

• 学术动态 •

Tiam1 协调突触结构和功能可塑性是神经病理性疼痛的发病基础

摘 要 神经病理性疼痛是一种常见的、致残的慢性疼痛，是由躯体感觉神经系统的损伤或疾病引起的。了解神经病理性疼痛的发病机制对于开发慢性疼痛新的有效治疗策略至关重要。Tiam1 是一种 Rac1 鸟嘌呤核苷酸交换因子，在海马发育过程中通过诱导细胞骨架重构促进树突和突触的生长。该研究使用多种神经病理性疼痛动物模型，发现 Tiam1 通过促进细胞骨架重构和突触 NMDAR 稳定性来协调脊髓背角的突触结构和功能可塑性，这些作用对于神经病理性疼痛的开始、过渡和维持至关重要。此外，针对脊髓 Tiam1 的反义寡核苷酸能持续缓解对神经病理性疼痛的敏感性。该研究表明 Tiam1 协调突触功能和结构可塑性是神经病理性疼痛病理生理学的基础。干预 Tiam1 介导的突触可塑性异常在神经病理性疼痛治疗中有长期影响。

一、背景

神经病理性疼痛是一种因神经损伤或疾病导致躯体感觉伤害环路病理性兴奋过度引起的慢性疼痛，并对生活质量产生负面影响。目前神经病理性疼痛的治疗方案主要集中在症状抑制方面，由于对症治疗的低疗效和不良反应在临床使用中受到限制。因此，目前疼痛研究的一个主要挑战是阐明神经病理性疼痛的发病机制，并利用这些机制来制订有效的镇痛策略，以实现持久的疼痛治疗。

尽管有多种病理诱因（如神经损伤、糖尿病和化疗药物），但神经病理性疼痛一般都是由脊髓背角突触功能和结构可塑性异常引起的中枢致敏而导致的痛觉超敏。神经病理性疼痛的功能可塑性涉及脊髓背角神经元突触抑制的减弱和突触兴奋的增强。在结构上，树突棘（兴奋性突触的主要突触后部位）大小和密度的增加，已在各种神经性病理疼痛模型被报道，并解释了神经病理性疼痛发病时间长的特点。然而，持续伤害性信号如何驱动脊髓背角突触可塑性的机制，以及在神经病理性疼痛发展过程中突触结构和功能可塑性如何协调的机制尚不清楚。

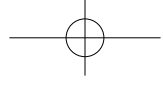
在神经元中，Rho 家族 GTP 酶 1 (Rho-family small GTPase 1, Rac1) 通常促进肌动蛋白聚合，从而驱动树突棘的形成、生长和稳定，而 RhoA 诱导放线酶肌球蛋白收缩，导致树突棘收缩和丢失。Rho GTP 酶通过在活性 GTP 结合和非活性 GDP 结合形式之间循环发挥作用，其激活状态与下游信号传

导受到鸟嘌呤核苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factors, GEFs, 激活剂) 和 GTP 酶激活蛋白 (GTPase activating proteins, GAPs, 抑制剂) 的严格控制。本文作者之前发现多功能的 Rac1-GEF Tiam1 是海马神经元中 Rac1 依赖性树突棘和兴奋性突触发育的关键调节因子。Tiam1 被募集到活化的 N-甲基-D-天冬氨酸型谷氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptors, NMDARs)，原肌球蛋白受体激酶 B (tropomyosin receptor kinase B, TrkB) 和产生红细胞生成素的肝细胞癌 (erythropoietin-producing hepatocellular carcinoma B, EphB) 受体酪氨酸激酶上，在此 Tiam1 诱导局部 Rac1 激活和肌动蛋白聚合，导致树突棘重塑。值得注意的是，这三种突触受体均在脊髓背角表达并与神经病理性疼痛的发生有关。此外，一项对 1708 对同卵和异卵高加索双胞胎的全表观基因组关联研究发现，Tiam1 与广泛的慢性疼痛显著相关。本文证据表明，Tiam1 通过重组肌动蛋白细胞骨架和稳定脊髓背角神经元突触 NMDAR，从而调节持续伤害性活动诱导的结构和功能可塑性，这两者共同支撑神经病理性疼痛的发病机制。此外，本文作者开发了一种针对脊髓 Tiam1 的反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO)，用于治疗神经病理性疼痛。

