

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.21.031

# N-甲基-D-天冬氨酸受体相关性骨癌痛作用机制研究进展

王陈昆<sup>1</sup>, 蒋为薇<sup>2△</sup>

(1. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第二医院, 重庆 400010)

**摘要:**目的 探讨N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体相关性骨癌痛的作用机制。方法 检索国内外相关文献,从NMDA受体及其亚基NR1和NR2B,以及NMDA相关性通路方面进行总结与分析。结果 作用机制包括驱动蛋白家族KIF17介导的NR2B树突转运,炎症因子诱导NMDA受体亚基磷酸化,以及含NR2B的NMDA受体-Ca<sup>2+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ(CaMKⅡ)-环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)-CREB转录共激活因子1(CRTC1)-脑源性神经营养因子(BDNF)-NR2B的正反馈通路。结论 相关研究可为骨癌痛的镇痛治疗提供新的参考靶点,同时也为临床骨癌痛的镇痛治疗提供了参考。

**关键词:**骨癌痛;N-甲基-D-天冬氨酸受体;NR1亚基;NR2B亚基;环磷酸腺苷反应元件结合蛋白;KIF17;炎症因子;进展

中图分类号:R965;R730.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)21-0128-08

## Research Progress on Mechanism of N-Methyl-D-Aspartate Receptor-Associated Bone Cancer Pain

WANG Chenkun<sup>1</sup>, JIANG Weiwei<sup>2</sup>

(1. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016; 2. The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400010)

**Abstract: Objective** To investigate the mechanism of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-associated bone cancer pain (BCP). **Methods** The related studies at home and abroad were searched, and the related information of NMDA receptor, its subunits including NR1 and NR2B, the NMDA-associated pathways were summarized and analyzed. **Results** The mechanisms of NMDA receptor-associated BCP included the dendrite transport of NR2B mediated by the kinesin family member 17 (KIF17), the phosphorylation of NMDA receptor subunits induced by inflammatory cytokines, and the positive feedback pathway of NMDA receptor containing NR2B-Ca<sup>2+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II)-cAMP-response element binding protein (CREB)-CREB-regulated transcription coactivator 1 (CRTC1)-brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-NR2B. **Conclusion** Related researches can provide a reference for the new targets of analgesic treatment of BCP and the clinical analgesic treatment of BCP.

**Key words:** bone cancer pain; N-methyl-D-aspartate receptor; NR1 subunit; NR2B subunit; cAMP-response element binding protein; KIF17; inflammatory cytokines; progress

骨癌痛包括原发性骨癌及其他部位肿瘤发生骨转移所致骨痛,是一种炎性疼痛与神经病理性疼痛等交叠的混合性疼痛,前列腺癌、乳腺癌、肺癌、骨髓瘤等癌症的晚期都有向骨组织转移的倾向<sup>[1]</sup>。骨髓、钙化骨和骨膜上都分布着感觉和交感神经纤维,当骨折、局部缺血及存在肿瘤细胞侵犯时,都会对其产生影响<sup>[2]</sup>,产生痛觉等病理生理感受。约75%的晚期肿瘤患者经历了中、重度骨癌痛,且根据世界卫生组织(WHO)三阶梯治疗原则,难以对其进行有效控制<sup>[3]</sup>,严重影响患者的生存质量,同时也增加了患者的经济负担。大多数溶骨性肿瘤能通过释放各种因子导致破骨细胞的过度激活,进而形成胞外酸性区域,直接敏化和/或兴奋骨膜的初级传入纤维。当外周神经疼痛信号传至中枢,N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体会在突触可塑、伤害性感受<sup>[4]</sup>、长时程增强(LTP)和中枢敏化<sup>[5]</sup>中发挥关键作用。同时,NMDA受体及其NR1和NR2B亚基<sup>[6-7]</sup>,相关

