

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2025.09.004

• 特约综述 •

细胞色素 P450 与慢性疼痛：代谢及神经炎症机制 *

王 甜 马灵杰 高永静[△]

(南通大学疼痛医学和特种医学研究院, 南通 226019)

摘 要 细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 属于一类可自身氧化的亚铁血红素蛋白家族, 作为机体的关键代谢酶, 在药物代谢过程中扮演着核心角色。部分 CYP450 家族成员在中枢神经系统特异性表达, 通过调控内源性活性物质和精神类药物代谢, 参与病理生理功能。近年研究揭示, 特定 CYP450 亚型 (如 CYP2J6、CYP26A1、CYP2D6 和 CYP3A4) 通过代谢内源性脂质介质 (如类花生酸类物质) 和外源性化合物 (如临床药物), 在炎症性疼痛和神经病理性疼痛的发生发展过程中发挥关键调控作用。然而, 目前研究仍存在若干亟待解决的重要问题, 如其他 CYP450 家族成员在慢性疼痛中的作用尚未明确; 不同亚型间可能存在的功能协同或拮抗效应有待阐明; 个体遗传差异对疼痛感知和药物反应的影响机制仍需探索。本文系统梳理 CYP450 酶系的结构特征、组织分布及其代谢网络, 重点综述其在慢性疼痛领域的研究进展, 并展望靶向 CYP450 的疼痛治疗策略, 旨在为开发精准镇痛方案提供新的思路 and 理论依据。

关键词 细胞色素 P450; 代谢途径; 慢性疼痛; 神经炎症

Cytochrome P450 in chronic pain: metabolism and neuroinflammation *WANG Tian, MA Ling-jie, GAO Yong-jing[△]

(Institute of Pain Medicine and Special Environmental Medicine, Nantong University, Nantong 226019, China)

Abstract Cytochrome P450 (CYP450) belongs to a family of self-oxidizing heme proteins and serves as a key metabolic enzyme in the body, playing a central role in drug metabolism. Some CYP450 family members are specifically expressed in the central nervous system, where they regulate the metabolism of endogenous active substances and psychoactive drugs, thereby playing physiological and pathological functions. Recent studies have revealed that certain CYP450 subtypes (such as CYP2J6, CYP26A1, CYP2D6, and CYP3A4) play critical regulatory roles in the development of inflammatory and neuropathic pain by metabolizing endogenous lipid mediators (such as eicosanoid-like substances) and exogenous compounds (such as clinical drugs). However, several important questions remain unresolved: the roles of other CYP450 family members in chronic pain are still unclear, potential synergistic or antagonistic effects among different subtypes need to be elucidated, and the mechanisms by which individual genetic differences affect pain perception and drug response require further exploration. This paper systematically reviews the structural characteristics, tissue distribution, and metabolic networks of the CYP450 enzyme system, with a focus on recent advances in chronic pain research. It also discusses potential pain treatment strategies targeting CYP450, aiming to provide new ideas and theoretical foundations for developing precise analgesic approaches.

Keywords cytochrome P450; metabolism; chronic pain; neuroinflammation

慢性疼痛影响着全球约 20% 的人口, 不仅严重影响病人的生活质量, 还给家庭和社会带来沉重的经济负担^[1]。目前临床常用的镇痛药物 (如非甾

体抗炎药和阿片类药物) 存在疗效局限、药物依赖风险或严重不良反应等问题^[1], 因此亟需探索更安全有效的新型镇痛靶点和治疗策略。细胞色素 P450

* 基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (32030048); 国家自然科学基金面上项目 (82271256)

[△] 通信作者 高永静 gaoyongjing@ntu.edu.cn



(cytochrome P450, CYP450) 是一类含血红素辅基的金属硫醇盐蛋白超家族, 在内源性物质 (如类固醇、胆固醇和脂肪酸等) [2-7] 和外源性物质 (如药物、环境污染物和致癌物等) [8-10] 代谢中发挥关键作用。研究表明, 中枢神经系统中的多种 CYP450 家族成员可通过调节神经类固醇、多巴胺和 5-羟色胺等神经活性物质的代谢, 参与神经退行性疾病的病理进程 [4,11]。近年来, 越来越多的证据表明 CYP450 家族通过代谢脂介质参与神经炎症和疼痛慢性化的调控 [12-17]; 此外, CYP450 的基因多态性还会显著影响镇痛药物的代谢效率, 进而导致临床镇痛效果的个体差异, 这些发现均提示 CYP450 与慢性疼痛的发生发展密切相关。CYP450 超家族包含 400 多个基因家族, 涵盖约 13,000 个基因; 人类基因组中已鉴定出至少 57 种 CYP450 亚型。除目前已报道的少数成员外, 其他 CYP450 家族成员是否在慢性疼痛的病理过程或镇痛药物代谢中发挥关键作用, 仍有待系统研究。本文概述了 CYP450 的分布及其代谢功能, 重点探讨 CYP450 家族在疼痛调控中的作用及其分子机制, 并基于现有研究提出未来探索方向, 旨在深化对该领域的科学认知, 并为开发靶向 CYP450 的慢性疼痛治疗策略提供理论依据。

