DOI: 10.13376/j.cbls/2017099

文章编号：1004-0374(2017)08-0740-05

长链非编码RNAs：病理性疼痛中的新参与者

王 珂[1,2]，徐祎春[3]，徐建俊[1]，周 嘉[1]*，赵国屏[2]*

(1 上海中医药大学附属曙光医院针刺麻醉研究所，上海 201203；2 上海人类基因组研究中心上海市疾病与健康基因组学实验室，上海 201203；3 上海生物芯片有限公司/生物芯片上海国家工程研究中心，上海 201203)

摘 要：病理性疼痛对常规的镇痛药物治疗反应不理想，同时目前的药物治疗有较大的副作用和禁忌症，严重制约了临床应用。因此，需要深入理解和研究病理性疼痛的神经生物学机制，寻找新的更有效和更特异的治疗手段。最近研究报道显示，长链非编码 RNAs (lncRNA) 在神经系统发育和功能调节方面具有重要作用，并提示 lncRNA 和病理性疼痛之间可能存在密切的关系。但目前 lncRNA 在病理性疼痛中的研究仍处于探索阶段。现就 lncRNA 在病理性疼痛的研究现状作一综述，以期为病理性疼痛的研究和治疗提供新的思路。

关键词：病理性疼痛；长链非编码 RNA；神经系统

中图分类号：Q522；R741 **文献标志码**：A

Long non-coding RNAs: new players in pathological pain

WANG Ke[1,2], XU Yi-Chun[3], XU Jian-Jun[1], ZHOU Jia[1]*, ZHAO Guo-Ping[2]*

(1 Research Institute of Acupuncture Anesthesia, Shu Guang Hospital Affiliated to the Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Shanghai-MOST Key Laboratory of Health and Disease Genomics, Chinese National Human Genome Center at Shanghai, Shanghai 201203, China; 3 Shanghai Biochip Co., Ltd /National Engineering Center for Biochip at Shanghai, Shanghai 201203, China)

Abstract: Treatment of pathological pain is still a remarkable therapeutic challenge due to poor response as well as the side effects of drugs. Therefore, it is necessary to understand and study the neurobiological mechanism involved in pathological pain, and to find new and more effective therapeutic strategies. Recent studies have shown that long non-coding RNA (lncRNA) plays central roles in the regulation of nervous system development and function, and may be closely related to pathological pain. However, the current research of lncRNA in pathological pain is still in the exploratory stage. This article reviewed the research progress on lncRNA related with pathological pain to provide new ideas for the research and treatment of pathological pain.

Key words: pathological pain; lncRNA; nervous system

长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是长度大于 200 nt 且不具有编码蛋白质功能的一类 RNA 分子。在机体内所有非编码 RNA (non-conding RNA, ncRNA) 中，lncRNA 的占比最高，在人类细胞中占到了 ncRNA 的 63%[1]。越来越多的证据表明，lncRNA 参与了体内几乎所有的生物学过程并发挥重要的调控作用，同时其表达具有组织特异性，并且在生理病理条件下受到严格的调控，因此，近年来成为研究的热点。随着研究的深入，人们已经认识到 lncRNA 在神经系统的生理病理中发挥重要的作用，也逐渐认识到 lncRNA 在病理性疼痛的发生

收稿日期：2017-02-28； **修回日期**：2017-04-12

基金项目：国家自然科学基金项目(81673756，81503440，81202767)；上海市自然科学基金项目(16ZR1424000)；上海市中医药事业发展三年行动计划项目(ZY3-CCCX-2-1003)

