



• 综 述 •

Nav1.3 在神经病理性疼痛中的作用机制

杨彬彬 王冬梅[△]

(福建师范大学生命科学学院, 福建省发育与神经生物学重点实验室, 福州 350117)

摘 要 Nav1.3 是电压门控钠离子通道亚型之一, 由 SCN3A 基因编码, 对河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 敏感。Nav1.3 通道电流具有快速激活、快速失活和快速由失活状态恢复维持高频放电的特征, 可在慢斜坡去极化期间被激活并产生持续钠电流, 放大神经元兴奋性, 在神经电信号的产生及传导过程中起着重要作用。研究发现 Nav1.3 的错义突变与部分神经损伤引起的电流变化具有共性, 通过多种方式导致神经元异常放电, 参与并调控痛觉过敏的发生。本文对 Nav1.3 参与神经病理性疼痛有关机制进行综述, 探讨神经部位 Nav1.3 的表达变化与痛敏表型之间的关系、各种细胞因子及其受体调控 Nav1.3 的上下游信号及不同病理性疼痛变化差异的比较等, 分析 Nav1.3 在神经病理性疼痛中的作用及其机制, 探讨 Nav1.3 成为镇痛靶点的可能性。

关键词 电压门控钠通道亚型; Nav1.3; 神经病理性疼痛; 镇痛

病理性疼痛又称为慢性疼痛, 因高患病率、病程反复及药物疗效不佳成为医学研究热点。按照致病原因慢性疼痛包括神经病理性疼痛、炎症性疼痛等。神经病理性疼痛是由神经系统多种类型的损伤、疾病 (如糖尿病、癌症、艾滋病等) 或一些药物的毒副作用引起的, 具体表现为痛觉过敏、触诱发痛和自发痛^[1], 对非甾体抗炎药物不敏感。电压门控性钠离子通道 (voltage-gated sodium channels, VGSCs) 是大分子复合物, 参与动作电位沿神经轴突的启动与传导, 同时也是电兴奋性的关键调节器。VGSCs 有十种不同的异构体 (Nav1.1-Nav1.9 及 NavX), 目前研究发现, Nav1.3 参与中枢神经损伤、外周神经损伤等多方面的调控, 在疼痛的发生和维持过程中发挥着重要作用, 随着对 Nav1.3 研究的日益深入以及一些靶向 Nav1.3 药物的研发, Nav1.3 有望成为继 Nav1.7 之后新的疼痛治疗靶点。因此探讨 Nav1.3 与神经病理性疼痛之间的关系具有重要意义, 本文就 Nav1.3 参与神经病理性疼痛的国内外研究现状进行综述和探讨。

一、Nav1.3 的结构、分布与生理特性

VGSCs 是跨膜电压依赖蛋白, 由一个 α 亚基和一个或两个辅助 β 亚基组成, α 亚基是由 2000 个氨基酸组成的致孔肽, 构成四个不同的同源结构域 (D1-D4), 每个同源结构域由六个跨膜螺旋组

成 (S_1 - S_6), 电压传感模块由 S_1 至 S_4 组成, 孔模块由 S_5 、P 和 S_6 组成, 位于细胞质边缘的 S_4 - S_5 螺旋连接体连接两个模块 (见图 1), 在大多数电兴奋细胞中负责动作电位的去极化阶段^[2]。它们以三种状态存在: 静息状态 (通道关闭)、激活状态 (通道打开) 以及失活状态 (即连接结构域 III 和 IV 的细胞内短环在钠通道打开后的几毫秒内通过折叠并堵塞孔的内口使其不再导电而失活)。VGSCs 家族共享一个共同的整体结构基序, 但具有不同的氨基酸序列, 根据它们初级结构、动力学特性及对河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 敏感性的不同分为多种亚型, 如 Nav1.3 和 Nav1.7 (TTX-S)、Nav1.8 和 Nav1.9 (TTX-R) 及 NavX (盐敏感)。这些不同的钠通道具有相似的结构和功能特性, 在不同的兴奋细胞类型 (神经、肌肉和神经内分泌细胞等) 中启动和传导动作电位, 也在不可兴奋的细胞中以低水平表达。

Nav1.3 (III 型或 SCN3A 钠通道) 是 VGSCs 中的一个亚型, 由 SCN3A 基因编码, 位于 2 号染色体 (2q24.3) SCN2A 和 SLC38A11 之间的长臂上, 它与 SCN2A 相近, 两个基因仅相距 40 kb。SCN3A 基因全长 120 kb, 含 31 个外显子。Nav1.3 的 α 亚基结构基于一个六螺旋束的 4 个内部重复 (DI-IV), 每个重复结构域由 6 个跨膜段 (S_1 - S_6) 组成, 其中 5 个跨膜片段是疏水的, 另一个带正电, 从而形成一

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81400922; 81571084); 福建省自然科学基金 (2022J01636); 福建师范大学建设经费资助课题 (KCJS202126)

