



• 综 述 •

蛋白乙酰化修饰在神经病理性疼痛中的研究进展 *

李 顺^{1,3} 查紫璐² 计忠伟³ 邓向龙¹ 王万春^{1,4 Δ}(¹ 江西中医药大学, 南昌 330004; ² 杭州医学院, 杭州 310059; ³ 浙江省人民医院 杭州医学院附属人民医院疼痛科, 杭州 310014; ⁴ 江西中医药大学附属医院中医外科, 南昌 330006)

摘 要 神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 往往引起病人痛苦并影响其生活质量, 大大加重了国家的医疗卫生及社会经济负担。然而, 其治疗方式仍然有限。蛋白乙酰化修饰是表观遗传和生命活动调控的重要机制之一。近年来, 越来越多的研究显示, 蛋白乙酰化修饰在 NP 发生的分子机制中发挥着重要作用。动物研究发现, 组蛋白脱乙酰酶抑制剂、Sirt 激动剂和组蛋白乙酰转移酶抑制剂通过调控蛋白乙酰化修饰在 NP 的治疗中有效, 提示蛋白乙酰化修饰可能是治疗 NP 的重要靶点。本文就蛋白乙酰化修饰在 NP 中的研究进展作一综述, 为未来 NP 的治疗提供新的研究思路和治疗靶点。

关键词 神经病理性疼痛; 乙酰化; 组蛋白; 分子机制; 治疗靶点

根据国际疼痛学会 (the International Association for the Study of Pain, IASP) 的定义, 神经病理性疼痛 (neuropathic Pain, NP) 是指由躯体感觉神经系统的损伤或疾病引起的疼痛^[1,2]。NP 可继发于肿瘤、糖尿病、感染、自身免疫性疾病、化疗或创伤引起的神经系统的损害等^[3]。据统计, 人群中约有 10% 的人曾患有 NP^[1]。这不仅给病人带来痛苦, 还影响其生活质量, 大大加重了国家的医疗及社会经济负担。然而, 目前对于 NP 的治疗方式依然有限。阿片类药物、抗惊厥药、三环类抗抑郁药和非甾体抗炎药对于 NP 的治疗效果都十分有限, 还容易引发多种药物不良反应^[1]。尽管在免疫炎症、氧化应激、离子通道、线粒体功能、中枢敏化和胶质细胞激活等方面进行了大量的研究, NP 发生的分子机制尚不清楚, 这极大地限制了 NP 治疗方法的开发^[2]。

蛋白乙酰化修饰是研究最为广泛的翻译后修饰之一, 也是表观遗传和生命活动调控的重要机制之一^[4]。蛋白乙酰化修饰包括组蛋白乙酰化修饰和非组蛋白乙酰化修饰, 广泛参与基因转录、DNA 损伤修复、细胞分裂、信号转导、蛋白质折叠、自噬和代谢等细胞生命过程, 在癌症、病毒感染、肥胖、糖尿病、心血管和神经系统相关疾病等病理过程的发生发展中发挥重要作用^[5]。最近的研究表明, 蛋白乙酰化修饰也参与 NP 的发病机制。来自动物研

究的证据显示, 组蛋白脱乙酰酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂、Sirt (III 类组蛋白脱乙酰酶) 激动剂和组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 抑制剂通过调控蛋白乙酰化修饰在 NP 的治疗中显现出了一定效果^[6]。蛋白乙酰化修饰可能是治疗 NP 的重要靶点, 存在一定临床转化意义。本文基于既往的研究, 就蛋白乙酰化修饰在 NP 中的研究进展作一综述, 为未来 NP 的治疗提供新的研究思路和治疗靶点。本文系统地总结了蛋白乙酰化修饰在 NP 发病机制中的作用并提出其治疗潜能, 体现了重要的研究价值。NP 中乙酰化修饰的具体靶蛋白、位点和机制的确定可能是需要进一步解决的问题。

一、蛋白乙酰化修饰概述

蛋白乙酰化修饰主要发生在蛋白质的赖氨酸残基上, 是一种广泛的、可逆的蛋白翻译后修饰, 由两类酶来调节: 催化乙酰基团转移到赖氨酸残基上的赖氨酸乙酰转移酶 (lysine acetyltransferase, KAT) 和催化乙酰基团从赖氨酸残基去除的赖氨酸脱乙酰酶 (lysine deacetylase, KDAC)^[7]。催化组蛋白乙酰化的乙酰转移酶称为 HAT。KDAC 包括 Zn²⁺ 依赖的 HDAC 和 NAD⁺ 依赖的 Sirtuins 家族 (Sirt1-7)。蛋白乙酰化修饰由代谢中间产物乙酰 CoA 作为乙酰基供体, 这增加了它和细胞代谢的联系。根据被乙酰化

* 基金项目: 国家自然科学基金地区项目 (81960874、82260935、82260937), 江西省自然科学基金重点项目 (20202ACB206010); 江西中医药大学首批科技创新团队资助项目 (CXTD22009); 浙江省自然科学基金公益项目 (LGF20H310004); 浙江省中医药科技计划 (2021ZA010)

