



AMPK 在神经病理性疼痛中的作用机制及相关研究进展 *

黄叶兰¹ 巴茜远² 郑锦芬¹ 郝悦^{1△}

(¹ 深圳大学医学部药学院, 深圳 518000; ² 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)

摘要 神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 由躯体感觉神经系统的损伤或疾病引起, 其发生机制尚不完全明确, 对传统的镇痛药物反应不佳, 极难治疗, 严重影响病人正常的工作和生活, 是临床和公共卫生的重要难题。越来越多的研究表明, 腺苷酸激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 在 NP 的发生、发展和维持过程起到关键的调控作用, 未来有望成为疼痛治疗的新靶标。本综述回顾和展示了 AMPK 在治疗 NP 中的作用及镇痛机制, 及 AMPK 为靶点的化合物在疼痛治疗中的应用, 为预防和治疗 NP 提供新的思路和方法。

关键词 AMPK; 神经病理性疼痛; 线粒体; 电压依赖型钠离子通道; AMPK 激活剂

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引起的一系列疼痛的总称, 包括中枢神经系统疾病引起的疼痛 (脑卒中、脊髓损伤、多发性硬化症等) 和外周神经系统病变引起的疼痛 (三叉神经痛、带状疱疹后神经痛、糖尿病周围神经痛等)^[1]。根据流行病学调查, NP 发病率为 7%~18%^[2], 其发生机制尚不完全明确, 传统的镇痛药物对其疗效不佳, 病人常伴有精神疾病, 给病人正常的工作和生活带来了极大的负面影响, 是临床和公共卫生上亟待解决的难题。目前的研究发现, 腺苷酸激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 参与线粒体功能、翻译机制、离子通道、神经炎症、氧化应激等的调控, 在 NP 的发生和维持过程起到关键作用。随着对 AMPK 的研究日益深入和其在 NP 中作用机制的不断阐明, AMPK 有望成为新的疼痛治疗的靶点。本文就 AMPK 的国内外研究现状, 及其可能的镇痛机制进行综述, 以期以为 AMPK 为靶点开展疼痛治疗提供参考。

一、AMPK 的结构与功能

AMPK 是存在于所有真核生物细胞中的高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是由具有催化功能的 α 亚基和调节功能的 β 和 γ 亚基组成的异源三聚体。AMPK 位于整个线粒体质量动态调节的中心, 是维持细胞线粒体稳态的关键, 在许多生理功能和病理过程中起关键作用^[3], 是转化医学研究的热门药物靶点。作为高度活跃的细胞器, 线粒体通过生

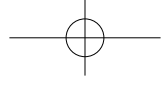
物生成、分裂/融合及自噬过程来进行自身的质量控制。活化的 AMPK 通过调控磷酸化线粒体裂变因子 (mitochondrial fission factor, MFF) 和控制线粒体动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein-1, Drp1) 的表达, 介导了线粒体的裂变; AMPK 可激活 UNC-51 样自噬激活激酶 1 (unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 进而启动受损线粒体的自噬; 同时还可以通过调控 PPAR γ 协同激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α) 的转录参与新的线粒体生成过程, 实现线粒体的“净化更新”。

二、激活 AMPK 治疗 NP 的实验研究

大量的临床前及临床研究表明, 激活 AMPK 可以缓解不同疼痛模型中动物的疼痛行为, 敲除 AMPK 可使小鼠出现痛敏行为, 这提示 AMPK 参与了 NP 的形成发展过程。Maixner 等^[4]在 AMPK α 基因敲除大鼠和选择性 AMPK α 1 敲除小鼠中均观察到了疼痛反应的增加, 并发现脊髓背角中的炎症相关标记物白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和星形胶质细胞活化的标志物胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 的表达增加, 另外还观察到谷氨酸能的异常, 表现为神经胶质谷氨酸转运体 (glutamate transporters, GluTs) 的下调。另外一项研究也证明, 敲除 AMPK α 1 能引起小鼠脊髓背角炎性物质和活性氧的释放增多和疼痛反应的增加^[5]。以上研究表明, AMPK 参与了 NP 的形成, 靶向 AMPK 可能是防治 NP 的有效方法。

