

Wnt 信号通路参与周围神经病理性疼痛的研究进展

朱贺 闻蓓 许力 黄宇光

【摘要】 神经病理性疼痛是由躯体感觉系统的损伤或疾病引起的疼痛综合征,临床上周围神经病理性疼痛(pNP)较为常见,主要表现为自发痛、痛觉超敏、痛觉过敏和感觉异常等,其发病机制较为复杂且存在争议。目前临床治疗以药物为主,效果欠佳且不良反应较多。Wnt 信号通路在神经发育中对细胞增殖分化起重要作用,可通过调控神经损伤修复参与 pNP 的发生。本文就 Wnt 信号通路与 pNP 的联系进行综述,旨在为寻找更为安全有效的治疗靶点提供指导依据。

【关键词】 Wnt 信号通路;周围神经病理性疼痛;慢性疼痛;外周敏化;中枢敏化

Research progress on the mechanism of Wnt signaling pathway in peripheral neuropathic pain ZHU He, WEN Bei, XU Li, HUANG Yuguang. Department of Anesthesiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China
Corresponding author: HUANG Yuguang, Email: huangyg@pumch.cn

【Abstract】 Neuropathic pain is the pain syndrome caused by damage or disease of the somatosensory system, clinically, the common type is peripheral neuropathic pain (pNP), mainly manifested as spontaneous pain, allodynia, hyperalgesia and paresthesia, with complex and controversial pathogenesis. At present, clinical treatment is mainly based on drugs, with poor effect and more adverse events. Wingless-type MMTV integration site family (Wnt) signaling pathway plays an important role in cell proliferation and differentiation in neurodevelopment and can participate in the occurrence of pNP by regulating nerve injury repair. This article reviews the relationship between Wnt signaling pathway and pNP, in order to provide guidance for more safe and effective therapeutic targets.

【Key words】 Wnt signaling pathway; Peripheral neuropathic pain; Chronic pain; Peripheral sensitization; Central sensitization

2018 年 WHO 首次将慢性疼痛作为独立疾病列入国际疾病分类目录。随着老龄化进程加剧,作为最重要的慢性疼痛类型之一,周围神经病理性疼痛(peripheral neuropathic pain, pNP)的发病率逐年增加,病情反复且临床治疗效果不佳,一直成为前沿疼痛研究热点^[1]。临床治疗主要以一线药(抗癫痫及抗抑郁药)和二线药(阿片类药物及利多卡因贴剂)联合神经调控技术或微创治疗为主,效果均不理想。目前 Wnt 信号通路参与 pNP 的相关机制尚存在争议,本文就 Wnt 信号通路与 pNP 联系进行综述,以期临床药物治疗带来新思路。

Wnt 信号通路在 pNP 模型中的表达与调控

Wnt 信号通路是机体重要的调控信号通路之一,在进化上具有高度保守性。 β -catenin 是经典

Wnt 信号通路中重要的多功能蛋白,Wnt 不同特异性配体结合卷曲蛋白受体和共受体低密度脂蛋白受体家族(low-density lipoprotein receptor-related proteins, LRP5)通过依赖 β -catenin 的经典信号通路和非经典信号通路发挥效应^[2]。除了经典通路外,Wnt 配体还可以通过调节因子散乱蛋白(Dvl/Dsh)发出信号激活平面细胞极性和 Ca^{2+} 依赖性非经典信号通路。此外,Wnt 配体也可以激活酪氨酸激酶受体 Ryk 和受体酪氨酸激酶样孤儿受体 Ror2 参与细胞迁移、生存、增殖和分化过程^[3]。

糖尿病神经性疼痛 Xie 等^[4]研究表明,表达于背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)大直径 A 纤维神经元上的 GPR177 受体可以通过 Wnt5a 配体介导的 TRPV1 离子通道的激活来驱动糖尿病神经性疼痛(diabetic neuropathic pain, DNP),GPR177/Wnt5a/TRPV1 轴在 DNP 发生及维持中发挥重要作用。此外,DNP 大鼠鞘内注射 Wnt 抑制剂 LGK974 能够明显逆转 DNP 导致的痛觉过敏,LGK974 低浓度($10 \mu\text{mol/L}$)对热痛和冷痛逆转率分别为 40.91%和 40.89%,而高浓度($30 \mu\text{mol/L}$)对热痛和

DOI:10.12089/jca.2024.04.013

基金项目:国家自然科学基金(82071252,82271262)

