



• 综述 •

慢性疼痛中内质网应激机制的研究进展

张彩霞¹ 于尚辰² 张咸伟^{2△}(¹武汉市第一医院麻醉科, 武汉 430022; ²华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科, 武汉 430030)

摘要 慢性疼痛作为公共卫生难题, 其发病机制复杂, 涉及脊髓神经元兴奋、胶质细胞激活及受体活化等。药物治疗虽能缓解疼痛, 但不良反应限制了其应用。研究表明, 内质网应激在慢性疼痛中扮演关键角色, 通过影响疼痛感受器敏感性、调控伤害信号传递、触发炎症反应及神经可塑性改变, 加剧疼痛并促进其发展。本文综述了内质网蛋白激酶样内切割酶 (PKR-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、内质网应激调节因子 1α (inositol-requiring enzyme 1α, IRE1α) 和激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 等通路在内质网应激与慢性疼痛中的具体机制, 旨在为其深入研究和临床应用提供科学支撑, 并探讨尚未解决的问题及未来发展方向。

关键词 慢性疼痛; 内质网应激; 内质网蛋白激酶样内切割酶; 内质网应激调节因子 1α; 激活转录因子 6; 未折叠蛋白反应

Research progress on endoplasmic reticulum stress mechanisms in chronic pain

ZHANG Cai-xia¹, YU Shang-chen², ZHANG Xian-wei^{2△}(¹ Department of Anesthesiology, Wuhan No.1 Hospital, Wuhan 430022, China; ² Department of Anesthesiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract Chronic pain, as a major public health issue, involves complex pathogenesis, including spinal neuron excitation, glial cell activation, and receptor activation. Although current treatment methods can alleviate pain, their application is limited by adverse effects. Research indicates that endoplasmic reticulum (ER) stress plays a crucial role in chronic pain. By affecting the sensitivity of pain receptors, regulating nociceptive signal transmission, triggering inflammatory responses, and altering neural plasticity, ER stress exacerbates pain and promotes its progression. This review summarizes the specific mechanisms of the pathways involving PKR-like endoplasmic reticulum kinase (PERK), inositol-requiring enzyme 1α (IRE1α), and activating transcription factor 6 (ATF6) in ER stress and chronic pain. The aim is to provide scientific support for further research and clinical applications, and to discuss unresolved issues and future research directions.

Keywords chronic pain; endoplasmic reticulum stress; PKR-like endoplasmic reticulum kinase (PERK); inositol-requiring enzyme 1α (IRE1α); activating transcription factor 6 (ATF6); unfolded protein response

在全球公共卫生视野中, 慢性疼痛——根据国际疾病分类第 11 版 (International Classification of Diseases, ICD-11) 的定义, 即持续时间超过 3 个月的疼痛感, 已成为不容忽视的问题, 其病人比例在全球范围内居高不下, 超过 30% 的人口受其困扰^[1]。由于慢性疼痛发病机制的复杂性, 目前的治疗策略尚显捉襟见肘, 包括药物疗法 (如阿片类、激素与非甾体抗炎药) 以及一系列干预措施 (如神经阻滞、

射频消融及脊髓电刺激等)。然而, 这些方法在实际应用中面临诸多局限, 如疗效的不确定性、长期使用的严重不良反应 (如胃肠道出血、药物依赖、呼吸抑制) 以及有创操作可能导致的并发症 (如局部肿胀、感染、组织和血管损伤、运动障碍等)^[2,3]。因此, 深入探索慢性疼痛的发病机制, 对于改善病人的生活质量、减轻医疗体系的负担具有重大的科学和实践价值。

△ 通信作者 张咸伟 ourpain@163.com



内质网作为细胞内的核心细胞器，其功能对于维持细胞稳态至关重要。尽管存在内质网相关降解与自噬降解等质量控制系统，但细胞内环境的波动或外部压力仍可能打破其平衡，引发所谓的“内质网应激”(endoplasmic reticulum stress, ER Stress)^[4]。这种应激状态下，未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)将被激活，以恢复内质网的稳态。UPR主要包括三个核心通路：内质网蛋白激酶样内切割酶(PKR-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、内质网应激调节因子1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)和激活转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)，它们通过与葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)的相互作用来维持内质网的稳态^[5,6]。然而，当内质网应激状态持续或严重时，UPR的过度激活可能触发一系列下游反应，如转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)和X盒结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)的活化，进而促进C/EBP同源蛋白[C/EBP(CCAAT/enhancer-binding protein) homologous protein, CHOP]的表达，最终可能通过caspase-12和caspase-3的裂解诱导细胞凋亡^[7]。