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81971065); 深圳市科创委基础研究面上项目 (JCYJ20190808154603578)

[△]通信作者 郝悦



常见的 NP 动物模型有：神经创伤引起的 NP 模型，如脊髓/坐骨神经结扎模型；化疗诱导的外周神经病理性疼痛模型 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)；糖尿病神经病理性疼痛模型 (diabetic neuropathic pain, DNP)。研究显示激活 AMPK 可减弱不同疼痛模型中动物的疼痛行为。

对于神经创伤引起的 NP 模型，有研究表明 AMPK 激活剂二甲双胍和 A769662 可有效逆转坐骨神经分支选择性神经损伤模型 (spared nerve injury, SNI) 小鼠的疼痛反应^[6]。Kun 等^[7]研究证实高压氧通过激活 CaMKK β /AMPK 途径调节线粒体吞噬，减少坐骨神经慢性压迫损伤模型 (chronic constriction injury of the sciatic nerve, CCI) 引起的疼痛行为。另外一项研究证实二甲双胍对 CCI 诱导的疼痛反应也有抑制作用^[8]。

激活 AMPK 显示对 CIPN 有预防的作用。奥沙利铂能导致大鼠脊髓背角 AMPK 活性降低，还会引起表皮神经纤维的丢失及脊髓星形胶质细胞活化，这些反应可以通过给予二甲双胍激活 AMPK 来预防^[9]。此外，AMPK 激动剂对顺铂及紫杉醇诱导的 CIPN 显示了良好的预防作用^[10]。值得注意的是，在动物模型中，二甲双胍没有显示出对已经形成的 CIPN 有治疗疼痛的作用，目前尚不清楚引起这种差异的机制。对于 DNP，最近一项研究表明，白藜芦醇升高链脲佐菌素糖尿病大鼠 AMPK 的表达水平，恢复线粒体内膜极化及其功能，逆转糖尿病引起的疼痛反应，并减轻足部皮肤神经纤维丢失^[11]。二甲双胍还可以通过激活坐骨神经中 AMPK，提高抗氧化剂超氧化物歧化酶的活性，发挥抗氧化作用，降低丙二醛和糖基化终产物的水平，拮抗 DNP^[12]。激活 AMPK 对其他类型的 NP 也有缓解作用。例如，5-氨基咪唑-4-羧酰胺核糖苷 (5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -D-ribofuranoside, AICAR) 和白藜芦醇可显著降低大鼠骨癌疼痛模型中促炎细胞因子水平，减弱丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号传导，逆转线粒体功能障碍，缓解癌症引起的疼痛^[13,14]。

临床研究表明，AMPK 激活剂对不同类型的 NP 显示积极作用。一项对腰椎神经根疼痛病人回顾性研究发现，与未服用二甲双胍的病人比较，接受二甲双胍治疗的病人疼痛评分显著降低^[15]。二甲双胍对结直肠癌病人中奥沙利铂诱导的 CIPN 有效：经二甲双胍治疗后，疼痛评分明显降低，并伴有血清中丙二醛和神经降压素的显著减少^[16]。这些临床研究进一步表明靶向 AMPK 治疗 NP 的可行性。

三、激活 AMPK 治疗 NP 的可能机制

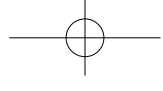
如上所述，激活 AMPK 对多种 NP 的缓解显示了积极作用，可能涉及如下作用机制：

1. 逆转线粒体的功能损伤，维持线粒体质量的稳态

线粒体功能障碍参与多种 NP 的发生和维持，并在其中起关键作用^[17]。神经元内的线粒体大部分聚集于远端的树突和轴突，损伤线粒体可能引起神经末梢能量代谢和钙缓冲功能损伤，神经纤维萎缩、丢失、再生失败，最终导致 NP。保护线粒体的功能，维持线粒体的稳态有望成为治疗 NP 的新切入点。高压氧治疗可减少 CCI 大鼠的疼痛反应，该作用被证明与激活 AMPK 有关，同时还发现脊髓神经元内线粒体数量明显增多，线粒体自噬相关蛋白的表达增加，及大量溶酶体和自噬体出现^[7]。鞘内注射白藜芦醇激活 AMPK，抑制癌痛大鼠脊髓中 p-AMPK、p-Drp1 和抗凋亡因子 B 细胞淋巴瘤因子-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的下调，促进 Drp1 介导的线粒体裂变，并显著降低骨癌大鼠的疼痛反应^[14]。提示激活 AMPK 可能通过调节线粒体自噬和裂变、维持线粒体质量和功能的稳态减轻 NP。