信号通路环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)/CREB转录共激活因子1(CRTC1)等<sup>[8]</sup>,以及运输NR2B的驱动蛋白家族KIF17<sup>[9]</sup>介导了骨癌痛的发生与发展,炎症因子还能诱导NMDA受体亚基磷酸化。故明确与NMDA受体有关的NR1和NR2B亚基、相关信号通路、炎症因子对NMDA受体亚基磷酸化的影响,以及KIF17在骨癌痛过程中的作用机制,可为后续研究提供新思路,也可为临床骨癌痛的镇痛治疗提供参考。

### 1 NMDA受体及其亚基

NMDA受体属谷氨酸受体家族,由谷氨酸和共激动剂甘氨酸所激活<sup>[10]</sup>。NMDA受体介导哺乳动物大脑中大多数兴奋性突触的传递<sup>[11]</sup>,在突触可塑中发挥关键作用。作为一种配体门控离子通道,对Ca<sup>2+</sup>具有高渗透性<sup>[12]</sup>,为其突触可塑性、中枢敏化及兴奋毒性提供了基础。中枢敏化在骨癌痛的发生与发展中具有重要作用,是由于中枢神经系统内神经信号放大了所致疼痛的超

第一作者:王陈昆,男,在读硕士研究生,研究方向为临床药学,(电子信箱)1515336006@qq.com。

△通信作者:蒋为薇,女,博士研究生,副主任药师,副教授,研究方向为药理学与临床药学,(电子信箱)304035@cqmu.edu.cn。

敏反应,是一种突触可塑性不适应的表现形式,也是许多慢性疼痛的基础及重要特征,其发生原因为前扣带皮层神经元突触的LTP和 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)神经递质传递的减少,其中LTP是疼痛发展中神经元可塑性改变最重要的机制<sup>[13]</sup>。TRPV1, TRPA1, Nav1.6等离子通道,磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(Akt)、哺乳动物雷帕素靶蛋白(mTOR)、胞外信号调节激酶1(ERK1)、胞外信号调节激酶2(ERK2)、CREB等二级信使通路,白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、核呼吸因子(NFK)- $\beta$ 等细胞因子,血管内皮生长因子(VEGF)、氧化应激、组胺、5-羟色胺等其他介质都参与了中枢增敏的发生与维持<sup>[14]</sup>。NMDA和 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)等兴奋性离子通道受体也参与了中枢敏化的发生与维持,其中NMDA受体及其亚基NR2B在中枢敏化过程中起关键作用<sup>[9]</sup>,NMDA受体介导脊髓背角神经元疼痛通路中的LTP<sup>[14]</sup>。

NMDA受体是由7个基因编码的不同亚基组成的异四聚体,由2个结构性亚基NR1与2个调节性亚基GluN2和/或GluN3装配而成,共同形成1个中央离子通道孔,与反向钾离子通道相似。同时,NMDA受体存在NR1, NR2, NR3等多个亚基,其中NR1有8个分子不同的剪接变体,提供甘氨酸和D-丝氨酸的结合位点,是所有NMDA受体发挥功能必需的核心功能亚基,几乎在所有中枢神经元中广泛表达,广泛分布于中枢神经系统,且成年后主要分布于海马体;NR2有NR2A, NR2B, NR2C, NR2D 4个成员,提供谷氨酸的结合位点,起调节通道作用<sup>[12,15]</sup>,NR2A主要分布于端脑、丘脑等部位, NR2B主要分布于皮层、纹状体、海马体等部位, NR2C主要分布于小脑, NR2D广泛分布于成年哺乳动物的前脑、脑干等部位;NR3有NR3A和NR3B 2个成员,目前对NR3的研究尚不完全,但有报道称NR3对Mg<sup>2+</sup>敏感性高,可降低NMDA受体对Ca<sup>2+</sup>的渗透性,降低NMDA受体过度活化引起的兴奋性神经毒性。NR3A主要表达于大脑皮质、海马体和中脑部位, NR3B主要分布于运动神经,也表达于前脑、海马体等部位,各亚基随年龄的不同而变化<sup>[16]</sup>。

