

慢性疼痛基因治疗相关离子通道的研究进展*

樊玉昂¹ 栾永² 宋辛叶^{2△}(¹ 大连医科大学, 大连 116044; ² 大连医科大学附属第一医院麻醉科, 大连 116011)

摘要 慢性疼痛严重影响病人生活质量且造成巨大经济负担, 现有的治疗方式不能很好的满足病人的镇痛需求。近年来, 人们对于生物基因组有了更加全面的认识, 同时精准递送系统的研发为基因治疗提供了有效手段, 可以靶向递送抗伤害感受性分子或阻断痛觉传导。目前, 已发现多种疼痛相关靶点, 不同靶点介导不同类型的疼痛, 为基因治疗慢性疼痛开辟了新的思路。新兴的基因疗法应用前景广阔, 但也面临巨大的挑战。本文主要总结了与慢性疼痛基因治疗相关的离子通道靶点, 为进一步寻找特异性靶点提供思路。

关键词 慢性疼痛; 基因治疗; 离子通道; 靶点

Research progress on ion channels related to gene therapy for chronic pain *

FAN Yu-ang¹, LUAN Yong², SONG Xin-ye^{2△}(¹ Dalian Medical University, Dalian 116044, China; ² Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

Abstract Both the financial burden and quality of life of patients are greatly impacted by chronic pain. Existing treatment modalities often fall short in adequately meeting the analgesic needs of patients. The biological genome has been increasingly well understood in recent years. In the meantime, the development of precise delivery systems provide effective techniques for gene therapy, which can target the delivery of anti-nociceptive molecules or block pain transmission. Currently, many pain-related targets have been discovered, and these different targets can mediate different types of pain. This has generated fresh notions for gene therapy to treat chronic pain. Although there are many potential uses for the newly developed gene therapy, there are also many obstacles to overcome. This article primarily summarizes ion channel targets associated with gene therapy for chronic pain, offering suggestions for additional target exploration.

Keywords chronic pain; gene therapy; ion channels; targets

国际疼痛学会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 在 2020 年更新疼痛的定义为: 疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历^[1]。急性疼痛是一种早期的自我保护措施, 能够识别并避免潜在的伤害性刺激。然而在病理状态下, 各种炎症介质引起的痛觉敏化和神经损伤可导致慢性疼痛, 严重影响病人预后和长期生活质量。慢性疼痛一直是备受关注的公共卫生问题, 然而, 现有的治疗方式不能很好的满足病人的镇痛需求^[2]。新兴的基因疗法在许多疾病中已经取得重大进展, 基因治疗用于慢性疼痛开辟了一种新的治疗策略。

目前, 基因治疗的输送系统已有多项研究,

包括病毒载体和非病毒载体。随着精准递送系统的不断发展, 对于基因治疗的靶点也提出了更高的要求。靶组织的正确选择可以提高治疗的特异性和高效性, 因此需要寻找不同类型慢性疼痛的痛觉传导通路中特异的分子生物标记作为治疗靶点以实现有效精准镇痛。本文根据现有研究, 整理了慢性疼痛相关的离子通道靶点, 对于基因治疗慢性疼痛具有重要意义。

一、慢性疼痛及其治疗现状

慢性疼痛是指持续或复发时间超过 3 个月的疼痛, 其被视为一种疾病状态^[1,2]。慢性疼痛影响多达全球约 30%~50% 的人口, 并给社会带来巨大的经济负担^[2]。

* 基金项目: 国家自然科学基金 (31971243)

△ 通信作者 宋辛叶 sxy@dmu.edu.cn



药物治疗是目前主要的镇痛手段。对于轻中度疼痛常选择非甾体抗炎药物（如布洛芬、塞来昔布等），具有消炎镇痛的作用，但总体疗效有限，且常导致胃肠道不适等不良反应。对于重度疼痛，临床常选择阿片类药物，其有较好的镇痛效果，但即使在安全剂量内也会导致一系列的不良反应，如恶心、呕吐、便秘、呼吸抑制等，长期服用会有药物依赖风险。应用局部麻醉药物进行外周神经阻滞或鞘内给药是慢性疼痛常用的有创治疗手段，可以起到局部镇痛的作用，但缺乏特异性，且维持时间较短^[3]。综上所述，目前尚缺乏一种不良反应小且可以实现精准镇痛治疗慢性疼痛的方法。利用基因疗法有望对慢性疼痛提供一种更安全、更有效的治疗方案。