***通信作者**：E-mail: pdzhoujia@163.com(周嘉)；gpzhao@sibs.ac.cn(赵国屏)

发展中扮演重要角色。本文将就 lncRNA 在病理性疼痛中发挥作用的相关研究进展作一综述。

1　lncRNA及其在神经系统中的作用概述

1.1　lncRNA的基本生物学特性

lncRNA 大部分是由 RNA 聚合酶 II 在细胞核内转录，这类 lncRNA 的启动子往往具有组蛋白修饰的表观遗传标记，能够被转录因子结合调控该 lncRNA 的表达 [2]。剩下的一部分 lncRNA 启动子具有发卡结构，因此，更有可能是由 RNA 聚合酶 III 进行转录。相较于 mRNA，lncRNA 的平均丰度较低，但是它们的表达更具有时空特异性，不同的发育阶段、不同的生理病理状态以及不同的组织细胞表达均有显著性的差异 [3]。与 mRNA 类似的是，lncRNA 转录后的前体同样要经过 5' 端加帽和 3' 端加尾的加工过程成为成熟的 lncRNA 分子，也有部分 3' 端不含有 ployA 尾的特殊化 lncRNA 存在 [4-5]。成熟的 lncRNA 一个关键的特征就是形成热力学稳定的结构。成熟的 lncRNA 仅有少部分进入细胞质中，而大多数的 lncRNA 仍然保留在细胞核或被招募到染色质中发挥调控作用 [3]。总体上来说，lncRNA 序列的保守性高于基因组中性进化区域，但是低于编码蛋白质的基因序列 [6-7]。尽管大部分 lncRNA 在各物种之间序列的相似性非常低，但是在二级结构及其功能上却高度保守。首先，lncRNA 中存在大量的转座元件 (transposable element, TE)，这些 TE 具有维持 RNA 二级结构复杂性和稳定性的作用。同时，TE 在不同的物种之间丰度和组成本身存在较大差异 [8]。其次，与编码 mRNA 的基因序列对蛋白质的功能起主要作用所不同，lncRNA 的结构和调节功能主要取决于它们的三维结构 [9-10]。lncRNA 空间结构的多样性决定了不同的 lncRNA 分子与其特定的靶蛋白质、DNA 和其他 RNA 分子的结合位点，因此，lncRNA 更像是二级结构驱动的进化。另外，还有一小部分 lncRNA 具有高度保守性，例如转移相关肺腺癌转录本 1 (Malat1) 核苷酸序列 3' 末端 5 kb 左右人鼠同源性高达 90%[11]，而超保守区域转录因子 (T-UCRs) 作为一类 lncRNA 分子在人、大鼠和小鼠之间的同源性达到 100%，完全一致 [12]。

根据基因组中所处的位置以及与编码蛋白质基因的关系，一般将 lncRNAs 分为以下 6 种类型 [13]：(1) 正义 (sense) lncRNAs：与一个或多个编码蛋白质基因的外显子部分重叠或完全重叠；(2) 反义 (antisense) lncRNAs：与编码蛋白质的转录本部分或完全互补；(3) 基因内 (intronic) lncRNAs：来源于基因内含子序列；(4) 双向 (bidirectional) lncRNAs：与编码蛋白质的基因共享相同的启动子，但转录方向相反；(5) 基因间 (intergenic) lncRNAs：来源于蛋白质编码基因间的基因组序列，独立转录；(6) 增强子 RNA (enhancer RNA, eRNA)：来源于蛋白质编码基因的增强子序列。

1.2　lncRNA在神经系统中的作用

lncRNA 组织表达特异性在大脑中表现最为显著，大约 40% 的 lncRNA 分子在大脑中特异表达，且不同的脑区也存在显著的表达差异 [3,14]。在不同的发育阶段以及特定的神经元响应情况下，神经系统中 lncRNA 的表达也呈现动态的变化 [15-16]。lncRNA 在神经系统中的时空特异性的动态表达模式提示，lncRNA 在神经系统生理病理过程中发挥重要作用。在神经系统发育方面，lncRNA 参与了从调控胚胎干细胞向多潜能神经干细胞分化，再到神经元成熟和突触形成的整个神经系统发育的各个阶段 [17]。此外，神经系统的功能可塑在调节学习、记忆和行为的神经回路的长期变化中起关键作用，是机体对外界刺激产生反应，适应外界环境和长期储存重要信息的功能基础。其中，突触可塑性是神经系统可塑性的物质基础。lncRNA 可以直接调节或间接通过调控基因表达影响突触可塑性相关的关键蛋白发挥作用，调节神经元的生长、分化、突触形成以及突触密度等，发挥调控神经可塑性的作用 [17]。可见，lncRNA 在神经系统发育和神经功能调节中发挥重要作用，它们的异常调节必然与神经系统疾病 (包括病理性疼痛) 的发生发展密切相关。

