

离子通道翻译后修饰在神经病理性疼痛中的研究进展 *

张艺佳¹ 鄂思含¹ 宋庆彪¹ 张志宇² 梁映霞^{1△}

(¹ 山东第二医科大学麻醉学院, 潍坊 261053; ² 山东第二医科大学附属医院创伤骨科, 潍坊 261035)

摘要 离子通道是细胞膜上的跨膜蛋白质分子, 在神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 的发生和发展过程中发挥重要作用。目前, 治疗 NP 的靶向离子通道药物在临床上被广泛应用, 但药物在使用过程中通常会引发一系列不良反应。研究表明, 离子通道的翻译后修饰系统可以有效调控疼痛行为, 涉及离子电流调节的神经元兴奋性、突触可塑性和膜运输等功能。靶向伤害感受信号通路中的离子通道功能调控可能是潜在的镇痛研究方向。本文将对翻译后修饰的离子通道在调节 NP 中的作用进行综述, 重点介绍泛素化、磷酸化和棕榈酰化等修饰调节, 旨在系统阐明其在疼痛调控中的关键作用, 为开发治疗慢性疼痛的新型镇痛药物提供新的靶标。

关键词 神经病理性疼痛; 离子通道; 翻译后修饰; 突触功能; 镇痛靶点

Research progress of post-translational modification of ion channels in neuropathic pain *

ZHANG Yi-jia¹, E Si-han¹, SONG Qing-biao¹, ZHANG Zhi-yu², LIANG Ying-xia^{1△}

(¹ School of Anesthesiology, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China; ² Department of Traumatic Orthopedics, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261035, China)

Absrtact Ion channels are transmembrane protein located on the cell membrane, playing an important role in the occurrence and development of neuropathic pain. Currently, drugs targeted ion channel for the treatment of NP are widely used in clinical practice, but they usually cause a series of adverse reactions. Studies have shown that post-translational modification systems of ion channels can effectively regulate pain by impacting neuronal excitability, synaptic plasticity and membrane transport. Targeting the function of nociceptive ion channels' functions may be a promising avenue for analgesia research. This article aims to review the role of post-translational modified ion channels in the regulation of NP, with a specific focus on ubiquitination, phosphorylation, palmitoylation and other modifications. The goal is to systematically clarify their key role in pain regulation and provide new targets for the development of novel analgesic drugs for the treatment of chronic pain.

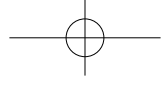
Keywords neuropathic pain; ion channels; post-translational modification; synaptic function; analgesic targets

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是由躯体感觉神经系统的损伤或疾病而造成的疼痛, 患病率占总人口的 6.9%~10%^[1]。NP 通常会导致异常性疼痛或痛觉过敏, 并且持续较长时间, 严重影响病人生活质量, 目前临床上尚缺乏有效的治疗方案。既往研究表明, 离子通道靶向药物可以抑制神经细胞兴奋性缓解 NP 症状, 这提示通过改变离子通道的表达和功能可能成为 NP 治疗的潜在靶点^[2]。蛋白质的翻译后修饰 (post-translational modification, PTM)

是改变蛋白质表达和功能的动态调节过程, 它通过化学基团与蛋白质的共价连接起到修饰作用, 是蛋白质成熟和功能发挥的关键步骤。其中包括磷酸化、糖基化、泛素化、棕榈酰化、甲基化、乙酰化、脂质化等多种类型, 参与细胞分裂、信号转导和代谢等许多生物过程。PTM 拓展了蛋白质结构和功能的多样性, 而蛋白质多样性的增加可能成为一些疾病的诱因, 如心血管疾病、衰老和神经退行性疾病, 包括 NP 等^[3]。其中离子通道的 PTM 作用通过影响

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81300969); 山东省自然科学基金 (ZR2020MH130); 山东省卫生与医疗创新计划项目 (202004070430)