二、慢性疼痛基因治疗相关离子通道的研究现状

基因治疗是指将含有目的基因的载体靶向递送到特定的细胞群，以达到预防或改变特定疾病状态的最终目的。这项技术包括识别适当的核酸序列和细胞类型，然后使用有效的输送方法，使足够的目的基因进入这些细胞，从而治疗某种疾病。在过去的二十年里，基因疗法在治疗或预防各种疾病方面的临床应用已经取得一定成果。基因治疗可以靶向抑制慢性疼痛神经传递通路中的镇痛分子靶点，为实现有效精准镇痛提供了一种新的选择。

基因治疗慢性疼痛中，病毒载体和非病毒递送系统的研究促进了基因疗法的快速发展。靶组织的研究能够进一步提高基因治疗的高效性和特异性，从而取得更加理想的治疗效果。因此，靶点的选择是基因治疗中至关重要的一步。目前慢性疼痛的相关靶点研究主要集中在初级感觉神经元，不同离子通道靶点已经在不同类型的动物模型中得到了验证，包括电压门控钠离子通道 (voltage-gated sodium channels, VGSC)、电压门控钾离子通道 (voltage-gated potassium channels, VGKC)、电压门控钙离子通道 (voltage-gated calcium channels, VGCC)、瞬时受体电位通道 (transient receptor, TRP)、酸感应的离子通道 (acid-sensing ion channel, ASIC) 和超极化激活的环核苷酸门控通道 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel, HCN)^[4]。

1. 电压门控钠离子通道

VGSC 在神经元信号传导中起重要作用，包括外周疼痛信号神经元动作电位的产生和传递。哺乳动物的钠离子通道一共分为九个亚型 (Nav1.1~1.9)。其中 Nav1.7~1.9 这三个亚型在背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 和三叉神经节 (trigeminal ganglion,

TG) 中的外周伤害性感受器的初级感觉神经元中优先表达，并与损伤诱导的神经元兴奋性增高有关，在慢性疼痛中发挥重要作用。

在初级感觉神经元中，Nav1.7 更像是一个阈通道，它提供一种初始的去极化驱动，导致更多的钠通道打开，放大微弱的输入效应，促进动作电位的产生。在约 30% 的特发性疼痛性小纤维神经病病例中发现了 Nav1.7 的功能获得突变体^[5]。而对于先天性缺乏 Nav1.7 的个体，表现出对各种疼痛刺激的不敏感^[6]。Moreno 等^[7]研究表明，通过腺相关病毒载体 (adeno-associated virus, AAV) 鞘内注射 CRISPR- dCas9 或者锌指蛋白靶向表观遗传抑制 Nav1.7 的表达，可以有效减轻角叉菜胶诱导的炎症疼痛、紫杉醇诱导的神经性疼痛和 BzATP 诱导的疼痛。这一基因组工程平台的研究对钠通道进行选择抑制，证实了 Nav1.7 在慢性疼痛中的治疗潜力。

初级感觉神经元中 Nav1.8 通道开放可使大量 Na 离子内流，导致膜去极化，在动作电位的产生和维持方面发挥重要作用。Nav1.8 也参与了各种疼痛状况，包括炎症性疼痛和神经性疼痛。已经在一系列小纤维神经病变的慢性疼痛病人中发现了由 SCN10A 编码的 Nav1.8 的功能性突变^[5]。在动物模型研究中，观察到 Nav1.8 缺失突变小鼠在低温下对寒冷和机械刺激表现出可忽略不计的反应，表明 Nav1.8 在伤害性感受器的特殊作用。例如，通过鞘内注射褪黑激素抑制 DRG 中 Nav1.8 的表达，降低结肠炎模型大鼠河豚毒素不敏感型 (tetrodotoxin-resistance, TTX-R) 电流密度和神经元兴奋性来发挥镇痛作用^[8]。因此，Nav1.8 在各种形式的慢性疼痛中的作用提示它是一个有吸引力的治疗靶点。

