

DOI: 10.13376/j.cblls/2022149

文章编号: 1004-0374(2022)11-1351-08

调控性非编码RNA在周围神经病理性疼痛中的作用研究进展

彭若轩¹, 武彩花², 毛红蓉^{2*}, 王文慧^{1*}

(1 武汉市肺科医院中医科, 武汉 430030; 2 武汉市第一医院针灸科, 武汉 430022)

摘要: 调控性非编码 RNA (ncRNA) 主要包括长链非编码 RNA (lncRNA)、微小 RNA (miRNA)、环状 RNA (circRNA)。近年来研究报道, ncRNA 可通过调节离子通道、神经炎症和免疫平衡, 参与轴突和髓鞘的损伤、修复与再生, 调控神经元凋亡和自噬等多种途径, 参与周围神经病理性疼痛的发生发展。因此, 对调控性 ncRNA 在周围神经病理性疼痛中的作用靶点或生物标志物的研究进行总结十分重要。

关键词: 非编码 RNA; lncRNA; miRNA; circRNA; 周围神经病理性疼痛

中图分类号: Q522; R745 文献标志码: A

Research progress on the role of regulatory non-coding RNAs in peripheral neuropathic pain

PENG Ruo-Xuan¹, WU Cai-Hua², MAO Hong-Rong^{2*}, WANG Wen-Hui^{1*}

(1 Department of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Pulmonary Hospital, Wuhan 430030, China;

2 Department of Acupuncture and Moxibustion, Wuhan First Hospital, Wuhan 430022, China)

Abstract: Regulatory non-coding RNAs (ncRNAs) mainly include long non-coding RNAs (lncRNAs), microRNAs (miRNAs), and circular RNAs (circRNAs). In recent years, studies have reported that ncRNAs participate in the occurrence of peripheral neuropathic pain by regulating ion channels, neuro-inflammation and immune balance, mediating the damage, restoration and regeneration of axons and myelin sheaths, regulating neuronal apoptosis and autophagy, etc. Therefore, it is necessary to research and summarize the downstream targets and biomarkers of regulatory ncRNAs involved in peripheral neuropathic pain.

Key words: non-coding RNA; lncRNA; miRNA; circRNA; peripheral neuropathic pain

神经病理性疼痛的定义是由躯体感觉神经系统的损伤或疾病直接造成的疼痛, 按病变部位分类可分为中枢性和周围性^[1]。周围神经病理性疼痛(peripherally-induced neuropathic pain, pNP)的病因包括代谢障碍、炎症反应、创伤性及药物性损害、慢性压迫性损害(如坐骨神经卡压疼痛、三叉神经痛)等。pNP给患者身体带来严重的痛苦甚至残疾, 同时疼痛与情绪的调节也会相互影响^[3], 长期经历慢性疼痛的患者往往容易焦虑、抑郁, 甚至有自杀倾向, 精神障碍也反过来加剧了患者对疼痛的感受和认知。而常规镇痛药物一方面受益率并不理想^[2], 另一方面还可能产生较多副作用, 因此临床应用十

分受限。所以, 针对 pNP 开发出新型治疗技术或药物的需求十分迫切。

调控性非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是一类具有调控作用的、不编码蛋白质的、在不同组织器官中特异性表达的 RNA 分子, 目前所知主要包括长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、微小 RNA (micro RNA, miRNA)、环状 RNA

收稿日期: 2022-06-15; 修回日期: 2022-07-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(81804187)

*通信作者: E-mail: 2762985027@qq.com (王文慧);
1838269751@qq.com (毛红蓉)

(circular RNA, circRNA)^[4]。本文对近年来调控性 ncRNA 在 pNP 中的研究进行综述, 为归纳总结以及寻找新治疗靶标提供一定思路。

1 miRNA、lncRNA与circRNA

miRNA 为一类大小为 21~23 nt、在真核生物中具有高度保守性遗传调控功能的小 RNA, 主要发挥 mRNA 降解及沉默作用^[5]。miRNA 通过调节炎症因子、离子通道、免疫平衡等方式参与神经病理性疼痛的发生发展^[6]。

lncRNA 是一类长度在 200~10 000 nt 的 RNA 分子, 在细胞中可调节 mRNA 翻译或直接与蛋白质结合, 从而调控相应靶基因及信号通路^[7]; 在细胞质中 lncRNA 可起到 miRNA 海绵的作用, 通过吸附 miRNA 对其进行调节^[8]。文献表明 lncRNA 可通过调节离子通道、参与炎症通路、调控氧化应激和自噬及介导神经元凋亡等途径参与神经病理性疼痛^[9]。

circRNA 是一类区别于传统线性 RNA 的大量存在于真核转录组中的新型 RNA。circRNA 主要发挥 miRNA 海绵作用, 在转录后充当竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)。circRNA 通过非经典反向剪接而形成, 具有共价的闭合环状结构, 不会被 RNA 核酸外切酶剪切, 因此具有高度稳定性^[10]。在 pNP 个体中, circRNA 可能通过海绵吸附疼痛相关 miRNA 来调节胶质细胞的激活和促炎基因的表达^[11]。

