



• 综 述 •

基于代谢组学视角下的神经病理性疼痛研究进展 *

张振宇¹ 高 旭² 孟纯阳^{3△}

(¹ 济宁医学院临床医学院, 济宁 272000; ² 青岛大学医学院, 青岛 266000; ³ 济宁医学院附属医院脊柱外科, 济宁 272000)

摘 要 神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)是指在感觉神经系统受到损伤或疾病而引起的慢性疼痛。目前 NP 发病机制尚不完全清楚, 对于 NP 的治疗也仅限于疼痛症状的管理, 严重影响病人的生活质量并给社会带来巨大的经济负担。代谢组学研究是现代生物学研究的一门新兴学科, 通过检测病理刺激或基因修饰下细胞、组织或器官代谢产物, 筛选差异性代谢产物, 反向探究疾病的代谢及信号通路, 发现潜在病理机制和治疗靶点。目前 NP 的代谢组学研究已产生了极大进展, 开辟了 NP 机制研究新视角, 产生了大量成果。但目前相关综述报道较少。因此, 本文通过综述代谢组学相关技术及 NP 的代谢组学进展, 旨在归纳分析代谢组学视角下 NP 发生发展的病理机制及潜在治疗靶点。

关键词 神经病理性疼痛; 代谢组学; 代谢组; 质谱; 磁共振成像

国际疼痛学会(International Association for the Study of Pain, IASP)将神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)定义为躯体感觉系统疾病或损伤引起的慢性难治性疼痛^[1]。可由多种不同临床表现和病因的疾病组成。根据病变累及的系统可以分为周围神经病理性疼痛和中枢神经病理性疼痛, 中枢性疼痛是由中枢躯体感觉神经系统的病变或疾病引起的慢性疼痛, 其临床常见疼痛为脑卒中后疼痛(如丘脑痛)、多发性硬化相关性疼痛、帕金森病相关性疼痛、脊髓损伤性疼痛等^[2]。周围性疼痛是由累及周围神经系统的病变所引起, 常见疼痛包括三叉神经痛、舌咽神经痛、酒精性多发性神经病、药物引起的多发性神经病(如化疗药物)、复杂性区域疼痛综合征、糖尿病痛性神经病变、幻肢痛、带状疱疹后神经痛等^[2]。NP 在普通人的患病率可高达 3%~10%^[1], 严重影响病人的生活质量, 给社会带来了巨大的经济负担。目前用于治疗 NP 的一线药物主要包括三环类抗抑郁药、普瑞巴林、5-羟色胺和去甲肾上腺素抑制剂等。然而, 仅有少数安全且有效的药物被应用到 NP 的临床治疗当中^[3]。药物治疗侧重于症状的缓解, 但存在长期效果差、不良反应多、易耐药等缺陷^[4]。鉴于此, 迫切需要生物信息技术对 NP 的发病机制进行探索, 进一步筛选出治疗疼痛的关键分子靶点及信号传导通路, 以制订更加有效的诊

疗手段。

代谢组学是继基因组学、转录组学、蛋白质组学之后的一门新兴学科。Nicholson 等^[5]最早将其定义为生物体在病理生理或基因修饰等条件下所产生动态应答代谢物质的定量测定。其研究对象代谢组是指一个细胞、组织或者器官中所有代谢物的集合, 通常是一些相对分子质量小于 1000 的物质, 例如肽、碳水化合物、脂质、核酸等^[6]。与转录组学和蛋白质组学等其他组学相比, 代谢组学具有以下优势: ①可对基因等体内变化进行放大; ②代谢物处于生物信息调控末端更接近生物最终表型; ③无需建立庞大的序列标签数据库和测序; ④自然界中存在代谢物种类远少于蛋白质和基因, 利于分析和鉴定; ⑤既可分析同一个体刺激前后的物质变化, 也可分析同种生物不同个体之间的差异等^[7]。是一种极具潜力的生物学研究工具。

目前, 国内外学者对 NP 的代谢组学研究主要集中于疼痛动物模型, 基于不同的造模方法, 研究人员发现了多种差异性代谢物, 并以代谢组学的视角对 NP 的机制进行了深入探索。2012 年, Patti 等^[8]第一次通过代谢组学发现 N, N-二甲基鞘氨醇是 NP 脊髓背角差异性代谢物。后来不同的代谢物(如溶血磷脂酰胆碱、谷氨酸、色氨酸)被广泛研究, 对 NP 机制认知起到了巨大的推动作用。然而, 对于

* 基金项目: 国家自然科学基金(81974345); 山东省自然科学基金(ZR2020KH010)