## 2 驱动蛋白家族 KIF17

驱动蛋白家族KIF17通过mLin2/mLin7/mLin10复合物介导NMDA受体NR2B的树突转运参与了骨癌痛。有研究初步揭示了驱动蛋白的结构<sup>[17-19]</sup>,驱动蛋白有14个家族,包括驱动蛋白1-14,驱动蛋白14又分为14A和14B,是一类能利用三磷酸腺苷(ATP)水解释放的化学能驱动其所携带的“货物”分子沿着微管定向运动的分子马达,其结构包括头部结构域、茎部结构域、尾部结构域和头茎部中间的颈部结构域。其中,头部结构域含有1个ATP结合位点和1个微管结合位点,正常情况下,驱动蛋白处于自抑制状态,并位于细胞质中,当“货物”与之结合后导致驱动蛋白激活周期蛋白依赖性激酶-5(CDK-5)、Ca<sup>2+</sup>-钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(CaMKII)等激酶可能参与了驱动蛋白的激活,通过ATP的水解将化学能转化为机械能,为驱动蛋白“货物”微管内的运输过程提供能量;颈部结构域可调节运动方向;茎部、尾部结构域起到结合不同“货物”的作用。头部、颈部结构域为KIFs共有,具有保守性,茎部、尾部结构域则呈多样性,表明不同的KIF可能转运特定的物质。

目前,已知驱动蛋白参与了细胞分裂、mRNA、蛋白质、囊泡、细胞器的胞内转运和微管拆卸等细胞生物学过程<sup>[20]</sup>,学习、记忆等生理功能,以及癌变过程<sup>[21]</sup>。其在受体运输过程中发挥了重要作用。有研究显示,在哺乳动物神经元中大量表达的KIF17(驱动蛋白家族2成员之一)是NR2B的主要转运体,通过mLin2/mLin7/mLin10复合物介导NMDA受体NR2B亚基的转运,进而参与骨癌痛的发生<sup>[9,22-23]</sup>。KIF17的碳端尾部结构域与支架蛋白mLin10的PDZ1结构域结合,mLin-7则结合NR2B的细胞质尾部,将含NR2B的囊泡从胞体运送至树突末端,CaMKII磷酸化KIF17碳端尾部结构域的丝氨酸第1029位点(Ser-1029),使KIF17释放出含NR2B的囊泡,释放出囊泡的NR2B又被突触后致密蛋白-95(PDS-95)锚定在树突膜上,进而形成NMDA受体,参与骨癌痛的发生与发展,转运过程见图1。HE等<sup>[24]</sup>的研究发现,存在于脊髓背角神经元中的突触相关蛋白102(SAP102)也可锚定突触后膜中的谷氨酸受体,影响骨癌痛中的痛觉过敏形成,但具体机制尚不清楚。

目前,已知驱动蛋白参与了细胞分裂、mRNA、蛋白质、囊泡、细胞器的胞内转运和微管拆卸等细胞生物学过程<sup>[20]</sup>,学习、记忆等生理功能,以及癌变过程<sup>[21]</sup>。其在受体运输过程中发挥了重要作用。有研究显示,在哺乳动物神经元中大量表达的KIF17(驱动蛋白家族2成员之一)是NR2B的主要转运体,通过mLin2/mLin7/mLin10复合物介导NMDA受体NR2B亚基的转运,进而参与骨癌痛的发生<sup>[9,22-23]</sup>。KIF17的碳端尾部结构域与支架蛋白mLin10的PDZ1结构域结合,mLin-7则结合NR2B的细胞质尾部,将含NR2B的囊泡从胞体运送至树突末端,CaMKII磷酸化KIF17碳端尾部结构域的丝氨酸第1029位点(Ser-1029),使KIF17释放出含NR2B的囊泡,释放出囊泡的NR2B又被突触后致密蛋白-95(PDS-95)锚定在树突膜上,进而形成NMDA受体,参与骨癌痛的发生与发展,转运过程见图1。HE等<sup>[24]</sup>的研究发现,存在于脊髓背角神经元中的突触相关蛋白102(SAP102)也可锚定突触后膜中的谷氨酸受体,影响骨癌痛中的痛觉过敏形成,但具体机制尚不清楚。