2. 电压门控钾离子通道

VGKC 是神经元兴奋性的重要调节因子，具有调节静息膜电位和复极化的作用。它的功能降低有助于损伤诱导的外周神经兴奋性和活性的增加^[9]。

在 DRG 神经元中有许多类型的延迟整流钾离子通道，坐骨神经切断降低了 DRG 神经元中延迟整流钾离子电流的功能表达^[9]。在炎症和神经损伤等病理条件下，Kv 通道的显著下调导致小鼠的严重机械异常性疼痛。通过 siRNA 敲低 Kv1.2 可诱导未处理大鼠的机械和热超敏反应^[10]。miR-137 介导的 Kv1.2 损伤是神经损伤诱导神经性疼痛的关键发病机制，鞘内注射 miR-137 agomir 可以减轻坐骨神经慢性缩窄性损伤模型 (chronic constriction injury of the sciatic nerve, CCI) 大鼠的机械异常疼痛和热痛觉过敏^[11]。在 Laumet 等^[11]的研究中，DRG 神经元



中 G9a 的特异性敲除阻断了钾通道的基因沉默和神经损伤后的慢性疼痛。综上所述, Kv 通道可作为基因治疗慢性疼痛的重要靶点。

在大多数 DRG 神经元中存在 Kv2 亚基与 Kv9.1 蛋白的广泛共表达^[12]。沉默亚基 Kv9.1 本身没有钾离子通道活性, 但可通过自身改变来调节 Kv2.1 和 Kv2.2 通道的活性。因此, siRNA 介导的 Kv9.1 在幼稚大鼠中的敲低导致了神经性疼痛行为^[12]。同样, 下调 DRG 神经元中 Kcns 基因从而降低 Kv9.1 的表达, 促进了机械性疼痛和痛觉过敏, 与其在神经性疼痛中的作用一致^[13]。这表明恢复外周的 Kcns1 活性对慢性疼痛具有治疗潜力^[12]。由于 kv2 亚基与 kv9.1 在 DRG 神经元的高度共表达, kv9.1 可作为调节 kv2.1 活性以控制慢性疼痛的治疗靶点。

KCNQ 基因编码的 Kv7.2 是慢速电压门控通道的重要组成部分, 其广泛调节神经元兴奋性。选择性敲低 DRG 神经元中的 Kv7.2 增加了初级感觉神经元的兴奋性导致热痛觉过敏和机械异常性疼痛增加。G9a 介导神经损伤诱导的 DRG 神经元中 Kv 电流的降低, 因此抑制或基因敲除 G9a 可消除损伤诱导 Kv7.2 的下调并减轻神经性痛觉过敏^[12]。G9a 可能在钾离子通道调节中发挥重要作用, 因为它还涉及损伤诱导的 Kv1.4、Kv4.2 和 BK 通道 (KCa1.1) 抑制^[11]。这些发现均强调了 Kv7.2 通道在控制感觉神经元兴奋性方面的重要性以及作为慢性疼痛基因治疗靶点的巨大潜力。

3. 电压门控钙离子通道

VGCC 分为高电压激活型 L 型 (Cav1.1-Cav1.4)、P/q 型 (Cav2.1)、n 型 (Cav2.2)、r 型 (Cav2.3) 和低电压激活型 t 型 (Cav3.1-Cav3.3)。VGCC 主要通过产生内向电流膜去极化触发突触前囊泡释放兴奋性神经递质和激活钙离子敏感的钾离子通道来调节 DRG 神经元的膜电位和放电活动, 参与炎症和神经性疼痛。

Cav1.2 在 DRG 神经元中表达, 而 Cav1.1、Cav1.3 和 Cav1.4 缺乏在 DRG 神经元中表达的证据。VGCC 的表达和功能被两个主要的辅基增强, 在 CCI 模型中 $\alpha 2\text{-}\delta\text{-}1$ 亚基上调和 Cav1.2 表达增加诱导机械异常性疼痛^[14]。背角和背根神经元中亨廷顿舞蹈病相关蛋白 1 的抑制降低了 Cav1.2 的膜表达, 从而降低神经元兴奋性并减轻神经性疼痛^[15]。这些研究证实了 L 型 Cav1.2 是慢性疼痛治疗的相关靶点。