△ 通信作者 梁映霞 lyx@wfmc.edu.cn



离子通道的信号转导和功能完整性参与 NP 的发生与发展,但这一具体机制理解尚不够深入,仍缺乏有效的干预措施来治疗 NP。本文旨在探讨离子通道翻译后修饰作用对 NP 的调控机制,为其发病机制和治疗提供新思路 and 方向。

一、泛素化与 SUMO 化 (SUMOylation) 修饰

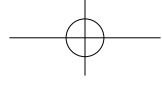
泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 是由泛素、E1 泛素激活酶、E2 泛素结合酶、E3 泛素连接酶、去泛素化酶 (deubiquitinating enzyme, DUB) 和蛋白酶体等组成的蛋白质降解途径^[4]。泛素是一种小分子蛋白质 (8.6kDa), 通过 E1-E2-E3 酶级联与蛋白质底物结合而发挥, 称为泛素化。人类基因组还包含约 20 个泛素样 (ubiquitin-like, UBL) 蛋白, 其中一种特殊的泛素样蛋白是小泛素样修饰子 (small ubiquitin-like modifier, SUMO), 它是一个高度保守的翻译后修饰蛋白, 包含约 90 个氨基酸。SUMO 家族的分子结构广泛存在于真核生物中。目前已发现 5 种 SUMO 亚型 (SUMO1、SUMO2、SUMO3、SUMO4、SUMO5), 其中 SUMO1、SUMO2 和 SUMO3 是人体主要的 SUMO 成员。SUMO2 和 SUMO3 的氨基酸序列非常相似, 通常被写成 SUMO2/3, 而对于 SUMO4 和 SUMO5 的功能则知之甚少^[5]。SUMO 化是翻译后修饰的一种, 通过与靶蛋白中赖氨酸残基共价结合而修饰目标蛋白^[6]。SUMO 化作用是可逆的, 用于调节神经元发育、信号传导、突触传递以及伤害性感受等许多过程。

已知神经前体细胞表达的发育下调蛋白 4-2 (neural precursor cell-expressed developmentally down-regulated protein 4-2, Nedd4-2) 是 E3 泛素连接酶家族的一员, 在感觉神经元中高度表达, 可以有效调节钠离子通道参与疼痛调节。背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 中 Nav1.7 的表达与 Nedd4-2 具有共定位, 坐骨神经损伤 (spared nerve injury, SNI) 后 Nedd4-2 表达下调^[7]。有数据显示, Nedd4-2 还是抗糖尿病药物二甲双胍调控 Nav1.7 通道降低神经元兴奋性的关键参与者, 这或许是二甲双胍缓解神经性疼痛的靶点之一^[8]。Nedd4-2 同样可以参与糖尿病 (diabetic, db/db) 小鼠模型中瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 的泛素化修饰^[9]。泛素化修饰对 Cav3.2 的调节则是通过去泛素化酶的敲低来实现, DRG 中 Cav3.2 蛋白水平的降低有预防性镇痛的作用^[10]。SUMO 化修饰作用对离子通道的影响, 一方面可以通过 SUMO 化等直接调节离子通道, 例如, SUMO1 修饰的 Kir7.1 在脊髓神经元膜表达的增加, 促进机械痛敏

发生^[11]; 另一方面是对离子通道的间接调节。脑衰反应调节蛋白 4 (collapsin response mediator protein 4, CRMP4) 是 CRMP 家族的成员之一 (CRMPs, CRMP1-5), 在中枢神经系统中高度表达。CRMP4 和脑衰反应调节蛋白 2 (collapsin response mediator protein 2, CRMP2) 共同协调细胞骨架动力学, 调节轴突生长。研究发现, CRMP4 的去 SUMO 化形式增强了与 Cav1.2 的相互作用, 从而促进钙内流、神经突生长和热痛敏感性^[12]。CRMP2 则被确定为 Nav1.7 功能的调节因子, 限制 CRMP2 的 SUMO 化可以预防小鼠神经性疼痛损伤后异常性疼痛的发生^[13]。另外, 进一步的研究发现, CRMP2 的 Cdk5 磷酸化、Fyn 磷酸化与 SUMO 化之间存在相互作用, 协同调控 Nav1.7 的运输和内存作用^[14]。