2 调控性ncRNA与慢性压迫性损伤疼痛

临床常见慢性压迫性损伤 (chronic constrictive injury, CCI) 的病理基础包括骨性增生物、血管畸形、肿瘤等, 表现为继发性三叉神经痛、坐骨神经痛、椎间盘突出等症状, 病理改变常伴随髓鞘的脱失和轴突的变性^[12-13]。ncRNA 参与慢性压迫性损伤疼痛的机制可能与调节离子通道、炎症水平和细胞自噬等有关。

在眶下神经慢性压迫性损伤 (infraorbital nerve chronic constriction injury, CCI-ION) 小鼠模型中, Huang 等^[14]发现 miR-223-3p 在三叉神经节 (trigeminal ganglion, TG) 中表达下调, MKNK2 (MAP kinase interacting serine/threonine kinase 2) 表达上调, 而过表达 miR-223-3p 可通过靶向 MKNK2 基因从而抑制 MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinase/

extracellular signal regulated kinase) 信号, 降低小鼠 TG 中促炎细胞因子的蛋白水平; 亦有研究发现, miR-32-5p 是 CCI-ION 大鼠模型 TG 中下调幅度最大的 miRNA, 当其过表达时可靶向抑制 T 型钙离子通道 Ca_v3.2 并逆转大鼠异常机械痛^[15]。Wang 等^[16]发现 CCI-ION 大鼠延髓中 miR-195 表达上调, 而在脑室内注射慢病毒 LV-miR-195 使 miR-195 继续过表达时会明显抑制延髓尾端 Patched1 (SHH 信号通路抑制受体) 的表达, 从而激活 SHH (Sonic Hedgehog) 信号通路, 使大鼠面部疼痛加剧。lncRNA Gm14461、uc.48+、MRAK009713 和 NONRATT021972 是抑制三叉神经痛的潜在基因位点^[17]。沉默 lncRNA Gm14461 可抑制胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 水平从而抑制星形胶质细胞激活, 并通过上调 TG 中自噬效应蛋白 Beclin-1 和 LC3-II/LC3-I (microtubule-associated protein light chain) 和下调 P62 蛋白水平而使细胞自噬增强, 从而提升 CCI-ION 小鼠机械退缩阈值 (mechanical withdrawal threshold, MWT) 并达到镇痛效果^[18]。lncRNA uc.48+ 可作用于 TG 中 P2X7 受体并上调其表达, 增强 ERK1/2 的磷酸化, 参与 TN 疼痛传递, 敲除 lncRNA uc.48+ 则可抑制 TN 信号转导^[19]。MRAK-009713 和 NONRATT021972 在 CCI-ION 模型中尚无相关报道, 根据已有证据^[9]来看, MRAK009713 介导疼痛的机制是通过与背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 中 P2X3 受体相互作用, 引起 ATP 介导的细胞电流增加, 提高了 DRG 伤害性神经元的兴奋性而引起疼痛敏感; NONRATT021972 也可能作用于 P2X3/P2X7 受体并活化 DRG 中的星形胶质细胞, 引起炎症反应。

在坐骨神经痛 CCI 模型中, Cai 等^[20]发现大鼠脊髓背角中 ciRS-7、miR-135a-5p 的表达显著升高, 同时 ciRS-7 的表达与小胶质细胞活化、炎症介质 IL-6、IL-12、TNF- α 的表达以及大鼠缩爪潜伏期 (paw withdrawal latency, PWL) 和缩爪阈值 (paw withdrawal threshold, PWT) 呈正相关, 作者认为 ciRS-7 可能通过靶向 miR-135a-5p 进而促进机械痛、热痛以及炎症的发生; Li 等^[21]发现 circZNF609 可通过 miR-22-3p-ENO1 (α -enolase, α -烯醇化酶) 轴调控 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症介质水平, 从而调节 CCI 大鼠热痛觉和机械痛觉。

不过值得注意的是, 对于 ncRNA 与 CCI 或 CCI-ION 的研究多局限于动物模型, 这些造模方法

相当于继发性压迫损伤所致病理疼痛, 而对于原发性疾病(如原发性三叉神经痛)机制的认识仍有诸多未知之处。

3 调控性ncRNA与痛性糖尿病周围神经病变

痛性糖尿病周围神经病变(painful diabetic peripheral neuropathy, PDPN)是继发于糖尿病的以疼痛为主要表现的周围神经病理性改变。PDPN的发病机制可能与脂质代谢异常、缺血或微血管功能障碍以及炎症介导的神经损伤与细胞凋亡有关^[22]。