Cav2 亚型通道主要表现为神经元分布, 其中 P/q 型通道在中枢的神经递质释放起关键作用, 而在 DRG 神经元中微量表达调节 C 和 δ 纤维的神经递质释放。n 型在 DRG 神经元中大量表达, 腺苷

受体激动剂抑制 Cav2.2 的开放并降低大鼠 DRG 神经元的兴奋性, 显著减少了 2,4-二硝基苯磺酸诱发的内脏疼痛^[16]。 γ -氨基丁酸 B 型受体 (gamma-aminobutyric acid B, GABA_B) 受体是另一类在背角突触中抑制 Cav2.2 钙通道的受体, α -锥毒素 Vc1.1 被证明可以激活外周 GABA_B 抑制 Cav2.2 通道中枢和外周神经元中的通道电流, 显著增强镇痛活性^[17]。这些发现支持 Cav2.2 作为基因治疗靶点的应用前景。与 Cav2.2 通道敲除小鼠相似, 缺乏 r 型通道的小鼠可以存活并表现出疼痛敏感性降低, 但迄今为止 Cav2.3 用于治疗目的的药理学相对有限。

Cav3 通道广泛分布于神经元和其他易兴奋细胞中, 在初级传入通路中也有重要作用。研究发现, 神经调节素 B 的激活显著增强了 Cav3.2 通道电流并诱导疼痛超敏反应, 而 Cav3.1 和 Cav3.3 通道电流不受影响^[18]。在大鼠模型中, 鞘内注射 Cav3.2 和 Cav3.3 的反义寡核苷酸可显著缓解大鼠的触觉异常性疼痛和热痛觉过敏, 而鞘内注射 Cav3.1 的反义寡核苷酸对于大鼠疼痛无明显改善^[19]。此外通过 AAV 鞘内注射 Cav3.2 抑制肽适配体 Cav3.2 iPA2 减轻了骨关节炎慢性疼痛^[20]。上述研究表明 Cav3.2 和 Cav3.3 亚型钙通道在慢性疼痛中发挥重要作用, 可作为基因治疗的相关靶点。总之, VGCC 蕴含着巨大的希望作为基因治疗慢性疼痛的靶点。

4. 瞬时受体电位通道

TRP 根据其氨基酸序列同源性可分为 6 个亚家族: TRPA、TRPV、TRPM、TRPC、TRPP 和 TRPML, 它们沿着整个神经轴表达。TRP 在感觉生理学中起着关键作用, 包括感知热、化学和机械性刺激。

瞬时受体电位通道蛋白 1 (transient receptor potential A1, TRPA1) 作为一种伤害性通道, 在 DRG 神经元亚群中大量存在。乙酸乙酯组分通过 TRPA1 的抑制来实现其抗伤害感受和抗炎作用, 证实了 TRPA1 在疼痛传输通路中的重要作用^[21]。在炎症和神经损伤模型的 DRG 神经元中 TRPA1 表达增加, 通过鞘内注射 TRPA1 反义寡核苷酸敲低 TRPA1 基因可缓解炎症和神经损伤诱导的冷痛觉过敏和 TRPA1 上调^[22]。这些结果支持 TRPA1 作为基因治疗慢性疼痛的又一靶点。

瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 在伤害性感受器中大量表达, 药理学和遗传学研究已经证实 TRPV1 是几种慢性疼痛临床前模型中的治疗靶点, 包括癌痛、神经病理性疼痛、术后疼痛和肌肉骨骼疼痛^[4]。在骨癌模型中, 鞘内注射 AAV 介导的针对 TRPV1 的



siRNA 显著抑制了 DRG 神经元中 TRPV1 mRNA 的表达,减轻了大鼠的机械性异常性疼痛和热痛觉过敏^[22]。在 CCI 模型中,鞘内施用 TRPV1 siRNA 降低了 TRPV1 表达并减轻了痛觉过敏,证实 TRPV1 可作为慢性疼痛治疗的重要靶点^[23]。