△ 通信作者 孟纯阳 chunyangmeng16@163.com



神经病理性代谢组学相关研究进展并未有系统的阐述。本文通过阐述 NP 代谢组学研究的相关技术,重点归纳不同动物模型的疼痛特点及代谢组学的研究进展,为 NP 潜在机制探究、关键靶点阐明、药物研发等提供参考。

一、代谢组学技术概述

代谢组学是目前研究生物表型变化的主要检测方法之一,是现代系统生物学研究不可或缺的组成部分。代谢组学研究步骤主要包括样本处理、数据采集、数据预处理、数据分析、标记物筛选、注释等。基于研究者目的差异,代谢组学又可分为靶向代谢组学和非靶向代谢组学。靶向代谢组学是指物质已有一定认识的基础上,对此特定物质进行定量分析;非靶向代谢组学是指对于样本内所有的代谢物进行分析鉴定,其目的是找出在特定实验条件和环境下的差异代谢物。按照不同的应用目的,又可以分为代谢靶分析(target analysis)、代谢轮廓分析(metabolic profiling analysis)、代谢指纹分析(metabolic fingerprinting analysis)等。代谢组学技术平台主要分为物质分离和物质鉴定两个部分,其中物质分离技术主要有液相色谱法(liquid chromatography, LC)、气象色谱法(gas chromatography, GC)、毛细管电泳法(capillary electrophoresis, CE)。鉴定检测技术主要有质谱法(mass spectrometry, MS)和核磁共振法(nuclear magnetic resonance, NMR)。不同鉴定检测技术可能会获得不同的代谢组学结果,因此,下文针对 NMR 和 MS 这两种主流代谢组学检测技术的特点和优缺点进行重点阐述,为选择分析技术进行指导。

1. 核磁共振波谱技术(nuclear magnetic resonance, NMR)

NMR 是一种光谱技术,基于不同原子核辐射吸收产生差异性共振频率这一原理,NMR 可以将共振频率转化为分子化学和结构信息^[9]。NMR 具有高度可重复性、易于量化、样本制备简易和检测无损样本等优势使其成为长期或大规模临床代谢组学研究的首选平台。与大多数的代谢组学平台不同,NMR 受检对象不限于生物流体或组织提取物,利用固态核磁共振等技术还可研究完整的组织、器官和其他固体或半固体样本^[10]。NMR 本身固有的无损性使其成为活体样本代谢物实时分析和实时代谢通量分析的理想选择^[11]。此外 NMR 不仅可以利用¹H 原子核对物质进行检测,还支持¹H, ¹³C, ¹⁵N, ³¹P 等原子核单独或联合来鉴别(如含氮、含磷等)不同类别的代谢物,在物质类别的鉴定上具有强大的优势^[10]。但 NMR 同样存在缺陷,NMR 的灵敏度较

MS 低 10~100 倍,这也意味着 NMR 需要更高的样本浓度,这极大程度限制了 NMR 的应用。

2. 质谱技术(mass spectrometry, MS)

质谱分析技术是通过测量电离产物质量电核比(m/z)信号光谱表征代谢产物^[12]。MS 具有较高的灵敏度和较好的选择性,高达 80% 的代谢组学研究基于 LC-MS 和 GS-MS 平台检测分析^[10]。GS-MS 是指气相色谱和质谱的偶联,其主要适用于小分子、热稳定性好、可挥发、能气化的代谢产物^[13]。LC-MS 是液相色谱和质谱的偶联,特别适用于热稳定性较差、不易挥发、不可气化的代谢物质,例如尿液、血液和血浆等样本的分析^[14]。LC-MS 因其高通量、软电离、代谢物覆盖率高等优点在 NP 代谢组学研究中广泛应用。

二、NP 的代谢组学研究进展

NP 发病机制复杂多样,可有多种不同的临床表现。因此,为探究 NP 相关机制,研究人员已建立起多种 NP 动物模型,为 NP 病理机制的探究提供了有力的帮助。下文重点对 NP 模型的代谢组学研究进展进行了梳理,以探究不同 NP 模型下代谢产物的变化,揭示 NP 的病理生理机制。