2. 抑制翻译机制失调，恢复蛋白质正常水平

疼痛的发展和维持主要是由周围和脊髓伤害感受回路的伤害性神经元的可塑性介导的，并依赖于新的蛋白质的表达。mTOR-4EBP1-eIF4E 和 ERK-MNK-eIF4E 信号通路在调节周围和中枢神经系统神经元的局部翻译中起着关键作用^[18,19]。Melemedjian 等^[6]在外周神经损伤动物模型的背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 和坐骨神经中观察到蛋白质翻译相关的信号通路 (ERK、mTOR、eIF4E、eIF4A、eIF4F、eIF2 α 、4EBP 和 AKT) 的上调及新生蛋白质合成的增加。AMPK 激活剂二甲双胍能恢复这些新生蛋白质的合成水平，并逆转 SNI 小鼠的疼痛反应，显著抑制了脊神经结扎模型 (spinal nerve ligation, SNL) 大鼠的疼痛行为。另外一种 AMPK 激活剂 A769662 也显示类似的作用，并逆转 SNI 小鼠的疼痛反应。研究发现，AMPK 激活剂白藜芦醇、二甲双胍、A769662 和 AICAR 均可不同程度地降低神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 存在下培养的三叉神经节 (trigeminal ganglion, TG) 中翻译调控相关蛋白 ERK、mTOR、eIF4E、eIF4F、AKT、TSC2、4EBP 和 rS6p 的磷酸化^[6,20]。以上研究说明，NP 模型中神经系统的翻译机制存在失调，而激活 AMPK 可负向调节翻译的关键激酶 mTOR 和 ERK，抑制该途径介导的翻译调控，从而减轻或消除 NP 行为。



3. 调节离子通道, 降低神经元兴奋性

神经元的兴奋性与疼痛密切相关, 抑制神经元兴奋性是治疗 NP 的关键途径之一。电压门控型钠离子通道 (voltage-gated sodium channel, VGSC) 在神经元动作电位的起始和传导中发挥着关键作用, 其中 $\text{Na}_v1.3$ 、 $\text{Na}_v1.7$ 、 $\text{Na}_v1.8$ 和 $\text{Na}_v1.9$ 广泛分布于 DRG, 参与疼痛的形成^[21]。研究发现, A769662 和二甲双胍可降低由 NGF 诱导的 TG 神经元兴奋性的增加。同时还观察到了 ERK 水平的降低, AMPK 激活剂阻断感觉神经元过度兴奋的作用可能是 AMPK 通过抑制 ERK 的活性, 从而抑制 $\text{Na}_v1.7$ 通道, 减少神经元放电起到缓解疼痛的作用^[6]。此外, 延长 AMPK 小分子激活剂 PT1 和白藜芦醇的作用时间, 也能减少 NGF 刺激的 TG 神经元中的斜坡电流诱发的尖峰信号, 这些抑制神经元兴奋性的作用被证明与激活 AMPK 进一步阻滞 VGSC 有关^[22]。瞬时受体电位锚蛋白 1 (transient receptor potential A 1, TRPA1) 通道主要在初级感觉神经元中表达, 是一种广泛认可的疼痛传感器。在 NP 模型中, TRPA1 可能通过感知巨噬细胞产生的氧化应激或介导神经炎症在疼痛传导和调节中起着关键的作用^[23]。研究发现, 糖尿病性 db/db 小鼠 DRG 中 AMPK 活性降低, 膜相关的 TRPA1 表达增加并伴有疼痛的增加, 足底内注射二甲双胍或腹腔注射二甲双胍/AICAR 治疗都能使 TRPA1 表达正常化并降低小鼠的疼痛反应。大量研究表明, 在 NP 模型中存在 K^+ 通道功能障碍。 K^+ 通道的表达下调会导致 DRG 神经元兴奋性的增加并可能激发动作电位的自发放电促进和维持疼痛的发展^[24]。研究发现, AMPK 在 S440 和 S537 位点上可直接磷酸化并激活 $\text{Kv}2.1$, 还可通过增加开放频率和膜表达的双重作用激活 $\text{Kir}6.2$ 通道活性, 从而降低神经元的兴奋性^[25]。