近年来，慢性疼痛的研究领域不断拓展，内质网应激在其中的作用日益凸显。研究显示，内质网应激反应通路在周围神经系统、背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)和脊髓中的异常激活^[8]，不仅影响疼痛感受器的敏感性和活性，调控伤害性信号的传递，还触发炎症反应和神经可塑性改变，从而加剧疼痛的持续和恶化^[5-7]。然而，内质网应激在慢性疼痛中的作用机制及其与慢性疼痛之间的具体关联尚待进一步探究。因此，本文旨在综述内质网应激不同通路在慢性疼痛中的机制，以期为慢性疼痛的治疗提供新的思路和方法。

一、内质网应激不同通路在慢性疼痛中的调控机制

1. PERK通路在慢性疼痛中的调控机制

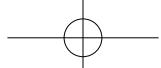
PERK作为内质网内至关重要的Ser/Thr蛋白激酶，在细胞生物学中扮演着跨膜激酶的核心角色^[9]。在内质网应激状态下，累积的未折叠或错误折叠蛋白与GRP78结合，触发GRP78与PERK的解离反应。这一过程中，PERK发生寡聚化和自磷酸化，形成p-PERK，这是内质网应激的关键标志^[9]。p-PERK进一步促进真核细胞翻译起始因子2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 Alpha, eIF2 α)的磷酸化，从而增强ATF4的翻译，并抑制内质网内蛋白质的生成。ATF4进入细胞核后，可诱导GRP78、自噬/

凋亡基因(特别是CHOP)、氧化反应基因以及氨基酸代谢相关信号通路的表达^[9]。

在慢性疼痛机制的深入研究中，PERK的核心地位不容忽视。它积极参与了包括PERK-eIF2 α 和PERK-ATF4在内的多条核心信号传导途径，并显著影响了由PERK介导的神经炎症过程。以糖尿病相关疼痛为例，实验结果显示，在糖尿病神经病变的皮肤与脊髓组织中，PERK-IRE1 α -ATF4-CHOP信号链的活跃度显著上升，同时，甲基乙二醛(methylglyoxal, MGO)诱导的大鼠机械超敏反应与PERK通路的活化存在紧密联系^[9]。进一步地，在骨性疾病如骨癌疼痛、化疗疼痛和骨关节炎疼痛中，PERK通路的激活扮演着重要角色。它通过触发NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体的活化，进而引起氧化应激反应、钙离子平衡的紊乱以及核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路的激活。这一系列事件导致了促炎细胞因子(如IL-1 β 、IL-6和TNF- α)的释放增加，加剧了细胞的凋亡过程，从而增强了炎症反应和疼痛感知^[10,11]。然而，值得注意的是，干细胞外泌体(mesenchymal stem cell-derived exosomes, MSC-exos)通过有效缓解UPR的过度激活，减少CHOP的表达，从而在细胞层面上保护细胞免受过度凋亡的损害，这为慢性疼痛的治疗提供了新的策略和方向^[12]。

在神经病理性疼痛的研究模型中，脊髓背角神经元常展现出ER管腔的膨胀以及ER应激标志物p-PERK/p-eIF2 α 、p-IRE1 α 以及ATF6等的上调^[5]。在广泛的疼痛模型研究中，无论是坐骨神经分支损伤(spared nerve injury, SNI)、脊神经结扎(spinal nerve ligation, SNL)、小鼠骨癌疼痛还是慢性压迫性损伤(chronic constriction injury, CCI)模型，均观察到不仅脊髓背角神经元，背根神经节神经元以及初级感觉神经元均显示出PERK-eIF2 α 和PERK-ATF4信号通路的激活状态。这些激活的通路通过调节CHOP的表达，进一步作用于caspase-12的活性，并伴随着内质网Ca²⁺摄取以及Ca²⁺-ATP泵功能的异常，最终触发了神经元凋亡的级联反应^[6,13-15]。