[△] 通信作者 王冬梅 dmwang@fjnu.edu.cn

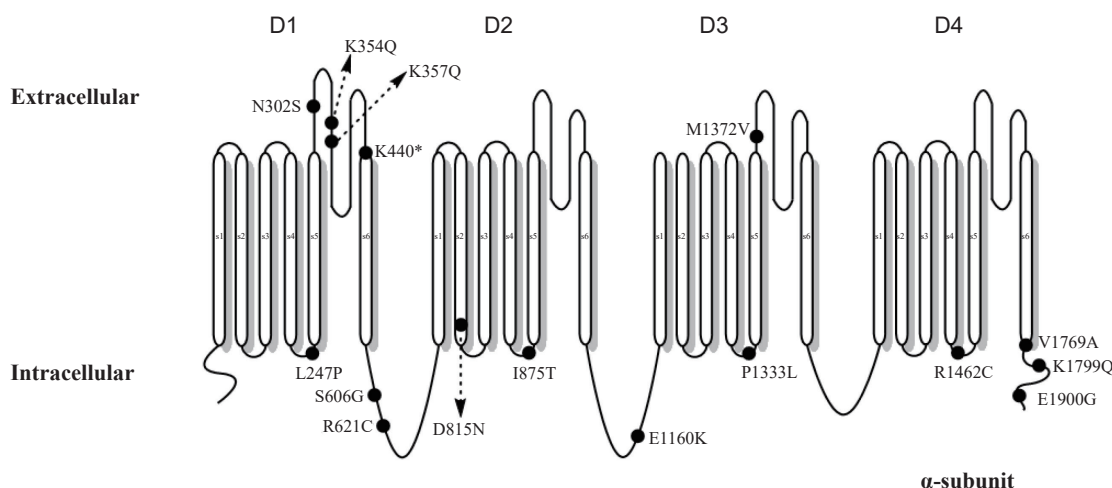


图1 Nav1.3 结构及其突变位点 (参考自文献^[12])

Nav1.3 位于细胞膜上, 由4个不同的同源结构域 (I-IV) 组成。每个同源结构域由6个跨膜螺旋 (S_1 至 S_6) 组成。电压传感模块 (VS) 由 S_1 至 S_4 组成, 孔模块 (PM) 由 S_5 、P、 S_6 组成。黑点表示发生在 α 亚基的一些位点突变, 这些突变会导致多种疾病。

个24螺旋束。推测带电区段被局限在由8个疏水邻居组成的簇内: 假设带电域可能是电压传感器区域, 可能在去极化时向外移动, 从而引起 Nav1.3 构象变化。研究表明, 在每个结构域中 S_4 区域带正电荷, 当细胞发生去极化时, 引起通道构象变化, 导致通道开放, 钠离子内流, 细胞膜去极化^[3]; 钠离子通道开放后 III 和 IV 结构域之间的连接区与通道内的残基结合, 阻碍钠离子流动, 使通道迅速失活。相比于其他钠通道亚型, Nav1.3 具有独特的生理特性: 快速激活、快速失活和快速由失活状态恢复^[4]; 在生理条件下, Nav1.3 允许钠离子在神经膜去极化后从细胞外空间流入胞质^[5], 且可通过三种特性改变钠通道活性: ①从失活中快速恢复并维持高频放电; ②在慢斜坡去极化期间激活, 并产生持续的钠电流; ③斜坡电流增加, 能够增强对阈下去极化输入的反应, 导致放电阈值降低。这些特征有利于异位冲动的产生, Nav1.3 被认为是快速重新调节 TTX 敏感钠电流的基础, 该电流允许周围神经以更高的频率放电。

Nav1.3 在动物胚胎期或出生后早期的大脑神经元中高水平表达, 说明 Nav1.3 与胚胎期的细胞增殖、分化及程序性凋亡等进程密切相关, 但在成年人类及动物大脑皮质中仅检测到低水平的 SCN3A^[6]。Nav1.3 出生后减低是具有选择性的, 这和特定细胞类型、兴奋性及钠通道亚型组合与刺激感受直接相关。Nav1.3 主要分布在大脑连合区域的神经元、脊髓背角感觉神经元、背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) C-fiber 末梢的非肽能神经元及三叉神经/三叉神经节 (trigeminal ganglion, TG) C 型神经元中^[7-9]。Nav1.3 在成人脑中广泛表达并且具有主要的树突表

达模式, 许多脑部疾病的发生与 SCN3A 息息相关, 如局灶性皮质发育不良 (focal cortical dysplasia, FCD) 是癫痫发作的原因之一, 研究者对病患 FCDIIB 病变组织区域检测, 发现 Nav1.3 蛋白水平上调, 且主要分布在 FCDIIB 病变组织神经元中^[10], 说明 Nav1.3 参与癫痫的发生。在局灶性癫痫病人中检测到6种 SCN3A 错义突变 (K354Q、R357Q、D766N、E1111K、M1323V^[11] 和 K247P^[12]), 在全身性癫痫性病人中发现2种错义突变 (N302S 和 R621C^[13]), 共有25种 SCN3A 变异体被记录可导致不同临床表型和发作程度的癫痫。另外, Nav1.3 还参与调节胰岛素及胰高血糖素的释放、心脏缺血等相关机制。