Δ 通信作者 王万春 1210569577@qq.com



修饰的蛋白类型, 蛋白乙酰化修饰被分为组蛋白乙酰化修饰和非组蛋白乙酰化修饰。据 Zhao 等^[8]报道, 4 种典型核心组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 中有 40 多个不同的赖氨酸残基可被乙酰化修饰。在非组蛋白中, 参与代谢、RNA 加工、翻译、蛋白质折叠、染色质形成、蛋白质降解和细胞骨架形成的蛋白均可受到乙酰化修饰的调控^[7]。

组蛋白乙酰化修饰可通过改变染色质结构或者募集“读取”蛋白来影响基因的转录, 是表观遗传的重要机制之一。例如, 组蛋白 H4K16 的乙酰化可破坏核小体间的相互作用, 从而影响相关基因的表达^[7]。在灰葡萄球菌中, H4K16 的乙酰化水平可调节致病性相关基因的转录, 从而影响灰葡萄球菌的毒力和对氧化应激的敏感性^[9]。组蛋白 H3K27 的乙酰化也受到广泛研究。在骨肉瘤中, H3K27 乙酰化激活的 VI 型胶原蛋白 $\alpha 1$ (collagen type VI alpha 1, COL6A1) 的上调通过抑制信号转导子和转录激活子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 通路来促进肿瘤细胞迁移和侵袭^[10]。在昆虫发育过程中, 蜕皮激素反应基因的转录激活需要增强子处的 H3K27 乙酰化^[11]。此外, 被乙酰化修饰的组蛋白可募集“读取”蛋白。组蛋白密码假说认为, 组蛋白乙酰化修饰可充当局部信息载体, 被称为“读取”蛋白的染色质结合蛋白所识别, 后者能够区分被修饰和未被修饰的核小体而调控下游基因的转录^[12,13]。

非组蛋白乙酰化修饰也广泛参与细胞生命活动的调节。p53 蛋白的乙酰化修饰是首次被鉴定的非组蛋白乙酰化修饰。研究显示, 乙酰化修饰可通过维持 p53 蛋白的稳定性和诱导 p53 蛋白向线粒体转位来促进 p53 介导的细胞凋亡^[14]。p53 蛋白在多个赖氨酸残基具有乙酰化修饰位点, 包括 120 位、164 位、305 位、320 位、370 位和 381 位等。值得注意的是, 不同位点的乙酰化修饰可引起不同的 p53 功能改变^[15]。此外, 非组蛋白乙酰化修饰广泛存在于细胞功能相关的蛋白质, 并在生命活动的调节中发挥重要作用。例如, 63% 的线粒体蛋白含有赖氨酸乙酰化修饰位点, 线粒体蛋白的乙酰化修饰和线粒体功能密切相关^[16]。

二、蛋白乙酰化修饰在 NP 发病机制中的作用

1. 组蛋白乙酰化修饰和 NP

神经损伤或炎症条件会诱导组蛋白的脱乙酰化, 最终可能导致疼痛加剧。Lin 等^[17]报道了在大鼠脊神经结扎诱导的 NP 模型中 HDAC4 的表达增加。此外, 14-3-3 β 也表达增加, 这是一种普遍存

在的磷结合蛋白, 伴随着它与 HDAC4 的偶联, 导致 HDAC4 保留在细胞质中, 促进了组蛋白脱乙酰化和 NP。组蛋白脱乙酰化可能通过促进疼痛介质的表达和释放加剧 NP。在慢性收缩损伤诱导的大鼠 NP 模型中, 通过丁酸钠抑制组蛋白脱乙酰化显著降低了坐骨神经中的肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor-alpha, TNF- α) 水平, 并减轻了疼痛^[18]。此外, 组蛋白脱乙酰化的抑制还可抑制白介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6 和干扰素 γ (interferon-gamma, IFN- γ) 等炎性细胞因子的产生, 这也可解释组蛋白脱乙酰化修饰的致痛机制^[19]。代谢型谷氨酸受体 2 (metabotropic glutamate receptor 2, mGlu2) 位于中枢神经系统的神经胶质细胞和神经元中, 它的激活可介导背角初级传入神经元的神经递质释放, 并减轻 NP 模型中的炎症和疼痛^[20]。既往的研究表明, 组蛋白脱乙酰化可能通过抑制 mGlu2 受体的表达诱导 NP^[21]。Zammataro 等^[22]报道, 姜黄素可抑制 H3 和 H4 组蛋白的乙酰化, 从而下调脊髓中的 mGlu2 受体, 并减弱 mGlu2 激动剂的镇痛作用。此外, 组蛋白脱乙酰化引起的谷氨酸转运蛋白-1 (glutamate transporter-1, GLT-1) 的下调也会导致 NP 的发生^[23]。一项研究显示, 在硼替佐米诱发的 NP 中, 脊髓背角腺苷酸活化蛋白激酶 a2 (AMP-activated protein kinase, AMPK α 2) 启动子中组蛋白 H3 的乙酰化减少, 从而降低了 AMPK α 2 在背角的表达, 进一步引起 Beclin-1 的表达减少, 加重疼痛。使用二甲双胍治疗后, AMPK α 2 的表达得以恢复, 从而减轻硼替佐米诱发的 NP^[24]。谷氨酸脱羧酶 65 (glutamic acid decarboxylase 65, GAD 65) 是一种在突触末端合成 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 所必需的酶。GAD 65 表达减少将引起神经元中 GABA 活性受损, 这和脊髓神经结扎大鼠持续的疼痛致敏有关^[25]。组蛋白脱乙酰化可抑制 GAD 65 的表达, 降低 GABA 活性, 从而引起 NP^[26]。此外, 组蛋白脱乙酰化引起 NP 还和其诱导的 μ -阿片受体基因的转录抑制有关。Uchida 等^[27]研究显示, 组蛋白脱乙酰化可介导神经损伤诱导的 μ -阿片受体表达减少, 从而抑制吗啡的镇痛作用并加剧 NP。