作者单位:100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院麻醉科

通信作者:黄宇光,Email: huangyg@pumch.cn

冷痛阈值下降逆转率高达 76.67% 和 61.98%^[5], 此发现将为临床治疗 DNP 提供新的思路。

肿瘤相关性疼痛 据 WHO 报道, 70% 癌症患者最终表现出癌性痛, 可能与肿瘤细胞诱导的酸性微环境、内源性甲醛及细胞因子的释放等有关^[6]。He 等^[7]研究表明, 在骨癌痛小鼠模型同侧 DRG 中 Wnt5b 和 Ryk 表达升高, 鞘内注射 Ryk 中和抗体可以有效改善骨癌痛导致的机械性痛觉过敏。肿瘤神经性疼痛是由肿瘤本身或肿瘤治疗引起的, 而外周伤害感受器感觉神经元的敏化会加剧这种疼痛。通过单细胞测序富集分析发现 Wnt/ Frizzled 受体广泛参与了癌性痛的敏化调控, 蛋白互作网络提示肿瘤坏死因子、神经调节蛋白 1 和 Wnt 构成了包含疼痛相关基因在内的复杂网络^[8]。

化疗诱发的神经病理性疼痛 化疗药物如紫杉醇、奥沙利铂等引起的化疗诱发的神经病理性疼痛 (chemotherapy-induced neuropathic pain, CINP) 是致残率很高的 pNP, 约 50%~90% 的化疗患者会发生 CINP, 其中 30%~40% 会转变为慢性神经不良反应^[9]。在紫杉醇诱导的大鼠 CINP 模型中, 坐骨神经 Wnt3a、 β -catenin 及 Dvl1 表达明显升高, 鞘内注射 Wnt 抑制剂可以有效减轻大鼠疼痛行为并改善其神经功能^[10]。同样, 在奥沙利铂导致的 CINP 中, 脊髓背角中 Wnt3a 表达显著, 鞘内给予 Wnt 抑制剂 IWP-2/IWR-1-endo 可以抑制 TNF- α 及 IL-18 的上调^[11]。此外, 给予 Wnt3a 抑制剂同样可以阻断紫杉醇引起的疼痛反应并下调炎性因子的 TNF- α 及 IL-1 β 的表达^[12]。在长春新碱引起的 CINP 模型中, Hu 等^[13]研究表明 Wnt/ β -catenin 信号通路被激活, 同时伴有神经胶质细胞的活化及炎性因子的释放, CINP 发生主要机制涉及微管破坏、氧化应激、线粒体损伤和离子通道活性改变, 而 Wnt 通路具体如何参与上述机制尚需进一步研究。

坐骨神经慢性压迫损伤 整合素胞内激活蛋白 Kindlin-1 可以通过 β -catenin 调控细胞增殖, 高压氧疗可以通过 Kindlin1/Wnt10a 通路减轻坐骨神经慢性压迫损伤 (chronic constriction injury, CCI) 模型小鼠外周炎症反应^[14]。He 等^[15]研究表明, 超声引导下神经周围注射肉毒毒素 A 能够有效缓解 CCI 导致的痛觉敏化, 外周机制与促进自噬和抑制 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 引起的炎症反应有关, 中枢机制则与抑制脊髓水平 SNAP-25 及 Wnt 通路引起的炎症级联反应和突触可塑性有关。值得注意的是, Ror2 作为非经典 Wnt 通路的重要传导分

子, 脊髓背角敲除 Ror2 可以预防和减轻 CCI 导致的疼痛行为^[16]。从上述研究来看, Wnt 经典与非经典通路都可能参与了 pNP 的进展。

坐骨神经损伤 坐骨神经损伤 (sciatic nerve injury, SNI) 的发生与 Wnt 通路的激活有关, 给予 Wnt 激动剂可以上调囊泡型谷氨酸转运蛋白 2 (VGLUT2), 而鞘内注射其抑制剂 XAV939 可以抑制小鼠机械痛过敏, 同时下调 VGLUT2 的表达^[17]。在炎性痛和 SNI 模型中, 足底注射 Wnt3a 可以引起脊髓 Wnt5a 表达量上升。而预先 15min 鞘内注射 Wnt5a 抑制剂 BOX510 ng/5 μ l 可以减轻外周 Wnt3a 刺激引起的疼痛^[18], 因此尽早给予 Wnt 通路抑制剂可以有效缓解外周神经损伤或炎症导致的外周及中枢敏化。