高血糖环境会诱导不可逆的高级糖基化终末产物积累, 造成脊髓DRG神经元轴突脱髓鞘和变性, 从而引起麻木、疼痛等感觉异常。雪旺细胞(Schwann cells, SCs)是髓鞘的主要组成细胞, 具有保护轴突的作用。Wang等^[23]通过选择构建糖尿病周围神经病变(DPN)的相关ceRNA网络发现, DPN大鼠SCs中miR-212-5p水平显著升高, 与之相关的lncRNA LOC102550012及下游Gucyla-3(encoding guanylate cyclase soluble subunit alpha-3)水平显著降低。作者分析, LOC102550012可能充当ceRNA参与竞争结合miR-212-5p并调节下游Gucyla-3, 进而通过环磷酸鸟苷酸依赖的蛋白激酶(cGMP-dependent protein kinase, cGMP-PKG)通路引起SCs结构破坏。也有研究发现SCs的损伤可能与高血糖应激下升高的miR-29c对PRKCI(protein kinase C I)基因的靶向调控有关^[24]。另有研究提出, 通过向DPN小鼠尾静脉注射的方式外源性补充miR-146a模拟物可显著改善坐骨神经的血供及促进轴突髓鞘的形成^[25], 不过这种外源性补充方法的机制还不太清楚, 该作者认为可能是抑制了糖尿病相关促炎基因。

炎症反应贯穿糖尿病引起PDPN的发展过程。miR-146a除参与改善血供、修复髓鞘外, 也可负调控核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路从而减轻炎症水平和细胞凋亡^[26]。lncRNA NONRATT021972除了在三叉神经痛中呈高表达^[17]外, 在2型糖尿病(type 2 diabetes, T2D)人体及动物模型中也呈现出高水平趋势, 通过腹腔注射NONRATT021972 siRNA可降低TNF- α 水平并减轻T2D大鼠机械痛和热痛^[27]。沉默lncRNA BC168687同样可使DPN大鼠血清TNF- α 、IL-1 β 水平降低并减轻疼痛^[28], 这可能是抑制DRG中辣椒素受体1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)下游磷酸化的ERK、p38通路的结果; 而沉默DPN大

鼠DRG中BC168687的表达可降低P2X7受体和血清中NO的水平, 从而减轻神经炎症, 使大鼠MWT值提高^[29]。Wang等^[30]发现T2D患者血清circHIPK3的浓度与神经痛的程度呈正相关; 作者通过对T2D大鼠鞘内注射慢病毒载体Lv-shcircHIPK3和miR-124抑制剂共转染后发现大鼠DRG中IL-1 β 、IL-6、IL-12和TNF- α 的表达减少, 由此推测circHIPK3可能通过靶向miR-124诱导神经炎症。

也有研究发现ncRNA调控5-羟色胺(5-HT)能通路可能参与PDPN的发展, 作者观察到circ-SCN9A在PDPN人群血清中显著上升, circ-SCN9A吸附最多的6个miRNA(miR-661、miR-1324、miR-877-3p、miR-1256、miR-153-3p、miR-1264)均可作用于5-HT能突触通路调节其下游靶基因, 如miR-1256可通过促进KCNJ6(potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 6)蛋白表达而使患者痛觉阈值降低^[31]。这从一定程度上揭示了针对5-HT能通路的镇痛药物(如度洛西汀)的作用机制。

4 调控性ncRNA与带状疱疹后遗神经痛

带状疱疹后遗神经痛(post-herpetic neuralgia, PHN)指带状疱疹(HZ)皮损消退1月后仍有持续性或阵发性的神经痛表现。PHN在HZ患者中发病率约为10%~15%, 发病机制可能与外周神经纤维损伤、伤害性感受器敏感性提高、周围炎症致神经敏化等有关^[32]。

一项研究发现, 与HZ急性期相比, PHN患者血清中miR-34C-5p、miR-107、miR-127-5p、miR-892b、miR-486-3p呈高表达, 其中miR-127-5p可能通过靶向神经丝蛋白多肽基因来维持轴突的稳态, miR-892b、miR-127-5p也可直接靶向多种NF- κ B的中间产物以减轻NF- κ B信号和炎症水平^[32]; 在PHN患者皮损皮肤中, Cao等^[33]发现67个显著上调的miRNA和250个显著下调的miRNA, 以及23个上调的circRNA和8个下调的circRNA, 其中上调的miRNA中差异倍数>10的为hsa-miR-4491, 下调miRNA中差异倍数>10的有13个, 以hsa-miR-4772-5p最为显著(-21.0); 差异circRNA中上调最多的是hsa-circRNA-101797(1.9), 下调最多的是hsa-circRNA-405463(-2.0)。不过值得注意的是, 这些差异miRNA和circRNA来自于神经元或细胞内还是来自于细胞外, 目前还无法验证。