小胶质细胞的 TRPV4 通道位于脊髓神经免疫轴的中心,将周围神经损伤转化为中枢敏化和神经性疼痛。在坐骨神经损伤模型中,脊髓驻留小胶质细胞中 TRPV4 表达上调促进兴奋性神经元过度活动介导神经性疼痛,使用 TRPV4 特异性拮抗剂 GSK219 或 TRPV4 遗传消融显著减轻了小鼠的机械性疼痛^[24]。上述研究均证实了伤害性感受器表达的 TRP 亚家族介导炎症和神经性疼痛,是治疗慢性疼痛有潜力的靶点。

5. 酸感应离子通道

ASIC 在哺乳动物中至少有 ASIC1a、ASIC1b、ASIC2a、ASIC2b、ASIC3 和 ASIC4 六种亚型。其中 ASIC1a、ASIC2a、ASIC2b 和 ASIC4 主要在中枢神经系统中表达,ASIC3 在 DRG 神经元中含量最高且对细胞外酸化最敏感。已有研究表明,促炎介质神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 导致 DRG 神经元中的 ASIC3 转录增加,使神经元兴奋性增加,使用 ASIC3 阻滞剂 APETx2 或 CRISPR/Cas9 系统敲除 ASIC3 可部分逆转疼痛相关行为^[25]。在正畸运动的大鼠模型中观察到 ASIC3 在三叉神经节表达增加,通过携带 ASIC3 shRNA 的慢病毒载体抑制了 ASIC3 的表达并缓解了牙齿机械痛觉过敏^[26]。因此,ASIC3 在外周神经元中介导慢性疼痛发挥着重要作用。

综上所述,与 ASIC1 和 ASIC2 在所有神经元中无差异性表达不同,ASIC3 亚基在外周神经系统相对特异性的表达支持其作为基因治疗的相关靶点。

6. 超极化激活的环核苷酸门控通道

在哺乳动物中,HCN 由四个成员 (HCN1-HCN4) 组成,在膜超极化激活后产生内向电流 I (h)。

HCN1 在具有大量有髓鞘轴突的大的非伤害性 DRG 神经元和少量冷敏感 DRG 神经元表达,而 HCN1 对 cAMP 相对不敏感。在前列腺素诱导的炎症性疼痛模型中,观察到 HCN1 的缺失对机械性刺激和热痛觉过敏无显著影响^[27]。而在部分坐骨神经结扎模型小鼠的神经性疼痛中,HCN1 缺失使小鼠冷异常性疼痛显著减少,这表明 HCN1 在神经性疼痛中的重要作用^[27]。

HCN2 在小的有髓鞘或无髓鞘轴突的痛觉性 DRG 神经元表达。在啮齿动物的偏头痛模型中,

HCN2 的药理学阻断或靶向遗传缺失抑制伤害性 TG 神经元的诱发和自发神经元活动,消除了三种啮齿动物的偏头痛样疼痛^[28]。并且发现在糖尿病动物模型中,HCN2 的调节是通过神经元中 cAMP 的增加实现的。因此,cAMP 可被视为 HCN2 的调节剂。总之对于神经性疼痛和炎症性疼痛而言,HCN2 是一个很有前景的基因治疗靶点。

三、具有研究潜力的离子通道靶点

上述各种离子通道还存在许多亚型在痛觉传导通路中发挥重要作用,但能否作为慢性疼痛基因治疗的靶点还有待进一步研究。例如,Nav1.9 是 DRG 神经元中持续抗 TTX 电流的基础,维持伤害性感受器的兴奋性。Nav1.9 介导伤害性感受器外周末端上多种炎症介质产生的持续超敏反应和自发疼痛行为。并且在一些疼痛性离子通道疾病中发现了 Nav1.9 的功能获得性突变^[29]。然而由于 Nav1.9 在外源系统的低表达,对于 Nav1.9 的总体研究相较于 Nav1.7 和 Nav1.8 是滞后的。现有的研究已经表明,Nav1.9 在调节感觉神经元兴奋性和疼痛信号传递中发挥重要作用,因此要针对这一靶点寻找更有效的疼痛治疗方法。