一、CYP450 的结构及分布

CYP450 家族成员是一类由 400~500 个氨基酸组成的蛋白质, 其空间结构高度保守, 主要由 12 个 α -螺旋和 β -折叠构成特征性三维结构 [18]。所有 CYP450 分子均含有一个血红素辅基作为活性中心 [19], 这一特殊结构赋予其独特的自氧化能力。CYP450 超家族广泛存在于从原核生物到高等哺乳动物的几乎所有生命形式中 [20], 这种普遍存在的分布特征及其功能多样性充分体现了其在生物代谢适应、环境应激和物种进化中的重要地位。

在人体组织中, CYP450 主要分布于内质网膜和线粒体内膜, 在肝脏、肠黏膜、脑、肾、肺和皮肤 [2] 等多个器官有不同程度的表达。在脑中, CYP450 高表达于大脑、小脑、脑干等区域 [21], 且亚型分布呈明显的区域特异性。例如, CYP1B1 在背侧纹状体、颞叶、额叶和血脑屏障有表达, 且在人体血脑屏障处可能通过与转运蛋白协同作用调控外源性物质的渗透; 而 CYP1A2 则富集于大脑额叶和枕叶, 参与高级认知功能的调节 [21]。此外, 同一 CYP450 在不同细胞中发挥不同作用, 如星形胶质细胞中的 CYP2D6 参与抗抑郁药等药物代谢, 对维持中枢神经系统的稳态具有重要作用; 而神经元中 CYP2D6 则通过催化特定的神经递质, 如多巴胺、

5-羟色胺等的生物合成, 参与情绪调节和行为控制等功能 [21]。

二、CYP450 在代谢中的作用

1. 内源性代谢

CYP450 在类固醇代谢中占主导地位, 在 57 种人类 CYP450 中有 6 种 CYP450 亚型, 包括 CYP11 家族的 3 种 I 型酶 (定位于线粒体) 以及 CYP17、CYP19 和 CYP21 家族的 3 种 II 型酶 (定位于内质网), 在合成维持生命与繁殖所必需的类固醇激素过程中发挥着不可或缺的作用 [2], 其余成员也有不同程度的类固醇氧化催化能力。在中枢神经系统中, 由于血脑屏障的限制, 胆固醇需要通过 CYP46A1 将胆固醇转化为 24-羟基胆固醇 (24-hydroxycholesterol, 24-OHC) 后进入外周循环系统, 最终在肝脏完成代谢清除, 从而确保大脑胆固醇稳态 [3,4]。研究证实, 胆固醇代谢紊乱与阿尔茨海默病和亨廷顿病等神经退行性疾病的发病机制密切相关 [4,11]。

多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid, PUFAs) 在神经组织中含量丰富, 影响氧化应激、神经保护和维持神经递质稳态等神经功能。CYP450 通过环氧化酶活性和羟化酶活性分别催化花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 产生环氧花生四烯酸 (epoxyeicosatrienoic acid, EETs) 和 20-羟-二十烷四烯酸 (20-hydroxyeicosatetraenoic acid, 20-HETE) 等活性代谢产物 [5,6]。EETs 可被可溶性环氧化物水解酶 (soluble epoxide hydrolase, sEH) 进一步水解生成对应的二醇脂 (如二酰甘油酯), 这些代谢物在脑血管调节和神经炎症过程中发挥重要作用 [6]。

在胺类物质代谢方面, CYP450 参与包括氧化脱氨、N-脱烷基化及羟基化等反应 [7]。作为代谢芳香胺类化合物的主要酶, CYP450 活性缺失可导致神经毒素蓄积, 进而诱发多巴胺能神经元损伤。研究发现, CYP19A1 作为催化雄激素转化为雌激素的关键酶, 其跨膜结构域的功能调控直接影响神经内分泌平衡 [2]。这些发现为理解神经系统疾病的分子机制及个体化用药提供了重要理论依据。