在树脂毒素(resiniferatoxin, RTX)诱导的PHN

大鼠模型中, Zou 等^[34]发现在脊髓中下调的 miRNA 中, miR-7a-5p 的靶基因最丰富。既往小鼠体内实验表明, 在出生后的个体中, miR-7a 介导 Pax6 蛋白的抑制是腹侧神经干细胞向多巴胺神经元分化的重要调节机制。他们还发现 RTX 大鼠脊髓中 miR-223-3p 下调, 而 miR-223 可通过下调 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 以减轻吗啡镇痛耐受^[35]。作者进一步研究电针治疗对 PHN 大鼠的作用机制时发现, 电针组大鼠脊髓中 miR-223-3p 水平明显上升, 活性氧、一氧化氮合酶水平显著降低, 且自噬空泡和自噬相关蛋白 LC3-II、ATG9 (autophagy-related protein 9) 和 Rab1 (Ras-like in rat brain 1) 的表达减少, P62 蛋白表达增加, 这提示上调的 miR-223-3p 可能发挥了减轻细胞氧化应激损伤和自噬的作用^[36]。Kong 等^[37]构建了感染水痘带状疱疹病毒的大鼠模型并发现, lncRNA Kcna2 反义 RNA (Kcna2-AS) 在脊髓组织中高表达, 而下调 Kcna2-AS 可降低 NO 诱导的原代大鼠脊髓 GFAP 水平, 并在一定程度上减少磷酸化 STAT3 (phosphorylated signal transducers and activators of transcription, pSTAT3) 由胞浆向细胞核的转位。目前研究认为, 脊髓星形胶质细胞激活时, pSTAT3 增加, 通过 STAT3 通路参与机械痛的传递和中枢敏化。

不过关于 ncRNA 与 PHN 的研究总体偏少, 且差异 ncRNA 在人体血液和皮肤中的表达有所不同, 在 HZ 急性期和 PHN 期的表达亦有所不同。欲找寻临床可行的 PHN 治疗靶点, 还需更为深入的研究。

5 调控性 ncRNA 与化疗引起的周围神经病变

化疗引起的周围神经病变 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 是化疗药物对周围神经造成的病理损伤, 发病机制尚不清楚, 可能与微管结构紊乱、线粒体结构受损、钙失衡、神经兴奋性或免疫过程的改变以及神经炎症等有关^[38]。

调控性 ncRNA 介导 CIPN 的机制可能包括参与突触可塑性变化、介导神经损伤和修复、调节细胞因子及趋化因子通路、介导炎症反应等。有研究发现, 长春新碱可使脊髓背角中负责基础 GABA 合成的主要限速酶 GAD67 (glutamic acid decarboxylase 67) 下调, 这个过程可能是 miR-30d 通过与 GAD67 基因的 3'UTR 结合而介导的, 而鞘内注射拮抗剂 miR-30d antagomir 可逆转上述过程, 从而减轻热痛觉过敏和机械痛^[39]。GAD67 是基础 GABA 合成的

重要基因, 也参与脊髓背角突触可塑性变化。Zhang 等^[40]发现, 将脑血管内皮细胞来源的小细胞外囊泡 (small extracellular vesicles derived from cerebral endothelial cells, CEC-sEVs) 静脉注射于运用奥沙利铂化疗的卵巢肿瘤小鼠, 发现 CEC-sEVs 可改善 CIPN 相关症状并提高奥沙利铂的化疗疗效, 这个过程中肿瘤细胞和坐骨神经中 miR-15b、miR-214 和 miR-125b 表达上调, 坐骨神经中 TRPV1、Sarm1 (sterile alpha and Toll/interleukin-1 receptor motif containing protein 1) 的蛋白水平下调, 二者呈负相关趋势。同时, miR-125b 的上调抑制了 DRG 神经元中的靶基因 TLR4 (Toll-like receptor 4) 的表达。TRPV1 和 Sarm1 介导髓鞘和轴突的损伤与再生, 而 DRG 神经元中 TLR4 可参与神经炎症的发生。另有研究发现, 接受奥沙利铂和卡培他滨联合化疗的胃癌患者血浆样本中 hsa-miR-378f 显著下调, 作者预测了 hsa-miR-378f 相关 34 个潜在靶基因, 发现这些靶基因主要在胃癌、神经营养因子、MAPK 和 AMPK (AMP-activated protein kinase) 信号通路中富集^[41]。Li 等^[42]在紫杉醇诱导周围神经病变 (PINN) 大鼠模型中发现, 紫杉醇可激活脊髓小胶质细胞, 通过细胞因子-细胞因子受体通路和趋化因子信号通路促进神经炎症的产生和中枢敏化, 这个过程伴随 412 个差异 lncRNA (包括 145 个上调和 267 个下调), 其中上调的 lncRNA 富集于局灶黏附、神经营养因子信号通路、FOXO (forkhead box O) 信号通路, 下调的 lncRNA 主要参与 MAPK 信号通路、黏附斑信号通路、cGMP-PKG 信号通路。同时, 作者构建了 lncRNA-miRNA-mRNA 网络, 发现被 ceRNAs 竞争性结合的主要是 miR-3562、miR-3593-5p、miR-326-5p、miR-344a-5p、miR-3541。

此外, 肿瘤细胞对化疗耐受导致疗效降低、病程延长也是引起 CIPN 的重要因素。在肝细胞癌患者的癌细胞胞质中, circFBXO11 通过靶向 miR-605, 并进一步通过 circFBXO11/miR-605/FOXO3/ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1) 轴靶向 ABCB1 的启动子区, 促进 ABCB1 的表达, 从而调控癌细胞生长和奥沙利铂耐药^[43]。