1. 胫神经横断术(tibial nerve transection, TNT)疼痛模型

目前,TNT 是一种新颖且并发症较少的 NP 模型,其通过坐骨神经的胫神经支单侧横断而诱导产生。TNT 模型具有明显且稳定持续的机械性异常疼痛,但对热痛觉并不敏感。在 TNT 模型中,机械性异常疼痛常在术后 2 周出现,并可持续 9 周(在手术创伤愈合后依旧存在)^[15]。Patti 等^[8]基于 LC-MS 技术,对 TNT 术后 21 天大鼠的胫神经结扎同侧脊髓(L₃~L₅段)背角、同水平(L₃~L₅段)对侧脊髓背角、胫神经结扎同侧脊髓背根神经节、血浆以及损伤胫骨神经近端至转切部位的 1 mm 这五种组织进行取样,并同假手术组进行对比分析,共发现 733 种差异性的代谢物,其中 94% 的差异性代谢物集中于脊髓同侧背角中。这表明,病变侧脊髓背角代谢改变在维持 NP 晚期疼痛具有重要作用。分析表明,神经损伤同侧脊髓背角的鞘磷脂代谢中间产物(神经酰胺(d18:1/16:0)和几种磷脂酰胆碱)及代谢终产物(单己基神经酰胺(d18:1/24:1),鞘氨醇和 N,N-二甲基鞘氨醇(DMS))含量显著升高,而代谢原料二酰基甘油在脊髓背角中含量显著下降,这表明 TNT 大鼠脊髓背角鞘磷脂-神经酰胺代谢显著上调。此外,脊髓背侧中血小板活化因子(platelet activating factors, PAFs)同样显著上调。有研究表明



PAFs 可以作为鞘磷脂酶的激活剂促进鞘磷脂-神经酰胺代谢。以上数据表明, NP 晚期鞘磷脂-神经酰胺代谢上调可能是参与维持 NP 进展的关键机制。在差异性代谢物中, 内源性 N, N-二甲基鞘氨醇 (N, N-dimethylsphingosine, DMS) 是神经酰胺的代谢物, 将 DMS 重新注入大鼠脊髓鞘内同样可产生机械性异常疼痛。且 DMS 可以促进小胶质细胞的活化, 并产生炎症因子白介素-1 β 和单核细胞化学吸引剂蛋白-1, Patti 等^[8] 推测 DMS 可能是 NP 慢性阶段的潜在治疗靶点。

2. 化疗诱导型周围神经病理性疼痛 (chemotherapy induced peripheral neuropathy, CIPN) 模型

CIPN 是一些癌症治疗的毒副作用, 使病人的预后产生严重的影响, 并大大降低病人的生存质量。奥沙利铂作为第三代铂类衍生物, 是直肠癌晚期的标准治疗方法^[16]。然而, 奥沙利铂同样可以产生神经毒性不良反应。在一项大型临床研究中显示, 应用奥沙利铂后多达 89% 的病人出现急性外周疼痛^[17]。奥沙利铂可诱发急性和短暂的热超敏反应, 伴有远端感觉异常和冷触发感觉迟钝的快速发作^[18], 严重影响病人的生活质量, 由于缺乏预防神经病变的措施, 迫使临床医师减少或停止化疗周期, 从而降低病人生存机会^[19]。因此探究 CIPN 相关机制就显得尤为重要。Ferrier 等^[20] 基于质子核磁共振波谱 (¹H-NMR) 对奥沙利铂诱导神经病理性大鼠模型脊髓背角同对照组进行比较, 发现奥沙利铂处理后, 大鼠脊髓背角谷氨酸水平明显升高。通过进一步的研究发现, 多胺缺乏饮食可逆转奥沙利铂诱导的 NP 使大鼠机械性疼痛阈值和冷超敏反应恢复正常, 并使脊髓背角谷氨酸水平恢复正常。这表明奥沙利铂可能影响脊髓后角的谷氨酸代谢进而产生疼痛。在利用 LC-MS 的检测中, 江锴晟等^[21] 同样发现了奥沙利铂作用后脊髓背角中谷氨酸水平的升高。除此以外还发现, 奥沙利铂和紫杉醇 (一种抗癌药物, 且同样可以诱导周围神经病变^[22]) 所引起的 NP 中都存在谷氨酸和 6-磷酸葡萄糖的升高。这表明谷氨酸和 6-磷酸葡萄糖以及两者相关的机制和通路, 可能是预防化疗药物引起 NP 的重要靶点。

除谷氨酸代谢改变外, 脂质的代谢在奥沙利铂引起的 NP 中同样也发生了改变。Rimola 等^[23] 等基于非靶向脂质代谢组学技术, 发现奥沙利铂诱导的小鼠疼痛模型中溶血磷脂酰胆碱 18:1 (lysophosphatidylcholines, LPC 18:1)、LPC16:0 以及 9,10-亚油酸环氧化物 (9,10-Epoxy of linoleic acid, 9,10-EpOME) 在脊髓等神经组织中显著上调, 但经典促炎因子 (如

肿瘤坏死因子- α 、白介素-13 等) 无明显改变。这表明脂质代谢信号通路的改变是介导奥沙利铂诱导急性早期 NP 的主要因素。LPC 18:1 作为配体可激活配体门控钙通道瞬时感受器电位香草酸受体 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 和瞬时受体电位 M8 (transient receptor potential melastatin 8, TRPM8) 介导钙离子内流, 从而诱导机体产生超敏反应; 9, 10-EpOME 在既往研究已被证实可提高门控钙通道 TRPV1 受体的敏感性, 诱导机体内机械和热超敏反应。因此奥沙利铂诱导体内早期急性 NP 过程中, 脂质代谢信号通路 LPC-EPOME-TRPV1-TRPM8 的改变起到了关键作用。