此外，出血性卒中后疼痛综合征(central post-stroke pain during hemorrhagic stroke, CPSP)的研究同样揭示了丘脑病变区域神经元中ER管腔的扩张，以及p-IRE1 α 、p-PERK、ATF6等下游调控分子表达的上调^[16,17]。尤为引人注目的是，4-苯基丁酸(4-phenylbutyric acid, 4-PBA)在治疗帕金森病、缺血性脑损伤等神经系统病变及神经病理性疼痛中展



现出了显著的疗效。它能够显著降低 GRP78、p-PERK/PERK、ATF4、ATF6、p-IRE1/IRE1、p-JNK、p62 以及 cleaved caspase-3 的表达水平，并有效缓解了机械、热和冷超敏的疼痛反应^[13,18,19]。

综上所述，PERK 在慢性疼痛调控中占据举足轻重的地位，通过调控多个关键信号通路和神经炎症过程，对神经元凋亡和疼痛的产生具有重要影响。

2. IRE1 通路在慢性疼痛中的调控机制

IRE1 α 作为一种单通道 I 型膜蛋白，其双重功能体现在其作为跨膜激酶和内切核糖核酸酶 (RNase) 的特性上。在发生 UPR 时，IRE1 α 与 GRP78 蛋白的互作会促使其发生二聚化及自我磷酸化，这一过程激活了 IRE1 α 的核糖核酸酶结构域，并诱导 XBP1 的活化^[20,21]。活化的 XBP1 (XBP1-S) 进一步与前列腺素内环氧化合酶 2 基因 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2 gene, PTGS2) 和前列腺素 E2 合成酶基因结合并直接诱导其表达，并最终增加了前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 的生成，在 PGE2 依赖性的内脏和术后疼痛模型中，这一机制对疼痛相关行为产生了显著的影响^[22]。除 XBP1 依赖途径外，活化的 IRE1 还通过与肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (tumor necrosis factor receptor associated factor 2, TRAF2) 的相互作用，进一步激活 c-Jun N-末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)，启动线粒体依赖的细胞凋亡过程，这为我们深入理解慢性疼痛的病理生理机制提供了新的视角^[21,23]。

多项研究模型凸显了 IRE1 通路在慢性疼痛中的核心地位。特别是在糖尿病神经病理性疼痛模型中，脊髓、周围神经及皮肤组织中的 IRE1 α 磷酸化水平显著升高，验证了 GRP78 与 XBP1 的活化与 2 型糖尿病及其代谢异常之间以及慢性疼痛的紧密关联^[24]。在骨关节炎慢性疼痛的研究中，病人软骨组织中 IRE1 α 、XBP1s/u 等 UPR 基因的表达呈现显著差异。IRE1 α /XBP1s 的正反馈机制在调控 Bcl-2、TNF- α 和 β -catenin 信号通路中起关键作用，进而影响软骨细胞凋亡^[24]。此外，该通路参与胶原蛋白 II、IX 和 X、蛋白聚糖等关键蛋白在细胞外基质中的折叠过程，对软骨保护及骨关节炎慢性疼痛的发展具有重要意义^[25]。

在神经病理性疼痛模型中，脊髓背角和脑区神经元的 IRE1 通路被揭示为慢性疼痛的重要调控因素。研究观察到脊髓背角神经元中 p-IRE1 α 表达的上调以及内质网结构的显著膨胀^[5]，这些现象与疼痛过程紧密相关。进一步的研究证实，脊髓背角中的 IRE1-XBP1 通路激活后，能够显著提升 JNK 和

糖原合酶激酶 3/3 β (glycogen synthase kinase 3/3 beta, GSK3/3 β) 的活性，这一过程加剧了线粒体介导的神经元凋亡^[11,26]。此外，IRE 介导的铁元素累积通过精细调控 CXCR 趋化因子 10/CXCR 趋化因子受体 3 信号传导，对神经性疼痛超敏反应的形成与维持起到了关键性影响^[27]。而在吗啡耐受模型中，IRE1 不仅通过调节 XBP1 信号来增强前列腺素的生物合成，而且激活了 NLRP3 炎症小体，这一连串的分子事件触发了神经炎症并影响了疼痛感知的敏化过程^[22]。在 CPSP 模型中，IRE1 α 通过募集 TRAF2 和 ASK1 分子，并随后激活 JNK，这一复杂的信号级联反应促进了自噬过程的进行，进而引发了神经炎症并影响了疼痛感知的敏化^[16,17]。