二、结果

1. 神经病理性疼痛的发生需要 Tiam1 被激活

为了确定 Tiam1 在神经病理性疼痛中的作用，该研究首先建立了小鼠坐骨神经分支选择性结扎



(spared nerve injury, SNI) 模型, 探究小鼠脊髓背角中的 Tiam1 是否被激活。给予 Rac1G15A 蛋白(一种无鸟嘌呤的 Rac1 形式, 可以与活化的 GEF 结合)添加谷胱甘肽 S 移换酶标签, 随后通过亲和沉淀分离出与 Rac1G15A 结合的蛋白, 并检测其中 Tiam1 的含量。实验结果表明, 造模 3 周后 SNI 小鼠脊髓背角中, 尽管总的 Tiam1 表达量不变, 但 Rac1G15A 结合的 Tiam1 显著高于假手术组, 据此可以证明神经病理性疼痛小鼠的脊髓背角中 Tiam1 被激活。

接下来, 培育了 Tiam1 基因全身敲除小鼠以进一步探究 Tiam1 在神经病理性疼痛中的功能。培育的 Tiam1 基因敲除小鼠脊髓和背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)中均未检测到 Tiam1 的表达, 且神经系统形态结构发育正常, 可存活与生育, 同时行为学研究发现其与野生型小鼠在运动功能和疼痛敏感性(包括机械痛与热痛)方面均无显著性差异。对 Tiam1 基因敲除小鼠和野生型小鼠进行 SNI 手术, 并进行一系列的行为学测试发现, SNI 手术导致野生型小鼠对于非伤害性机械刺激(von Frey 试验)、伤害性机械刺激(针刺试验)以及低温刺激(丙酮蒸发试验)都变得更为敏感, 而 Tiam1 基因敲除小鼠在手术后对这些刺激的敏感性无显著改变。为了避免反射性疼痛行为的干扰, 设计并实施了机械性冲突避免试验(mechanical conflict-avoidance, MCA)来评估 Tiam1 对于非反射性疼痛行为的影响。小鼠被安置在一个明亮的隔间中, 并可以自由经过一条设有伤害性探针的通道进入另一个阴暗的隔间, 对于机械性疼痛敏感的小鼠则需要更长的潜伏期才会由其厌恶的明亮环境逃避到其喜好的阴暗环境。在进行 SNI 手术前, 野生型小鼠和 Tiam1 基因敲除小鼠的逃避潜伏期无显著差异。但手术后野生型小鼠从明亮隔间的逃避潜伏期显著增加, 而 Tiam1 基因敲除小鼠的逃避潜伏期并无显著改变, 这表明 Tiam1 基因的缺失也阻止了非反射性疼痛行为的发展。此外, 在另一种周围神经损伤诱导的神经病理性疼痛模型——坐骨神经慢性压迫损伤(chronic constriction injury, CCI)模型中也观察到类似的现象, 即敲除 Tiam1 基因可以阻止机械痛阈值和热痛阈值的降低。这些数据表明, Tiam1 在周围神经损伤引起的神经病理性疼痛的发病中起重要作用。

除了周围神经损伤诱导的神经病理性疼痛外, 在化学治疗诱导的周围神经病变模型和链脲霉素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病周围神经病变模型中再次验证了 Tiam1 的作用, 以证明 Tiam1 的作