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

CCI 模型是目前诱导 NP 最常用的模型之一, 由 Bennett 等^[24] 建立。通过对坐骨神经松散结扎产生外周神经病变, 术后 5~7 天开始出现疼痛反应, 10~14 天达到高峰, 2 个月后痛觉反应表现消失, 代之以感觉迟钝。由于此模型操作简单且与 NP 病人临床表现相似, 是目前 NP 研究的常用模型^[25]。Chen 等^[26] 通过收集大鼠 CCI 模型的血清和神经损伤同侧脊髓背角两种组织, 基于 LC-MS 进行分析并与假手术组大鼠进行对比。在 CCI 大鼠共发现 72 种血清差异代谢物和 17 种脊髓背角差异代谢物。其中, 共有 6 种常见代谢物在两种组织中均有显著改变, 且其中 5 种物质在两种组织的变化趋势相同, 分别为包括 N6, N6, N6-三甲基-L-赖氨酸、3-甲基组氨酸、尿囊素、D-喹酮糖和 D (-)- β -羟基丁酸。此外, 在 CCI 大鼠的血清和脊髓两样本中, 虽然 2-羟基丁酸 (2-HB) 变化不显著, 但均表现下降趋势。在白凤媛等^[27] 的研究中, 基于超高效液相色谱-四级杆静电场轨道阱-质谱 (UHPLS-QE-MS) 对 CCI 大鼠和假手术组大鼠脊髓背角进行分析, 发现差异性代谢物主要集中于有机酸、有机杂环化合物、脂肪酰胺、碳水化合物、核酸、有机氮化合物、烃类化合物、有机氧化物、苯类这九类。王国辽等^[28] 为了研究急性疼痛向慢性疼痛转化的差异性代谢物, 以脊髓和下丘脑为样本, 对手术后急性疼痛模型和 CCI 大鼠模型进行对比, 发现 N-乙酰天冬氨酸、泛酸、天冬氨酸、葡萄糖、 β -丙氨酸、3-羟基丁酸这 6 种差异代谢物可能是术后急性疼痛向慢性 NP 转变的潜在生物标志物。

4. 糖尿病神经病理性疼痛模型 (diabetic neuropathic pain, DNP)

糖尿病周围神经病变是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 最常见的并发症之一^[29]。有 61.8% 的 DM



病人存在有周围神经病变^[30], 而周围神经病变病人中可有高达 25% 的病人会发展为 DNP。DNP 有自发痛、痛觉过敏、异位痛和诊疗效果不佳等特点, 严重影响病人生活质量^[31]。Zhang 等^[32]通过对大鼠禁食一夜后腹腔注射 65 mg/kg 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ) 和柠檬酸钠缓冲液诱导 DM 产生来建立 DNP 大鼠模型。大鼠 STZ 注射第 4 周后出现 DNP。基于 LC-MS 技术对 DNP 进展期的第 4、8、12 周的大鼠脑组织进行代谢物分析, 他们发现相较于对照组, 整个 DNP 进展期脑内胆碱含量均显著上升, 而氨基酸类代谢物在脑内显著下降, 其中包括与镇痛性神经递质相关的氨基酸(如 L-色氨酸、L-组氨酸、L-酪氨酸)。因此 DNP 可能是以降低镇痛性神经递质相关的氨基酸来促进疼痛的发展。

5. 脊髓损伤疼痛模型 (spinal cord injury, SCI)