2. 外源性代谢

CYP450 在肝脏中呈现高度表达特征, 其含量约占人体总 CYP450 蛋白的 70%~80%, 主要存在于肝细胞微粒体的内质网膜 [22]。研究证实 CYP450 在多种生理病理过程中发挥关键作用, 包括药物代谢 [8,9]、神经毒素代谢 [10]、致癌物激活与失活 [7] 等。

在药物代谢领域, 临床中 60% 的药物都是经过 CYP3A 代谢 [8]。CYP3A4/5 是羟考酮的主要代谢途径, 80% 的羟考酮通过 CYP3A4/5 进行 N-去甲基化



转化为去甲羟考酮^[8]。此外, CYP2D6 因其显著的基因多态性和代谢多样性在镇痛药物代谢中具有特殊地位。该酶通过特异性 O-去甲基化反应主导多种阿片类药物的代谢转化, 包括将曲马多转化为 O-去甲基曲马多、可待因转化为吗啡、氢可酮转化为氢吗啡酮以及羟考酮转化为羟吗啡酮等活性代谢物。这种代谢活化机制直接决定了母体药物向活性代谢物的转化效率, 进而显著影响血药浓度、镇痛效果及不良反应发生率。值得注意的是, CYP2D6 基因多态性导致的“超快代谢型”或“弱代谢型”表型可造成个体间药物反应差异达 10~50 倍, 这为临床精准用药提出了重要挑战^[9]。

三、CYP450 在慢性疼痛病理机制中的研究进展
慢性疼痛包括神经病理性疼痛、炎症性疼痛和癌症相关性疼痛等类型, 其发病机制复杂, 机制不完全清楚。近年来研究发现, CYP450 通过催化长链 PUFAs 生成环氧脂肪酸 (epoxy fatty acid, EpFA) 等多种生物活性代谢产物, 参与神经系统的炎症调节与氧化损伤过程, 对疼痛的发生与感知产生影响^[12]。例如, 花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 经 CYP450 环氧化生成的环氧花生四烯酸等 EpFA 对炎症性疼痛和神经病理性疼痛具有明显的抗炎和镇痛作用^[12]。然而, 这些有益代谢物容易被可溶性环氧酶迅速水解为二羟基产物, 如二羟基二十碳三烯酸 (DHETs) 等, 后者丧失抗炎活性, 从而降低环氧花生四烯酸的镇痛作用^[12,23]。

1. CYP2C/CYP2J 家族环氧化酶与环氧脂肪酸代谢在疼痛中的作用

CYP2C 和 CYP2J 家族成员作为典型的环氧化酶, 能将 AA、DHA (docosahexaenoic acid)、EPA (eicosapentaenoic acid) 等 PUFA 代谢为 EETs、EpDPEs (epoxydocosapentaenoic acids)、EpETEs (epoxyeicosatetraenoic acids) 等 EpFA^[24,25]。研究表明, EpFA 在大鼠坐骨神经慢性压迫损伤 (chronic constriction injury of the sciatic nerve, CCI) 和小鼠脊髓神经结扎 (spinal nerve ligation, SNL) 模型中具有良好的抗炎镇痛效果。通过抑制 sEH 稳定内源性 EETs 水平, 不仅可减轻机械性痛觉过敏, 还能缓解外周及中枢神经系统的炎症反应^[12,13]。此外, EETs 通过抑制自噬, 促进 Nrf2 核转位, 上调血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 的表达, 从而减轻氧化损伤和神经炎症^[14]。还有研究发现, 在链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的大鼠糖尿病坐骨神经痛模型中, EETs 能够阻断核转录因子 NF- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 向核内转位, 抑制 COX-2 (cyclooxygenase-2)、iNOS

(inducible nitric oxide synthase) 等炎症酶的表达^[13]; 并激活过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ) 下游的抗氧化酶, 如超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT), 进而增强对活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的清除能力^[26]。研究进一步证实, 在 CCI 模型小鼠中, 激活 PPAR- γ 可抑制神经病理性疼痛, 部分机制正是通过增强对 ROS 的清除及抑制脊髓小胶质细胞的 M1 表型活化^[27], 进一步佐证该通路的镇痛潜力。

