spinal cord in the mouse model of spared nerve injury-induced neuropathic pain[J]. *J Biomed Res*, 2017, 31(6):494-502.
- [13] Tilley DM, Lietz CB, Cedeno DL, *et al.* Proteomic modulation in the dorsal spinal cord following spinal cord stimulation therapy in an in vivo neuropathic pain model[J]. *Neuromodulation*, 2021, 24(1):22-32.
- [14] Zou W, Xu W, Song Z, *et al.* Proteomic identification of an upregulated isoform of annexin A3 in the spinal cords of rats in a neuropathic pain model[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11:484.
- [15] Gao YH, Chen SP, Wang JY, *et al.* Differential proteomics analysis of the analgesic effect of electroacupuncture intervention in the hippocampus following neuropathic pain in rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12:241.
- [16] Zhang Y, Wang YH, Zhang XH, *et al.* Proteomic analysis of differential proteins related to the neuropathic pain and neuroprotection in the dorsal root ganglion following its chronic compression in rats[J]. *Exp Brain Res*, 2008, 189(2):199-209.
- [17] Yu X, Chen X, Liu W, *et al.* Proteomics analysis of the spinal dorsal horn in diabetic painful neuropathy rats with electroacupuncture treatment[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:608183.
- [18] Kuhlein HN, Tegeder I, Moser C, *et al.* Nerve injury evoked loss of latexin expression in spinal cord neurons contributes to the development of neuropathic pain[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e19270.
- [19] Farajzadeh A, Bathaie SZ, Arabkheradmand J, *et al.* Different pain states of trigeminal neuralgia make significant changes in the plasma proteome and some biochemical parameters: a preliminary cohort study[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 66(4):524-534.
- [20] Wang T, Shen H, Deng H, *et al.* Quantitative proteomic analysis of human plasma using tandem mass tags to identify novel biomarkers for herpes zoster[J]. *J Proteomics*, 2020, 225:103879.
- [21] Oki G, Wada T, Iba K, *et al.* Metallothionein deficiency in the injured peripheral nerves of complex regional pain syndrome as revealed by proteomics[J]. *Pain*, 2012, 153(3):532-539.

• 消 息 •

2022 年《中国疼痛医学杂志》征稿与征订

《中国疼痛医学杂志》是由中华人民共和国教育部主管，北京大学和中华医学会疼痛学分会共同主办的专业性学术期刊。报道有关疼痛基础研究和临床诊疗的综合性学术刊物。现已被中文核心期刊（北京大学图书馆），中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库（CSCD）来源期刊、世界期刊影响力指数（WJCI）报告（2021 科技版）等国内权威的文献检索系统收录。《中国疼痛医学杂志》诚邀您投稿、订阅。

投稿：来稿可在杂志官网在线投稿 <http://casp.ijournals.cn>，请署真实姓名、工作单位、职称，附单位介绍信（信中须注明未“一稿两投”、署名无争议、对文章内容的真实性负责、无泄密内容）。投稿时请注明通信作者、提供伦理审查批号及证明、基金资助信息，以及详细的通信地址、邮编、联系电话、E-mail 等。衷心希望《中国疼痛医学杂志》成为您了解疼痛医学发展和发表科研成果的平台之一。

订购：邮发代号：82-832，本刊为月刊，大 16 开本，80 页，每册定价 32.00 元，全年 12 期，共 384.00 元。欢迎在当地邮局订阅或直接联系编辑部订阅。

编辑部地址：北京海淀区学院路 38 号，北京大学医学部《中国疼痛医学杂志》编辑部

杂志官网：<http://casp.ijournals.cn>

联系电话：010-82801712；010-82801705

电子邮箱：pain1712@126.com

联系人：赵磊