6 调控性 ncRNA 与术后慢性疼痛

术后慢性疼痛 (postoperative chronic pain, CPSP) 指术后急性疼痛未能被控制而演变为持续数月甚至数年的疼痛, 其发生通常与术前重度疼痛、术中创

伤或放化疗损伤有关^[44]。

有研究发现, 接受全膝关节置换术的膝关节骨性关节炎患者术前血清中 lncRNA MZF1 反义 RNA (MZF1-AS1)、lncRNA MALAT1 以及 lncRNA LOC-100287846 均明显下调, 前两者已被证实参与循环炎症介质的调控; 在该作者前期研究中提到, 部分患者术前血清中 hsa-miR-146a-5p、-145-5p 和 -130b-3p 水平较高, 这些患者在术后疼痛缓解上明显较为困难^[45-46]。前文已提到, miR-146a-5p 是 pNP 中调节炎症反应的重要靶点^[25-26]。Liao 等^[47] 在足底切口大鼠模型 (plantar incision pain, PIP) 中发现, 手术组大鼠 PWL 和 PWT 较假手术组明显降低, 这可能与 lncRNA XIST 通过 XIST/miR-340-5p/RAB1A 轴激活脊髓背角 NF-κB 通路介导并加重了大鼠炎症反应有关。

部分手术会伴有无法避免的神经损伤, 如乳房切除术、胸廓切开术等, 这些损伤通常也会在脊髓中有相应的 miRNA 差异表达, 但同一 miRNA 在不同手术损伤中表达方向却可能相反, 这还依赖于表观遗传学证据去挖掘。不过目前关于 CPSP 的报道中, miR-146 均呈现上调, miR-183 均呈现下调^[49]。

另外, 阿片类药物耐受也是影响 CPSP 发生发展的因素。在吗啡耐受的及模型动物 DRG 中, miR-93-5p 表达增加, miR-365、miR-219-5p、miR-

338 表达减少^[48]。脊髓中过表达 miR-219-5p 可降低钙 / 钙调素依赖的蛋白激酶 IIγ (calcium/calmodulin-dependent kinases, CaMKIIγ) 和 NDMA 受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor) NR1 亚基的表达来逆转吗啡耐受^[49]。

7 总结与展望

目前来看, 调控性 ncRNA 参与 pNP 的机制主要是通过离子通道、炎症基因或细胞因子及趋化因子等通路来调节神经炎症和免疫平衡, 或是通过神经营养因子等通路调节轴突髓鞘的修复与再生, 亦或是通过介导神经元凋亡和自噬等其他方式 (图 1、表 1), 不尽如此。但如前文所述, 许多 pNP 的发病机制并不清楚, 且通常是继发于某种器质性或实质性病变之后, 因此, 在研究作为 pNP 新兴治疗靶点或新生物标志物的 ncRNA 的同时, 更应该关注原发病继发 pNP 的机制, 或是那些同时在原发病及继发 pNP 中差异表达并发挥重要调控作用的 ncRNA。当然, 也还有许多其他的内容待研究, 如耐药结核病引起的周围神经痛等其他 pNP 模型中的差异 ncRNA 及相关靶基因通路有哪些, 阿片类药物镇痛的机制中包含了哪些 ncRNA 参与的痛觉抑制途径, 参与阿片类药物耐受的 ncRNA 相关通路机制如何, 有待今后进一步深入地探索。