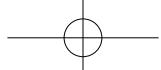
综上所述，这些发现均强烈支持 IRE1-XBP1 通路在慢性疼痛发生与发展的核心地位，表明其在疼痛管理中具有不可忽视的潜在价值。

3. ATF6 通路在慢性疼痛中的调控机制

ATF6 作为跨膜糖蛋白及转录激活因子的关键成员，在 UPR 信号转导中占据核心^[28]。在适应性 UPR 的复杂网络中，ATF6 能够与 GRP78 发生交互，从而解除对高尔基体定位信号的抑制，使得 ATF6 得以从内质网位至高尔基体和细胞核。在这一过程中，ATF6 的激活不仅上调了 UPR 关键分子 GRP78 和糖蛋白 94 (glucose-regulated protein 94, GRP94) 的表达，还促进了转录因子 XBP1 和 CHOP 的表达^[28]。更为重要的是，ATF6 与 ATF4 的协同作用进一步激活了下游通路，从而在细胞应激响应中赋予了 ATF6 更为广泛的调控能力^[28]。这种复杂而精细的调控网络，为我们理解慢性疼痛中内质网应激机制提供了新的视角。

在慢性疼痛的研究领域中，ATF6 的异常表达与活性改变在多种疼痛条件下扮演重要角色，尤其是其对于内质网应激的调控和下游通路的激活。在骨关节炎疼痛的研究中，ATF6 的异常表达导致内质网扩张，进而促进内质网应激标志物的表达，这不仅加剧了滑膜炎症，还破坏了基质合成与降解之间的平衡，从而加速了颞下颌关节软骨的退化和滑膜炎症的进展^[28]。同样，在椎间盘退行性疾病中，ATF6 的表达水平与疾病的严重程度呈现出显著的正相关关系，进一步证实了其在疼痛病理过程中的重要性^[14]。值得注意的是，间充质干细胞来源的外泌体通过调节 miR-31-5p/ATF6/ERS 通路，有效地抑制了终板软骨细胞和椎间盘细胞的凋亡与钙化，为慢性疼痛的治疗提供了新的思路^[12,29]。

在化疗药物诱发的周围神经病变神经性疼痛



中, ATF6 与 PERK、IRE1 和 GRP78 的表达水平密切相关。这些分子的表达增加触发了内质网应激, 进而导致了神经元凋亡和神经变性, 为化疗后神经疼痛的发病机制提供了新的解释^[28]。进一步的研究显示, 在 SNI 模型、糖尿病神经病理性疼痛模型以及甲醛液注射模型中, 同侧脊髓腰膨大区域的内质网应激标志物 (如 CRP78、ATF6 及 p-PERK) 的表达均显著增强, 其中 ATF6 的作用尤为突出^[6]。通过鞘内 siRNA 敲低 ATF6, 可以显著减少神经元中 GRP78 的表达, 并部分逆转机械超敏反应, 为慢性疼痛的治疗提供了新的靶点^[6]。

在阿片类药物耐受性的研究中, 脊髓神经元中 IRE1 α 和 ATF6 通路的增强促进了 PKA 介导的 NMDA 受体磷酸化, 最终导致药物耐受性相关的疼痛^[6]。此外, 氯胺酮的神经性疼痛治疗效果也被证实与 ATF6 表达的抑制有关, 进一步证明了 ATF6 在慢性疼痛治疗中的潜在价值^[6]。

综上所述, ATF6 在慢性疼痛的发生与发展中扮演着关键角色, 其通过调控内质网应激及其下游通路, 影响神经元的存活与凋亡, 进而影响疼痛的感知与调节。

三、针对内质网应激的潜在治疗策略探索

在慢性疼痛的治疗中, 尽管阿片类药物 (如羟考酮和芬太尼) 被广泛应用, 但长期使用的风险与效益比一直备受关注。高剂量阿片类药物可能诱发耐受、痛觉过敏及成瘾等严重不良反应, 为病人带来诸多隐患^[30,31]。因此, 探寻新型的疼痛治疗方法, 特别是针对内质网应激的治疗策略, 成为了当前研究领域的热点。这些新兴疗法不仅具备较少的临床不良反应, 还有望通过降低对阿片类药物的依赖, 为慢性疼痛病人带来福音。