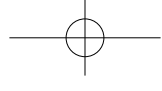
用在不同类型神经病理性疼痛中的普适性。经过紫杉醇(每日 2 mg/kg 腹腔注射, 连续 5 天)或 STZ (150 mg/kg 腹腔注射, 单次给药)处理的野生型小鼠对非伤害性的 von Frey 纤维刺激表现出明显的超敏反应, 同时, 增加了丙酮蒸发引起的抬爪次数和针刺刺激引起的缩爪持续时间。与前面的结论一致, 在敲除 Tiam1 后, 紫杉醇或 STZ 并未引起小鼠这些行为学指标的改变, 结果表明, Tiam1 也是化疗或糖尿病引起的神经病理性疼痛所必需的因素之一。

2. 脊髓背角神经元中表达的 Tiam1 对神经病理性疼痛的发生至关重要, 而不是 DRG 和兴奋性前脑神经元

众所周知, 慢性神经病理性疼痛是由外周、脊髓和脑伤害性感觉回路的不良变化介导的。该研究首先通过将 Tiam1 基因敲除小鼠与 Advillin-Cre 驱动系小鼠杂交, 从而特异性地敲除 DRG 神经元中的 Tiam1 基因, 并测试伤害感受器中 Tiam1 的基因缺失是否会影响神经病理性疼痛的发生。研究结果显示, 无论是 SNI 手术, 亦或是紫杉醇和 STZ 处理的 Advillin-Tiam1 条件性敲除小鼠, 其机械性痛敏和温觉痛敏反应均与对照组无差异。这些数据表明, Tiam1 在 DRG 神经元中的表达对于慢性神经病理性疼痛是非必要的。

现有文献报道, Tiam1 可以调节海马兴奋性突触发育和脊柱形态发育, 接下来将 Tiam1 基因敲除小鼠与 CaMKIIa-Cre 转基因小鼠杂交, 从而特异性地敲除前脑兴奋性神经元中的 Tiam1 基因。与 DRG 神经元条件性敲除 Tiam1 的结果类似, 前脑兴奋性神经元条件性敲除 Tiam1 并不会影响小鼠对机械痛与热痛的敏感性。

最后, 为了研究脊髓背角 Tiam1 在神经病理性疼痛发展中的作用, 向 Tiam1 基因敲除小鼠脊髓背角显微注射携带有 Cre-GFP 的重组腺相关病毒(rAAV8-hSyn-Cre-GFP), 并添加神经元特异性启动子人突触蛋白(hSyn)以选择性地调控神经元中 Tiam1 的表达。注射 rAAV8-hSyn-Cre-GFP 导致脊髓背角 Tiam1 水平降低约 60%, 且不影响小鼠基础痛阈值。然而, 在 SNI 手术后, 与对照组小鼠相比, 脊髓背角 Tiam1 缺失的小鼠在机械刺激和低温刺激下出现的疼痛超敏反应明显减少。此外, 脊髓背角神经元中 Tiam1 的缺失阻止了化疗和糖尿病诱导的周围神经病变的发展。这些结果表明, Tiam1 在脊髓背角神经元中的表达是神经病理性疼痛发展所必需的。



3. 在兴奋性神经元而非抑制性神经元中表达的 Tiam1 是神经病理性疼痛发展所必需的

既往的研究表明, 所有脊髓背角神经元均表达囊泡谷氨酸转运体 (vesicular glutamate transporter, vGluT2) 或囊泡 γ -氨基丁酸转运体 (vesicular γ -aminobutyric acid transporter, vGat), 分别是谷氨酸能兴奋性中间神经元或 GABA 能抑制性中间神经元的标记物。为了研究 Tiam1 在哪些细胞类型中起调节神经病理性疼痛的作用, 该研究分别通过将 Tiam1 敲除小鼠与 vGluT2-Cre 系小鼠或 vGat-Cre 系小鼠杂交, 从而选择性地兴奋性或抑制性神经元中删除 Tiam1。在反射性疼痛实验和非反射性疼痛实验中, SNI 均未引起 vGluT2-Tiam1 条件性敲除小鼠的疼痛超敏反应, 但 vGat-Tiam1 条件性敲除小鼠表现出了神经病理性疼痛超敏反应。这些数据表明, 兴奋性神经元中的 Tiam1 表达决定了神经性疼痛的发展。