二、磷酸化修饰

蛋白质磷酸化和去磷酸化是大多数细胞过程中最常见的翻译后修饰之一。磷酸基团主要与蛋白质丝氨酸 (serine, Ser 或 S)、苏氨酸 (threonine, Thr 或 T) 和酪氨酸残基 (tyrosine, Tyr 或 Y) 连接, 参与调控信号传导、细胞凋亡、发育分化和癌症机理等各种生理和病理过程。磷酸化可以修饰和调节钠通道的功能或表达。蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的磷酸化可以改变钠通道的电压敏感, 这可能是导致离子通道突变的原因。全细胞膜片钳实验发现, PKC 介导的 I848T 磷酸化, 使得激活的电压依赖性超极化发生偏移, 从而导致 Nav1.7 超敏, 最终引起疼痛增加^[15]。研究表明, NP 似乎也与钾离子通道的磷酸化修饰相关。注射福尔马林导致的急性炎症模型和坐骨神经慢性压迫损伤模型诱导的慢性 NP 模型中, 都发现 Kir 3.1 酪氨酸磷酸化的证据^[16]。Kv3.4 通道磷酸化状态具有调节动作电位的能力, 可能参与 DRG 神经元疼痛信号的传导^[17]。此外, 血栓诱导的缺血性疼痛大鼠后爪中发现 TRPV1 受体通过 PKC 依赖性途径的磷酸化, 这与热痛觉过敏呈正相关^[18]。Src 同源 2 结构域酪氨酸磷酸酶 1 (Src homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase 1, Shp-1) 是使 TRPV1 去磷酸化的关键非特异性蛋白酪氨酸磷酸酶。鞘内注射 Shp-1 抑制剂后, 导致 DRG 神经元中 TRPV1 磷酸化增加, 同时诱导了大鼠热痛觉过敏。然而, TRPV1 拮抗剂的预处理可以完全消除这种效果^[19]。伤害感受器的敏感性增加, 还与化学介质激活 PKC 使 TRPV1 磷酸化相关。选择性干扰 PKC 诱导的 TRPV1 S801 磷酸化, 减弱了痛觉和致敏反应^[20]。



三、棕榈酰化修饰

蛋白质棕榈酰化是一种常见的脂质修饰方式，它将脂肪酸链与蛋白质的半胱氨酸残基通过可逆的硫酯键共价连接。棕榈酰化的类型大致可以分为三类：S-棕榈酰、O-棕榈酰化和N-棕榈酰化。蛋白质进行酰化和去酰化的过程主要是由棕榈酰基转移酶和硫酯酶控制的。棕榈酰基转移酶主要负责蛋白质的棕榈酰化，去棕榈酰化的酶主要包括酰基蛋白硫酯酶、棕榈酰蛋白硫酯酶和 α/β 水解酶结构域蛋白^[21]。这些酶可以靶向包括离子通道在内的多种蛋白质，通过增加底物的疏水性，在调节蛋白质稳定性、膜运输和定位等多种细胞过程中起着关键作用^[21]。

蛋白质棕榈酰化通过离子通道的运输和电生理特性的差异调节而表现出多效性作用。最近研究发现，NP模型大鼠DRG中棕榈酰化 δ -连环蛋白显著增加，鞘内注射棕榈酰化抑制剂2-溴棕榈酸酯，可以逆转奥沙利铂引起的机械性疼痛异常。这可能与DRG中Nav1.6膜上增加有关，以此增强了伤害性信号的传递^[22]。棕榈酰化对钠通道的直接修饰作用显示，S-棕榈酰化增加了Nav1.6电流。此外，通过消除Cys1169、Cys1170和Cys1978位点处的S-棕榈酰化可降低Nav1.6活性，并抑制DRG神经元中Nav1.6介导的兴奋性。Nav1.2与Nav1.6具有高度的同源性，但是Nav1.2电流似乎不因S-棕榈酰化修饰而增加^[23]。作为电压门控钠通道Nav1.2支架的锚定蛋白-B (Ankyrin-B)，经S-棕榈酰化修饰后，被证实有助于Nav1.2在树突状膜的定位，并且具有促进树突兴奋性和突触功能的作用^[24]。