然而, 也有一些研究显示组蛋白乙酰化可能会促进 NP。Kiguchi 等^[28]的研究显示, 在小鼠坐骨神经部分结扎模型中, 趋化因子水平升高是组蛋白 H3K9 在神经外膜周围的中性粒细胞和巨噬细胞核中的巨噬细胞炎症蛋白-2 (macrophage inflammatory protein-2, MIP-2) 和 C-X-C 基序趋化因子受体 2 (C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2) 特

异性启动子区乙酰化增加的结果,这导致了严重的神经炎症和NP。组蛋白乙酰转移酶抑制剂的给药减轻了疼痛,这表明神经损伤可能促进组蛋白乙酰化,从而引起NP。另一项研究显示,鞘内注射降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)通过增加大鼠脊髓背角星形胶质细胞组蛋白H3K9的乙酰化加剧NP^[29]。Zhu等^[30]报告显示,组蛋白乙酰转移酶p300抑制剂通过抑制组蛋白乙酰化降低环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的水平,从而减轻大鼠慢性NP。这提示组蛋白乙酰化可能通过上调COX-2加剧NP。Zhao等^[31]的研究显示,组蛋白H3的乙酰化通过促进抗酒石酸酸性磷酸酶5(tartrate-resistant acid phosphatase 5, ACP5)在脊髓前皮质中的转录促进NP。此外,最近的一项研究显示,p300通过增强启动子上的组蛋白H3和H4乙酰化来上调脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF),从而诱导NP^[32]。

2. 非组蛋白乙酰化修饰和NP

除了组蛋白外,非组蛋白乙酰化也可通过调控细胞生命活动中的蛋白信号通路影响NP。Zhang等^[33]研究表明,核因子- κ B(nuclear factor-kappaB, NF- κ B)的乙酰化在慢性收缩损伤诱导的大鼠NP中发挥着重要作用。Sirt2的过表达抑制了NF- κ B的乙酰化激活,从而降低TNF- α 、IL-1 β 和IL-6在大鼠背根神经节中的表达,减缓了NP。另一项研究

显示,信号转导子和转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的乙酰化可促进其磷酸化激活,这加重了慢性收缩损伤诱导的大鼠NP^[34]。线粒体锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)通过降低细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平来减轻氧化应激,从而缓解慢性疼痛。MnSOD的乙酰化将引起其活性降低,细胞ROS水平升高,加重氧化应激诱导的NP^[35]。叉头转录因子O3a(forkhead box class O3a, FoxO3a)可通过上调抗氧化基因MnSOD和过氧化氢酶的表达发挥抗氧化作用。Zhou等^[36]报道称,FoxO3a的乙酰化可促进其磷酸化和泛素化降解,引起其活性下降,导致下游MnSOD和过氧化氢酶的表达下降,促进氧化应激,从而加剧2型糖尿病引起的NP。线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的开放引起的线粒体功能障碍在NP的发生发展中起着重要作用^[37]。一项研究显示,CypD的K166位乙酰化可促进mPTP的开放,从而加剧保留性神经损伤诱导的小鼠NP。将CypD的K166位赖氨酸突变为精氨酸显著改善了保留性神经损伤诱导的小鼠线粒体功能障碍和NP^[37]。