4. Tiam1 介导神经病理性疼痛的突触结构可塑性

该研究前面的研究结果表明, 脊髓背角兴奋性神经元中的 Tiam1 信号是发生神经病理性疼痛所必需的, 因此进一步研究了 Tiam1 促进神经病理性疼痛的潜在机制。Tiam1 通过调节肌动蛋白动力学功能从而调节大脑发育过程中的树突棘重塑。树突棘通常存在于脊髓中间神经元上, 用来接收信号输入, 占兴奋性突触连接的 90% 以上。新的证据表明, 脊髓损伤、周围神经损伤、糖尿病周围神经病变以及创伤性烧伤等因素引起的神经病理性疼痛中的伤害性信号异常兴奋都与脊髓背角神经元树突棘发育不良有关, 于是接下来研究了 Tiam1 是否在神经病理性疼痛的发展过程中调节树突棘重塑。

为了可视化神经元形态, 在野生型和 Tiam1 敲除小鼠脊髓背角内注射了表达 GFP 的腺相关病毒 (rAAV8-hSyn-GFP) 以标记神经元。注射病毒 2 周后, 对小鼠进行假手术或 SNI 手术, 并在术后 3 周, 对小鼠进行灌注和切片。采用高分辨率共聚焦成像技术分析脊髓背角表达 GFP 的广动力阈 (wide dynamic range, WDR) 神经元上的树突棘。与先前的研究结果一致, 神经损伤增加了野生型小鼠 WDR 神经元上树突棘的密度。肌动蛋白聚合反应是树突棘重塑的驱动力。肌动蛋白以两种形式存在: 一种是单体球状肌动蛋白 (G-actin), 另一种是聚合丝状肌动蛋白 (F-actin)。F-actin 与 G-actin 的比值反映了肌动蛋白聚合与解聚之间的平衡。在野生型小鼠中, SNI 手术增加了脊髓背角中 F-actin 与 G-actin 的比值, 说明其聚合能力增加, 与神经损伤诱导树突状棘的结论一致。

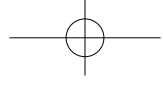
与野生型小鼠相比, Tiam1 敲除小鼠的神经损伤没有改变表达 GFP 的 WDR 神经元上树突棘的密度, 也没有改变脊髓背角中 F-actin 与 G-actin 的比值。同样, Tiam1 缺失也减弱了紫杉醇和 STZ 诱导的脊髓背角肌动蛋白聚合现象。此外, 与野生型的假手术小鼠相比, 敲除 Tiam1 的假手术小鼠脊髓背角神经元的树突棘密度略有降低。有文献报道称 Tiam1 是通过影响海马树突棘或突触的发育从而发挥作用的, 那是否有可能在脊髓中也是通过类似的方式而非通过调控树突棘重塑发挥作用的呢? 为了解答这个问题, 该研究在成年小鼠中敲除或抑制 Tiam1 表达观察到的行为学数据与繁育的 Tiam1 基因敲除小鼠的行为学表现高度一致, 因此可以排除 Tiam1 对发育的影响涉及其在神经病理性疼痛中的作用。这些结果表明, Tiam1 调节神经病理性疼痛脊髓背角神经元突触结构的可塑性从而影响痛行为。

5. Tiam1 调控神经病理性疼痛中突触功能的可塑性

突触离子型谷氨酸受体 NMDAR 介导的脊髓背角中枢致敏在神经病理性疼痛的发展中起关键作用。由于 Tiam1 的缺失减弱了神经损伤引起的肌动蛋白聚合, 而肌动蛋白聚合促进了突触 NMDAR 的活性, 接下来研究了这些 NMDAR 的变化是否与 Tiam1 相关。与先前的报道一致, 发现在野生型小鼠中, SNI 手术显著增加了突触中 NMDAR 亚基 GluN1 和 GluN2B 的表达水平, 而对其他离子型谷氨酸受体表达没有影响。相比之下, 神经损伤并未改变 Tiam1 敲除小鼠突触中 NMDAR 亚基的表达水平。电生理记录显示, SNI 显著提高了野生型小鼠脊髓背角神经元中 NMDA 电流的振幅, 而该现象在 Tiam1 敲除小鼠中被消除。这些发现表明, Tiam1 对神经病理性疼痛模型脊髓背角神经元突触中 NMDAR 的活性增加至关重要。