突触前膜和突触后膜是富含棕榈酰化/去棕榈酰化酶及其底物的位点。棕榈酰蛋白硫酯酶1 (palmitoyl-protein thioesterase 1, PPT1) 是一种去棕榈酰化酶，PPT1^{-/-}小鼠的海马神经元树突数量有所减少，整合突触信息的能力也较差^[25]。最近研究表明，由ANK2基因编码的锚定蛋白-B是树突上电压门控钠通道Nav1.2的基本支架，参与轴突运输。棕榈酰化修饰对锚蛋白-B在树突的定位和功能有促进作用^[24]。与锚蛋白-B不同，CRMP4具有调节树突生长和成熟的能力，它和SUMO蛋白共定位于神经突。去SUMO化的CRMP4促进Cav1.2相关的神经突生长，诱导热痛敏的发生^[12]。值得注意的是，内源性一氧化氮(nitric oxide, NO)也能够通过S-亚硝基化抑制脊髓N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体活性，减弱伤害性传递和神经病理性疼痛^[26]。

四、其他翻译后修饰作用

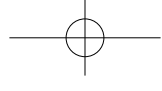
近年来，天冬酰胺连接的糖基化已成为离子通道的重要调节剂。它通过寡糖转移酶催化寡糖转移至多肽链的天冬酰胺残基上，参与通道蛋白表达和功能的调控。电压门控Na⁺、K⁺通道的糖基化缺陷与许多先天性疾病有关，包括长QT综合征、囊性纤维化等。据报道，电压门控Ca²⁺通道的糖基化修饰可能有助于糖尿病周围神经病变(peripheral diabetic neuropathy, PDN)的痛觉过敏。Cav3.2通道的N-糖基化是导致PDN动物模型神经痛的关键调节剂，注射神经氨酸酶足以逆转T型电流依赖性机械痛阈值下降^[27]。通过鞘内注射神经氨酸酶使Cav3.2通道去糖基化，糖尿病型伤害性痛觉过敏同样得到了逆转^[28]。

NO是一种自由扩散的可溶性气体，由左旋精氨酸和不同辅因子合成的一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)合成^[26]。NO可通过S-亚硝基化信号介导可逆的离子通道修饰，改变神经元兴奋性。研究证实，NO抑制初级感觉神经元高电压激活的钙通道，对N-型通道的抑制通过S-亚硝基化 $\alpha 1$ 和Cav β 亚基细胞内半胱氨酸残基来实现^[29]。另外，神经元NO的产生，会引起突触外的NMDAR的过度激活和随后的Ca²⁺离子过度流入。这种过度的氧化应激作用最终导致神经元损伤和突触丧失^[30]。

慢性NP的病因多样，患病人数众多，但是目前的管理与治疗策略都存在不足，给临床带来了严峻考验。据了解，神经元的过度兴奋和过度放电会导致NP并引发中枢致敏。离子通道是神经元所有电活动的基础，也是药物开发的重要靶点。目前有很多离子通道靶向药物应用于NP的治疗。利多卡因和相关局部麻醉药是电压门控钠通道的阻断剂，其次还有卡马西平以及苯妥英钠等药物。这三类药物均是通过干扰膜去极化过程中钠离子的内向电流发挥作用，但长期使用容易出现不良反应，不是治疗NP的最佳选择。目前研究发现离子通道的翻译后修饰系统可以有效调控疼痛行为，涉及离子电流调节的神经元兴奋性、突触可塑性和膜运输等功能，靶向伤害感受信号通路中的离子通道功能调控可能是潜在的镇痛研究方向。