NP 是脊髓损伤后的严重并发症, 其疼痛程度剧烈, 且持续时间长, 严重影响病人的生活质量^[33]。目前对于脊髓损伤后 NP 的发生发展机制尚未明确, 因而药物治疗只能针对其疼痛症状进行缓解, 并不能从根本上解决疼痛问题。脊髓损伤模型是研究中枢性 NP 常用模型, 可以由重物坠落或挫伤、脊髓压榨、镊子或动脉瘤压迫脊髓、光化学损伤、神经兴奋性毒损伤和脊髓半离断等方式建立^[34]。Rodgers 等^[35]为探索脊髓损伤后 NP 吗啡耐药机制, 建立大鼠 SCI 挫伤模型, 并提取大鼠左右大脑半球纹状体和脊髓组织(分别为挫伤段脊髓和挫伤下 2 段脊髓)两种样本, 基于 LC-MS 进行分析。他们发现同正常大鼠相比, SCI 大鼠纹状体中共有 135 种差异性代谢物, 经过进一步分析发现这些代谢物主要汇集于酪氨酸代谢、鞘脂代谢、糖皮质激素合成和花生四烯酸代谢。其中酪氨酸代谢改变最为显著, 并且其代谢物左旋多巴和多巴胺同样具有很大的改变。在脊髓组织代谢物中, 共发现有 84 种差异性代谢物, 同样集中于酪氨酸代谢, 除此酪氨酸代谢途径外还存在有 D-谷氨酸和 D-谷氨酰胺代谢, 苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸生物合成以及甘油磷脂代谢。在对比 SCI(不管是否存在吗啡抵抗)、假手术组、吗啡抵抗型 SCI、吗啡非抵抗型 SCI 这四种模型的多巴胺含量时发现, 在脊髓组织中, 吗啡抵抗型 SCI 和吗啡非抵抗型 SCI 的多巴胺水平并无差别, 而 SCI 大鼠模型多巴胺水平远低于正常大鼠; 在纹状体组织中, 吗啡非抵抗型 SCI 大鼠和正常大鼠多巴胺含量相同, 而吗啡抵抗型 SCI 大鼠多巴胺水平远低于正常大鼠。因此, 增强纹状体中多巴胺系统可

以改善脊髓损伤后 NP 的阿片类药物抵抗作用, 更加有效的控制疼痛。

目前, 代谢组学研究样本主要来源于动物模型, 以探究 NP 病理机制为主要目的。在临床中应用较少, 但代谢组学作为一种功能强大的检测工具, 在未来疾病诊断治疗中仍有巨大潜力。Finco 等^[36]以尿液为样本探究代谢组学是否有助于区分伤害性疼痛(nociceptive pain, NC) 和 NP 疼痛。经研究发现, NP 病人、NC 病人及健康人的尿液代谢存在显著差异, 其中 NP 病人相较于 NC 病人具有更高的胆碱和磷酸胆碱、柠檬酸盐、丙氨酸和牛磺酸, 这些物质均与神经元损伤相关, 这表明神经元损伤参与 NP 的形成, 为今后 NP 的治疗提供了潜在生物靶点。Ghafouri 等^[37]发现血浆中组氨酸、N-乙酰天冬氨酸、脯氨酸、丝氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、游离脂肪酸、胆碱在慢性 NP 病人和健康人中存在显著差异, 且可将两者区分开来。这些数据充分的展示了代谢组学在疾病诊断上的巨大优势, 推进代谢组学临床转化应用是当下医学研究者的一个重大课题。

三、代谢组学视角下 NP 的发病机制

1. NP 的发病机制概述

神经元机制和胶质-免疫机制是当前 NP 病理机制主流观点^[38]。神经元机制是指神经元在受到损伤和炎症因子刺激下产生的自发放电和持续性异常放电, 继而形成感觉过敏。其中离子通道的改变可使得神经元膜电位降低, 继而产生电信号冲动并传向脊髓背角, 增强感觉突触的传递反应, 产生长时程增强(long-term potentiation, LTP) 等一系列痛觉过敏反应。同时神经元又在炎症因子的作用下发生自身的变性和凋亡, 这些变化是外周和中枢疼痛敏感形成的基础。胶质-免疫机制观点认为神经损伤后神经元所释放的多种细胞因子会激活神经胶质细胞, 被激活的神经胶质细胞一方面减少神经营养因子的表达, 减弱对神经元营养保护作用; 另一方面增加炎症因子的分泌释放, 加重神经元细胞损伤。除激活胶质细胞外, 伤害性细胞因子还会激活周围的巨噬细胞等免疫细胞使得疼痛增强和放大^[39]。

2. 肠道微生物群代谢失调导致 NP 的病理机制

成年人的肠道被大量的共生微生物定植, 这些微生物统称为肠道微生物群^[40]。肠道微生物群可通过免疫、激素和神经元信号在肠道和中枢神经系统(包括大脑和脊髓)之间进行双向通讯。目前越来越多的研究表明, 肠道微生物菌群紊乱和 NP 的发生有关。其中代谢物是肠道菌群和 NP 之间的重要联系。一方面菌群通过下丘脑垂体肾上腺轴激活应



激反应并影响肠道的通透性,使血液中炎症因子升高,并穿过血脑屏障形成痛觉过敏^[41];另一方面,肠道菌群通过调节神经递质的释放来改变行为和认知功能,并改变神经元相关受体和离子通道来改变神经元的兴奋性^[42]。