4-PBA 作为组蛋白脱乙酰酶抑制剂的特性, 能够通过促进错误折叠蛋白质的恢复和防止蛋白质聚集, 有效缓解内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)。在 SNL 和骨癌疼痛模型中, 4-PBA 显著抑制 ERS 标志物, 表现出镇痛效应^[28]。牛磺胆酸 (taurooursodeoxycholic acid, TUDCA), 是熊去氧胆酸的牛磺酸结合物, 不仅具有促进胆汁酸分泌和肝细胞保护的作用, 还是一种有效的 ERS 缓解剂。它通过干扰线粒体细胞死亡途径上游、抑制氧自由基产生等多种途径减轻 ERS, 保护神经细胞免受损伤。鞘内注射 TUDCA 已被证实能够逆转 ERS 指标, 并改善疼痛大鼠的机械性痛觉过敏^[9]。此外, PERK 磷酸化抑制剂 AMG44, 在抑制小直径细胞中咖啡因刺激的钙离子诱导的钙释放和 KCl 介导的 Ca²⁺ 兴奋

性方面, 显示出了治疗疼痛的潜力^[28]。而内质网靶向的金属有机框架 (MOF) 限制的钌 (Ru) 纳米酶, 则为 ERS 相关疼痛的治疗开辟了新的方向。这类 MOF 纳米酶通过抑制氧化应激和神经炎症反应, 在出血性卒中期间的 CPSP 预防与治疗中表现出积极效果^[28]。

综上所述, 针对 ERS 的潜在治疗药物在慢性疼痛管理中展现出了广阔的应用前景。这些药物不仅能够直接减轻 ERS, 还可能通过减少对阿片类药物的依赖, 降低相关不良反应, 为慢性疼痛病人提供新的治疗选择。未来研究需深入探索这些药物的作用机制, 优化给药方式, 并开展严格的临床试验, 以验证其疗效和安全性。

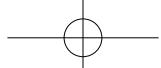
四、总结和展望

内质网应激作为细胞应对内外环境变化的重要反应, 其参与慢性疼痛的研究进展为我们深入了解慢性疼痛的发病机制和治疗提供了新的视角和方法。内质网应激可导致多种分子生物学后果, 包括影响神经元功能、调控炎症反应以及调控疼痛信号通路、线粒体功能障碍、离子通道功能和细胞凋亡等, 在慢性疼痛的发生和维持中扮演重要角色。然而, 内质网应激参与不同种类的慢性疼痛发展的具体作用机制还需要深入研究。未来的研究需深入探索 ERS 的上游触发因素、下游信号通路的激活机制, 以及与其他疼痛相关信号通路的交互作用, 发掘更多的治疗靶点, 为慢性疼痛的临床治疗提供更有效的策略和手段。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases(ICD-11)[J]. Pain, 2019, 160(1):19-27.
- [2] 夏超, 张雪, 杨钟平. 大麻治疗慢性疼痛的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(4):297-301.
- [3] 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.
- [4] Lindholm D, Wootz H, Korhonen L. ER stress and neurodegenerative diseases[J]. Cell Death Differ, 2006, 13(3):385-392.
- [5] Jiao B, Zhang WC, Zhang CX, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B contributes to neuropathic pain by aggravating NF- κ B and glial cells activation-mediated neuroinflammation via promoting endoplasmic reticulum stress[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(2):e14609.