此外, 近期研究发现由 CYP2J2 催化生成的亚油酸代谢产物对疼痛感知具有调节作用。在紫杉醇诱导的神经病理性疼痛模型, 小鼠感觉神经元中 CYP2J2 表达上调, 促使 9,10-EpOME 生成增加^[15]。此类环氧脂质可激活 TRPV1 通道, 引发降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 释放, 加剧神经炎症与痛觉过敏^[15]。利用坎地沙坦 (telmisartan) 二类药物抑制 CYP2J2, 显著减少 9,10-EpOME 的产生, 阻断 TRPV1 敏化和 CGRP 释放, 从而有效缓解紫杉醇诱导的外周神经病理性疼痛^[15]。值得注意的是, CYP2J2 代谢功能在疼痛中具有双向性。既可代谢 AA 产生镇痛性 EETs, 也可代谢亚油酸产生促痛性 EpOME。其功能双向性揭示脂质微环境对疼痛的调控本质——底物竞争决定通路平衡。在神经损伤区域, AA 耗竭而亚油酸累积可能促使 EpOME 优势合成, 形成代谢性痛觉过敏^[15]。

2. CYP4A 亚族与 20-HETE 在疼痛中的作用

CYP4A 和 CYP4F 亚族参与花生四烯酸的 ω -羟化反应, 可生成 20-羟基二十碳四烯酸 (20-hydroxyeicosatetraenoic acid, 20-HETE) 等代谢物。20-HETE 不仅具有血管收缩活性, 在炎症反应和氧化应激中也发挥激活作用。在慢性疼痛尤其是神经病理性疼痛的研究中, 20-HETE 的致敏和促炎效应逐渐受到关注。在小鼠遗传性 2 型糖尿病伴发的外周神经病变模型中, 20-HETE 能够直接激活或增强多种疼痛相关通道的敏感性, 特别是 TRP 类离子通道, 从而引发神经递质的异常释放, 增强疼痛传入^[17]。此外, 20-HETE 还可诱导大量 ROS 的生成, 破坏神经组织的氧化还原平衡, 进而激活 NF- κ B 等炎症相关信号通路, 形成正反馈环, 持续激发神经炎症^[16]。有研究指出, 2 型糖尿病小鼠外周神经中 CYP4A/20-HETE 水平显著升高, 伴随髓鞘蛋白表达紊乱和感觉-运动功能缺陷, 主要机制为 ROS 过量产生和自噬功能障碍。使用 CYP4A 特异性抑制剂 HET0016 以及 AMPK 激活剂美托洛尔 (metformin)



干预可有效逆转这些损伤,改善神经功能。提示 CYP4A/20-HETE 通路通过影响自噬与氧化应激参与痛性糖尿病周围神经病变的发生过程^[17]。临床应用中,靶向 CYP4A/20-HETE 轴需突破单纯酶抑制思路。可考虑联合 AMPK 激活剂(如二甲双胍),同时纠正代谢紊乱与自噬缺陷,提升 2 型糖尿病神经病变治疗中的协同疗效。

3. CYP26A1 与视黄酸信号通路调节神经病理性疼痛

CYP26 亚族负责体内视黄酸(retinoic acid, RA)的降解代谢。在小鼠 SNL 诱导的神经病理性疼痛模型中,脊髓背角神经元和胶质细胞中 CYP26A1 表达增强,分解 RA 使之含量明显下降。RA 可通过结合其核受体 RAR/RXR,上调 IL-10 等抗炎因子的表达。白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)启动子区内的 RAR 结合位点为这一作用提供了分子基础。抑制 CYP26A1 活性或降低其表达,可显著提升 RA 水平,增加 IL-10 的表达,抑制星形胶质细胞及小胶质细胞的过度活化,从而减轻机械性痛觉过敏^[28]。由此可见,CYP26A1 调控 RA 代谢的功能在神经病理性疼痛的维持阶段具有重要意义,其抑制剂通过恢复 RA/IL-10 轴,有望成为神经炎症性疼痛的干预靶点。CYP26A1 抑制剂(如 Talarozole)在 SNL 模型中将机械痛阈提升 2.3 倍^[28],提示开发相关临床抑制剂,其独特优势在于重建内源性抗炎通路,规避外源性抗炎药的免疫抑制风险。并且,鞘内给药技术可将药物注入蛛网膜下腔,通过脑脊液循环直接作用于脑、脊髓而发挥作用,快速、稳定、高效治疗慢性疼痛,同时低药物剂量减少了药物不良反应^[29],是开发临床药物的方向之一。

4. 主要信号通路

CYP450 催化产生的脂质代谢物主要通过调控多条炎症和抗氧化信号通路,在慢性疼痛的发生发展中起作用。其中,NF-κB 被认为是核心的促炎转录因子之一。慢性疼痛状态下,NF-κB 常因神