五、总结

蛋白质的翻译后修饰是一种常见的调控方式，能够调节蛋白的功能、稳定性、定位等特性。通过这种修饰作用，可以实现对痛觉相关离子通道蛋白的更精准调控，提高药物的选择性和效力，并结合翻译后修饰的多种方式，还可以对蛋白质结构和功能进行多方面调控，为药物开发提供更多可能性。



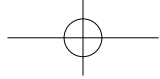
尽管蛋白翻译后修饰作为治疗 NP 药物开发的新领域具有许多潜在优点,但在调控技术实施、药物安全性及有效性方面仍面临挑战。相信随着科技进步对疾病机制认知加深,蛋白翻译后修饰将在药物治疗中发挥更广泛作用,为医疗领域提供重要机遇与前景。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 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):535-539.
- [2] 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.
- [3] Wei HM, Huo P, Liu S, *et al.* Posttranslational modifications in pathogenesis of PCOS[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:1024320.
- [4] Cheng JR, Deng YD, Zhou J. Role of the ubiquitin system in chronic pain[J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 674914.
- [5] Liu WH, Zeng M, Fu N. Functions of nuclear receptors SUMOylation[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2021, 516:27-33.
- [6] Henley JM, Seager R, Nakamura Y, *et al.* SUMOylation of synaptic and synapse-associated proteins: an update[J]. *J Neurochem*, 2021, 156(2):145-161.
- [7] Cachemaille M, Laedermann CJ, Pertin M, *et al.* Neuronal expression of the ubiquitin ligase Nedd4-2 in rat dorsal root ganglia: modulation in the spared nerve injury model of neuropathic pain[J]. *Neuroscience*, 2012, 227:370-380.
- [8] Deftu AF, Chung PCS, Laedermann CJ, *et al.* The anti-diabetic drugmetformin regulates voltage-gated sodium channel Nav1.7 via the ubiquitin-ligase NEDD4-2[J]. *Eneuro*, 2022, 9(2):ENEURO.0409-21.
- [9] Wang SL, Qi SM, Kogure Y, *et al.* The ubiquitin E3 ligase Nedd4-2 relieves mechanical allodynia through the ubiquitination of TRPA1 channel in db/db mice[J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(6):1691-1704.
- [10] García-Caballero A, Gadotti Vinicius M, Stemkowski P, *et al.* The deubiquitinating enzyme USP5 modulates neuropathic and inflammatory pain by enhancing Cav3.2 channel activity[J]. *Neuron*, 2014, 83(5):1144-1158.
- [11] Lv YY, Wang H, Fan HT, *et al.* SUMOylation of Kir7.1 participates in neuropathic pain through regulating its membrane expression in spinal cord neurons[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(8):1259-1267.
- [12] Lai SD, Pan MY, Liao HX, *et al.* The impact of CRMP4 SUMOylation on the Cav1.2 interaction, neurite outgrowth and thermal pain sensitivity[J]. *J Integr Neurosci*, 2021, 20(3):595-603.
- [13] Moutal A, Cai S, Yu J, *et al.* Studies on CRMP2 SUMOylation-deficient transgenic mice identify sex-specific Nav1.7 regulation in the pathogenesis of chronic neuropathic pain[J]. *Pain*, 2020, 161(11):2629-2651.