脊神经结扎 Yang 等^[19]在脊神经结扎 (spinal nerve ligation, SNL) 模型中发现 Wnt 特异性受体 Ryk 在 DRG 神经元表达上调伴配体 Wnt1 分泌量增加, 阻断 Wnt/Ryk 通路可以改善机械痛敏化行为, 但是不能减轻热痛过敏行为。分泌型卷曲相关蛋白 1 (SFRP1) 可以通过甲基化负向调控 Wnt 通路的激活, 鞘内注射 SFRP1 能够显著降低 SNL 导致的 Wnt3a 及 β -catenin 的过表达, 因此 SFRP1/Wnt3a/ β -catenin 信号通路可能是治疗 pNP 的潜在靶点之一^[20]。

HIV 诱发的神经病理性疼痛 HIV 诱发的神经病理性疼痛 (HIV-induced neuropathic pain, HNP) 感染者通常伴随各种类型的神经病变, 其中疼痛感是引起患者生活质量下降的最主要因素, 约 31%~67% HIV 感染者会产生慢性疼痛^[21]。糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 是经典的 Wnt 通路负向调控因子, GSK-3 抑制剂能够激活 β -catenin/TCF-1 途径进而激活 CD4⁺T 细胞, 促使 HIV-1 病毒重新活化, 因此靶向阻断 Wnt 路径的激活, 将为抵抗逆转录病毒的活化提供可能^[22]。同样, HNP 可以通过经典的 Wnt 通路激活小胶质细胞, 鞘内注射内源性抑制剂 DKK1 可以有效缓解 HNP^[23]。脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 失调是引起 HNP 重要因素之一, 在 HIV 大鼠模型中, β -catenin 可以通过调节 BDNF 的表达影响疼痛阈值^[24]。

Wnt 通路参与 pNP 的相关机制

外周敏化 外周敏化是指伤害性感受神经元对传入信号的敏感性增加, 对机体产生的影响主要

表现为血管通透性增加、免疫细胞浸润及神经胶质细胞激活等^[25-26]。早期的果蝇研究^[19]中证实炎症反应与 Wnt 通路的激活相关,体外培养 DRG 神经元表明,Wnt1 能够刺激 BDNF 的释放,当敲低其受体 Ryk 之后,该效应也随之减弱。外周神经损伤及炎症反应会导致伤害感受器发生敏化,放大传入的神经信号,预先给予 Wnt 抑制剂能够减弱炎性介质引起的放大效应。

中枢敏化 中枢敏化是 pNP 维持的重要机制,表现为脊髓及以上痛觉相关神经元的兴奋性异常升高或突触传递增强等,其不仅受到来自于软组织或者外周神经的损伤调节,同时受到中脑和脑干的下行控制调节。

(1) 神经胶质细胞。在中枢神经系统中,Wnt 信号通路与小胶质细胞共同参与炎症的调控与血脑屏障的保护。Wnt 经典通路的激活能够改变小胶质细胞表型,使其活化并趋向于单一 M1 促炎状态,引起中枢敏化^[27-28]。中枢神经系统接受伤害性刺激后,首先快速激活小胶质细胞,但维持时间较短,之后激活的星形胶质细胞则在 pNP 维持中扮演重要角色^[29-30]。在小鼠脊髓损伤模型中,星形胶质细胞的异常活化受到了 Wnt 通路的调控,病灶区域注射特异性抑制剂 IWR-1 能够减轻该异常活化^[31]。在大鼠开胸慢性疼痛模型中,鞘内注射 Wnt5a 抑制剂 Box5 同样能够显著抑制星形胶质细胞的活化,减轻疼痛敏化^[32]。

(2) 突触可塑性改变。脊髓是疼痛信息传递和整合的初级中枢,中枢敏化作为 NP 主要机制之一,主要表现为突触传递的长时程增强(long-term potentiation, LTP)效应,该效应具备“疼痛记忆”功能,是痛觉过敏的神经基础。Wnt/Ryk 信号通路可以通过调节大鼠初级传入纤维的兴奋性以及脊髓背角神经元之间的突触传递可塑性参与 pNP 的进程,在 SNI 模型中,应用 Ryk 抑制剂可以降低 C 纤维与脊髓背角之间的 LTP 效应,缓解疼痛行为^[17]。