经元及胶质细胞的刺激而持续激活,进而驱动大量炎症因子的表达^[30]。研究表明,EETs 可有效阻断 NF-κB 的活化过程,减少其核转位,抑制 COX-2、TNF-α、IL-1β 等炎症基因的转录,从而减弱神经炎症反应^[13,31]。NF-κB 的调控具有细胞类型特异性。神经元中生理性 NF-κB 活性是维持兴奋性和抗凋亡的关键,其过度激活虽导致损伤,但靶向调控(如抑制病理性亢进)可恢复神经保护作用^[32]。而在胶质细胞中,NF-κB 信号通路通过调控自噬蛋白介导神经损伤。这一差异提示,靶向胶质细胞中特异性调控自噬相关的 NF-κB 信号可能成为缓解慢性疼痛的潜在策略^[33]。PPAR-γ 是一种抗炎核受体,在疼痛调节中也被证实具有重要作用。实验表明,激活 PPAR-γ 可以上调抗氧化酶的表达并抑制脊髓微胶质细胞的促炎表型,从而减轻神经病理性疼痛^[27]。此外,Nrf2/HO-1 通路是重要的抗氧化防御机制。在 CCI 模型、SNL 模型、坐骨神经分支选择性损伤(spared nerve injury, SNI)及紫杉醇诱导的外周神经病变模型等多种慢性疼痛动物模型中,CYP450 代谢产物通过调节 ROS 水平,进而激活 Nrf2 信号,促进 HO-1 表达,缓解氧化应激。PPAR-γ 通过调控 NF-κB 水平以及与 Nrf2 通路的交互作用,在抵御氧化应激和炎症中发挥关键作用^[34]。在化疗所致周围神经病理性疼痛的机制研究中,CYP2J2 催化亚油酸生成 9,10-EpOME,激活 TRPV1 通道,促进 Ca⁺ 内流,进而激活感觉神经元,CGRP/P 物质释放增加,引起外周敏化,最终导致疼痛^[15,35]。在 CYP26A1/RA 相关研究中,通过激活 AMPK/PI3K 通路也可促进 Nrf2 上调,从而减轻由 ROS 诱导的组织损伤^[13]。综上所述,CYP450 代谢产物通过 NF-κB、PPAR-γ、Nrf2 等多重信号网络,在慢性疼痛的中枢与外周机制中发挥协调调控作用。

总之,不同 CYP450 家族成员通过生成或降解不同的脂质代谢物,在多种慢性疼痛类型中扮演重要角色,具体机制见表 1 和图 1。

表 1 CYP450 家族成员在慢性疼痛类型及作用机制中的分类总结

CYP 成员	疼痛类型	机制/通路
CYP2J2	化疗所致周围神经病理性疼痛	生成 EpOME, 激活 TRPV1 通道, 促进 CGRP/P 物质释放 ^[15,35]
CYP2C8/2J2	炎症性/神经病理性疼痛	生成 EpFA (如 EETs), 抑制 NF-κB、细胞黏附分子及促炎因子, 下调 COX-2/PGE2, 激活 PPAR-γ, 缓解炎症性疼痛; 抑制 PERK/eIF2α/CHOP 和 IRE1α/XBP1 通路, 降低 p-pERK、CHOP 等内质网应激标志物, 减少神经元凋亡和神经炎症, 缓解神经病理性疼痛 ^[13]
CYP4A	痛性糖尿病周围神经病变	合成 20-HETE, 增加 ROS, 破坏自噬, 抑制 AMPK, 促进炎症性疼痛 ^[17]
CYP26A1	脊神经损伤后神经病理性疼痛	降解视黄酸, 减少 RA 水平, 抑制 IL-10 表达; 抑制 CYP26A1 可提升 RA/IL-10, 减轻疼痛 ^[28]