蛋白乙酰化修饰在NP发生中的分子机制总结见图1。蛋白乙酰化修饰通过组蛋白乙酰化、组蛋白去乙酰化和非组蛋白乙酰化调控疼痛信号的传

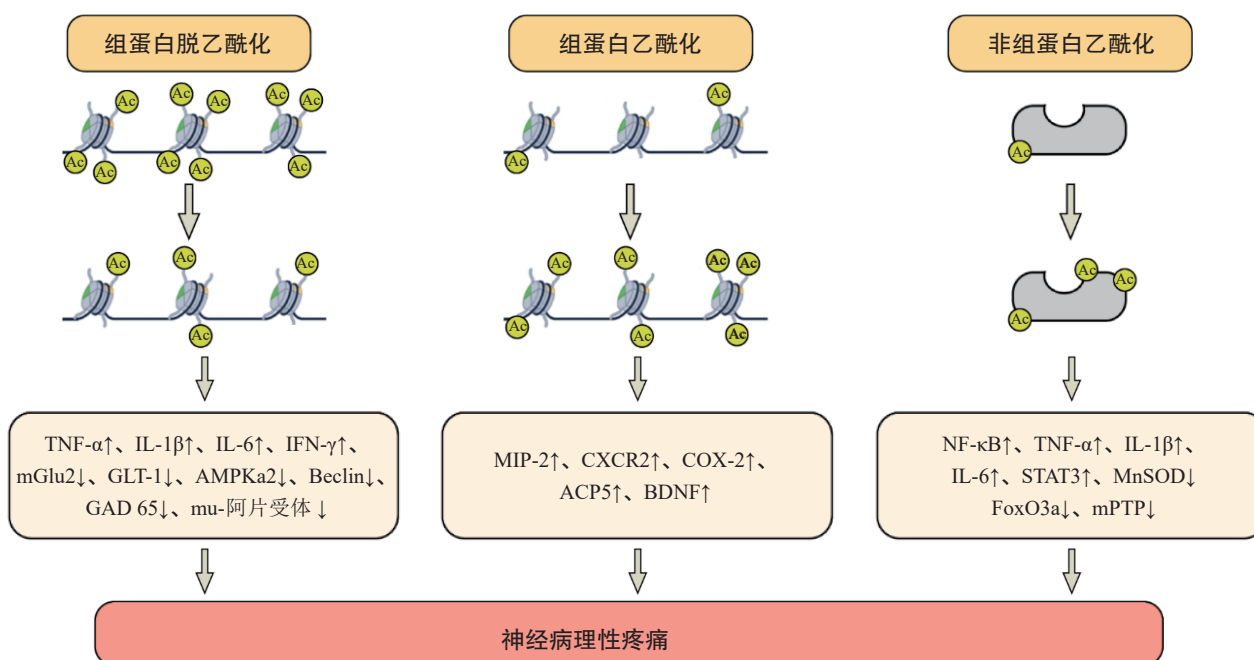


图1 蛋白乙酰化修饰在NP发生中的分子机制



递, 从而影响 NP 的进展。蛋白乙酰化修饰联系代谢、表观遗传和疼痛信号分子的表达, 在 NP 的发病机制中显示出重要的作用。蛋白乙酰化修饰在 NP 中的作用还需要进一步深入研究以推动 NP 治疗的进展。

三、蛋白乙酰化修饰作为 NP 治疗的潜在靶点

1. HDAC 抑制剂治疗 NP

如前所述, 组蛋白脱乙酰化和 NP 的发生发展密切相关, 提示抑制组蛋白脱乙酰化可能是 NP 治疗的重要策略。动物研究表明, HDAC 抑制剂在 NP 的治疗中是有效的。辛二酰苯胺异羟肟酸 (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) 是一种泛 HDAC 抑制剂, 具有抑制多种 HDAC 的作用。感觉减退是 NP 的一种临床特征。Matsushita 等^[38]报告显示, SAHA 的使用逆转了坐骨神经部分结扎引起的小鼠 NP 的感觉减退, 这和他抑制 HDAC, 增加 Nav1.8 调节序列的组蛋白乙酰化有关。在脊神经结扎诱导的大鼠 NP 模型中, SAHA 通过抑制 H3 组蛋白的脱乙酰化, 抑制脊髓背角 GLT-1 的下调来减轻 NP^[23]。Wang 等^[39]的研究显示, SAHA 通过抑制 HDAC5 以增加神经前体细胞表达发育下调蛋白 4 (neuronally expressed developmentally downregulated 4, NEDD4) 的表达, 从而改善脊髓损伤小鼠的 NP。在创伤性神经损伤和抗逆转录病毒药物诱导的大鼠 NP 模型中, MS-275 通过抑制 HDAC1, 促进组蛋白乙酰化而发挥镇痛作用^[40]。在三叉神经炎性压迫诱导的小鼠 NP 中, MS-275 通过抑制 HDAC, 从而抑制激活转录因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3)、富含脯氨酸的小蛋白 1A (small proline-rich protein 1A, SPRR1A) 和 Gal 基因的表达, 减轻疼痛^[41]。Kukkar 等^[18]研究发现, 丁酸盐通过抑制 HDAC, 抑制组蛋白脱乙酰化, 从而抑制 TNF- α 基因的转录, 减轻慢性收缩损伤诱导的大鼠 NP。d- β -羟基丁酸酯 (d- β -hydroxybutyrate, DBHB) 通过抑制组蛋白脱乙酰化增加转录因子 FOXO3a、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 的表达, 从而减轻脊髓损伤诱导的小鼠 NP^[42]。此外, 黄芩苷可通过抑制脊髓背角 HDAC1 的表达和逆转组蛋白 H3 脱乙酰化来缓解脊神经结扎诱导的大鼠 NP^[43]。