其他 各种离子通道的异常参与了 pNP 的发生,包括通过调控动作电位的电压门控 Na^+ 、 K^+ 通道,介导 Ca^{2+} 的钙通道,酸敏感离子通道,环核苷酸门控通道和瞬时受体电位离子通道等。皮肤活检计数表皮内神经纤维密度(intraepidermal nerve fiber density, IENFD)是欧美指南中推荐用于诊断小纤维神经病的重要标准,但是与 pNP 相关性尚存在争议^[10,33]。表观遗传机制影响基因表达而不改变原始 DNA 序列,其中组蛋白甲基化影响神经系统的突

触可塑性,可导致 Wnt 通路的激活,是引起 pNP 的重要机制^[34-35]。此外,带状疱疹后遗痛及残肢痛是重要的 pNP 类型,其发生与细胞自噬及创伤性神经瘤形成等有关,Wnt 信号通路是否参与其中尚未明确^[36-37]。

小 结

pNP 是发病率较高并存在反复性的慢性疼痛综合征,在损伤因素消除后仍伴有相应神经支配区的疼痛,目前尚未有特效治疗方案,严重影响患者的生活质量。除上述常见的疼痛类型之外,术后慢性痛、营养障碍性神经病变及口颌面部等其他 pNP 尚需进一步探究,该文综述了 Wnt 通路相关信号蛋白在常见的 pNP 中的表达与调控情况以及可能机制,旨在为临床治疗该顽固性疼痛提供一定的参考。

参 考 文 献

- [1] Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17002.
- [2] Rim EY, Clevers H, Nusse R. The Wnt pathway: from signaling mechanisms to synthetic modulators. *Annu Rev Biochem*, 2022, 91: 571-598.
- [3] Fu WB, Wang WE, Zeng CY. Wnt signaling pathways in myocardial infarction and the therapeutic effects of Wnt pathway inhibitors. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(1): 9-12.
- [4] Xie YK, Luo H, Zhang SX, et al. GPR177 in A-fiber sensory neurons drives diabetic neuropathic pain via WNT-mediated TRPV1 activation. *Sci Transl Med*, 2022, 14(639): eabh2557.
- [5] Resham K, Sharma SS. Pharmacologic inhibition of porcupine, disheveled, and β -catenin in Wnt signaling pathway ameliorates diabetic peripheral neuropathy in rats. *J Pain*, 2019, 20(11): 1338-1352.
- [6] Aman MM, Mahmoud A, Deer T, et al. The American society of pain and neuroscience (ASPN) best practices and guidelines for the interventional management of cancer-associated pain. *J Pain Res*, 2021, 14: 2139-2164.
- [7] He JJ, Wang X, Liang C, et al. Wnt5b/Ryk-mediated membrane trafficking of P2X3 receptors contributes to bone cancer pain. *Exp Neurol*, 2020, 334: 113482.
- [8] Wang Z, Song K, Zhao W, et al. Dendritic cells in tumor micro-environment promoted the neuropathic pain via paracrine inflammatory and growth factors. *Bioengineered*, 2020, 11(1): 661-678.
- [9] 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 化疗诱导的周围神经病变诊治中国专家共识(2022 版). *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(9): 928-934.
- [10] Resham K, Sharma SS. Pharmacological interventions targeting Wnt/ β -catenin signaling pathway attenuate paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Eur J Pharmacol*, 2019, 864: 172714.