6. Tiam1 介导的神经病理性疼痛依赖于 Rac1

Tiam1 作为 GEF 可以激活参与疼痛的小 GTP 酶 Rac1。为了确定 Tiam1 介导的神经病理性疼痛是否依赖于 Rac1 信号, 在 Tiam1 敲除小鼠脊髓背角内注射腺病毒以表达一个可持续激活的 Rac1 突变体。在接受 SNI 手术的 Tiam1 敲除小鼠的脊髓背角中, 表达 Rac1 突变体可以使小鼠重新表现出反射性与非反射性的超敏反应。电生理记录还显示, 在造模的 Tiam1 敲除小鼠中, 脊髓背角的 Rac 突变体的表达恢复了被破坏的突触 NMDAR 活性。这些数据表明, Tiam1 介导的脊髓背角神经病理性疼痛表型依赖于 Rac1 的信号传导。



7. Tiam1-Rac1 信号对于神经病理性疼痛的发生、转变和维持至关重要

尽管该研究已经证实了 Tiam1 介导的神经病理性疼痛依赖于 Tiam1-Rac1 信号传导, 但 Tiam1-Rac1 信号传导在慢性神经病理性疼痛不同阶段的确切作用尚不清楚。为了直接评估 Tiam1-Rac1 信号在神经病理性疼痛起始阶段中的作用, 注射了可以防止 Rac1 被 Tiam1 激活的小分子抑制剂 NSC23766 (5 mg/kg 腹腔注射, 连续 4 天), 并测试痛行为。结果表明, NSC23766 完全消除了 SNI 引起的持续性机械性异常疼痛, 表明 Tiam1-Rac1 信号是神经病理性疼痛起始阶段所必需的。

SNI 模型中神经病变引起的痛觉超敏反应在周围神经损伤后的前 3 天逐渐发展, 3 周后完全建立为慢性疼痛状态。接下来验证了神经病理性疼痛的维持是否也需要 Tiam1-Rac1 信号传导。在神经病理性疼痛的过渡期和维持期, 即 SNI 手术后 3 天和 3 周左右, 分别用 NSC23766 治疗 SNI 小鼠, 并测量疼痛行为。结果表明, 从 SNI 后第 4 天开始连续注射 NSC23766 共 4 天可以阻止从急性神经病理性疼痛向慢性神经病理性疼痛的转变, 从 SNI 后第 22 天开始连续注射 NSC23766 共 4 天逆转了已建立的神经病理性疼痛。作为对照, NSC23766 并没有影响假手术小鼠的疼痛行为。有报道称 NSC23766 介导的 Rac1 抑制导致了肌萎缩性侧索硬化症 (ALS) 模型中的运动神经元死亡, 因此该研究测量了 NSC23766 治疗小鼠脊髓前角中凋亡标志物的活性, 但并未发现其活性差异。同样, 也没有在 Tiam1 敲除小鼠中检测到任何细胞死亡或运动缺陷的现象。但发现 NSC23766 减弱了 SNI 诱导的肌动蛋白聚合, 逆转了突触中 NMDAR 亚基 GluN1 和 GluN2B 表达水平的升高, 并减小了脊髓背角 NMDA 电流的幅度。综上所述, Tiam1-Rac1 信号通过调控突触可塑性, 对神经病理性疼痛的开始、转变和维持起重要作用。