此外,在 VGSC 中编码 Nav1.1 的 SCN1A 功能获得性突变可引起家族性偏瘫型偏头痛^[30]。SCN8A 的产物 Nav1.6 功能获得性突变与三叉神经痛相关^[31]。但是由于 Nav1.1 和 Nav1.6 在外周伤害性感受器中缺乏特异性表达,使他们在疼痛治疗中成为治疗靶点受限。Nav1.3 在啮齿动物和新生儿中的表达显著降低,但在啮齿类动物的外周轴突切断后的 DRG 又重新表达^[32]。SCN3A 是 miR-30b 的主要靶标,鞘内注射 miR-30b 可降低 DRG 神经元和脊髓中 Nav1.3 mRNA 和蛋白质的表达,显著减轻了脊神经结扎模型 (spinal nerve ligation, SNL) 诱导的神经性疼痛,暗示其可作为疼痛治疗的一个潜在靶点^[32]。总之,这些结论表明几种 VGSC 亚型在疼痛信号传导中的不同贡献,有很大的潜力作为疼痛治疗靶点。

在钾通道中,脊髓小胶质细胞在神经损伤后改变其表型并增殖,Kir 亚家族通过改变小胶质细胞对炎症的反应来促进慢性疼痛。在鞘内注射 siRNA 抑制 kir2.1 可以减少这种神经性疼痛以及细胞增殖^[33]。研究表明坐骨神经横断使得 DRG 神经元中 TRESK (k2p18) 的表达较少,降低了机械刺激的痛阈^[34]。目前功能研究表明,kir 亚家族和 k2p 亚家族与疼痛反应相关,这是治疗慢性疼痛有吸引力的靶点,但仍需进一步研究论证。

同样在 HCN 家族,HCN3 在大多数 DRG 神经



元中广泛表达。HCN3 敲除增加了中等神经元的放电率但对小神经元的诱发放电频率几乎无影响,在神经损伤后与野生型小鼠相比,机械过敏和热痛觉过敏无明显差异^[35]。这表明 HCN3 在神经性疼痛中发挥的作用可能很小。目前对于 HCN3 是否参与疼痛的结论尚不明确。此外,HCN3 和 HCN4 在所有 DRG 神经元中表达相对较低且不加区分的表达使得他们成为特异性的治疗靶点受到限制。