Chen 等^[26]对 CCI 大鼠血清和脊髓背角两样本代谢物谱同肠道微生物群进行相关性探索。结果表明,CCI 大鼠同假手术大鼠在微生物群组成上存在显著差异。其中与机体健康状况呈负相关的后壁菌/拟杆菌 (*firmicutes/bacteroidetes*, F/B) 比值显著升高^[43]。伊格纳茨奇纳氏菌 (*ignatzschineria*) 和丁酸菌 (*butyricimonas*) 的丰度降低与大鼠机械性痛阈值和热痛阈值降低密切相关。丁酸菌丰富度和 D(-)-β-羟基丁酸 (D(-)-beta-hydroxy butyric acid, BHB) 含量呈正相关。BHB 作为机体最为丰富的酮体之一,主要通过脂肪酸的氧化在肝脏中合成。BHB 可显著缓解脊髓损伤小鼠的机械和热异常疼痛,并改善运动功能^[44]。代谢组学同样证实了血清和脊髓两样本中 BHB 水平的下降,因此丁酸菌可能是通过改变酮体代谢在神经性疼痛中发挥作用。另外,伊格纳茨奇纳氏菌的丰富度与血清和脊髓中 BHB、3-甲基组氨酸、2-羟基丁酸 (2-hydroxybutanoic acid, 2-HB) 和 N6, N6, N6-三甲基-L-赖氨酸的水平呈正相关,这些代谢物在血清和脊髓中均呈下降趋势。其中 3-甲基组氨酸是 L-组氨酸的衍生物。L-组氨酸经组氨酸脱氧酶脱羧生成组胺,在体内可有显著的镇痛作用。2-HB 与胰岛素抵抗和葡萄糖早期受损相关,血清和脊髓中 2-HB 的升高可代表对脂质氧化和氧化应激的适应。而 N6, N6, N6-三甲基-L-赖氨酸是肉碱合成的底物。因此伊格纳茨奇纳氏菌可能与 NP 进展中组胺代谢、酮体代谢和肉碱的生物合成密切相关。

3. 谷氨酸受体激活诱发 NP 的机制

脊髓背角神经元中谷氨酸受体的过度激活是 NP 的经典机制。谷氨酸释放量、谷氨酸清除速率及突触后谷氨酸受体状态是谷氨酸受体激活的三个基本因素^[45]。谷氨酸浓度的升高可以活化 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA),进而引起 NP^[46]。在 Patti 等^[8]对 TNT 大鼠的研究中,从脊髓背角发现的差异性代谢物 DMS,实验证明 DMS 可显著抑制星形胶质细胞对谷氨酸的摄取作用,升高谷氨酸浓度,进一步激活 NMDA。Ferrier 等^[20]发现,奥沙利铂诱导 NP 是基于脊髓背角谷氨酸浓度升高产生,但无 NMDA 受体表达量的升高,且通过多胺缺乏饮食可以逆转由脊髓背角谷氨酸浓度升高引起的 NP。

四、小结与展望

NP 发病机制复杂,临床治疗只能局限于对于 NP 疼痛症状的管理,但不能做到彻底预防和根治。代谢组学是后基因时代的一种新兴的生物学技术,在探究 NP 发生发展机制上提供了有效的手段,并且基于代谢组学分析更有助于发现 NP 的潜在治疗靶点,逐步实现 NP 的特异化治疗。然而人类机体容易受到体内多种因素的影响,代谢物同样也可以出现多种变化,因此消除 NP 代谢物中的混杂因素、精准靶向治疗 NP 仍是目前面临的一大挑战。另外,代谢组学与蛋白质组学、基因组学、转录组学、微生物组学等联合应用,可更加系统的全面揭示 NP 的发病机制。

综上所述,本文通过归纳总结代谢组学相关技术以及 NP 的代谢组学进展,在代谢组学视角下更进一步阐述 NP 发生发展的病理机制,旨在促进 NP 的临床治疗进展。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 杜涛,袁文茜,曹伯旭,等.慢性神经病理性疼痛[J].中国疼痛医学杂志,2021,27(7):481-485.
- [2] Scholz J, Finnerup NB, Attal N, *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain[J]. Pain, 2019, 160(1):53-59.
- [3] Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment[J]. Physiol Rev, 2021, 101(1):259-301.
- [4] 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.
- [5] Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data[J]. Xenobiotica, 1999, 29(11):1181-1189.
- [6] Donatti A, Canto AM, Godoi AB, *et al.* Circulating metabolites as potential biomarkers for neurological disorders-metabolites in neurological disorders[J]. Metabolites, 2020, 10(10):389.
- [7] 许国旺,路鑫,杨胜利.代谢组学研究进展[J].中国医学科学院学报,2007,29(6):701-711.
- [8] Patti GJ, Yanes O, Shriver LP, *et al.* Metabolomics implicates altered sphingolipids in chronic pain of neuropathic origin[J]. Nat Chem Biol, 2012, 8(3):232-234.
- [9] Augustijn D, De Groot HJM, Alia A. HR-MAS NMR applications in plant metabolomics[J]. Molecules, 2021, 26(4):931.