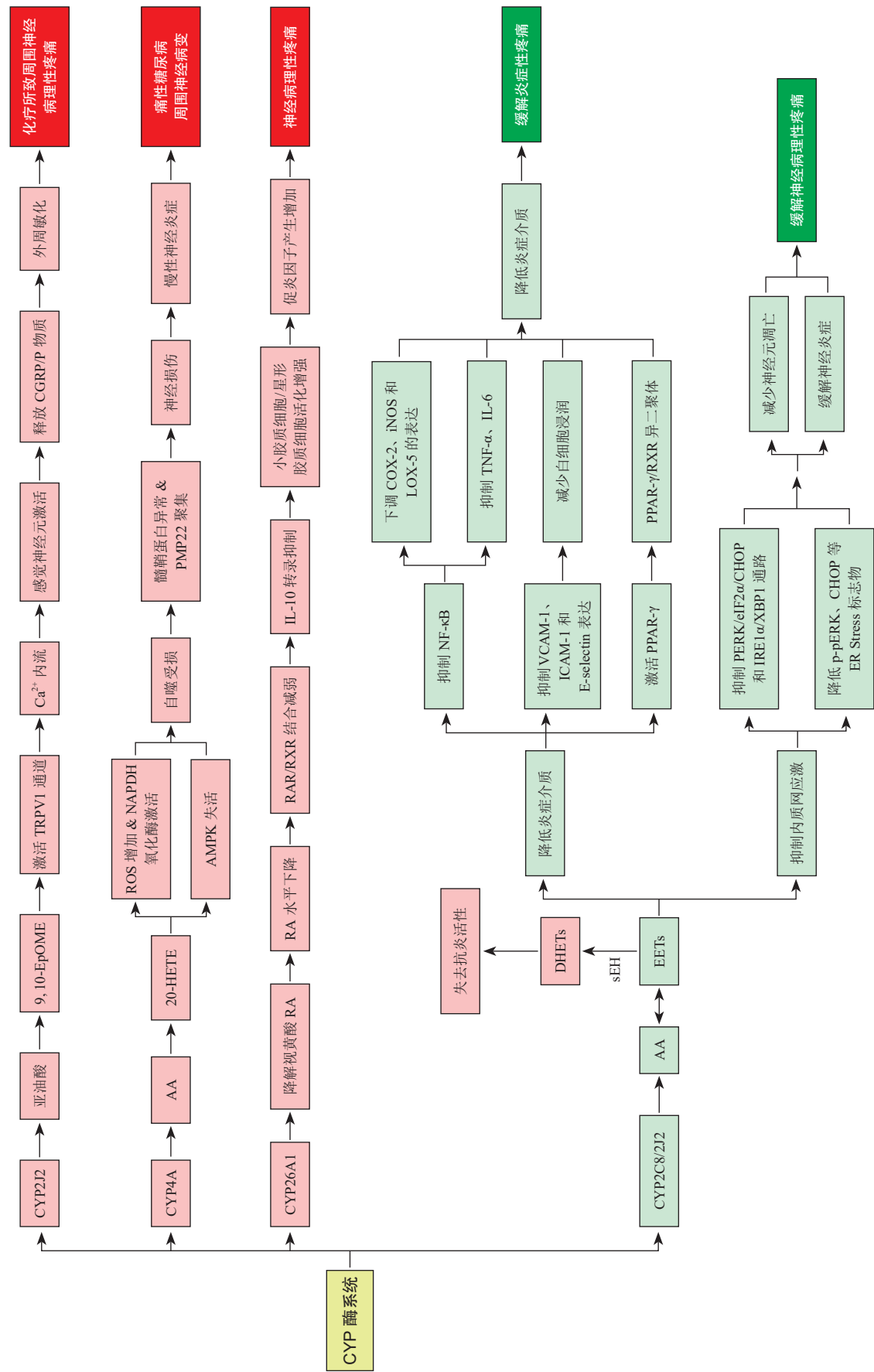


图1 CYP450 家族成员在慢性疼痛中主要信号通路的示意图
细胞色素 P450 酶 (CYP2J2, CYP4A, CYP26A1, CYP2C8/2J2) 通过代谢关键底物 (亚油酸、花生四烯酸 AA、视黄酸 RA)，产生多种生物活性代谢物 (如 EpOME、EETs 和 20-HETE)，从而促进或缓解慢性疼痛。



四、总结与展望

CYP450 作为一类多功能代谢酶超家族, 通过调控内/外源性物质的氧化代谢, 参与神经炎症、脂质稳态等病理进程。近年来越来越多的证据表明, CYP450 通过生成或降解特定脂质代谢物, 调节促炎与抗炎介质动态平衡, 在神经病理性疼痛、痛性糖尿病周围神经病变及化疗诱导性疼痛等多种慢性疼痛类型中发挥双向调节作用。