2. HAT 抑制剂治疗 NP

组蛋白乙酰化也在 NP 的发病机制中起作用, 因此 HAT 抑制剂也可能是 NP 治疗的策略之一。Sun 等^[29]的研究显示, HAT 抑制剂漆树酸的使用逆转了慢性收缩损伤引起的大鼠脊髓背角星形胶质细胞组蛋白 H3K9 的过度乙酰化, 抑制了 CX3CR1 和 IL-1 β 水平的升高, 减轻了 NP。另一项研究发现,

漆树酸给药抑制了部分坐骨神经结扎后外周神经中 MIP-2 和 CXCR2 启动子区上的组蛋白 H3 的过度乙酰化, 抑制了 MIP-2 和 CXCR2 的上调, 大大减轻了部分坐骨神经结扎诱导的 NP^[28]。p300 具有 HAT 活性, 参与组蛋白乙酰化的催化。Zhu 等^[44]报告显示, 姜黄素通过抑制 p300, 从而抑制 H3 和 H4 组蛋白乙酰化介导的 BDNF 和 COX-2 基因表达, 在慢性收缩损伤诱导的大鼠 NP 中发挥治疗作用。

3. Sirt 激动剂治疗 NP

Sirtuins 家族是 III 类组蛋白脱乙酰酶, 可通过调控组蛋白脱乙酰化和非组蛋白脱乙酰化在 NP 的治疗中发挥作用。因此, Sirt 激动剂也是潜在的 NP 治疗策略。Shao 等^[45]的研究显示, 白藜芦醇给药通过激活 Sirt1 的脱乙酰酶活性, 显著缓解了慢性收缩损伤诱导的小鼠 NP。此外, Yin 等^[46]研究发现, 鞘内白藜芦醇给药通过增加 Sirt1 的表达, 降低了脊髓中的组蛋白 H3 乙酰化, 显著减轻了慢性收缩损伤诱导的 NP 大鼠机械性异常性疼痛和热痛觉过敏。淫羊藿苷是一种具有抗癌作用的黄酮类化合物。淫羊藿苷可逆转紫杉醇诱导的 Sirt1 下调和组蛋白 H4 乙酰化, 从而抑制炎症和 NP^[47]。褪黑素也具有激动 Sirt1 的作用, 褪黑素通过激动 Sirt1, 催化高迁移率组蛋白 1 (high mobility group box-1, HMGB1) 的去乙酰化而减轻了骨癌诱导的小鼠 NP^[48]。佛手柑多酚组分 (bergamot polyphenolic fraction, BPF) 给药通过激活 Sirt3, 抑制 MnSOD 的高乙酰化, 可降低 ROS 水平, 从而缓解慢性收缩损伤诱导的 NP^[35]。此外, Sirt3 通过去乙酰化 FoxO3a 减轻了糖尿病诱导的大鼠 NP^[36]。

总之, HDAC 抑制剂、HAT 抑制剂和 Sirt 激动剂在 NP 治疗的临床前研究中, 尤其是在大鼠和小鼠的 NP 动物模型中, 已经取得了不错的进展。然而, 从基础到临床的转化还需要进一步的研究推动。蛋白乙酰化修饰调控在 NP 治疗中的作用研究见表 1。

四、总结与展望

本文综述了蛋白乙酰化修饰在 NP 中的最新研究进展。近年来, 越来越多的证据显示蛋白乙酰化修饰在 NP 的发病机制中发挥着重要作用。组蛋白乙酰化和脱乙酰化通过调控基因的转录影响 NP 的发生和发展, 非组蛋白乙酰化通过调节细胞信号通路影响 NP。动物研究显示, 调控蛋白乙酰化修饰的 HDAC 抑制剂、HAT 抑制剂和 Sirt 激动剂在 NP 的治疗中有效, 提示蛋白乙酰化修饰可能是具有潜力的 NP 治疗靶点。此外, 作为表观遗传的重要机制, 蛋白乙酰化修饰将代谢和细胞活动调控联系起