4. 抑制神经胶质细胞激活, 减少炎性介质释放, 减轻神经炎症

大量的研究表明神经炎症在 NP 的发展和维持中起关键作用。神经胶质细胞活化和炎性介质释放的增多是神经炎症的两个主要特征。激活 AMPK 可以通过抑制神经炎症的产生, 减少疼痛。在 CCI 大鼠脊髓背角中 AMPK 磷酸化的表达水平较低, 小胶质细胞和星形胶质细胞的标记物离子钙结合衔接分子 1 (ionized calcium binding adaptor molecule 1, Iba-1) 和胶质纤维酸性蛋白 GFAP 的表达增多, 腹膜内注射二甲双胍激活 AMPK 可抑制胶质细胞的活化, 阻断 CCI 疼痛行为^[26]。AMPK α 和选择性 AMPK $\alpha 1$ 的基因敲除促进了大鼠的疼痛行为, 且伴有胶质细

胞活化和 IL-1 β 的释放增多, 在部分坐骨神经结扎 (partial sciatic nerve ligation, PSNL) 大鼠中也观察到了胶质细胞的活化和炎性因子的增多, 鞘内注射 AICAR 可阻断上述的疼痛反应, 抑制脊髓背角中胶质细胞的激活和 IL-1 β 表达的增加^[4]。这些研究提示, 激活 AMPK 减轻 NP 与抑制神经炎症有关。

5. 增加谷氨酸转运体的活性, 平衡谷氨酸的释放与摄取, 保护神经元免受谷氨酸毒性

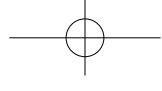
神经损伤后, 周围神经元会利用谷氨酸作为化学递质向脊髓背角传导疼痛信号, 谷氨酸能突触的功能障碍已被认为是 NP 发展的重要机制。神经胶质谷氨酸转运体的下调是导致细胞外谷氨酸的积累及随后脊髓背角内过度兴奋的关键因素。在 NP 模型中 GluTs 的活性及表达明显下调, 增加 GluTs 的水平, 平衡谷氨酸的释放与摄取具有显著的疼痛治疗效果^[27]。Maixner 等^[4]在 PSNL 大鼠和 AMPK α 基因敲除大鼠中发现神经胶质谷氨酸转运体 1 (glial glutamate transporter, GLT-1) 的表达水平降低, 而 AMPK 激活剂 AICAR 能增强 GLT-1 的活性, 表现为谷氨酸转运蛋白电流的振幅和电荷转移的增加, 鞘内给予 AICAR 治疗还能减少大鼠的疼痛行为。由此可见, AMPK 可以增强 GluTs 的活性和表达水平从而抑制疼痛。

6. 抑制氧化应激

氧化应激反应被证实 NP 的发生中起着重要的作用。神经损伤后, 机体内抗氧化剂如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 减少会导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的过度积累引起氧化应激, 进而产生大量的氧化性物质 (如丙二醛、氧自由基、超氧亚硝基和一氧化氮等), 这些氧化产物的过表达可对细胞造成氧化性损伤^[28]。有研究在链脲佐菌素诱导的 DNP 大鼠中发现 ROS 脂质过氧化的产物丙二醛和糖基化终产物水平升高, 而抗氧化剂 SOD 的活性降低, 表明在 DNP 大鼠中氧化应激增加。二甲双胍的治疗能够抑制丙二醛和糖基化终产物的升高, 增加血清中的 SOD 活性, 降低疼痛反应^[29]。说明 AMPK 可通过抑制氧化应激反应起到治疗疼痛的作用。