8. 靶向脊髓 Tiam1 的反义寡核苷酸可以减轻神经病理性疼痛

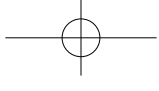
上述研究结果表明, Tiam1 是一个治疗神经病理性疼痛的潜在药物靶点。反义寡核苷酸 ASO 是一类短的、合成的单链寡核苷酸, 可以通过调节 mRNA 的加工或降解来改变靶蛋白的表达。为了确定是否可以通过局部敲低 Tiam1 来治疗神经病理性疼痛, 共设计了 5 个针对大鼠 Tiam1 mRNA 不同位点的 ASOs, 用来敲低大鼠 Tiam1。由于大鼠体型较大, 便于鞘内注射, 并且具有比小鼠更复杂的认知能力和行为能力, 因此后续采用了大鼠模型进行

Tiam1 ASOs 的功能验证。培养大鼠皮质神经元, 并通过转染 Tiam1 ASOs 筛选出敲低效果最显著的药物——ASO-1, 其蛋白水平降低了约 75%。由于单次的中枢药物注射已被证明可以长时间影响脊髓的活动, 因此给予大鼠单次鞘内注射 ASO-1 或其对照药物, 以验证 ASO-1 在体内的抑制效果。在鞘内注射 100 mg ASO-1 2 周后, 发现 ASO-1 导致脊髓背角 Tiam1 蛋白水平降低约 50%。为了测试 ASO-1 治疗是否减轻了大鼠神经病理性疼痛模型的超敏反应, 在 SNI 手术后第 3 周鞘内注射 ASO-1 或对照 ASO。对照 ASO 不影响 SNI 大鼠的机械痛阈值或热痛阈值, 而 ASO-1 可以显著减轻 SNI 诱导的大鼠疼痛超敏反应, 且这种作用可以持续 2 周。相比之下, ASO-1 和对照 ASO 治疗均未影响假手术大鼠的基础痛阈值。这些数据表明, ASO 可以靶向脊髓 Tiam1 从而减轻神经病理性疼痛超敏反应。

三、讨论

Rac1-GEF Tiam1 是调节树突棘和突触发育的关键因子, 其在脑发育期间将突触 NMDAR、TrkB 和 EphB 受体与海马神经元中的 Rac1 活化和细胞骨架重构相联系。该研究发现 Tiam1-Rac1 信号传导对于神经病理性疼痛的发展和维持也是必不可少的, 其通过脊髓背角中的兴奋性神经元的细胞骨架重构和突触 NMDAR 稳定化来协调突触结构和功能可塑性。此外, 还发现针对脊髓 Tiam1 应用特异性的 ASO 是一种可以有效缓解神经病理性疼痛超敏反应的策略。因此, 该研究揭示了引发、传递和维持神经病理性疼痛的病理生理机制, 并确定了一个有希望治疗神经病理性疼痛的药物靶点。

脊髓背角痛觉回路中的突触可塑性异常是慢性疼痛发展的关键机制。痛觉信号网络的功能改变伴随着骨架重构和突触、细胞和回路的重组, 这种结构可塑性可能解释了慢性疼痛的长期性质。特别是树突棘重塑, 提供了一种基于结构的机制来解释了突触功能的长期改变和维持。多种信号传导途径调节树突棘的形成和结构, 通常是通过调节潜在的细胞骨架重构。在几种神经病理性疼痛的动物模型中, 已有研究报道浅层脊髓中树突棘密度的增加是由 Rac1 信号介导的。该研究发现, 为了响应各种形式的神经损伤, Rac1-GEF Tiam1 信号诱导脊髓背角的肌动蛋白聚合, F-肌动蛋白相对于 G-肌动蛋白的比例增加, 并驱动树突棘生长。出乎意料的是, Tiam1 还控制突触 NMDAR 水平, 但不控制 TrkB 或 EphB 受体, 从而调节 NMDAR 介导的



突触传递。鉴于肌动蛋白除了调节树突棘结构之外还充当突触蛋白的支架,因此除了树突棘形态发育之外,Tiam1 诱导的肌动蛋白聚合还可能促进突触 NMDAR 活性和稳定性。该研究确定了 Tiam1 是神经病理性疼痛发病过程中的重要参与者,其协调细胞骨架重构动力学、树突棘形态发育和脊髓背角兴奋性神经元中响应神经损伤的突触受体功能。