二、Nav1.3 在神经病理性疼痛中的作用

1. Nav1.3 在损伤诱发神经病理性疼痛中的作用

(1) Nav1.3 在神经病理性疼痛中的表达变化

在脊神经损伤 (spinal nerve ligation, SNL)、慢性坐骨神经压迫损伤 (chronic constriction injury, CCI)、脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 及手术导致的骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 模型中, DRG 或脊髓背角的 Nav1.3 表达增加^[9,14,15]。坐骨神经分支选择性损伤 (sciatic nerve injury, SNI) 或坐骨神经再生挤压伤时, 损伤神经元中 Nav1.3 的 mRNA 上调^[16], 而 SNI 对 TTX-S 电流密度无明显的影响, 推测 Nav1.3 表达增加抵消了受损神经元中其他的 TTX-S 相关亚型的减少, 由此加剧 SNI 后异常放电情况和中枢敏化; 敲除 Nav1.3 基因后, CCI 小鼠的冷触诱发痛和机械性异常疼痛显著改善^[17], SNI 及 SCI 大鼠的机械性异常疼痛也明显减轻。三叉神经痛 (trigeminal neuralgia, TN) 作为一种慢性疼痛疾



病,其发病时伴随着阵发性面部疼痛,在TN病患中,病人受影响的牙龈组织中可以观察到Nav1.3表达显著上升^[18]。眶下神经慢性压迫损伤(infraorbital nerve chronic constriction injury, ION-CCI)或光化学方法造成的TN发生时眶下神经和TG中Nav1.3显著上调^[19]。神经损伤或切断后,小直径DRG神经元中的Nav1.3表达上调^[20]。在选择性损伤运动纤维L₅腹根横断(L₅ ventral root transection, L₅-VRT)中,大鼠腹/前根损伤导致DRG初级感觉神经元Nav1.3的表达呈双侧上调^[21],未受损的DRG神经元中Nav1.3上调可能与未受损的传入神经元重复放电有关。

(2) Nav1.3在神经病理性疼痛中的上下游信号
MicroRNAs (miRNAs) 作为调节基因表达的重要因素,靶向结合至Nav1.3通道编码基因SCN3A的3'UTR,参与Nav1.3转录后的表达修饰。鞘内注射miR-96激动剂^[22]/miR-212-3P激动剂^[23]/miR-384-5p激动剂^[24]能有效抑制CCI大鼠L₄~L₆ DRG和脊髓背角的Nav1.3表达,进而缓解神经损伤引起的痛觉过敏。鞘内或尾静脉注射表达miR-183的慢病毒粒^[14]/miR-30b激动剂^[7]可通过下调转化生长因子 α (transforming growth factor α , TGF α)、调节CCL2/CCR2轴抑制SNL/OA大鼠中枢和外周中的Nav1.3表达减弱痛觉超敏。miR-214通过靶向抑制脊髓背角Nav1.3的3'UTR表达^[17],减弱SCI引起的神经病理性疼痛。深入了解miRNAs调节Nav1.3来减轻神经损伤引起的痛觉过敏的发生机制,可针对Nav1.3建立基于miRNAs的有效新疗法。

Nav1.3在TN发生时参与产生异位动作电位,诱导产生脱髓鞘;局部注射IL-6抗体后,TG和ION中的Nav1.3的表达下调^[25],提示IL-6可能参与激活Nav1.3的重新表达,提高钠通道的兴奋性及敏感性,表达出低阈值及较高的放电频率,产生痛觉过敏,预先在眶下神经区域应用一种不透膜的四级利多卡因衍生物QX-314,可显著抑制TG中Nav1.3的表达,从而减轻ION-CCI后神经病理性疼痛。体外研究急性分离大鼠TG神经元模拟细胞外周轴突损伤的结果显示Nav1.3表达上调,给予神经生长因子(nerve growth factor, NGF)可以阻断Nav1.3的上调,这可能影响ATF3向细胞核的移位过程。但有研究发现,Nav1.3在雪貂成年TG神经元中高度表达,在神经切断后下调^[26],虽然目前无法运用表达量化的方法将Nav1.3功能直接进行比对^[27],但可推测不同物种钠通道表达组合不同,调控方式也不同,如Nav通道的 α 亚单位含有离子选择孔,但 β 亚单位具有调节钠通道表达的功能(如增加峰

值电流、改变激活和失活的电压依赖性去极化及失活速率)。神经损伤后Nav1.3表达上调,通过调控Na β 3可诱导复杂的门控行为,促进外周神经元的高兴奋性。目前TN的病理生理学机制尚未完全了解,Nav1.3过表达可能为TN的一种通道病分子基础。