- [11] Bai X, Huang Y, Huang W, et al. Wnt3a/YTHDF1 regulated oxaliplatin-induced neuropathic pain via TNF- α /IL-18 expression in the spinal cord. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(4): 1583-1594.
- [12] Kim HK, Bae J, Lee SH, et al. Blockers of Wnt3a, Wnt10a, or β -Catenin prevent chemotherapy-induced neuropathic pain in vivo. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1): 601-614.
- [13] Hu C, Zhao YT, Cui YB, et al. Wnt/ β -catenin signaling contributes to vincristine-induced neuropathic pain. *Physiol Res*, 2020, 69(4): 701-710.
- [14] Zhao B, Pan Y, Xu H, et al. Hyperbaric oxygen attenuates neuropathic pain and reverses inflammatory signaling likely via the Kindlin-1/Wnt-10a signaling pathway in the chronic pain injury model in rats. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 1.
- [15] He JJ, Wei XM, Wu ML, et al. Analgesic effect of perineural injection of BoNT/A on neuropathic pain induced by chronic constriction injury of sciatic nerve in rats. *Neurochem Res*, 2023, 48(7): 2161-2174.
- [16] Zhou XL, Zhang CJ, Peng YN, et al. ROR2 modulates neuropathic pain via phosphorylation of NMDA receptor subunit GluN2B in rats. *Br J Anaesth*, 2019, 123(2): e239-e248.
- [17] Zhang ZL, Yu G, Peng J, et al. Wnt1/ β -catenin signaling up-regulates spinal VGLUT2 expression to control neuropathic pain in mice. *Neuropharmacology*, 2020, 164: 107869.
- [18] Simonetti M, Kuner R. Spinal Wnt5a plays a key role in spinal dendritic spine remodeling in neuropathic and inflammatory pain models and in the proalgesic effects of peripheral Wnt3a. *J Neurosci*, 2020, 40(35): 6664-6677.
- [19] Yang QO, Yang WJ, Li J, et al. Ryk receptors on unmyelinated nerve fibers mediate excitatory synaptic transmission and CCL2 release during neuropathic pain induced by peripheral nerve injury. *Mol Pain*, 2017, 13: 1744806917709372.
- [20] Tang J, Ji Q, Jin L, et al. Secreted frizzled-related protein 1 regulates the progression of neuropathic pain in mice following spinal nerve ligation. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5815-5822.
- [21] Uebelacker LA, Cherenack EM, Busch A, et al. Pharmacologic and non-pharmacologic treatments for chronic pain used by patients with pain, HIV, and depression. *AIDS Behav*, 2022, 26(3): 864-873.
- [22] Wen J, Li X, Zhao QX, et al. Pharmacological suppression of glycogen synthase kinase-3 reactivates HIV-1 from latency via activating Wnt/ β -catenin/TCF1 axis in CD4⁺T cells. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 391-405.
- [23] Ru W, Liu X, Bae C, et al. Microglia mediate HIV-1 gp120-induced synaptic degeneration in spinal pain neural circuits. *J Neurosci*, 2019, 39(42): 8408-8421.
- [24] Zhou X, Tao L, Zhao M, et al. Wnt/ β -catenin signaling regulates brain-derived neurotrophic factor release from spinal microglia to mediate HIV1 gp120-induced neuropathic pain. *Mol Pain*, 2020, 16: 1744806920922100.
- [25] Ellis A, Bennett DL. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *Br J Anaesth*, 2013, 111(1): 26-37.
- [26] 封享兰, 邹高锐, 邓洪波, 等. 自噬在神经病理性疼痛中研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(1): 87-90.
- [27] Venegas C, Kumar S, Franklin BS, et al. Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nature*, 2017, 552(7685): 355-361.
- [28] 简娇敏, 纪健, 陈冲, 等. 星型胶质细胞和小胶质细胞在 1 型糖尿病小鼠外周神经病变中的作用. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(11): 1111-1115.
- [29] Zhou YQ, Liu DQ, Chen SP, et al. Minocycline as a promising therapeutic strategy for chronic pain. *Pharmacol Res*, 2018, 134: 305-310.
- [30] Li C, Lei Y, Tian Y, et al. The etiological contribution of GABAergic plasticity to the pathogenesis of neuropathic pain. *Mol Pain*, 2019, 15: 1744806919847366.
- [31] Sonn I, Nakamura M, Renault-Mihara F, et al. Polarization of reactive astrocytes in response to spinal cord injury is enhanced by M2 macrophage-mediated activation of Wnt/ β -catenin pathway. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(4): 1847-1862.
- [32] Zhu A, Shen L, Xu L, et al. Suppression of Wnt5a, but not Wnts, relieves chronic post-thoracotomy pain via anti-inflammatory modulation in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1): 474-480.
- [33] Patel IG, Kamerman PR. Colocalization of pain and reduced intra-epidermal nerve fiber density in individuals with HIV-associated sensory neuropathy. *Pain Rep*, 2019, 4(6): e778.
- [34] Nanki K, Toshimitsu K, Takano A, et al. Divergent routes toward Wnt and R-spondin niche independency during human gastric carcinogenesis. *Cell*, 2018, 174(4): 856-869.
- [35] Dai D, Wang J, Jiang Y, et al. Small RNA sequencing reveals microRNAs related to neuropathic pain in rats. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(10): e8380.
- [36] 王峰, 蒋宗滨, 张爱民, 等. 脉冲射频治疗对带状疱疹后神经痛模型大鼠脊髓背角自噬的影响. *临床麻醉学杂志*, 2019, 35(12): 1209-1213.
- [37] Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2082-2097.

(收稿日期:2023-05-21)