Tiam1 通过调节脊髓背角神经元突触,传递伤害性刺激信号,并引起神经病理性疼痛超敏反应。Tiam1 作为一种将突触受体与 Rac1 信号相偶联的蛋白,在脊髓、发育中的脑和成人脑中都有高表达。在大脑发育过程中,Tiam1 被招募并激活突触的 NMDAR、TrkB 和 EphB 受体,导致其磷酸化激活,使 Tiam1 能够诱导局部的 Rac1 信号和细胞骨架重构,从而驱动树突棘的发育。在神经病理性疼痛的背景下,伤害性活动激活突触 NMDAR、TrkB 和 EphB 受体。在脊髓背角中,Tiam1 可能作为一个汇聚点整合多种信号输入,通过激活这些下游的受体发挥作用,促进脊髓背角神经元中高 Rac1 依赖性的突触结构和功能的可塑性异常,导致疼痛超敏和神经病理性疼痛的长期维持。这个过程中,除了 TrkB 和 EphB 受体偶联的酪氨酸激酶上的酪氨酸被磷酸化之外,Tiam1 的丝氨酸和苏氨酸也被磷酸化,并在谷氨酸刺激的 NMDARs 引起 Ca^{2+} 内流后被激活。值得注意的是,Tiam1 最近被证明与 CaMKII α 形成相互激活的信号复合体 (reciprocally activating signaling complex, RAKEC),该复合体稳定地激活 CaMKII α 和 Rac1 并维持树突棘形态的扩大。Tiam1 也可能在突触可塑性的痛觉信号依赖性调节中起放

大信号的作用。由于 Tiam1 是一种酶,可能只需要少量的 Tiam1 分子就可以激活多个 Rac1 分子,这将导致细胞骨架重构增强。由于 Tiam1 同时控制树突棘密度和突触功能,它可能在协调依赖痛觉信号的突触结构和功能可塑性中起到关键作用。

该研究结果表明,Tiam1 介导了脊髓背角突触的可塑性,这是神经病理性疼痛的病理生理基础,提示靶向 Tiam1 可能是治疗神经病理性疼痛的有效策略。与晚期干预相比,早期干预在减少疼痛超敏方面产生了更持久、更有力的效果。这可能是因为神经病理性疼痛发展的早期阶段,痛觉信号激活了脊髓 Tiam1,从而诱导下游信号通路促进突触结构和功能可塑性,导致疼痛超敏。在神经病理性疼痛发展的后期,Tiam1 介导的突触结构和功能的可塑性异常已经与疼痛超敏和持续性有关。因此,在早期治疗中,减少疼痛超敏反应只需预防 Tiam1 诱导的突触可塑性异常即可;而在后期治疗中,减轻疼痛超敏反应不仅需要阻止持续的痛觉信号引起的突触可塑性异常,还需要逆转已建立的突触可塑性异常。

综上所述,该研究的发现揭示了不同类型神经病理性疼痛发生和维持的病理生理机制,并确定了一种新的治疗靶点 Tiam1,可能为临床治疗慢性神经病理性疼痛带来新的希望。

(Li LY, Ru Q, Lu YG, *et al.* Tiam1 coordinates synaptic structural and functional plasticity underpinning the pathophysiology of neuropathic pain. *Neuron*, 2023, 111(13):2038-2050. e6. 苏州大学基础医学与生物科学学院生理学与神经生物学系,陶禹 华楠 吴梦辉 译,陶金 校)

《中国疼痛医学杂志》编辑部

地址:北京市海淀区学院路 38 号,北京大学医学部

联系电话:010-82801712; 010-82801705

电子邮箱: pain1712@126.com

杂志官网: <http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

微信公众平台号: 中国疼痛医学杂志 (cjpml712)