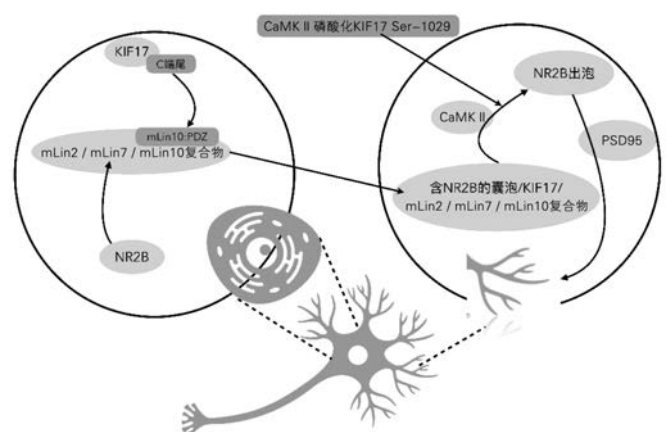


图1 KIF17通过mLin2/mLin7/mLin10复合物介导NR2B的树突转运过程

Fig. 1 Dendrite transport of NR2B mediated by KIF17 through the mLin2/mLin7/mLin10 complex

mLin10是一种多结构域蛋白,属接头蛋白X11家族,参与神经元内蛋白和神经递质的转运<sup>[22]</sup>。目前的研究认为,mLin10仅存在于神经元中,其碳端包含2个PDZ结构域,其中第一个结构域是mLin10与KIF17结合所必需的,该PDZ结构域的破坏抑制了mLin10与KIF17的结合<sup>[9]</sup>。

PSD-95是突触后致密区重要的支架蛋白,主要分布于谷氨酸神经元突触后膜。NR2B亚基碳末端的氨基酸残基可特异性结合PSD-95的PDZ2结构域,使含NR2B的NMDA受体聚集于突触后致密区,从而介导中枢敏化的发生<sup>[25]</sup>,推测NR2B被PSD-95锚定在树突膜上这一过程可能需要PSD-95的PDZ2结构域的参与。同时,PSD-95还可促进NR2B磷酸化,其结构域与酪氨酸激酶Src和Fyn等结合,促进NR2B亚基Y1472位点的磷酸化,介导中枢敏化的发生<sup>[26]</sup>。阻断PSD-95与NMDA相互作用后,NR2B的表达下调,可防止神经元可塑性的发生,神经性疼痛得到缓解<sup>[19,27]</sup>。可见,PSD-95可与NR2B亚基相互作用,介导中枢敏化的形成而导致疼痛。

CaMK II也可激活CREB,从而促进KIF17和NR2B的共同转录。同时,NRF-1是KIF17和NR2B的共同转录因子,介导了KIF17和NR2B的平行变化<sup>[14,28]</sup>,即CREB和NRF-1共同介导了KIF17和NR2B的平行变化。可见,调节CREB和NRF-1可能影响KIF17和NR2B的转录,进而调节NMDA受体的表达,用于治疗骨癌痛。

调节该过程各物质间的相互作用可影响骨癌痛。BAI等<sup>[23]</sup>的研究发现,Septin9是具有鸟苷三磷酸激酶(GTPase)活性的septin蛋白家族成员之一,可调节KIF17与载体“货物”间的相互作用;可与mLin10竞争性地结合KIF17的碳端尾部结构域,抑制mLin10与KIF17的结合,下调转运至神经元树突处NR2B的表达,故Septin9可通过调节KIF17与mLin10的结合,调控KIF17对NR2B的运送过程,这也许是治疗骨癌痛的新思路。抑制KIF17-mLin10/CaMK II相互作用后,骨癌痛得到了缓解。NI等<sup>[29]</sup>给骨癌痛模型小鼠鞘内注射融合肽Myr-RC-13后发现,Myr-RC-13可破坏脊髓的KIF17/mLin10相互作用,下调KIF17和NR2B的表达,以减轻骨癌痛。LIU等<sup>[28]</sup>给骨癌痛模型小鼠腹腔注射1种CaMK II抑制剂KN93后发现,骨癌痛诱导的p-CaMK II,NR2B,KIF17蛋白表达呈时间和剂量依赖性下调,进而减轻骨癌痛诱发的疼痛。尽管许多文献报道了KIF17-mLin10在NR2B运输方面的作用,但仍需进一步研究,以明确其在骨癌痛镇痛治疗中的安全性与有效性。