7. 调节 GABA 能稳态, 维持内源性抑制功能

γ -氨基丁酸 (γ -aminobutanoic acid, GABA) 是哺乳动物脊髓背角抑制性传导通路最重要的神经递质, GABA 能稳态的破坏是 NP 产生和维持的重要基础。在 NP 中 GABA 能紊乱主要表现为 GABA 合成减少, 摄取增加, 受体活性减弱, 转运体的下调和 GABA 能传递相关的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ 共转运体 1/ $\text{K}^+ - \text{Cl}^-$ 共转运体



2 水平的改变^[30]。临床前和临床研究表明, GABA 受体激动剂、GABA 衍生物和促进 GABA 释放的药物都具有良好的治疗疼痛作用^[31]。研究发现, CCI 诱导的疼痛反应与 GABA 能神经元的凋亡增加有关, 在 CCI 大鼠的脊髓背角还观察到细胞色素 C (cytochrome C, Cytc) 阳性神经元和活化型半胱天冬酶-3 (cleaved caspase-3) 阳性神经元显著性增多, Cytc 和 caspase-3 是线粒体凋亡通路的相关蛋白。连续的高压氧治疗明显抑制 GABA 能神经元的凋亡, 抑制这些阳性神经元的增加, 减少疼痛行为^[32]。该治疗的作用可能与激活 AMPK 维持线粒体的稳态, 进而减少 GABA 能神经元凋亡有关, 因为有研究表明高压氧可通过 AMPK 途径调节线粒体功能减少 CCI 大鼠的疼痛反应^[7]。但是, 激活 AMPK 是否直接减少 GABA 能神经元的凋亡还有待进一步的研究和探索。这些研究说明维持抑制性 GABA 能稳态可能是激活 AMPK 抑制疼痛反应的重要机制。

四、常见的 AMPK 激活剂及其在疼痛中的研究进展

AMPK 激活剂可分为直接 AMPK 激活剂和间接 AMPK 激活剂。直接 AMPK 激活剂能与 AMPK 特定亚基直接相互作用。间接 AMPK 激活剂则是指任何能引起 AMP 或钙积累间接激活 AMPK 的调节剂。常见的直接 AMPK 激活剂有 AICAR、A769662, 间接 AMPK 激活剂有二甲双胍、白藜芦醇。

AICAR 是一种腺苷类似物, 进入细胞后转化成 AICAR 单磷酸酯, 从而模拟 AMP 激活 AMPK。AICAR 可通过降低翻译调控相关蛋白的表达^[6]、调节离子通道^[24]、抑制神经炎症、增加谷氨酸转运体的表达^[4]等多种途径抑制疼痛。A769662 可激活包含 $\beta 1$ 亚基的 AMPK 异构体。A769662 调节疼痛的途径主要是通过抑制翻译机制失调恢复蛋白表达水平以及通过抑制 VGSC 降低神经元兴奋性^[6,20]。研究发现, A769662 降低感觉神经元兴奋性的作用效果显著高于其他 AMPK 激活剂, 实验证明, A769662 除了通过激活 AMPK 抑制 VGSC 外, 还可直接阻滞 VGSC, 该双重的作用机制提示 A769662 在治疗疼痛方面具有很大的潜力^[22]。

二甲双胍通过抑制线粒体呼吸链复合物 I 激活 AMPK。临床前研究发现, 二甲双胍通过多种途径减少 NP 反应, 包括降低神经元的兴奋性^[6], 抑制胶质细胞的活化^[9], 抑制翻译调控途径, 发挥抗氧化作用^[12], 调节离子通道^[33]等。另外在临床上也取得了良好的进展, 在治疗腰椎间盘突出、奥沙利铂诱导的 CIPN 方面有良好的治疗疼痛效果^[15,16], 还可与其他的

药物联合应用于 DNP 的治疗^[34]。白藜芦醇是间接的 AMPK 激活剂。研究表明白藜芦醇可通过激活 AMPK 恢复线粒体功能^[11,14], 减少神经纤维丢失^[11], 抑制胶质细胞的活化, 减少促炎细胞因子的释放^[13], 负向调节翻译途径等发挥治疗疼痛的作用^[6]。