Black等^[20]的研究表明,在无外源性NGF的条件下离体培养小直径DRG神经元,Day7/Day1 Nav1.3 mRNA比值上调,NGF孵育会阻断Nav1.3的上调。鞘内给予胶质源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)治疗后逆转SNL产生的痛觉过敏,减少了L₅ DRG中Nav1.3的表达并抑制感觉神经元异常放电;在轴突切断的DRG中观察到GDNF和NGF对Nav1.3转录水平的平行作用,两者都能够部分逆转轴突切断术诱导的Nav1.3 mRNA增加,两者叠加产生的效果更显著^[28]。神经营养因子可以通过选择性下调钠通道来调节DRG神经元的电特性,因此神经损伤后钠通道的可塑性可以用神经营养因子的缺乏来解释,暗示这些因子对维持感觉神经元的正常功能起重要作用。预先鞘内注射NF- κ B抑制剂吡咯烷二硫代氨基甲酸盐(pyrrolidine dithiocarbamate, PDTC)可以抑制L₅-VRT大鼠Nav1.3的表达^[29]。离体大鼠DRG神经元中应用重组肿瘤坏死因子(rat recombinant tumor necrosis factor- α , rTNF α)可增加细胞膜周围Nav1.3的表达,阻断TNF- α 下游的信号分子NF- κ B、p38MAPK/JNK会抑制DRG神经元中Nav1.3的表达;给予rIL-10可以抑制由rTNF α 诱导的Nav1.3在DRG神经元中的上调^[30],降低DRG神经元兴奋性。Chen等^[31]的研究表明,TNF- α 增加Na⁺电流密度和动作电位产生,抑制神经损伤动物模型中TNF- α 的合成或敲除TNF- α 受体1均可阻止Nav1.3的上调,表明TNF- α 受体1可能通过增强皮质神经元中的功能性VGSCs增强兴奋性毒性。在SNL模型中,通过抑制初级感觉神经元蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)在细胞质结构域I-II连接子的共识位点磷酸化使Nav1.3通道去极化电压改变,电流幅值降低,DRG痛觉受体对一系列去极化刺激的敏感减弱^[32],说明Nav1.3的通道功能受PKC的调节逆转DRG神经元超敏反应。由此可知,神经损伤后局部释放的炎性细胞因子激活/抑制许多的细胞内信号级联进而促进Nav1.3的表达,调节DRG神经元兴奋性,诱导神经病理性疼痛的发生。

但部分基因敲除研究结果不支持Nav1.3在神经病理性疼痛发展中起直接的作用,如Nav1.3基因敲除小鼠在脊神经横断(sciatic nerve transection,



SNT)^[17]/SNL^[33]后出现寒冷和机械性异常性疼痛。这些反义敲除研究提出的矛盾结果,由此可做出几种推测,首先感觉神经元位于细胞的不同位置(末梢、Ranvier节点等),并被不同细胞因子调节,为在不同的生理环境中控制神经元兴奋性提供多种选择;其次不同钠通道和参与感知伤害性刺激的通道之间的拓扑关系也存在着设定的激活阈值,从而在设定疼痛阈值方面发挥作用,最后在特定的神经病理性疼痛条件下或在不同物种或模型中,蛋白质激酶对蛋白质的翻译后修饰的反应也可能是不同的,致使 Nav1.3 在其中发挥的作用机制不同。

(3) Nav1.3 在神经病理性疼痛中的电信号变化

SNL 导致同侧 L₅/L₆ DRG 神经元中 Nav1.3 表达增加,引发 TTX-S 电流上调^[34],但对侧 L₅/L₆ DRG 神经元主要为 TTX-R 电流,Nav1.3 表达上调所产生的高频电流通过激活脊髓背角的二级神经元,间接激活小胶质细胞,增加脊髓中 p38 MAPK 的磷酸化。在发生神经病理性疼痛的神经元中,观察到电流幅度增加和电压依赖性超极化的漂移可能是由于 Nav1.3 基因的重新转录进而驱动异位动作电位产生,Nav1.3 在 DRG 神经元中维持更高的放电频率,Nav1.3 的高表达可能导致钠离子内流增加导致部分神经元凋亡并伴随着轴突变性(轴突膜通透性增强是引起轴突变性的主要原因之一),从而导致周围神经损伤后发生疼痛。在脊髓损伤大鼠中分离腰背角神经元,记录到持续的斜坡电流,并与这些细胞中 Nav1.3 表达增加相一致^[9],Nav1.3 对缓慢的斜坡刺激产生强烈反应,且该反应由两部分组成:一是依赖斜坡速率的早期部分,对应是依赖于关闭状态失活的窗口电流;第二部分是去极化脉冲开始后几十毫秒内的持续电流相关,且有研究表明 K354Q Nav1.3 癫痫相关突变通道显示出与第二部分强相关性,这些电性质有利于钠离子进入胞内;在蛋白质中,钠通透性的增加导致 Na⁺-Ca²⁺ 交换器的功能异常,致使 Ca²⁺ 以破坏性水平进入细胞,表明周围神经中的 Nav1.3 过表达有利于 Na⁺ 和 Ca²⁺ 进入,从而导致受损轴突发生退变。轴突切断的大鼠 DRG 中 Nav1.3 表达升高^[4],神经损伤后 Nav1.3 在受损部位神经元中高表达,钠电流从缓慢失活的 TTX-R 电流转变为快速失活的 TTX-S 电流,这种电流的转变可能导致高频动作电位放电引发神经病理性疼痛,推测 Nav1.3 参与 DRG 神经元 TTX-S 电流的快速重新启动。

在外周神经损伤大鼠中,Nav1.3 在 DRG 初级感觉神经元、背角伤害性神经元以及丘脑腹侧后外侧核(ventral posterolateral, VPL)神经元均表达上