- [14] Dustrude ET, Moutal A, Yang XF, *et al.* Hierarchical CRMP2 posttranslational modifications control Nav1.7 function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(52): E8443-E8452.
- [15] Kerth CM, Hautvast P, Körner J, *et al.* Phosphorylation of a chronic pain mutation in the voltage-gated sodium channel Nav1.7 increases voltage sensitivity[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296:100227.
- [16] Ippolito DL, Xu M, Bruchas MR, *et al.* Tyrosine Phosphorylation of Kir3.1 in spinal cord is induced by acute inflammation, chronic neuropathic pain, and behavioral stress[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(50):41683-41693.
- [17] Alexander TD, Muqem T, Zhi LT, *et al.* Tunable action potential repolarization governed by Kv3.4 channels in dorsal root ganglion neurons[J]. *J Neurosci*, 2022, 42(46):8647-8657.
- [18] Kwon SG, Roh DH, Yoon SY, *et al.* Acid evoked thermal hyperalgesia involves peripheral P2Y1 receptor mediated TRPV1 phosphorylation in a rodent model of thrombus induced ischemic pain[J]. *Mol Pain*, 2014, 10:2.
- [19] Xiao X, Zhao XT, Xu LC, *et al.* Shp-1 dephosphorylates TRPV1 in dorsal root ganglion neurons and alleviates CFA-induced inflammatory pain in rats[J]. *Pain*, 2015, 156(4):597-608.
- [20] Joseph J, Qu L T, Wang S, *et al.* Phosphorylation of TRPV1 S801 contributes to modality-specific hyperalgesia in mice[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(50):9954-9966.
- [21] Qu MY, Zhou X, Wang XT, *et al.* Lipid-induced s-palmitoylation as a vital regulator of cell signaling and disease development[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(15):4223-4237.
- [22] Zhang XL, Ding HH, Xu T, *et al.* Palmitoylation of δ -catenin promotes kinesin-mediated membrane trafficking of Nav1.6 in sensory neurons to promote neuropathic pain[J]. *Sci Signal*, 2018, 11(523): eaar4394.
- [23] Pan Y, Xiao Y, Pei Z, *et al.* S-Palmitoylation of the sodium channel Nav1.6 regulates its activity and neuronal excitability[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(18): 6151-6164.
- [24] Gupta JP, Jenkins PM. Ankyrin-B is lipid-modified by S-palmitoylation to promote dendritic membrane scaffolding of voltage-gated sodium channel Nav1.2 in neurons[J]. *Front Physiol*, 2023, 14:959660.
- [25] Sapir T, Segal M, Grigoryan G, *et al.* The interactome of palmitoyl-protein thioesterase 1 (PPT1) affects neuronal morphology and function[J]. *Front Cell*