尽管 CYP450 在慢性疼痛中的作用取得了一些进展, 但仍存在若干需要解决的问题。首先, 现有研究多聚焦单一亚型, 如已明确 CYP2J2 的促痛/镇痛双向性^[13,15]、CYP46A1 的促痛作用^[28]。而 CYP450 家族成员具有同源性, 同家族其他成员在疼痛中的作用尚未系统解析, 可能导致机制认识不足, 限制了靶向药物的精准开发。其次, 部分 CYP450 成员具有双向调节作用, 如 CYP2J2 生成的 EpOME 与 EETs, 因底物差异呈现促痛或镇痛的双重效应^[15], 提示底物竞争和微环境动态变化规律仍需要深入的研究。此外, CYP450 在中枢与外周系统的代谢协同性、胶质细胞与神经元间的代谢交互尚未明确, 这些限制了对整体作用的全面理解。除此之外, 临床转化还存在较大挑战。首先, 抑制剂通常难以穿透血脑屏障。例如, sEH 抑制剂虽在动物模型中有效, 但生物利用度低 (< 5%), 使之难以有效递送至中枢靶点。其次, 存在肝脏脱靶效应。例如, 广谱 CYP450 抑制剂 (如 AMX0035) 因抑制肝药酶 CYP2C8/CYP3A4, 导致联用药物 (瑞格列奈、华法林) 血药浓度升高, 增加毒性风险。最后, CYP450 的基因多态性导致疗效具有个体化差异。这些因素限制了 CYP450 靶向治疗的临床应用前景。

基于现有的研究成果和存在的问题, 未来需要围绕 CYP450 家族做更深入的研究。例如: ①通过基因转录组测序、高通量测序等技术, 寻找可能在慢性疼痛中发挥作用的 CYP450 家族其他成员, 在相关小鼠疼痛模型上进行验证, 挖掘可能的疼痛治疗靶点; ②通过代谢组学、分子生物学等技术, 明确不同细胞类型中的代谢产物、下游信号通路, 比较同一家族成员的作用; ③利用类器官或器官芯片模型, 研究 CYP450 亚型在神经元-胶质细胞相互作用中的作用及其对疼痛维持的影响; ④基于基础研究, 筛选高特异性、长效、安全的 CYP450 调节剂, 在动物模型验证其疗效和安全性, 并利用现代生物材料进行修饰, 突破中枢靶向递送技术加速临床转化等。

综上所述, 深入研究 CYP450, 揭示其在神经稳态中的核心作用, 将为阐明慢性疼痛相关机制及开发靶向干预策略提供新视角, 也有助于从“广谱镇痛”到“代谢精准干预”的临床转变。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 蒋庆, 衣增玮, 刘茂桐, 等. 神经病理性疼痛病人疼痛灾难化研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2025, 31(5):366-370.
- [2] Nebert DW, Wikvall K, Miller WL. Human cytochromes P450 in health and disease[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2013, 368(1612):20120431.
- [3] Pikuleva IA, Cartier N. Cholesterol hydroxylating cytochrome P450 46A1: from mechanisms of action to clinical applications[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13:696778.
- [4] Aycirix S, Djelti F, Alves S, *et al.* Neuronal cholesterol accumulation induced by Cyp46a1 down-regulation in mouse hippocampus disrupts brain lipid homeostasis[J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10:211.
- [5] Brash AR. Arachidonic acid as a bioactive molecule[J]. J Clin Invest, 2001, 107(11):1339-1345.
- [6] Yeboah MM, Hye Khan MA, Chesnik MA, *et al.* Role of the cytochrome P-450/epoxyeicosatrienoic acids pathway in the pathogenesis of renal dysfunction in cirrhosis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(8):1333-1343.
- [7] Rendic SP, Guengerich FP. Human family 1-4 cytochrome P450 enzymes involved in the metabolic activation of xenobiotic and physiological chemicals: an update[J]. Arch Toxicol, 2021, 95(2):395-472.
- [8] 刘金玉, 刘东, 张程亮, 等. 基因多态性与羟考酮个体差异相关性的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(9):686-690.
- [9] Crews KR, Monte AA, Huddart R, *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotypes and select opioid therapy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 110(4):888-896.
- [10] Lu L, Hu N, Chen H, *et al.* Cisplatin-induced acute kidney injury increased brain 5-hydroxytryptamine levels partly due to the hippuric acid-induced upregulation of CYP2D4 expression and function in the brain of rats[J]. Drug Metab Dispos, 2025, 53(5):100068.
- [11] Boussicault L, Alves S, Lamazière A, *et al.* CYP46A1, the rate-limiting enzyme for cholesterol degradation, is neuroprotective in Huntington's disease[J]. Brain, 2016, 139(Pt 3):953-970.
- [12] Wagner KM, Gomes A, McCreynolds CB, *et al.* Soluble epoxide hydrolase regulation of lipid mediators limits