调^[35]。Hains 等^[36]的研究现同样发现在 SCI 模型中,脊髓背角痛觉神经元、VPL 及丘脑腹后内侧核(ventral posteromedial thalamic nucleus, VPM)神经元中 Nav1.3 通道均表达异常。细胞外单位记录显示 SCI 模型中神经元自发性放电增加,同时对外周刺激表现出高反应性;鞘内给予靶向 Nav1.3 的反义寡脱氧核苷酸(oligodeoxynucleotides, ODNs)可抑制脊髓背角和丘脑神经元 Nav1.3 的表达,进而减轻神经元自发放电从而减小伤害性信号,显著降低感受神经元的高兴奋性^[9]。由此可推测外周神经损伤可以将病理分子的变化传递到上游靶点上,这些病理变化由下游异常神经元产生的异常电流传播。上述研究揭示 Nav1.3 可以将电信号从外周传递至高级中枢,增加表达 Nav1.3 的细胞兴奋性,进而导致异常性疼痛和痛觉过敏的发生。

2. Nav1.3 在 TBI 诱发神经病理性疼痛中的作用

大脑受到严重的神经损伤如创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI),会造成血管源性、细胞毒性水肿及炎症等系列症状,引发中枢慢性疼痛及偏头痛,有研究表明 Nav1.3 表达变化与 TBI 的严重程度呈现正相关^[37]。在 TBI 早期,受损的神经系统出现急性神经炎症,损伤的皮质和海马神经元细胞^[38]中 Nav1.3 显著上升,促进 Na⁺、Cl⁻ 和水内流,导致细胞毒性水肿和细胞死亡,同时伴随着大量神经元的萎缩,抑制 circRNA_009194/miR-145-3p/Sp1 信号通路靶向调节 Nav1.3^[39]可缓解急性神经炎症进程,后期急性炎症转变成慢性炎症,神经元髓鞘出现萎缩及降解的现象,伴随着慢性疼痛的延迟发作。目前还未有与 TBI 中后期脑组织中 Nav1.3 表达变化的相关研究进展,推测 TBI 早期脑部神经元中 Nav1.3 失调是引起神经炎症,造成神经元损伤,进一步诱发后期慢性神经痛的重要因素。

3. Nav1.3 在带状疱疹及糖尿病诱发神经病理性疼痛中的作用

带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)和疼痛性糖尿病神经病变(painful diabetic neuropathy, PND)是全世界范围内的多发病。研究表明 PHN 和 PND 会引起钠通道和钙通道亚基组成改变并发生重新分布现象,PHN 会引起 DRG 神经元 Nav1.3 表达上调,导致感觉通路中的传入神经元异常放电,启动中枢敏化。PND 导致 DRG 中 Nav1.3 蛋白表达显著增加,且在负责传递触觉信息的较大神经元中优先上调^[40]。长期高血糖会加剧炎症反应,TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B 表达升高,激活 Nav1.3,DRG 伤害感受神经元的兴奋性增加。鞘内注射重组腺相关病

毒 AAV2/5-shRNA-Nav1.3、尾静脉注射慢病毒 miR-214-3p^[41] 或敲除 DRG 中 Nav1.3 均可抑制 DRG 中 Nav1.3 mRNA 的表达, 缓解由链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 引起的神经性触觉异位痛。

4. Nav1.3 在其他病理性疼痛中的作用

由外伤、截肢或手术相关导致的周围神经损伤可导致疼痛性神经瘤的形成, 在神经瘤慢性疼痛病人及动物模型中, Nav1.3 和接触蛋白/F3 在受损轴突的尖端不断积累并形成复合体, 而后被转移至神经元的表面, 接触蛋白的存在使 Nav1.3 传递增强, 暗示 Nav1.3 有助于神经瘤的异位放电^[42]。在小鼠神经瘤模型中, Nav1.3 蛋白未发生显著变化, 但在受损感觉神经元的胞体中 Nav1.3 mRNA 表达上调^[43], 提示神经瘤内 Nav1.3 的异常表达可能导致轴突产生自发性异位动作电位。

三、Nav1.3 相关镇痛药物的研究进展

美西律、拉莫三嗪及雷诺嗪^[44] 等钠通道阻滞剂可阻断 hNav1.3 在 HEK293 细胞中的表达, 导致缓慢失活 Nav1.3 电流的电压依赖性超极化偏移, 可抑制 DRG 神经元过度兴奋缓解部分超敏行为, 但这些钠通道阻滞剂缺乏选择性。在圆锥螺中发现的 μ -芋螺毒素 (μ -conotoxin BUIIB, μ -BUIIB) 是一种多肽, 这种毒素能够有效阻断 Nav1.3^[45], 推测 μ -BUIIB 的 N-末端延伸和半胱氨酸环大小的差异可能有助于抑制 Nav1.3。Bmk-AS 是一种长链神经毒性多肽, 通过调节神经毒素位点 4 抑制 Nav1.3 的峰电流, 稳定 Nav1.3 通道的闭合和开放状态, 促