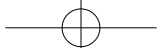


表 1 蛋白乙酰化修饰调控在 NP 治疗中的作用研究

药物	动物模型	分子机制
SAHA	坐骨神经部分结扎诱导的小鼠 NP 脊神经结扎诱导的大鼠 NP 脊髓损伤诱导的小鼠 NP	抑制 HDAC, 增加 Nav1.8 调节序列的组蛋白乙酰化 ^[38] ; 抑制 H3 组蛋白脱乙酰化, 抑制 GLT-1 下调 ^[23] ; 抑制 HDAC5, 增加 NEDD4 表达 ^[39]
MS-275	创伤性神经损伤诱导的大鼠 NP 抗逆转录病毒药物诱导的大鼠 NP 三叉神经炎症压迫诱导的小鼠 NP	抑制 HDAC1, 促进组蛋白乙酰化 ^[40] ; 抑制 HDAC, 抑制 ATF3、SPRR1A 和 Gal 基因的表达 ^[41]
丁酸盐	慢性收缩损伤诱导的大鼠 NP	抑制 HDAC, 抑制组蛋白脱乙酰化, 抑制 TNF- α 基因的转录 ^[18]
DBHB	脊髓损伤诱导的小鼠 NP	抑制 HDAC, 增加 FOXO3a、过氧化氢酶和 SOD2 的表达 ^[42]
黄芩苷	脊神经结扎诱导的大鼠 NP	抑制 HDAC1 的表达, 逆转组蛋白 H3 脱乙酰化 ^[43]
漆树酸	慢性收缩损伤诱导的大鼠 NP 坐骨神经部分结扎诱导的小鼠 NP	逆转组蛋白 H3K9 过度乙酰化, 抑制 CX3CR1 和 IL-1 β 水平升高 ^[29] ; 抑制组蛋白 H3 过度乙酰化, 抑制 MIP-2 和 CXCR2 的上调 ^[28]
姜黄素	慢性收缩损伤诱导的大鼠 NP	抑制 p300, 抑制 H3 和 H4 组蛋白乙酰化介导的 BDNF 和 COX-2 基因表达 ^[44]
白藜芦醇	慢性收缩损伤诱导的小鼠 NP 慢性收缩损伤诱导的大鼠 NP	激活 Sirt1 的脱乙酰酶活性 ^[45] ; 增加 Sirt1 表达, 降低组蛋白 H3 乙酰化 ^[46]
淫羊藿苷	紫杉醇诱导的大鼠 NP	逆转 Sirt1 下调和组蛋白 H4 乙酰化, 抑制炎症 ^[47]
褪黑素	骨癌诱导的小鼠 NP	激动 Sirt1, 催化 HMGB1 的去乙酰化, 降低炎症细胞因子水平 ^[48]
BPF	慢性收缩损伤诱导的大鼠 NP	激活 Sirt3, 抑制 MnSOD 的高乙酰化, 降低 ROS 水平 ^[35]
Sirt3	糖尿病诱导的大鼠 NP	去乙酰化 FoxO3a, 从而抑制氧化应激 ^[36]

来, 其研究将促进 NP 发病机制的深入研究, 为 NP 治疗策略的寻找提供新的方向。然而, 蛋白乙酰化修饰调控治疗 NP 的机制较为复杂, 还需要进一步的基础研究加以阐明。由于难以精确地进行位点调控, 去乙酰化修饰可能引起不良反应。例如, 一些蛋白的去乙酰化可能促进炎症^[49]。这给靶向乙酰化修饰治疗 NP 的研究和应用带来了挑战。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

[1] 庞淼一, 马突然, 王培培, 等. NLRP3 炎症小体与神经病理性疼痛关系的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(10):776-782.

[2] 李丽梅, 郑宝森, 张志利, 等. 背根神经节解剖及其参与神经病理性疼痛机制的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(7):531-540.

[3] Inoue K, Tsuda M. Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. Nat Rev Neurosci, 2018, 19(3):138-152.

[4] You L, Nie J, Sun WJ, *et al.* Lysine acetylation: enzymes, bromodomains and links to different diseases[J]. Essays Biochem, 2012, 52:1-12.

[5] Narita T, Weinert BT, Choudhary C. Functions and mechanisms of non-histone protein acetylation[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(3):156-174.

[6] Ueda H, Uchida H. Epigenetic modification in neuropathic pain[J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(7):849-867.

[7] Shvedunova M, Akhtar A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(5):329-349.

[8] Zhao Y, Garcia BA. Comprehensive catalog of currently documented histone modifications[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015, 7(9):a025064.

[9] Wang G, Song L, Bai T, *et al.* BcSas2-mediated histone H4K16 acetylation is critical for virulence and oxidative stress response of botrytis cinerea[J]. Mol Plant Microbe Interact, 2020, 33(10):1242-1251.

[10] Zhang Y, Liu Z, Yang X, *et al.* H3K27 acetylation activated-COL6A1 promotes osteosarcoma lung metastasis by repressing STAT1 and activating pulmonary cancer-associated fibroblasts[J]. Theranostics, 2021, 11(3):1473-1492.

[11] Cheng D, Dong Z, Lin P, *et al.* Transcriptional activation of ecdysone-responsive genes requires H3K27 acetylation at Enhancers[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10791.

[12] Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications[J]. Nature, 2000, 403(6765):41-45.

[13] Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code[J]. Science, 2001, 293(5532):1074-1080.

[14] Park SY, Phorl S, Jung S, *et al.* HDAC6 deficiency induces apoptosis in mesenchymal stem cells through p53 K120 acetylation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 494(1-2):51-56.

[15] Wang Y, Chen Y, Chen Q, *et al.* The role of acetylation sites in the regulation of p53 activity[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(1):381-391.