四、总结与展望

慢性疼痛是一个备受关注的公共卫生问题,需要寻求更加安全高效的治疗方法。在过去的几十年中,基因治疗已经应用于不同领域并取得重大进展。基因疗法在慢性疼痛治疗中应用前景广阔。寻找与慢性疼痛相关的分子生物标记是基因治疗慢性疼痛的关键步骤,通过阻断特异的靶点来缓解慢性疼痛。由于各种类型的慢性疼痛是由一种或多种相关靶点的相互作用所介导,因此需要进行实验和药理学研究去寻找占据主导地位且更易调控的分子生物标记作为基因治疗的靶点。大量疼痛相关的离子通道靶点在炎症疼痛模型和神经病理性疼痛模型中已经得到验证,为基因治疗慢性疼痛提供了更多选择。未来,需要继续研究各种疼痛传导通路中的其他分子生物标记,寻找最具特异性和安全性的生物靶点,更好的实现精准镇痛。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 宋学军,樊碧发,万有,等. 国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(9): 641-644.
- [2] Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances[J]. Lancet, 2021, 397(10289):2082-2097.
- [3] 窦新雨,梁辰,祝斌,等. 鞘内给药治疗慢性疼痛研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(9):645-653.
- [4] 艾琳,韩奕,季然,等. 疼痛治疗及镇痛靶点的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(7):484-494.
- [5] Sopacua M, Hoeijmakers JGJ, Merkies ISJ, et al. Small-fiber neuropathy: expanding the clinical pain universe[J]. J Peripher Nerv Syst, 2019, 24(1):19-33.
- [6] Chen L, Effraim PR, Carrara J, et al. Pharmacological characterization of a rat Nav1.7 loss-of-function model with insensitivity to pain[J]. Pain, 2020, 161(6):1350-1360.
- [7] Moreno AM, Aleman F, Catroli GF, et al. Long-lasting analgesia via targeted in situ repression of Nav1.7 in mice[J]. Sci Transl Med, 2021, 13(584):eaay9056.
- [8] Lv MD, Wei YX, Chen JP, et al. Melatonin attenuated chronic visceral pain by reducing Nav1.8 expression and nociceptive neuronal sensitization[J]. Mol Pain, 2023, 19:17448069231170072.
- [9] 张诗嘉,刘文涛,张广钦. 电压门控钾通道作为疼痛治疗的新靶点在慢性疼痛模型中的变化特征[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(8):571-576.
- [10] Zhang J, Rong L, Shao J, et al. Epigenetic restoration of voltage-gated potassium channel Kv1.2 alleviates nerve injury-induced neuropathic pain[J]. J Neurochem, 2021, 156(3):367-378.
- [11] Laumet G, Garriga J, Chen SR, et al. G9a is essential for epigenetic silencing of K⁺ channel genes in acute-to-chronic pain transition[J]. Nat Neurosci, 2015, 18(12):1746-1755.
- [12] Tsantoulas C, Zhu L, Shaifta Y, et al. Sensory neuron downregulation of the Kv9.1 potassium channel subunit mediates neuropathic pain following nerve injury[J]. J Neurosci, 2012, 32(48):17502-17513.
- [13] Tsantoulas C, Denk F, Signore M, et al. Mice lacking Kcns1 in peripheral neurons show increased basal and neuropathic pain sensitivity[J]. Pain, 2018, 159(8): 1641-1651.
- [14] Alles SR, Garcia E, Balasubramanyan S, et al. Peripheral nerve injury increases contribution of L-type calcium channels to synaptic transmission in spinal lamina II: role of alpha2delta-1 subunits[J]. Mol Pain, 2018, 14:1744806918765806.
- [15] Pan J, Zhao Y, Sang R, et al. Huntington-associated protein 1 inhibition contributes to neuropathic pain by suppressing Cav1.2 activity and attenuating inflammation[J]. Pain, 2023, 164(6):e286-e302.
- [16] Lucarini E, Coppi E, Micheli L, et al. Acute visceral pain relief mediated by A3AR agonists in rats: involvement of N-type voltage-gated calcium channels[J]. Pain, 2020, 161(9):2179-2190.
- [17] Cai F, Xu N, Liu Z, et al. Targeting of N-type calcium channels via GABA(B)-receptor activation by α -conotoxin Vc1.1 variants displaying improved analgesic activity[J]. J Med Chem, 2018, 61(22):10198-10205.
- [18] Zhang Y, Qian Z, Jiang D, et al. Neuromedin B receptor stimulation of Cav3.2 T-type Ca²⁺ channels in primary sensory neurons mediates peripheral pain hypersensitivity[J]. Theranostics, 2021, 11(19):9342-9357.
- [19] Wen XJ, Li ZJ, Chen ZX, et al. Intrathecal administration of Cav3.2 and Cav3.3 antisense oligonucleotide reverses tactile allodynia and thermal hyperalgesia in rats following chronic compression of dorsal root of ganglion[J]. Acta Pharmacol Sin, 2006, 27(12):1547-1552.
- [20] Iton-Zoske B, Shin SM, Xu H, et al. Selective block of sensory neuronal T-type/Cav3.2 activity mitigates neu-