进稳态激活, 抑制缓慢失活 (对快速失活和慢失活有超极化的作用/使电压依赖性的激活和失活向超极化方向移动)^[46]。乌头碱 A (bulleyaconitine A, BLA) 是从草乌植物中提取的二萜生物碱, BLA 的受体位点被 Nav1.3 上 DI 和 DII 的 P 环和 S₆ 螺旋紧密包裹, 结合到高度保守的中央腔, BLA 通过打开的激活门进入受体内部, 阻塞离子通道, 导致峰值电流下降, 降低神经元的放电频率^[47]。经优化的蜘蛛肽的保守结构以纳摩尔亲和力与电压传感器域 II 结合来抑制 Nav1.3, 由此实现更大抑制效力和增强体内活性的优化 Nav 靶向肽^[48]。ICA-121431 通过与 Nav1.3 结构域 4 中的电压传感器上的 S1510/R1511/E1599 氨基酸残基发生相互作用, 引发浓度依赖性超极化偏移, 抑制 HEK-293/RIN-14B 细胞中稳定表达的 Nav1.3^[49]。这些已发现的 Nav1.3 钠通道阻滞剂可能代表了有价值的工具来评估 Nav1.3 是否可以作为慢性疼痛治疗的药物靶点。

四、总结与展望

本文系统阐释了 Nav1.3 与神经病理性疼痛的最新进展。Nav1.3 作为 VGSCs 的亚型之一, 探究 Nav1.3 在神经病理性疼痛发生、发展及维持的作用机制具有重要意义。在神经病理性疼痛中, Nav1.3 可以产生多种成分的斜坡反应, 通过多种机制引起疼痛, 包括 Nav1.3 电信号的逐级传达, miRNA、细胞炎症因子及神经营养因子导致神经元超兴奋性和异常自发放电, 抑制神经炎症反应引发病理性疼痛 (见图 2)。研究发现 Nav1.3 在卵巢癌、

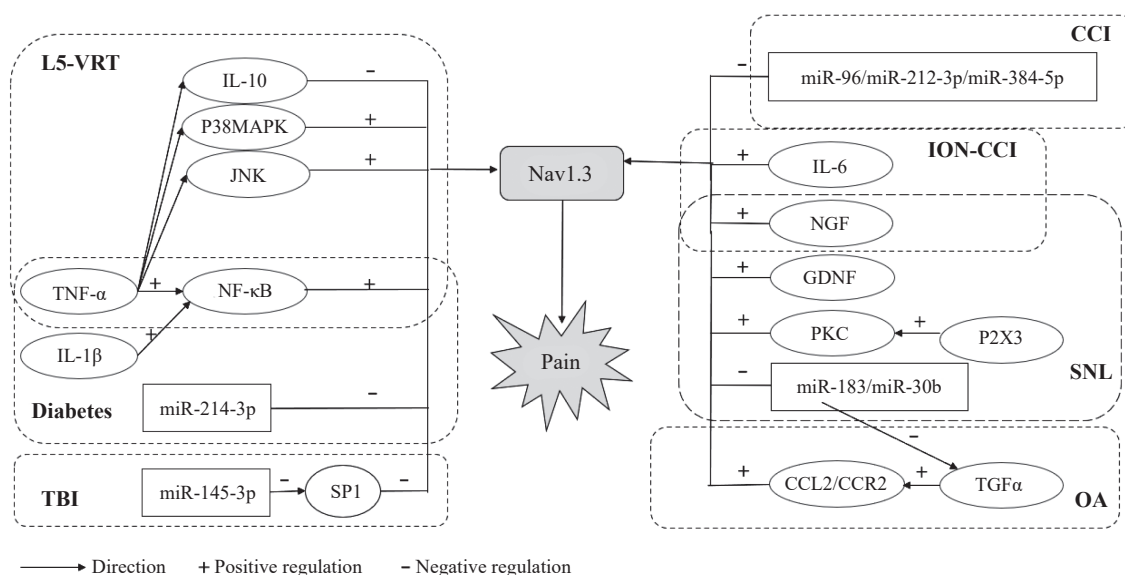


图 2 Nav1.3 在直接损伤神经、创伤性脑损伤和糖尿病引起的神经病理性疼痛中的作用

这些疾病可引起 Nav1.3 mRNA 和蛋白质水平的变化, 有助于产生和维持神经病理性疼痛。MicroRNA、神经营养因子、炎症因子、抗炎因子、NF-κB、P38MAPK、JNK、PKC 等因子可能是 Nav1.3 作用的关键靶点。