五、总结与展望

综上所述, AMPK 通过多种机制调节 NP, 包括逆转线粒体的损伤、抑制翻译机制失调、调节离子通道、抑制神经炎症和氧化应激、维持兴奋性和抑制性神经递质的平衡等。激活 AMPK 在防治化疗、糖尿病、神经损伤等引起的 NP 中起着积极的作用, AMPK 可能是疼痛治疗的潜在药物靶点。目前针对 AMPK 在 NP 领域的研究仍然不充分, 一些重要的问题仍需要更多的研究进行阐明和验证。不同的 AMPK 亚型广泛存在于不同细胞的不同区域, 随着对 AMPK 通路与 NP 之间的关系深入研究和不断完善, 探索 AMPK 亚型在 NP 中的作用, 开发高选择性的 AMPK 激活剂, 将值得我们更多的研究和关注。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] van Hecke O, Austin SK, Khan RA, *et al.* Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies[J]. Pain, 2014, 155(4):654-662.
- [3] Herzig S, Shaw RJ. AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(2):121-135.
- [4] Maixner DW, Yan X, Gao M, *et al.* Adenosine monophosphate-activated protein kinase regulates interleukin-1 β expression and glial glutamate transporter function in rodents with neuropathic pain[J]. Anesthesiology, 2015, 122(6):1401-1413.
- [5] Maixner DW, Yan X, Hooks SB, *et al.* Ampk $\alpha 1$ knockout enhances nociceptive behaviors and spinal glutamatergic synaptic activities via production of reactive oxygen species in the spinal dorsal horn[J]. Neuroscience, 2016, 326:158-169.
- [6] Melemedjian OK, Asiedu MN, Tillu DV, *et al.* Targeting adenosine monophosphate-activated protein kinase (ampk) in preclinical models reveals a potential mechanism for the treatment of neuropathic pain[J]. Mol Pain, 2011, 7:70.
- [7] Kun L, Lu L, Yongda L, *et al.* Hyperbaric oxygen promotes mitophagy by activating CaMKK β /AMPK signal pathway in rats of neuropathic pain[J]. Mol Pain, 2019, 15:1744806919871381.