- [6] Zhang EJ, Yi MH, Shin N, et al. Endoplasmic reticulum stress impairment in the spinal dorsal horn of a neuropathic pain model[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:11555.
- [7] Inceoglu B, Bettaieb A, Trindade da Silva CA, et al. Endoplasmic reticulum stress in the peripheral nervous system is a significant driver of neuropathic pain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(29):9082-9087.
- [8] Wang XY, Xu X, Chen R, et al. The thalamic reticular nucleus-lateral habenula circuit regulates depressive-like behaviors in chronic stress and chronic pain. *Cell Rep*, 2023, 42(10):113170.
- [9] Mandula JK, Chang S, Mohamed E, et al. Ablation of the endoplasmic reticulum stress kinase PERK induces paraptosis and type I interferon to promote anti-tumor T cell responses[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(10):1145-1160.e1149.
- [10] Johnson CI, Argyle DJ, Clements DN. In vitro models for the study of osteoarthritis[J]. *Vet J*, 2016, 209:40-49.
- [11] Sims SG, Cisney RN, Lipscomb MM, et al. The role of endoplasmic reticulum stress in astrocytes[J]. *Glia*, 2022, 70(1):5-19.
- [12] Liao ZW, Luo RJ, Li GC, et al. Exosomes from mesenchymal stem cells modulate endoplasmic reticulum stress to protect against nucleus pulposus cell death and ameliorate intervertebral disc degeneration in vivo[J]. *Theranostics*, 2019, 9(14):4084-4100.
- [13] Yousuf MS, Maguire AD, Simmen T, et al. Endoplasmic reticulum-mitochondria interplay in chronic pain: The calcium connection[J]. *Mol Pain*, 2020, 16: 1744806920946889.
- [14] Nam SM, Jeon YJ. Proteostasis in the endoplasmic reticulum: road to cure[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): 1793.
- [15] Sisignano M, Baron R, Scholich K, et al. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(12):694-707.
- [16] Gui YL, Li AY, Zhang J, et al. α -asarone alleviated chronic constriction injury-induced neuropathic pain through inhibition of spinal endoplasmic reticulum stress in an liver X receptor-dependent manner[J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(3):775-783.
- [17] Xiao XY, Yang JJ, Bai Q, et al. Involvement of spinal NADPH oxidase 4 and endoplasmic reticulum stress in morphine-tolerant rats[J]. *J Neurochem*, 2023. doi: 10.1111/jnc.16026. Online ahead of print.
- [18] Ge YH, Jiao YF, Li PY, et al. Coregulation of endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in neuropathic pain and disinhibition of the spinal nociceptive circuitry[J]. *Pain*, 2018, 159(5):894-906.
- [19] Yamaguchi Y, Oh-Hashi K, Matsuoka Y, et al. Endoplasmic reticulum stress in the dorsal root ganglion contributes to the development of pain hypersensitivity after nerve injury[J]. *Neuroscience*, 2018, 394:288-299.
- [20] Lv XD, Lu X, Cao J, et al. Modulation of the proteostasis network promotes tumor resistance to oncogenic KRAS inhibitors[J]. *Science*, 2023, 381(6662):eabn4180.
- [21] Jing GQ, Zuo J, Fang Q, et al. Erbin protects against sepsis-associated encephalopathy by attenuating microglia pyroptosis via IRE1 α /Xbp1s-Ca $^{2+}$ axis[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):237.
- [22] Chopra S, Giovanelli P, Alvarado-Vazquez PA, et al. IRE1 α -XBP1 signaling in leukocytes controls prostaglandin biosynthesis and pain[J]. *Science*, 2019, 365(6450):eaau6499.
- [23] Liu TT, Li T, Chen XH, et al. EETs/sEH α alleviates nociception by blocking the crosslink between endoplasmic reticulum stress and neuroinflammation in a central poststroke pain model[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1):211.
- [24] Huang JS, Zhou QL, Ren Q, et al. Endoplasmic reticulum stress associates with the development of intervertebral disc degeneration[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:1094394.
- [25] Liang L, Zhang FM, Feng NB, et al. IRE1 α protects against osteoarthritis by regulating progranulin-dependent XBP1 splicing and collagen homeostasis[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(11):2376-2389.
- [26] Fan H, Tang HB, Kang J, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in the necroptosis of microglia/macrophages after spinal cord injury[J]. *Neuroscience*, 2015, 311:362-373.
- [27] Xu WT, Liu WH, Yu WL. The involvement of iron responsive element(-) divalent metal transporter 1-mediated the spinal iron overload via CXCL10/CXCR3 pathway in neuropathic pain in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 694:154-160.
- [28] Glembotski CC, Rosarda JD, Wiseman RL. Proteostasis and beyond: ATF6 in ischemic disease[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(6):538-550.
- [29] Pan X, Zhao Z, Huang X, et al. Circ-Slain2 alleviates cartilage degradation and inflammation of TMJOA[J]. *J Dent Res*, 2023, 102(13):1498-1506.
- [30] Goel Y, Fouda R, Gupta K. Endoplasmic reticulum stress in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: emerging role of phytochemicals[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2):265.
- [31] Reuben DB, Alvanzo AA, Ashikaga T, et al. National institutes of health pathways to prevention workshop: the role of opioids in the treatment of chronic pain[J]. *Ann Int Med*, 2015, 162(4):295-300.