前列腺癌及小细胞肺癌发生时都发生表达变化,推测 Nav1.3 可能与癌痛相关。由于 Nav1.3 通道的结构还未解出,目前暂未发现高亲和力、高专一性的 Nav1.3 抑制剂。但就目前发现的非专一性钠通道阻滞剂可能作为有价值的工具:①可通过对化合物关键位点的氨基酸进行快速鉴定分析,进而判断与 Nav1.3 作用位点;②对化合物进行修饰提高潜在的药理活性;③结合 Nav1.3 特有的药物结合位点进行超分辨结构解析;④通过计算药学研究优化药物模式识别机制。目前针对 Nav1.3 在神经病理性疼痛中的研究仍然不充分,一些重要的机制和问题仍需更多的研究进行验证。但现有研究表明靶向 Nav1.3 治疗疼痛可能是一种可行的方案,同时靶向突变 SCN3A 特定基因位点以改变钠电流等也可能是靶向治疗神经病理性疼痛的关键点,这些研究仍需继续进行方可得到验证。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1):259-301.
- [2] Wisedchaisri G, Tonggu L, McCord E, *et al*. Resting-state structure and gating mechanism of a voltage-gated sodium channel[J]. *Cell*, 2019, 178(4):993-1003.e1012.
- [3] Sanders SJ, Campbell AJ, Cottrell JR, *et al*. Progress in understanding and treating SCN2A-mediated disorders[J]. *Trends Neurosci*, 2018, 41(7):442-456.
- [4] Cummins TR, Aglieco F, Renganathan M, *et al*. Nav1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(16):5952-5961.
- [5] Black JA, Waxman SG. Noncanonical roles of voltage-gated sodium channels[J]. *Neuron*, 2013, 80(2):280-291.
- [6] Smith RS, Kenny CJ, Ganesh V, *et al*. Sodium channel SCN3A (Na(V)1.3) regulation of human cerebral cortical folding and oral motor development[J]. *Neuron*, 2018, 99(5):905-913.e907.
- [7] Su S, Shao J, Zhao Q, *et al*. MiR-30b attenuates neuropathic pain by regulating voltage-gated sodium channel Nav1.3 in rats[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:126.
- [8] Liu M, Zhong J, Xia L, *et al*. The expression of voltage-gated sodium channels in trigeminal nerve following chronic constriction injury in rats[J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(10):955-962.
- [9] Hains BC, Klein JP, Saab CY, *et al*. Upregulation of sodium channel Nav1.3 and functional involvement in neuronal hyperexcitability associated with central neuropathic pain after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(26):8881-8892.
- [10] Yu S, Li S, Shu H, *et al*. Upregulated expression of voltage-gated sodium channel Nav1.3 in cortical lesions of patients with focal cortical dysplasia type IIb[J]. *Neuroreport*, 2012, 23(7):407-411.
- [11] Vanoye CG, Gurnett CA, Holland KD, *et al*. Novel SCN3A variants associated with focal epilepsy in children[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 62:313-322.
- [12] Lamar T, Vanoye CG, Calhoun J, *et al*. SCN3A deficiency associated with increased seizure susceptibility[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 102:38-48.
- [13] Wang Y, Du X, Bin R, *et al*. Genetic variants identified from epilepsy of unknown etiology in chinese children by targeted exome sequencing[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40319.
- [14] Lin CR, Chen KH, Yang CH, *et al*. Intrathecal miR-183 delivery suppresses mechanical allodynia in mononeuropathic rats[J]. *Eur J Neurosci*, 2014, 39(10):1682-1689.
- [15] Liu J, Wu Y. Electro-acupuncture-modulated miR-214 prevents neuronal apoptosis by targeting Bax and inhibits sodium channel Nav1.3 expression in rats after spinal cord injury[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 1125-1135.
- [16] Casals-Díaz L, Casas C, Navarro X. Changes of voltage-gated sodium channels in sensory nerve regeneration and neuropathic pain models[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2015, 33(3):321-334.
- [17] Minett MS, Falk S, Santana-Varela S, *et al*. Pain without nociceptors? Nav1.7-independent pain mechanisms[J]. *Cell Rep*, 2014, 6(2):301-312.
- [18] Siqueira SR, Alves B, Malpartida HM, *et al*. Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia[J]. *Neuroscience*, 2009, 164(2):573-577.
- [19] Mulpuri Y, Yamamoto T, Nishimura I, *et al*. Role of voltage-gated sodium channels in axonal signal propagation of trigeminal ganglion neurons after infraorbital nerve entrapment[J]. *Neurobiol Pain*, 2022, 11: 100084.
- [20] Black JA, Langworthy K, Hinson AW, *et al*. NGF has opposing effects on Na⁺ channel III and SNS gene expression in spinal sensory neurons[J]. *Neuroreport*, 1997, 8(9-10):2331-2335.
- [21] He XH, Zang Y, Chen X, *et al*. TNF- α contributes to up-regulation of Nav1.3 and Nav1.8 in DRG neurons following motor fiber injury[J]. *Pain*, 2010, 151(2):266-279.
- [22] Chen HP, Zhou W, Kang LM, *et al*. Intrathecal miR-96 inhibits Nav1.3 expression and alleviates neuropathic pain in rat following chronic construction injury[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(1):76-83.