[16] Baeza J, Smallegan MJ, Denu JM. Mechanisms and



- dynamics of protein acetylation in mitochondria[J]. Trends Biochem Sci, 2016, 41(3):231-244.
- [17] Lin TB, Hsieh MC, Lai CY, *et al.* Modulation of nerve injury-induced HDAC4 cytoplasmic retention contributes to neuropathic pain in rats[J]. Anesthesiology, 2015, 123(1):199-212.
- [18] Kukkar A, Singh N, Jaggi AS. Attenuation of neuropathic pain by sodium butyrate in an experimental model of chronic constriction injury in rats[J]. J Formos Med Assoc, 2014, 113(12):921-928.
- [19] Leoni F, Zaliani A, Bertolini G, *et al.* The antitumor histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid exhibits antiinflammatory properties via suppression of cytokines[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(5): 2995-3000.
- [20] Simmons RM, Webster AA, Kalra AB, *et al.* Group II mGluR receptor agonists are effective in persistent and neuropathic pain models in rats[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2002, 73(2):419-427.
- [21] Chiechio S, Zammataro M, Morales ME, *et al.* Epigenetic modulation of mGlu2 receptors by histone deacetylase inhibitors in the treatment of inflammatory pain[J]. Mol Pharmacol, 2009, 75(5):1014-1020.
- [22] Zammataro M, Sortino MA, Parenti C, *et al.* HDAC and HAT inhibitors differently affect analgesia mediated by group II metabotropic glutamate receptors[J]. Mol Pain, 2014, 10:68.
- [23] Cui SS, Lu R, Zhang H, *et al.* Suberoylanilide hydroxamic acid prevents downregulation of spinal glutamate transporter-1 and attenuates spinal nerve ligation-induced neuropathic pain behavior[J]. Neuroreport, 2016, 27(6):427-434.
- [24] Liu M, Zhao YT, Lv YY, *et al.* Metformin relieves bortezomib-induced neuropathic pain by regulating AMPK α 2-mediated autophagy in the spinal dorsal horn[J]. Neurochem Res, 2022, 47(7):1878-1887.
- [25] Zhang Z, Cai Y Q, Zou F, *et al.* Epigenetic suppression of GAD65 expression mediates persistent pain[J]. Nat Med, 2011, 17(11):1448-1455.
- [26] Knabl J, Witschi R, Hosl K, *et al.* Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes[J]. Nature, 2008, 451(7176):330-334.
- [27] Uchida H, Matsushita Y, Araki K, *et al.* Histone deacetylase inhibitors relieve morphine resistance in neuropathic pain after peripheral nerve injury[J]. J Pharmacol Sci, 2015, 128(4):208-211.
- [28] Kiguchi N, Kobayashi Y, Maeda T, *et al.* Epigenetic augmentation of the macrophage inflammatory protein 2/C-X-C chemokine receptor type 2 axis through histone H3 acetylation in injured peripheral nerves elicits neuropathic pain[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 340(3):577-587.
- [29] Sun C, An Q, Li R, *et al.* Calcitonin gene-related peptide induces the histone H3 lysine 9 acetylation in astrocytes associated with neuroinflammation in rats with neuropathic pain[J]. CNS Neurosci Ther, 2021, 27(11):1409-1424.
- [30] Zhu XY, Huang CS, Li Q, *et al.* p300 exerts an epigenetic role in chronic neuropathic pain through its acetyltransferase activity in rats following chronic constriction injury (CCI)[J]. Mol Pain, 2012, 8:84.
- [31] Zhao YT, Deng J, Liu HM, *et al.* Adaptation of prelimbic cortex mediated by IL-6/STAT3/Acp5 pathway contributes to the comorbidity of neuropathic pain and depression in rats[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1):144.
- [32] Tan M, Shen L, Hou Y. Epigenetic modification of BDNF mediates neuropathic pain via miR-30a-3p/EP300 axis in CCI rats[J]. Biosci Rep, 2020, 40(11): BSR20194442.
- [33] Zhang Y, Chi D. Overexpression of SIRT2 alleviates neuropathic pain and neuroinflammation through deacetylation of transcription factor nuclear factor-kappa B[J]. Inflammation, 2018, 41(2):569-578.
- [34] Mo Y, Liu B, Qiu S, *et al.* Down-regulation of microRNA-34c-5p alleviates neuropathic pain via the SIRT1/STAT3 signaling pathway in rat models of chronic constriction injury of sciatic nerve[J]. J Neurochem, 2020, 154(3):301-315.
- [35] Ilari S, Giancotti LA, Lauro F, *et al.* Natural antioxidant control of neuropathic pain-exploring the role of mitochondrial SIRT3 pathway[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(11):1103.
- [36] Zhou C, Zhang Y, Jiao X, *et al.* SIRT3 alleviates neuropathic pain by deacetylating FoxO3a in the spinal dorsal horn of diabetic model rats[J]. Reg Anesth Pain Med, 2021, 46(1):49-56.
- [37] Yan B, Liu Q, Ding X, *et al.* SIRT3-mediated CypD-K166 deacetylation alleviates neuropathic pain by improving mitochondrial dysfunction and inhibiting oxidative stress[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 4722647.
- [38] Matsushita Y, Araki K, Omotuyi O, *et al.* HDAC inhibitors restore C-fibre sensitivity in experimental neuropathic pain model[J]. Br J Pharmacol, 2013, 170(5):991-998.
- [39] Wang C, Chen R, Zhu X, *et al.* Suberoylanilide hydroxamic acid ameliorates pain sensitization in central neuropathic pain after spinal cord injury via the HDAC5/NEDD4/SCN9A axis[J]. Neurochem Res, 2023, 48(8):2436-2450.
- [40] Denk F, Huang W, Sidders B, *et al.* HDAC inhibitors attenuate the development of hypersensitivity in models of neuropathic pain[J]. Pain, 2013, 154(9):1668-1679.
- [41] Danaher RJ, Zhang L, Donley CJ, *et al.* Histone