- [10] Emwas AH, Roy R, McKay RT, *et al.* NMR spectroscopy for metabolomics research[J]. *Metabolites*, 2019, 9(7):123.
- [11] Jeong S, Eskandari R, Park SM, *et al.* Real-time quantitative analysis of metabolic flux in live cells using a hyperpolarized micromagnetic resonance spectrometer[J]. *Sci Adv*, 2017, 3(6):e1700341.
- [12] Draper J, Enot DP, Parker D, *et al.* Metabolite signal identification in accurate mass metabolomics data with MZedDB, an interactive m/z annotation tool utilising predicted ionisation behaviour 'rules'[J]. *BMC Bioinformatics*, 2009, 10: 227.
- [13] Tian G, Li C, Zhai Y, *et al.* GC-MS based metabolomic profiling of lung tissue couple with network pharmacology revealed the possible protection mechanism of Pudilan Xiaoyan Oral Liquid in LPS-induced lung injury of mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124: 109833.
- [14] Alonso A, Marsal S, Julià A. Analytical methods in untargeted metabolomics: state of the art in 2015[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2015, 3: 23.
- [15] Hofmann HA, De Vry J, Siegling A, *et al.* Pharmacological sensitivity and gene expression analysis of the tibial nerve injury model of neuropathic pain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 470(1-2):17-25.
- [16] Hsu HH, Chen MC, Baskaran R, *et al.* Oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells is mediated via activation of ABCG2 to alleviate ER stress induced apoptosis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7):5458-5467.
- [17] Argyriou AA, Cavaletti G, Briani C, *et al.* Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: a prospective study in 170 patients with colorectal cancer[J]. *Cancer*, 2013, 119(2):438-444.
- [18] Pasetto LM, D'andrea MR, Rossi E, *et al.* Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why?[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006, 59(2):159-168.
- [19] Salat K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy-part 2: focus on the prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity[J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(3):508-527.
- [20] Ferrier J, Bayet-Robert M, Pereira B, *et al.* A polyamine-deficient diet prevents oxaliplatin-induced acute cold and mechanical hypersensitivity in rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e77828.
- [21] 江锴晟, 吴嘉燕, 徐婷, 等. 基于 LC-MS 的紫杉醇以及奥沙利铂致神经病理性疼痛大鼠脊髓背角代谢组分析 [J]. *解剖学研究*, 2021, 43(1):63-70.
- [22] Staff NP, Fehrenbacher JC, Caillaud M, *et al.* Pathogenesis of paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a current review of in vitro and in vivo findings using rodent and human model systems[J]. *Exp Neurol*, 2020, 324: 113121.
- [23] Rimola V, Hahnefeld L, Zhao J, *et al.* Lysophospholipids contribute to oxaliplatin-induced acute peripheral pain[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(49):9519-9532.
- [24] Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man[J]. *Pain*, 1988, 33(1):87-107.
- [25] 刘国凯, 黄宇光, 罗爱伦. 神经病理性疼痛动物模型及其评价 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2005, 10(6):601-603.
- [26] Chen P, Wang C, Ren YN, *et al.* Alterations in the gut microbiota and metabolite profiles in the context of neuropathic pain[J]. *Mol Brain*, 2021, 14(1):50.
- [27] 白凤媛, 赵冬梅, 蔡仁军, 等. 基于 UHPLC-QE-MS 的 CCI 模型大鼠的血清代谢组学研究 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2022, 42(8):2528-2531.
- [28] 王国辽, 林辉, 吕俊瑾, 等. SD 大鼠术后急性疼痛向慢性疼痛转化的差异代谢物分析 [J]. *畜牧兽医学报*, 2021, 52(3):799-808.
- [29] 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1):S151-S167.
- [30] Lu B, Yang Z, Wang M, *et al.* High prevalence of diabetic neuropathy in population-based patients diagnosed with type 2 diabetes in the Shanghai downtown[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 88(3):289-294.
- [31] 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.
- [32] Zhang Q, Li Q, Liu S, *et al.* Decreased amino acids in the brain might contribute to the progression of diabetic neuropathic pain[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 176:108790.
- [33] Widerström-Noga EG, Turk DC. Types and effectiveness of treatments used by people with chronic pain associated with spinal cord injuries: influence of pain and psychosocial characteristics[J]. *Spinal Cord*, 2003, 41(11):600-609.
- [34] 周秋雯, 徐建国. 慢性疼痛动物模型的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2008, 21(6):638-642.
- [35] Rodgers HM, Patton R, Yow J, *et al.* Morphine resistance in spinal cord injury-related neuropathic pain in rats is associated with alterations in dopamine and dopamine-related metabolomics[J]. *J Pain*, 2022, 23(5):772-783.
- [36] Finco G, Locci E, Mura P, *et al.* Can urine metabolomics be helpful in differentiating neuropathic and nociceptive pain? a proof-of-concept study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0150476.
- [37] Ghafouri B, Thordeman K, Hadjickani R, *et al.* An investigation of metabolome in blood in patients with chronic peripheral, posttraumatic/postsurgical neuropathic pain[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):21714.
- [38] 郭张华, 陈建平. NMDA 受体在神经病理性疼痛中作用的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2013, 19(3):173-176.
- [39] Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(1):23-36.
- [40] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the