- [23] Li Y, Zhang X, Fu Z, *et al.* MicroRNA-212-3p attenuates neuropathic pain via targeting sodium voltage-gated channel alpha subunit 3 (Nav1.3)[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2019, 16(5):465-472.
- [24] Ye G, Zhang Y, Zhao J, *et al.* miR-384-5p ameliorates neuropathic pain by targeting SCN3A in a rat model of chronic constriction injury[J]. *Neurol Res*, 2020, 42(4):299-307.
- [25] Liu MX, Zhong J, Xia L, *et al.* IL-6 contributes to Na(v)1.3 up-regulation in trigeminal nerve following chronic constriction injury[J]. *Neurol Res*, 2020, 42(6):504-514.
- [26] Davies SL, Loescher AR, Clayton NM, *et al.* Changes in sodium channel expression following trigeminal nerve injury[J]. *Exp Neurol*, 2006, 202(1):207-216.
- [27] 郭云观, 李君, 冯艺. 神经病理性疼痛的蛋白质组学研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(6):404-410.
- [28] Leffler A, Cummins TR, Dib-Hajj SD, *et al.* GDNF and NGF reverse changes in repriming of TTX-sensitive Na(+) currents following axotomy of dorsal root ganglion neurons[J]. *J Neurophysiol*, 2002, 88(2):650-658.
- [29] Zang Y, He XH, Xin WJ, *et al.* Inhibition of NF-kappaB prevents mechanical allodynia induced by spinal ventral root transection and suppresses the re-expression of Nav1.3 in DRG neurons in vivo and in vitro[J]. *Brain Res*, 2010, 1363:151-158.
- [30] Shen KF, Zhu HQ, Wei XH, *et al.* Interleukin-10 down-regulates voltage gated sodium channels in rat dorsal root ganglion neurons[J]. *Exp Neurol*, 2013, 247: 466-475.
- [31] Chen W, Sheng J, Guo J, *et al.* Tumor necrosis factor- α enhances voltage-gated Na⁺ currents in primary culture of mouse cortical neurons[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12:126.
- [32] Mo G, Grant R, O'Donnell D, *et al.* Neuropathic Nav1.3-mediated sensitization to P2X activation is regulated by protein kinase C[J]. *Mol Pain*, 2011, 7:14.
- [33] Nassar MA, Baker MD, Levato A, *et al.* Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in Nav1.3 null mutant mice[J]. *Mol Pain*, 2006, 2:33.
- [34] Yin R, Liu D, Chhoa M, *et al.* Voltage-gated sodium channel function and expression in injured and uninjured rat dorsal root ganglia neurons[J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126(2):182-192.
- [35] Zhao P, Waxman SG, Hains BC. Sodium channel expression in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus after peripheral nerve injury[J]. *Mol Pain*, 2006, 2:27.
- [36] Hains BC, Saab CY, Waxman SG. Changes in electrophysiological properties and sodium channel Nav1.3 expression in thalamic neurons after spinal cord injury[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 10):2359-2371.
- [37] 刘瀛瀛. 创伤性脑损伤 (TBI) 所致慢性中枢痛的特征 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2008, 14(4):254.
- [38] Huang XJ, Mao Q, Lin Y, *et al.* Expression of voltage-gated sodium channel Nav1.3 is associated with severity of traumatic brain injury in adult rats[J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30(1):39-46.
- [39] Huang XJ, Su GJ, Wu CW, *et al.* Knockdown of rno_circRNA_009194 improves outcomes in traumatic brain injury rats through inhibiting voltage-gated sodium channel Nav1.3[J]. *J Neurotrauma*, 2022, 39(1-2): 196-210.
- [40] Ri-Ge-le A, Guo ZL, Wang Q, *et al.* Tanshinone IIA improves painful diabetic neuropathy by suppressing the expression and activity of voltage-gated sodium channel in rat dorsal root ganglia[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018, 126(10):632-639.
- [41] Pang B, Qiao L, Wang S, *et al.* MiR-214-3p plays a protective role in diabetic neuropathic rats by regulating Nav1.3 and TLR4[J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(11):2294-2303.
- [42] Black JA, Nikolajsen L, Kroner K, *et al.* Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas[J]. *Ann Neurol*, 2008, 64(6):644-653.
- [43] Huang HL, Cendan CM, Roza C, *et al.* Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyperexcitable nerves[J]. *Mol Pain*, 2008, 4:33.
- [44] Hirakawa R, El-Bizri N, Shryock JC, *et al.* Block of Na⁺ currents and suppression of action potentials in embryonic rat dorsal root ganglion neurons by ranolazine[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(7):2251-2260.
- [45] Green BR, Zhang MM, Chhabra S, *et al.* Interactions of disulfide-deficient selenocysteine analogs of μ -conotoxin BuIIIB with the α -subunit of the voltage-gated sodium channel subtype 1.3[J]. *Febs J*, 2014, 281(13):2885-2898.
- [46] Chen J, Feng XH, Shi J, *et al.* The anti-nociceptive effect of BmK AS, a scorpion active polypeptide, and the possible mechanism on specifically modulating voltage-gated Na⁺ currents in primary afferent neurons[J]. *Peptides*, 2006, 27(9):2182-2192.
- [47] Li X, Xu F, Xu H, *et al.* Structural basis for modulation of human Nav1.3 by clinical drug and selective antagonist[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):1286.
- [48] Hu H, Mawlawi SE, Zhao T, *et al.* Engineering of a spider peptide via conserved structure-function traits optimizes sodium channel inhibition in vitro and antinociception in vivo[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 742457.
- [49] McCormack K, Santos S, Chapman ML, *et al.* Voltage sensor interaction site for selective small molecule inhibitors of voltage-gated sodium channels[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(29):E2724-2732.