- [8] 王之遥, 李瑋珊, 李艾伦, 等. 二甲双胍治疗坐骨神经结扎诱发大鼠神经病理性疼痛的效应 [J]. 中国临床医学, 2019, 26(2):200-204.
- [9] Martinez NW, Sánchez A, Diaz P, *et al.* Metformin protects from oxaliplatin induced peripheral neuropathy in rats[J]. *Neurobiol Pain*, 2020, 8:100048.
- [10] Mao-Ying QL, Kavelaars A, Krukowski K, *et al.* The anti-diabetic drug metformin protects against chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a mouse model[J]. *PloS One*, 2014, 9(6):e100701.
- [11] Roy Chowdhury SK, Smith DR, Saleh A, *et al.* Impaired adenosine monophosphate-activated protein kinase signalling in dorsal root ganglia neurons is linked to mitochondrial dysfunction and peripheral neuropathy in diabetes[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 6):1751-1766.
- [12] Ma J, Yu H, Liu J, *et al.* Metformin attenuates hyperalgesia and allodynia in rats with painful diabetic neuropathy induced by streptozotocin[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764:599-606.
- [13] Song H, Han Y, Pan C, *et al.* Activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase suppresses neuroinflammation and ameliorates bone cancer pain: involvement of inhibition on mitogen-activated protein kinase[J]. *Anesthesiology*, 2015, 123(5):1170-1185.
- [14] Hao M, Tang Q, Wang B, *et al.* Resveratrol suppresses bone cancer pain in rats by attenuating inflammatory responses through the AMPK/Drp1 signaling[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(3):231-240.
- [15] Taylor A, Westveld AH, Szkudlinska M, *et al.* The use of metformin is associated with decreased lumbar radiculopathy pain[J]. *J Pain Res*, 2013, 6:755-763.
- [16] El-fatatry BM, Ibrahim OM, Hussien FZ, *et al.* Role of metformin in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with stage III colorectal cancer: randomized, controlled study[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2018, 33(12):1675-1683.
- [17] 郭敏娜, 刘存明. 线粒体功能障碍对神经病理性疼痛的影响及其机制的研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(9):904-908.
- [18] Zhang W, Sun XF, Bo JH, *et al.* Activation of mTOR in the spinal cord is required for pain hypersensitivity induced by chronic constriction injury in mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 111:64-70.
- [19] Moy JK, Khoutorsky A, Asiedu MN, *et al.* The MNK-eIF4E signaling axis contributes to injury-induced nociceptive plasticity and the development of chronic pain[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(31):7481-7499.
- [20] Tillu DV, Melemedjian OK, Asiedu MN, *et al.* Resveratrol engages AMPK to attenuate ERK and mTOR signaling in sensory neurons and inhibits incision-induced acute and chronic pain[J]. *Mol Pain*, 2012, 8:5.
- [21] 韩鹏刚, 范崇旭, 陈冀胜. 电压门控钠离子通道与疼痛症 [J]. 生命科学研究, 2014, 18(3):275-282.
- [22] Asiedu MN, Han C, Dib-Hajj SD, *et al.* The AMPK activator A769662 blocks voltage-gated sodium channels: discovery of a novel pharmacophore with potential utility for analgesic development[J]. *PloS One*, 2017, 12(1):e0169882.
- [23] De Logu F, Nassini R, Materazzi S, *et al.* Schwann cell TRPA1 mediates neuroinflammation that sustains macrophage-dependent neuropathic pain in mice[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1887.
- [24] Smith PA. K⁺ channels in primary afferents and their role in nerve injury-induced pain[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14:566418.
- [25] Yoshida H, Bao L, Kefaloyianni E, *et al.* AMP-activated protein kinase connects cellular energy metabolism to KATP channel function[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(2):410-418.
- [26] Ge A, Wang S, Miao B, *et al.* Effects of metformin on the expression of AMPK and STAT3 in the spinal dorsal horn of rats with neuropathic pain[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4):5229-5237.
- [27] Kristensen PJ, Gegelashvili G, Munro G, *et al.* The β -lactam clavulanic acid mediates glutamate transport-sensitive pain relief in a rat model of neuropathic pain[J]. *Eur J Pain*, 2018, 22(2):282-294.
- [28] Shim HS, Bae C, Wang J, *et al.* Peripheral and central oxidative stress in chemotherapy-induced neuropathic pain[J]. *Mol Pain*, 2019, 15:1744806919840098.
- [29] Ma J, Yu H, Liu J, *et al.* Metformin attenuates hyperalgesia and allodynia in rats with painful diabetic neuropathy induced by streptozotocin[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764:599-606.
- [30] Li C, Lei Y, Tian Y, *et al.* The etiological contribution of gabaergic plasticity to the pathogenesis of neuropathic pain[J]. *Mol Pain*, 2019, 15:1744806919847366.
- [31] Lee MC, Nam TS, Jung SJ, *et al.* Modulation of spinal gabaergic inhibition and mechanical hypersensitivity following chronic compression of dorsal root ganglion in the rat[J]. *Neural Plast*, 2015, 2015:924728.
- [32] Fu HQ, Li FH, Thomas S, *et al.* Hyperbaric oxygenation alleviates chronic constriction injury (CCI)-induced neuropathic pain and inhibits GABAergic neuron apoptosis in the spinal cord[J]. *Scand J Pain*, 2017, 17:330-338.
- [33] Wang S, Kobayashi K, Kogure Y, *et al.* Negative regulation of TRPA1 by AMPK in primary sensory neurons as a potential mechanism of painful diabetic neuropathy[J]. *Diabetes*, 2018, 67(1):98-109.
- [34] Dow J, Currie A, He L, *et al.* Effect of coadministration of metformin with mirogabalin: results from a phase 1, randomized, open-label, drug-drug interaction study[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2018, 56(10):451-458.