2　lncRNA与病理性疼痛

疼痛是一种不愉快的躯体感觉和情感体验，往往伴随实际或潜在的组织损伤。自发性疼痛和诱发性痛觉过敏是病理性疼痛的两个重要临床特征。病理性疼痛按其起因可分为炎症性痛、神经病理性痛和癌症痛。病理性疼痛是一类发病率高，严重危害人类健康的疾病，每年相关治疗的费用高达数千亿美元 [18-19]。同时，一方面，病理性疼痛对常规的镇痛药物反应不理想；另外一方面，目前的药物治疗有较大的副作用和禁忌症，严重制约了临床应用 [20]。因此，深入理解和研究病理性疼痛的神经生物学机制，寻找新的更有效和更特异的治疗手段是当前临床实践和基础研究的重要命题。鉴于 lncRNA 在神

经系统中的重要作用，其在病理性疼痛的产生和维持中的作用越来越受到关注。

2.1 lncRNA在病理性疼痛中的表达和失调

当发生病理性疼痛时，伤害性转导通路相关的外周和中枢神经区域 lncRNA 的表达均会发生广泛的特异性调变。它们既可能作为临床诊断和预后的标记物，也可能是病理性疼痛潜在的治疗靶点，并为后续的机制研究提供重要的方向。研究人员利用脊神经结扎 (spinal nerve ligation, SNL) 模型模拟神经病理性疼痛，采用转录组测序 (RNA-seq) 技术发现 944 个 ncRNA 分子的表达在小鼠造模侧的 L4 背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 发生了显著改变，其中大部分是 lncRNA，并列出了上调和下调最显著的各 25 个 lncRNA 分子信息 [21]。同样，采用基因芯片的方法，研究人员发现 SNL 模型小鼠脊髓背角区域有 366 个 lncRNA 分子表达上调，145 个 lncRNA 分子表达下调；将差异表达的 lncRNA 分子与 493 个差异表达的 mRNA 分子通过生物信息学整合分析，推测其中 35 个差异表达的 lncRNA 分子可能通过影响 Toll 样受体信号通路、钙信号转导通路以及 PPAR 信号通路相关基因的表达参与神经病理性疼痛的形成 [22]。T-UCRs 作为一类保守性极高的 lncRNA 分子，参与了转录和转录后基因表达的调控 [23]。研究人员发现与假手术组相比，SNL 神经病理性疼痛小鼠 L5 阶段脊髓区域的 T-UCRs 的表达发生明显的改变，其中表达上调 1.5 倍的 T-UCRs 有 78 个，而下调 50% 以上的有 23 个 [24]。通过生物信息学分析发现，这些发生调变的 T-UCRs 可能通过影响与 Ephrin 受体激活、可溶性 NSF 附着蛋白受体 (SNARE) 在囊泡运输途径中的相互作用以及 Wnt 信号通路的相关基因表达发挥效应，参与了神经病理性疼痛的形成 [24]。

2.2 lncRNA在病理性疼痛中的作用

钾离子通道是电压门控离子通道中最复杂的一类，在神经系统中能影响神经元兴奋性和调控神经递质的释放，在痛觉的传递和感知中同样发挥重要的作用。其中，Kcna2 (potassium voltage-gated channel subfamily A member 2) 基因编码的 Kv1.2 属于外向延迟整流钾通道家族中的一个亚型。Zhao 等 [25] 发现 Kcna2 的表达受一个反义 lncRNA 的调控，简称 Kcna2-AS。生理条件下，Kcna2 在大鼠绝大多数的 DRG 神经元中高表达，而 Kcna2-AS 仅在 20% 的 DRG 神经元中低表达。当外周神经损伤后，激活的转录因子髓样锌指蛋白 1 (myeloid zinc finger protein 1, MZF1) 结合在 Kcna2-AS 的启动子区域诱导其大量表达，Kcna2-AS 会选择性下调 Kcna2 的 mRNA 和蛋白质水平，造成 DRG 神经元整个电压依赖性钾电流下降，兴奋性增强。同时，研究发现，过表达 Kcna2-AS 即可诱发大鼠出现神经病理性疼痛时典型的痛觉过敏症状。阻断 Kcna2-AS 则可有效缓解神经病理性疼痛大鼠的痛觉过敏行为。糖尿病神经痛 (diabetic neuropathic pain, DNP) 是糖尿病最常见的慢性并发症，具有神经病理性疼痛的典型症状。近年来研究发现，lncRNA uc.48+ 和 lncRNA NONRATT021972 在糖尿病患者血清及 DNP 模型大鼠中的 DRG 区域表达异常增高 [26-28]。当分别给予针对 uc.48+ 或 NONRATT021972 的 siRNA 后均可显著改善糖尿病神经痛大鼠的痛觉过敏 [26-28]。进一步研究提示，uc.48+ siRNA 可显著抑制糖尿病神经痛大鼠 DRG 区域表达异常增高的 P2X3 受体；而 NONRATT021972 siRNA 则是抑制了表达异常增高的 P2X3 受体和 P2X7 受体，从而减少了 DRG 区域促炎细胞因子——肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α, TNFα) 的释放，最终达到治疗糖尿病神经痛的目的 [26-28]。这些研究均提示，特定的 lncRNA 分子可能是治疗人类神经病理性疼痛潜在的治疗靶点。