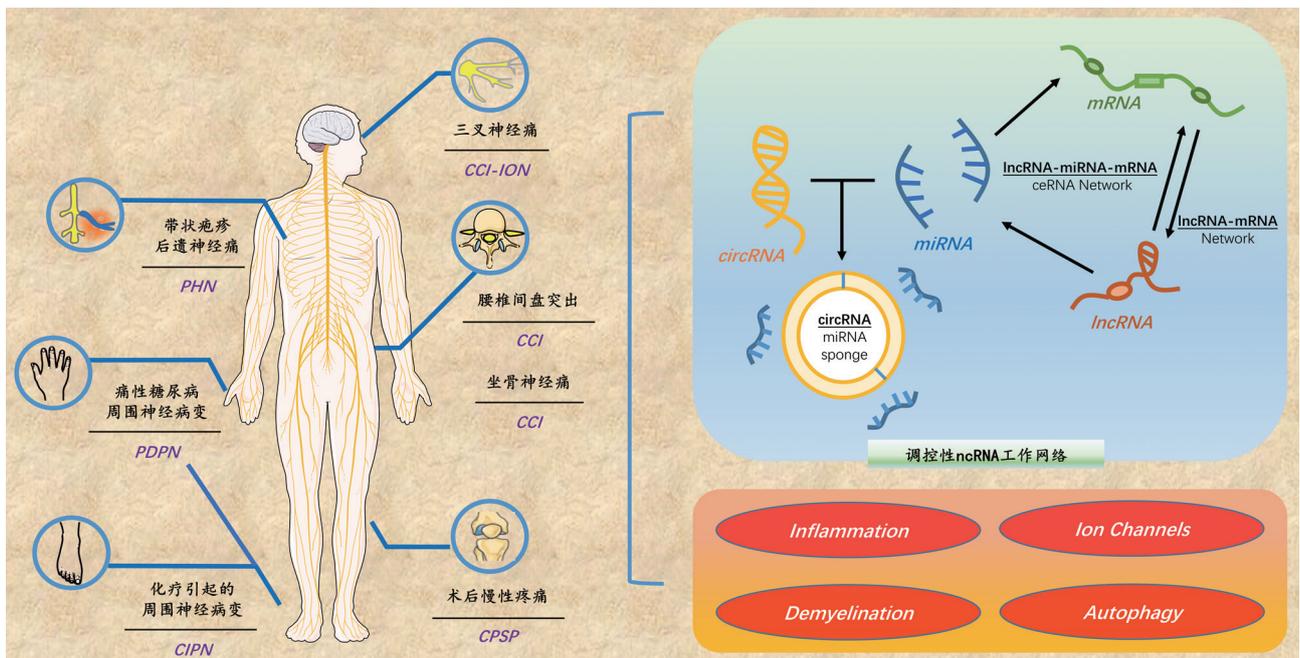


图1 调控性ncRNA的工作网络及其参与pNP发生发展所涉及的主要病理生理机制

表1 ncRNA网络在pNP中的功能途径汇总

疾病模型	ncRNA网络	表达量	功能途径	靶基因或通路	文献
CCI-ION	miR-223-3p	↓	诱导神经炎症	MKNK2	[14]
CCI-ION	miR-32-5p	↓	抑制T型钙离子通道Ca _v 3.2	Ca _v 3.2	[15]
CCI-ION	miR-195	↑	抑制Patched1的表达, 激活SHH通路	Patched1	[16]
CCI-ION	Gm14461	↑	神经炎症和细胞自噬	GFAP/Beclin-1/LC3-II/PI3K	[18]
CCI-ION	uc_48+	↑	上调TG中P2X7受体表达, 进而增强ERK1/2的磷酸化	P2X7/ERK1/2	[19]
CCI	MRAK009713	↑	增加ATP介导的细胞电流, 提高DRG中伤害性刺激	P2X3	[9]
DPN	NONRATT021972	↑	活化DRG中星形胶质细胞, 介导炎症反应	P2X3/P2X7/TNF- α	[9,27]
CCI	ciRS-7/miR-135a-5p	↑↑	活化小胶质细胞活化, 促进炎症介质表达	IL-6/IL-12/TNF- α	[20]
CCI	circZNF609/miR-22-3p	↑↑	促进炎症介质表达, 介导神经炎症	ENO1/IL-1/IL-6/TNF- α	[21]
DPN	miR-212-5p/LOC102550012	↑/↓	激活cGMP-PKG通路, 影响雪旺细胞结构功能	Gucy1a-3	[23]
DPN	miR-29c	↑	破坏雪旺细胞结构功能	PRKCI	[24]
DPN	miR-146a	↓	影响神经血供与髓鞘形成, 诱导神经炎症	NF- κ B	[25-26]
DPN	BC168687	↑	促进DRG中炎症介质生成, 诱导神经炎症	TRPV1/P2X7	[28-29]
DPN	circHIPK3/miR-124	↑↑	促进DRG中炎症介质生成, 诱导神经炎症	IL-1 β /IL-6/IL-12/TNF- α	[30]
DPN	circ-SCN9A/miR-1256	↑↑	作用于5-HT能通路, 导致痛觉阈值降低	KCNJ6	[31]
PHN	miR-127-5p, miR-892b	↑	调控NF- κ B信号通路, 介导神经炎症, 影响轴突的功能稳态	神经丝蛋白多肽/NF- κ B中间产物	[32]
PHN	miR-7a-5p	↓	参与发育过程中多巴胺能表型调节	未提及	[34]
PHN	miR-223-3p	↓	靶向NLRP3介导吗啡耐受, 调节神经元氧化应激和自噬	NLRP3/LC3-III/ATG9/Rab1/P62	[35-36]
PHN	Kcna2-AS	↑	降低脊髓神经元GFAP水平, 减少p-STAT3由胞浆向细胞核的转位	Kcna2	[37]
CIPN	miR-30d	↑	影响基础GABA合成与脊髓背角突触可塑性变化	GAD ₆₇	[39]
卵巢肿瘤(小鼠)	miR-15b, miR-214, miR-125b	↓	抑制肿瘤细胞活化, 抑制DRG神经元TLR4介导的炎症反应	TRPV1/Sarm1/TLR4	[40]
胃癌(人)	hsa-miR-378f	↓	可能与激活MAPK通路介导的DRG神经元伤害性刺激以及细胞凋亡参与的神经损伤有关	神经营养因子/MAPK/AMPK	[41]
PIP	miR-3562, miR-3593-5p, miR-326-5p, miR-344a-5p, miR-3541	↓	神经炎症的产生和中枢敏化	细胞因子-细胞因子受体通路/趋化因子信号通路	[42]
肝细胞癌(人)	circFBXO11/miR-605	↑↑	调控癌细胞生长和化疗药物耐药	FOXO3/ABCBI	[43]
全膝关节置换术(人)	MZF1-AS1, MALAT1, LOC100287846	↓	参与循环炎症和手术局部神经炎症反应	未提及	[45-46]
全膝关节置换术(人)	hsa-miR-146a-5p	↑	诱导局部神经炎症	未提及	[45-46]
PIP	XIST/miR-340-5p	↑	激活脊髓背角NF- κ B通路, 介导炎症反应	RAB1A/NF- κ B	[47]
吗啡耐受(大鼠)	miR-219-5p	↓	CaMKII γ /NDMA受体诱导吗啡耐受	CaMKII γ /NDMA	[49]