- ropathic pain behavior in a rat model of osteoarthritis pain[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1):168.
- [21] Brum EDS, Becker G, Fialho MFP, *et al*. TRPA1 involvement in analgesia induced by *Tabernaemontana catharinensis* ethyl acetate fraction in mice[J]. *Phyto-medicine*, 2019, 54:248-258.
- [22] Zhang S, Zhao J, Meng Q. AAV-mediated siRNA against TRPV1 reduces nociception in a rat model of bone cancer pain[J]. *Neurol Res*, 2019, 41(11):972-979.
- [23] Guo SH, Lin JP, Huang LE, *et al*. Silencing of spinal TRPV1 attenuates neuropathic pain in rats by inhibiting CAMKII expression and ERK2 phosphorylation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):2769.
- [24] Hu X, Du L, Liu S, *et al*. A TRPV4-dependent neuroimmune axis in the spinal cord promotes neuropathic pain[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(5):e161507.
- [25] Li H, Li H, Cheng J, *et al*. Acid-sensing ion channel 3 overexpression in incisions regulated by nerve growth factor participates in postoperative nociception in rats[J]. *Anesthesiology*, 2020, 133(6):1244-1259.
- [26] Yang H, Shan D, Jin Y, *et al*. The role of acid-sensing ion channel 3 in the modulation of tooth mechanical hyperalgesia induced by orthodontic tooth movement[J]. *Neuroscience*, 2020, 442:274-285.
- [27] Momin A, Cadiou H, Mason A, *et al*. Role of the hyperpolarization-activated current Ih in somatosensory neurons[J]. *J Physiol*, 2008, 586(24):5911-5929.
- [28] Tsantoulas C, Ng A, Pinto L, *et al*. HCN2 ion channels drive pain in rodent models of migraine[J]. *J Neurosci*, 2022, 42(40):7513-7529.
- [29] Han C, Yang Y, Te Morsche RH, *et al*. Familial gain-of-function Nav1.9 mutation in a painful channelopathy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(3):233-240.
- [30] Lemaire L, Desroches M, Krupa M, *et al*. Modeling Nav1.1/SCN1A sodium channel mutations in a microcircuit with realistic ion concentration dynamics suggests differential GABAergic mechanisms leading to hyperexcitability in epilepsy and hemiplegic migraine[J]. *PLoS Comput Biol*, 2021, 17(7):e1009239.
- [31] Tanaka BS, Zhao P, Dib-Hajj FB, *et al*. A gain-of-function mutation in Nav1.6 in a case of trigeminal neuralgia[J]. *Mol Med*, 2016, 22:338-348.
- [32] 杨彬彬, 王冬梅. Nav1.3 在神经病理性疼痛中的作用机制 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(2):120-126.
- [33] Gattlen C, Deftu AF, Tonello R, *et al*. The inhibition of Kir2.1 potassium channels depolarizes spinal microglial cells, reduces their proliferation, and attenuates neuropathic pain[J]. *Glia*, 2020, 68(10):2119-2135.
- [34] Castellanos A, Pujol-Coma A, Andres-Bilbe A, *et al*. TRESK background K⁺ channel deletion selectively uncovers enhanced mechanical and cold sensitivity[J]. *J Physiol*, 2020, 598(5):1017-1038.
- [35] Lainez S, Tsantoulas C, Biel M, *et al*. HCN3 ion channels: roles in sensory neuronal excitability and pain[J]. *J Physiol*, 2019, 597(17):4661-4675.

• 消 息 •

中国医师协会 2024 年疼痛科医师年会胜利召开

由中国医师协会、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，山东第一医科大学附属省立医院（山东省立医院）、青岛市市立医院承办，山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 2024 年疼痛科医师年会”于 2024 年 7 月 12 日~14 日在山东省青岛市召开。国家疼痛专业医疗质量控制中心主任、中国医师协会疼痛科医师分会会长、中华医学会疼痛学分会候任主任委员樊碧发教授致开幕词。

本次会议共设置主会场 1 个，分会场 16 个。大会报告 13 个，学术报告 243 个。分会场设置脊柱源性疼痛会场、神经调控与射频治疗会场、疼痛科质控与改进、影像引导技术的进步与探索、软组织疼痛、疼痛护理、疼痛科专科医师培训、肿瘤疼痛与安宁疗护、头面痛、疑难病例讨论、青岛疼痛学科发展、疼痛科基础与临床研究、肌骨关节疼痛、学科建设与传播、基层疼痛科建设、超声介入诊疗、山东疼痛学科发展、神经病理性疼痛、临床技术进展、青年会场等 20 个专题。本次会议展示了最新研究成果或进展，同时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。