3 结语与展望

尽管大量的研究致力于病理性疼痛发病机制的研究，然而，潜在的机制仍未被完全阐明且临床治疗效果仍不理想。lncRNA 的结构与功能具有高度多样性和表达特异性，在神经系统生理病理中具有重要作用。然而，目前 lncRNA 在慢性疼痛中的研究也存在一些问题。首先，lncRNA 的保守性较差，目前的研究大多针对保守性较高的 lncRNA 分子展开。在病理性疼痛动物模型中，有一类发生差异表达调节的 lncRNA 分子，它们的一级结构在人和实验动物之间同源性很低 [29]。这部分 lncRNA 分子中有一些可能存在于人和哺乳动物之间，它们的空间结构及功能具有高度的保守性。因此，如何针对此类 lncRNA 分子的空间结构和功能进行有效的生物信息学预测，如何研究它们在人类病理性疼痛中的作用及其功能都是需要面对的挑战。其次，伤害性感觉传导通路包含了初级感觉神经元、脊髓背角以及脊髓上高级中枢相关脑区等多个区域对伤害性信息的精细加工和整合，最终形成痛觉 [30]。病理性疼痛的发病及维持也与神经系统的异常兴奋密切相关，包括了外周敏化和中枢敏化，涉及外周和中枢

神经多个区域。目前，针对 lncRNA 分子在病理性疼痛中的作用主要集中在外周神经 DRG 和脊髓背角区域，而脊髓上疼痛相关的脑区均未涉及。而 lncRNA 的分布和表达具有组织特异性高的特征，因此，解析与疼痛相关的中枢神经区域 lncRNA 在病理性疼痛中表达的特点也不可忽视。与此同时，lncRNA 的功能较为复杂，并与它们的定位密切相关[31]。了解这些在病理性疼痛中差异表达的 lncRNA 分子特定的亚细胞定位，如在细胞核、核质、胞浆等的位置，对研究和解析它们的效应机制具有重要作用。最后，病理性疼痛除了疼痛本身还常伴有负面情绪的发生，如焦虑和抑郁等情绪状态。lncRNA 在焦虑和抑郁等的作用也已有报道[32-33]，病理性疼痛负性情绪的发生发展是否也有 lncRNA 参与其中尚不清楚。lncRNA 在疼痛情绪中作用和机制的研究，也是病理性疼痛机制研究的一个必要方向。

综上所述，虽然 lncRNA 在病理性疼痛中的作用和机制研究尚处于起步阶段，基于目前的研究结果不难看出其在病理性疼痛中的重要性。因此，lncRNA 可能成为更深入研究病理性疼痛机制、研发有效治疗靶点的新的切入点及关键点。

[参　考　文　献]

[1] Kapranov P, St Laurent G, Raz T, et al. The majority of total nuclear-encoded non-ribosomal RNA in a human cell is 'dark matter' un-annotated RNA. BMC Biol, 2010, 8: 149

[2] Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs. Nature, 2012, 482: 339-46

[3] Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. Genome Res, 2012, 22: 1775-89

[4] Kapranov P, Cheng J, Dike S, et al. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. Science, 2007, 316: 1484-8

[5] Chen LL. Linking long noncoding RNA localization and function. Trends Biochem Sci, 2016, 41: 761-72

[6] Guttman M, Amit I, Garber M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. Nature, 2009, 458: 223-7

[7] Ulitsky I, Shkumatava A, Jan CH, et al. Conserved function of lincRNAs in vertebrate embryonic development despite rapid sequence evolution. Cell, 2011, 147: 1537-50

[8] Kelley D, Rinn J. Transposable elements reveal a stem cell-specific class of long noncoding RNAs. Genome Biol, 2012, 13: R107

[9] Galupa R, Heard E. X-chromosome inactivation: new insights into *cis* and *trans* regulation. Curr Opin Genet Dev, 2015, 31: 57-66