(下转第 777 页)



- [8] Youn JM, Kyu JC, Yeon JS, *et al.* A brief report on a technical description of ultrasound-guided lumbar sympathetic block[J]. Korean J Pain, 2017, 30(1):66-70.
- [9] Mazdeyasna S, Ghassemi P, Wang Q. Best practices for body temperature measurement with infrared thermography: external factors affecting accuracy[J]. Sensors, 2023, 23(18):8011.
- [10] Mar C, Ignacio JP, Maite B, *et al.* Quantitative analysis of real-time infrared thermography for the assessment of lumbar sympathetic blocks: a preliminary study[J]. Sensors, 2021, 21(11):3573-3573.
- [11] Yoo Y, Lee CS, Kim J, *et al.* Botulinum toxin type a for lumbar sympathetic ganglion block in complex regional pain syndrome: a randomized trial[J]. Anesthesiology, 2022, 136(2):314-325.
- [12] Hermand E, Coll C, Richalet JP, *et al.* Accuracy and reliability of pulse O₂ saturation measured by a wrist-worn oximeter[J]. Int J Sports Med, 2021, 42(14):1268-1273.
- [13] Bang YJ, Park HJ, Sim WS, *et al.* Correlation between paravertebral spread of injectate and clinical efficacy in lumbar transforaminal block[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):11508.
- [14] Mol A, Meskers GC, Niehof PS, *et al.* Pulse transit time as a proxy for vasoconstriction in younger and older adults[J]. Exp Gerontol, 2020, 135:110938.
- [15] Hoshida S, Yoshihisa A, Tsuchida F, *et al.* Pulse transit time-estimated blood pressure: a comparison of beat-to-beat and intermittent measurement[J]. Hypertens Res, 2022, 45(6):1001-1007.
- [16] Ganti VG, Carek AM, Nevius BN, *et al.* Wearable cuff-less blood pressure estimation at home via pulse transit time[J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2021, 25(6):1926-1937.
- [17] Yang CX, Dong YD, Chen YY, *et al.* A smartphone-only pulse transit time monitor based on cardio-mechanical and photoplethysmography modalities[J]. IEEE Trans Biomed Circuits Syst, 2019, 13(6):1462-1470.
- [18] Sdobnov A, Piavchenko G, Bykov A, *et al.* Advances in dynamic light scattering imaging of blood flow[J]. Laser Photonics Rev, 2023, 230:0494.
- [19] Chan YL, Kyung YY, Sungsoo L, *et al.* Evaluation of blood perfusion using laser doppler flowmetry during endoscopic lumbar sympathectomy in patients with plantar hyperhidrosis: a retrospective observational study[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):11456.
- [20] Kislov EE, Panfilov SD, Zoloev GK, *et al.* Comparative assessment of methods used for predicting efficiency of lumbar sympathectomy in patients with lower-limb critical ischaemia[J]. Angiol Sosud Khir, 2009, 15(1):138-141.
- [21] Annemieke D, Goksel G, Margriet EB, *et al.* Laser speckle contrast imaging, an alternative to laser doppler imaging in clinical practice of burn wound care derivation of a color code[J]. Burns, 2023, 49(8):1907-1915.
- [22] Kikuchi S, Miyake K, Tada Y, *et al.* Laser speckle flowgraphy can also be used to show dynamic changes in the blood flow of the skin of the foot after surgical revascularization[J]. Vascular, 2019, 27 (3):242-251.
- [23] Megumi K, Hirotsugu K, Takafumi I, *et al.* Clinical application of laser speckle flowgraphy to assess changes in blood flow to the foot after a lumbar sympathetic ganglion block: a case report[J]. J Pain Res, 2021, 14:1451-1456.
- [24] Kanda H, Kunisawa T, Iida T, *et al.* Cerebral circulation during retro grade cerebral perfusion: evaluation using laser speckle flowgraphy[J]. Ann Thorac Surg, 2019, 107(6):1747-1752.
- [25] Gungor S, Rana B, Fields K, *et al.* Changes in the skin conductance monitor as an end point for sympathetic nerve blocks[J]. Pain Med, 2017, 18(11):2187-2197.
- [26] Satomi S, Shigeru S, Tomonori T. Normalized skin conductance level could differentiate physical pain stimuli from other sympathetic stimuli[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):10950.

(上接第 772 页)

- Neurosci, 2019, 13:92.
- [26] Chen SR, Jin XG, Pan HL. Endogenous nitric oxide inhibits spinal NMDA receptor activity and pain hypersensitivity induced by nerve injury[J]. Neuropharmacology, 2017, 125:156-165.
- [27] Orestes P, Osuru HP, McIntire WE, *et al.* Reversal of neuropathic pain in diabetes by targeting glycosylation of Cav3.2 T-type calcium channels[J]. Diabetes, 2013, 62(11):3828-3838.
- [28] Joksimovic SL, Evans JG, McIntire WE, *et al.* Glycosylation of Cav3.2 channels contributes to the hyperalgesia in peripheral neuropathy of type 1 diabetes[J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14:605312.
- [29] Zhou MH, Bavencoffe A, Pan HL. Molecular basis of regulating high voltage-activated calcium channels by S-nitrosylation[J]. J Biol Chem, 2015, 290(51):30616-30623.
- [30] Nakamura T, Lipton SA. Redox modulation by S-nitrosylation contributes to protein misfolding, mitochondrial dynamics, and neuronal synaptic damage in neurodegenerative diseases[J]. Cell Death Differ, 2011, 18(9):1478-1486.