- number of human and bacteria cells in the body[J]. PLoS Biol, 2016, 14(8):e1002533.
- [41] Zhu H, Liu W, Fang H. Inflammation caused by peripheral immune cells across into injured mouse blood brain barrier can worsen postoperative cognitive dysfunction induced by isoflurane[J]. BMC Cell Biol, 2018, 19(1):23.
- [42] Li R, Wang F, Dang S, *et al.* Integrated 16S rRNA gene sequencing and metabolomics analysis to investigate the important role of osthole on gut microbiota and serum metabolites in neuropathic pain mice[J]. Front Physiol, 2022, 13: 813626.
- [43] Feng J, Zhao F, Sun J, *et al.* Alterations in the gut microbiota and metabolite profiles of thyroid carcinoma patients[J]. Int J Cancer, 2019, 144(11):2728-2745.
- [44] Qian J, Zhu W, Lu M, *et al.* D-β-hydroxybutyrate promotes functional recovery and relieves pain hypersensitivity in mice with spinal cord injury[J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(13):1961-1971.
- [45] Nie H, Weng HR. Impaired glial glutamate uptake induces extrasynaptic glutamate spillover in the spinal sensory synapses of neuropathic rats[J]. J Neurophysiol, 2010, 103(5):2570-2580.
- [46] Nie H, Weng HR. Glutamate transporters prevent excessive activation of NMDA receptors and extrasynaptic glutamate spillover in the spinal dorsal horn[J]. J Neurophysiol, 2009, 101(4):2041-2051.

• 消 息 •

中国医师协会 2023 年疼痛科医师年会征文通知

中国医师协会、中国医师协会疼痛科医师分会、《中国疼痛医学杂志》编辑部主办，深圳大学附属华南医院、华中科技大学协和深圳医院、深圳市人民医院承办，广东省医师协会疼痛科医师分会、中日友好医院协办的“中国医师协会 2023 年疼痛科医师年会”将于 2023 年 7 月 14~16 日在广东省深圳市召开。

这将是从事疼痛医学临床诊疗相关研究的一次盛会，会议将为行业同道提供展示最新研究成果或进展的平台，与疼痛相关研究领域的专家、学者面对面交流、深入探讨疼痛学前沿理论和诊疗进展，共同推动疼痛医学的发展与进步。本次会议将设学科建设与管理、临床技术应用与发展、癌性疼痛、神经病理性疼痛、骨与关节疾病、头面部疼痛、软组织疾病、脊柱内镜技术、青年医师论坛、疑难病例讨论等专题，欢迎大家踊跃投稿，积极参会！

一、征文要求

1. 无侵犯版权的学术论文均可投稿。
2. 论文摘要强调科学性，要求论点明确、叙述清楚、文字精练。摘要包括目的、方法、结果（有实质性资料及统计处理结果）和结论。本次征文不包括一般性体会的文章。
3. 征文内容：包括疼痛科建设与管理、疼痛医师培训、头面痛、关节与软组织疼痛、颈肩腰腿痛、癌痛、神经病理性疼痛等各类疼痛的机制研究、流行病学调查、诊断及各种治疗如药物治疗、介入治疗、心理治疗、中医中药及针灸治疗等，以及疼痛相关共病的基础及临床研究。请作者在线投稿时按照提示自行分类。
4. 如论文作者为一人以上，请在准备出席会议并宣读论文的作者姓名下面画一横线。
5. 中文摘要：除论文题目、作者及单位外，数字严格限制在 500 字以内。摘要包括论文题目、作者姓名、单位和通讯地址、电子邮箱、以及正文。

6. 论述性文章主题明确，逻辑性强，字数 1000 字以内。

7. 投稿方式：仅接受电子版。

8. 投稿邮箱：pain_medicine@126.com

9. 截稿日期：2023 年 6 月 15 日

二、联系人及联系方式

中国医师协会疼痛科医师分会：李水清 13521191662

孙永海 13552265533

任莉梅 13910566182 010-82801705/82801712

中国医师协会：李磊 010-63313681