[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. *Pain*, 2019, 160: 53
- [2] Alles SRA, Smith PA. Etiology and pharmacology of neuropathic pain. *Pharmacol Rev*, 2018, 70: 315-47
- [3] Huang J, Gadotti VM, Chen L, et al. A neuronal circuit for activating descending modulation of neuropathic pain. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 1659-68
- [4] Liu Y, Cheng Z, Pang Y, et al. Role of microRNAs, circRNAs and long noncoding RNAs in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*, 2019, 12: 51
- [5] Guo H, Ingolia NT, Weissman JS, et al. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels. *Nature*, 2010, 466: 835-40
- [6] 彭丹, 阎雪彬. microRNA在神经病理性疼痛中的研究与进展. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26: 58-60
- [7] Shih JW, Kung HJ. Long non-coding RNA and tumor hypoxia: new players ushered toward an old arena. *J Biomed Sci*, 2017, 24: 53
- [8] Marchese FP, Raimondi I, Huarte M. The multidimensional mechanisms of long noncoding RNA function. *Genome Biol*, 2017, 18: 206
- [9] 张如月, 武彩花, 李熯, 等. 长链非编码 RNA 调控神经病理性疼痛的研究进展. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27: 490-6
- [10] Xu T, Wu J, Han P, et al. Circular RNA expression profiles and features in human tissues: a study using RNA-seq data. *BMC Genomics*, 2017, 18: 680
- [11] Xu D, Ma X, Sun C, et al. Emerging roles of circular RNAs in neuropathic pain. *Cell Proliferat*, 2021, 54: e13139
- [12] 刘清军. 《三叉神经痛诊疗中国专家共识》解读. *中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18: 643-46
- [13] 张小梅, 刘延青. 脊柱退变性神经根疼痛治疗专家共识. *中华医学杂志*, 2019, 99: 1133-7
- [14] Huang BX, Guo SY, Zhang YP, et al. MiR-223-3p alleviates trigeminal neuropathic pain in the male mouse by targeting MKNK2 and MAPK/ERK signaling. *Brain Behav*, 2022, 12: e2634
- [15] Qi R, Cao J, Sun Y, et al. Histone methylation-mediated microRNA-32-5p down-regulation in sensory neurons regulates pain behaviors via targeting Cav3.2 channels. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119: e2117209119
- [16] Wang X, Wang H, Zhang T, et al. Inhibition of MicroRNA-195 alleviates neuropathic pain by targeting Patched1 and inhibiting SHH signaling pathway activation. *Neurochem Res*, 2019, 44: 1690-702
- [17] Wang T, Liu L, Song D, et al. Emerging roles of lncRNAs in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of trigeminal neuralgia. *Biochem Soc T*, 2022, 50: 1013-23
- [18] Cai J, Yan Y, Zhang D, et al. Silencing of lncRNA Gm14461 alleviates pain in trigeminal neuralgia through inhibiting astrocyte activation. *IUBMB life*, 2020, 72: 2663-71
- [19] Xiong W, Tan M, Tong Z, et al. Effects of long non-coding RNA uc.48+ on pain transmission in trigeminal neuralgia. *Brain Res Bull*, 2019, 147: 92-100
- [20] Cai W, Zhang Y, Su Z. ciRS-7 targeting miR-135a-5p promotes neuropathic pain in CCI rats via inflammation and autophagy. *Gene*, 2020, 736: 144386
- [21] Li L, Luo Y, Zhang Y, et al. CircZNF609 aggravates neuropathic pain via miR-22-3p/ENO1 axis in CCI rat models. *Gene*, 2020, 763: 145069
- [22] Lee KA, Park TS, Jin HY. Non-glucose risk factors in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Endocrine*, 2020, 70: 465-78
- [23] Wang C, Xu X, Chen J, et al. The construction and analysis of lncRNA-miRNA-mRNA competing endogenous RNA network of Schwann cells in diabetic peripheral neuropathy. *Front Bioeng Biotech*, 2020, 8: 490
- [24] Jia L, Wang L, Chopp M, et al. MiR-29c/PRKCI regulates axonal growth of dorsal root ganglia neurons under hyperglycemia. *Mol Neurobiol*, 2018, 55: 851-8
- [25] Liu XS, Fan B, Szalad A, et al. MicroRNA-146a mimics reduce the peripheral neuropathy in type 2 diabetic mice. *Diabetes*, 2017, 66: 3111-21
- [26] Bai X, Zhang J, Cao M, et al. MicroRNA-146a protects against LPS induced organ damage by inhibiting Notch1 in macrophage. *Int Immunopharmacol*, 2018, 63: 220-6
- [27] Yu W, Zhao G, Cao R, et al. LncRNA NONRATT021972 was associated with neuropathic pain scoring in patients with type 2 diabetes. *Behav Neurol*, 2017, 2017: 2941297
- [28] Liu C, Li C, Deng Z, et al. Long non-coding RNA BC168687 is involved in TRPV1-mediated diabetic neuropathic pain in rats. *Neuroscience*, 2018, 374: 214-22
- [29] Liu C, Tao J, Wu H, et al. Effects of lncRNA BC168687 siRNA on diabetic neuropathic pain mediated by P2X7 receptor on SGCs in DRG of rats. *BioMed Res Int*, 2017, 2017: 7831251
- [30] Wang L, Luo T, Bao Z, et al. Intrathecal circHIPK3 shRNA alleviates neuropathic pain in diabetic rats. *Biochem Bioph Res Commun*, 2018, 505: 644-50
- [31] 刘磊, 席鹏, 李文举, 等. 糖尿病性周围神经病理性疼痛中 circ-SCN9A 的作用与临床价值. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27: 119-26
- [32] 徐海峰, 齐瑞群, 高兴华. miRNA 与水痘-带状疱疹病毒感染感染的关系. *中国皮肤性病学杂志*, 2018, 32: 575-9
- [33] Cao S, Zhang D, Yuan J, et al. MicroRNA and circular RNA expression in affected skin of patients with postherpetic neuralgia. *J Pain Res*, 2019, 12: 2905
- [34] Zou J, Dong X, Li Y, et al. Deep sequencing identification of differentially expressed miRNAs in the spinal cord of resiniferatoxin-treated rats in response to electroacupuncture. *Neurotox Res*, 2019, 36: 387-95
- [35] Xie X J, Ma LG, Xi K, et al. Effects of microRNA-223 on morphine analgesic tolerance by targeting NLRP3 in a rat model of neuropathic pain. *Mol Pain*, 2017, 13: 1744806917706582
- [36] Zou J, Dong X, Wang K, et al. Electroacupuncture inhibits autophagy of glial cells in postherpetic neuralgia by increasing the expression of miR-223-3p. *BioMed Res Int*, 2021, 2021: 6637693