[10] Diederichs S. The four dimensions of noncoding RNA conservation. Trends Genet, 2014, 30: 121-3

[11] Ma XY, Wang JH, Wang JL, et al. Malat1 as an evolutionarily conserved lncRNA, plays a positive role in regulating proliferation and maintaining undifferentiated status of early-stage hematopoietic cells. BMC Genomics, 2015, 16: 676

[12] Scaruffi P. The transcribed-ultraconserved regions: a novel class of long noncoding RNAs involved in cancer susceptibility. Sci World J, 2011, 11: 340-52

[13] Beermann J, Piccoli MT, Viereck J, et al. Non-coding RNAs in development and disease: background, mechanisms, and therapeutic approaches. Physiol Rev, 2016, 96: 1297-325

[14] Mercer TR, Dinger ME, Sunkin SM, et al. Specific expression of long noncoding RNAs in the mouse brain. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105: 716-21

[15] Barry G. Integrating the roles of long and small non-coding RNA in brain function and disease. Mol Psychiatry, 2014, 19: 410-6

[16] Molyneaux BJ, Goff LA, Brettler AC, et al. DeCoN: genome-wide analysis of *in vivo* transcriptional dynamics during pyramidal neuron fate selection in neocortex. Neuron, 2015, 85: 275-88

[17] Briggs JA, Wolvetang EJ, Mattick JS, et al. Mechanisms of long non-coding RNAs in mammalian nervoussystem development, plasticity, disease, and evolution. Neuron, 2015, 88: 861-77

[18] Henschke N, Kamper SJ, Maher CG. The epidemiology and economic consequences of pain. Mayo Clin Proc, 2015, 90: 139-47

[19] Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. Br J Anaesth, 2013, 111: 13-8

[20] Gangadhar M, Mishra RK, Sriram D, et al. Future directions in the treatment of neuropathic pain: a review on various therapeutic targets. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2014, 13: 63-81

[21] Wu S, Marie Lutz B, Miao X, et al. Dorsal root ganglion transcriptome analysis following peripheral nerve injury in mice. Mol Pain, 2016, 12: 1-14

[22] Jiang BC, Sun WX, He LN, et al. Identification of lncRNA expression profile in the spinal cord of mice following spinal nerve ligation-induced neuropathic pain. Mol Pain, 2015, 11: 43

[23] Ni JZ, Grate L, Donohue JP, et al. Ultraconserved elements are associated with homeostatic control of splicing regulators by alternative splicing and nonsense-mediated decay. Genes Dev, 2007, 21: 708-18

[24] Jiang BC, Yang T, He LN, et al. Altered T-UCRs expression profile in the spinal cord of mice with neuropathic pain. Transl Perioper Pain Med, 2016, 1: 1-10

[25] Zhao X, Tang Z, Zhang H, et al. A long noncoding RNA contributes to neuropathic pain by silencing Kcna2 in

primary afferent neurons. Nat Neurosci, 2013, 16: 1024-31

[26] Liu S, Zou L, Xie J, et al. LncRNA NONRATT021972 siRNA regulates neuropathic pain behaviors in type 2 diabetic rats through the P2X7 receptor in dorsal root ganglia. Mol Brain, 2016, 9: 44

[27] Peng H, Zou L, Xie J, et al. lncRNA NONRATT021972 siRNA decreases diabetic neuropathic pain mediated by the P2X3 receptor in dorsal root ganglia. Mol Neurobiol, 2017, 54: 511-23

[28] Wang S, Xu H, Zou L, et al. LncRNA uc.48+ is involved in diabetic neuropathic pain mediated by the P2X3 receptor in the dorsal root ganglia. Purinergic Signal, 2016, 12: 139-48

[29] Raju HB, Englander Z, Capobianco E, et al. Identification of potential therapeutic targets in a model of neuropathic pain. Front Genet, 2014, 5: 131

[30] Tracey I, Dickenson A. SnapShot: pain perception. Cell, 2012, 148: 1308-1308.e2

[31] Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. Nat Rev Genet, 2016, 17: 47-62

[32] Huang X, Luo YL, Mao YS, et al. The link between long noncoding RNAs and depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2017, 73: 73-8

[33] Spadaro PA, Flavell CR, Widagdo J, et al. Long noncoding RNA-directed epigenetic regulation of gene expression is associated with anxiety-like behavior in mice. Biol Psychiatry, 2015, 78: 848-59