- deacetylase inhibitors prevent persistent hypersensitivity in an orofacial neuropathic pain model[J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 1744806918796763.
- [42] Qian J, Zhu W, Lu M, *et al.* D-beta-hydroxybutyrate promotes functional recovery and relieves pain hypersensitivity in mice with spinal cord injury[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(13):1961-1971.
- [43] Cheng CH, Lee KC, Chien CC, *et al.* Baicalin ameliorates neuropathic pain by suppressing HDAC1 expression in the spinal cord of spinal nerve ligation rats[J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(8):513-520.
- [44] Zhu X, Li Q, Chang R, *et al.* Curcumin alleviates neuropathic pain by inhibiting p300/CBP histone acetyltransferase activity-regulated expression of BDNF and cox-2 in a rat model[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91303.
- [45] Shao H, Xue Q, Zhang F, *et al.* Spinal SIRT1 activation attenuates neuropathic pain in mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e100938.
- [46] Yin Q, Lu FF, Zhao Y, *et al.* Resveratrol facilitates pain attenuation in a rat model of neuropathic pain through the activation of spinal Sirt1[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2013, 38(2):93-99.
- [47] Gui Y, Zhang J, Chen L, *et al.* Icaritin, a flavonoid with anti-cancer effects, alleviated paclitaxel-induced neuropathic pain in a SIRT1-dependent manner[J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 1744806918768970.
- [48] Yang C, Kang F, Huang X, *et al.* Melatonin attenuates bone cancer pain via the SIRT1/HMGB1 pathway[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 220: 109254.
- [49] Guan C, Huang X, Yue J, *et al.* SIRT3-mediated deacetylation of NLRC4 promotes inflammasome activation[J]. *Theranostics*, 2021, 11(8):3981-3995.

• 国际译文 •

一条绕过丘脑调节伤害性感受的脊髓皮质直接通路

既往研究认为, 背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 将信号上传到脊髓投射神经元 (spinal projection neurons, SPNs), 经丘脑到达躯体感觉皮质的第四层。第五层神经元接收浅层的信息, 通过皮质脊髓束 (corticospinal tract, CST) 下行投射至脊髓。然而, 本研究揭示背角深层 SPNs 与感觉运动皮质的第五层皮质脊髓神经元 (corticospinal neurons, CSNs) 的一个子集-脊髓皮质接收神经元 (spino-cortical recipient neurons, SCRNs) 存在直接的脊髓皮质通路。结果: (1) L_5 DRG 神经元注射顺行跨多突触的 H129-EGFP 病毒, 对侧初级运动皮质 (primary motor cortex, MOp) 和躯体感觉皮质下肢区 (somatosensory cortex lower limb, SSpll) 第五层神经元表达绿色荧光蛋白。脊髓注射顺行跨单突触病毒 (Hs06-mCherry) 及辅助病毒, MOp 和 SSpll 第五层神经元表达 mCherry 红色荧光。结果提示, SPNs 与 SCRNs 之间存在绕过丘脑的直接连接。(2) 腰脊髓注射非跨突触 AAV2/9-hSyn-EGFP, 未在躯体感觉皮质观察到 EGFP 的荧光信号。进一步通过非跨突触示踪等技术, 确定了 SPNs 的上行轴突与 SCRNs 的下行轴突连接区域, 即脊髓-皮质连接盘 (spino-cortical connecting disc, SCCD)。SCCD 位于基底脑桥核 (basilar pontine nucleus, BPN)。(3) 通过多重过氧化物酶电镜, 发现脊髓上行轴突与皮质下行轴突在 SCCD 处存在突触连接。激活脊髓上行轴突后, 皮质下行轴突的钙信号明显上升, 表明它们之间存在直接的功能连接。(4) 稀疏标记技术显示, STT 和 CST 通过脊髓皮质通路连接, 引起响应外周刺激的快速感觉运动转换。(5) 光遗传学和化学遗传学等实验性证明, 位于 BPN 的脊髓皮质通路调节痛觉反应。在神经病理性疼痛模型中, 抑制脊髓皮质通路可缓解痛行为。结论: 存在一条绕过丘脑调节伤害性感受的脊髓皮质直接通路。该通路为疼痛研究提供新见解和新思路。

(Cai B, Wu D, Xie H, *et al.* A direct spino-cortical circuit bypassing the thalamus modulates nociception. *Cell Res*, 2023,33(10):775-789. 北京大学神经科学研究所, 刘一璇 译, 刘风雨 校)