- [37] Kong C, Du J, Bu H, et al. LncRNA KCNA2-AS regulates spinal astrocyte activation through STAT3 to affect postherpetic neuralgia. *Mol Med*, 2020, 26: 113
- [38] 马飞, 刘明生, 王佳妮, 等. 紫杉类药物相关周围神经病变规范化管理专家共识. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12: 41-51
- [39] Wang H, Sun Y, Wu Y, et al. MiR-30d participates in vincristine-induced neuropathic pain by down-regulating GAD67. *Neurochem Res*, 2022, 47: 481-92
- [40] Zhang Y, Li C, Qin Y, et al. Small extracellular vesicles ameliorate peripheral neuropathy and enhance chemotherapy of oxaliplatin on ovarian cancer. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10: e12073
- [41] Ju Y, Seol Y M, Kim J, et al. Expression profiles of circulating microRNAs in XELOX-chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with advanced gastric cancer. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 6041
- [42] Li Y, Yin C, Liu B, et al. Transcriptome profiling of long noncoding RNAs and mRNAs in spinal cord of a rat model of paclitaxel-induced peripheral neuropathy identifies potential mechanisms mediating neuroinflammation and pain. *J Neuroinflamm*, 2021, 18: 48
- [43] Li J, Qin X, Wu R, et al. Circular RNA circFBXO11 modulates hepatocellular carcinoma progress and oxaliplatin resistance through miR - 605/FOXO3/ABCB1 axis. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 5152-61
- [44] 张晓光, 郗文斌, 屠伟峰, 等. 围术期目标导向全程镇痛管理中国专家共识(2021版). *中华疼痛学杂志*, 2021, 17: 119-25
- [45] Giordano R, Petersen KK, Santoro M, et al. Circulating long non-coding RNA signature in knee osteoarthritis patients with postoperative pain one-year after total knee replacement. *Scand J Pain*, 2021, 21: 823-30
- [46] Giordano R, Petersen KK, Andersen HH, et al. Preoperative serum circulating microRNAs as potential biomarkers for chronic postoperative pain after total knee replacement. *Mol Pain*, 2020, 16: 1744806920962925
- [47] Liao J, Zhang F, Qing W, et al. Mechanism of incisional pain: novel finding on long noncoding RNA XIST/miR-340-5p/RAB1A axis. *ASN Neuro*, 2021, 13: 17590914211049056
- [48] Cata J P, Gorur A, Yuan X, et al. Role of micro-RNA for pain after surgery: narrative review of animal and human studies. *Anesth Analg*, 2020, 130: 1638-52
- [49] Wang J, Xu W, Shao J, et al. miR-219-5p targets CaMKII γ to attenuate morphine tolerance in rats. *Oncotarget*, 2017, 8: 28203-14