- pain[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(3):900-916.
- [13] Wagner KM, McReynolds CB, Schmidt WK, *et al.* Soluble epoxide hydrolase as a therapeutic target for pain, inflammatory and neurodegenerative diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 180:62-76.
- [14] Li Y, Yu G, Yuan S, *et al.* 14,15-Epoxyeicosatrienoic acid suppresses cigarette smoke condensate-induced inflammation in lung epithelial cells by inhibiting autophagy[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(5):L970-L980.
- [15] Sisignano M, Angioni C, Park CK, *et al.* Targeting CYP2J to reduce paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(44):12544-12549.
- [16] Toth P, Csiszar A, Sosnowska D, *et al.* Treatment with the cytochrome P450 ω -hydroxylase inhibitor HET0016 attenuates cerebrovascular inflammation, oxidative stress and improves vasomotor function in spontaneously hypertensive rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168(8):1878-1888.
- [17] Haddad M, Eid S, Harb F, *et al.* Activation of 20-HETE synthase triggers oxidative injury and peripheral nerve damage in type 2 diabetic mice[J]. *J Pain*, 2022, 23(8):1371-1388.
- [18] Barnaba C, Ramamoorthy A. Picturing the membrane-assisted choreography of cytochrome p450 with lipid nanodiscs[J]. *Chemphyschem*, 2018, 19(20):2603-2613.
- [19] Hill HAO, Rder A, Williams RJP. The chemical nature and reactivity of cytochrome P-450[C]. *Biochemistry*, 2005:123-151.
- [20] Nelson DR. The cytochrome P450 homepage[J]. *Hum Genomics*, 2009, 4(1):59-65.
- [21] Kuban W, Daniel WA. Cytochrome P450 expression and regulation in the brain[J]. *Drug Metab Rev*, 2021, 53(1):1-29.
- [22] Hannemann F, Bichet A, Ewen KM, *et al.* Cytochrome P450 systems-biological variations of electron transport chains[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1770(3):330-344.
- [23] Lengerli D, Koç B, Jordan PM, *et al.* Potent soluble epoxide hydrolase inhibitors based on thiazole-5-carboxamide structure with imidazolidinone moiety as a secondary pharmacophore[J]. *Bioorg Chem*, 2025, 163:108644.
- [24] Dai D, Zeldin DC, Blaisdell JA, *et al.* Polymorphisms in human CYP2C8 decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid[J]. *Pharmacogenetics*, 2001, 11(7):597-607.
- [25] Zhu C, Bai Y, Qiu J, *et al.* CYP2J2-derived epoxyeicosatrienoic acids protect against doxorubicin-induced cardiotoxicity by reducing oxidative stress and apoptosis via activation of the AMPK pathway[J]. *Heliyon*, 2024, 10(1):e23526.
- [26] Sisignano M, Gribbon P, Geisslinger G. Drug repurposing to target neuroinflammation and sensory neuron-dependent pain[J]. *Drugs*, 2022, 82(4):357-373.
- [27] Li X, Guo Q, Ye Z, *et al.* PPAR γ prevents neuropathic pain by down-regulating CX3CR1 and attenuating M1 activation of microglia in the spinal cord of rats using a sciatic chronic constriction injury model[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:620525.
- [28] Cao DL, Ma LJ, Jiang BC, *et al.* Cytochrome P450 26A1 contributes to the maintenance of neuropathic pain[J]. *Neurosci Bull*, 2024, 40(3):293-309.
- [29] 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.
- [30] 王雨岩, 孙铭声, 刘路, 等. 从“神经胶质细胞-神经元”互动角度探讨慢性疼痛的发生与维持机制 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(7):522-528.
- [31] Takeshita AA, Hammock BD, Wagner KM. Soluble epoxide hydrolase inhibition alleviates chemotherapy induced neuropathic pain[J]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2022, 3:1100524.
- [32] Kumar A, Agrawal M, Murti Y, *et al.* Safeguarding neuronal integrity: unveiling possible role of NF κ B in the neuroprotective efficacy of andrographolide contrary to aluminium chloride-induced neurotoxicity and associated spatial memory impairments in rats[J]. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2025, 25(2):157-168.
- [33] Shao Y, Chen Y, Lan X, *et al.* Morin regulates M1/M2 microglial polarization via NF- κ B p65 to alleviate vincristine-induced neuropathic pain[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18:3143-3156.
- [34] Kaur S, Nag A, Singh AK, *et al.* PPAR γ -targeting potential for radioprotection[J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(15):1818-1830.
- [35] 巴茜远, 郝悦, 肖礼祖, 等. 化疗所致神经病理性疼痛机制的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(5):367-371.