KIF11,KIF5B,KIF21B也可能与NMDA受体及其亚基NR2B的运输和表达有关<sup>[14]</sup>,但具体转运机制及在骨癌痛疼痛中的作用机制尚未完全清楚。UNİYAL等<sup>[30]</sup>

利用极光激酶最强的抑制剂(Tozasertib)抑制极光激酶后,KIF11的表达下调,并进一步抑制神经胶质细胞的激活,改善了大鼠的神经性疼痛,这可能是由于Tozasertib抑制了KIF11介导的NR2B的运输过程,但具体机制尚不清楚,也未见KIF11与骨癌痛的相关性报道。

### 3 含NR2B的正反馈通路

含NR2B的NMDA受体-Ca<sup>2+</sup>/CaMK II-CREB-CRTC1-脑源性神经营养因子(BDNF)-NR2B的正反馈通路介导了骨癌痛的发展。CREB是一种细胞转录因子,能特异性地结合cAMP反应元件的DNA序列,对突触的可塑性和记忆具有一定作用<sup>[31]</sup>。同时,CREB在神经性疼痛、炎性疼痛中可发挥作用,参与了化学治疗(简称化疗)药物紫杉醇和奥沙利铂诱导的神经性疼痛<sup>[32-33]</sup>、炎性疼痛<sup>[34]</sup>、炎性盆腔痛<sup>[35]</sup>、大鼠的慢性炎性内脏疼痛<sup>[36]</sup>。同时,有报道称CRTC1促进了骨癌痛模型小鼠的突触可塑性及中枢敏化的形成和维持<sup>[8]</sup>,并参与了骨癌痛的发生与发展。进一步研究发现,含NR2B的NMDA受体-Ca<sup>2+</sup>/CaMK II-CREB-CRTC1-BDNF-NR2B的正反馈通路促进了骨癌痛的发生与发展<sup>[8,13,31,37]</sup>。在接受伤害性刺激后,含NR2B亚基的NMDA受体激活,Ca<sup>2+</sup>内流,上调CREB丝氨酸133位点的磷酸化,激活CREB,活化的CREB的亮氨酸拉链结构域(bZIP结构域)与从胞浆转移到海马神经元核的CRTC1结合,介导CREB/CRTC1信号通路下游的c-fos, BDNF等基因的转录,并激活miR-212/132基因位点的表达,介导骨癌痛的发生与发展。同时,BDNF上调NMDA受体NR2B等亚基,并通过酪氨酸磷酸化NR1和NR2B,以增加NMDA受体的活性<sup>[13]</sup>。最终形成了含NR2B的NMDA受体-Ca<sup>2+</sup>-CREB-CRTC1-BDNF-NR2B的正反馈通路,介导骨癌痛的发生与发展。

MicroRNA(miRNA)是一种内源性的小RNA,大小为19~25个核苷酸,在转录后调控基因的表达,1个单独的miRNA可靶向数百个mRNA并影响许多基因的表达<sup>[38]</sup>。miR-212/132处于CREB/CRTC1信号通路的下游,介导活性依赖的树突生长、脊柱形成、突触可塑性和LTP对各种信号通路的响应<sup>[37]</sup>。有研究发现,CREB与miR-212/132存在正反馈信号通路,导致相关疼痛。XIA等<sup>[31]</sup>在谷氨酸诱导的细胞毒性脊髓神经元中通过注射CREB-miR(腺病毒载体干扰CREB基因)、CREB-AD(腺病毒载体过表达CREB基因)、CRTC1-miR(腺病毒载体干扰CRTC1基因)、CRTC1-AD(腺病毒载体过表达CRTC1基因)和miR-212/132-LNA发现,NR2B-CREB-miR-212/132-CRTC1-CREB的正反馈信号通路在骨癌痛的发生与发展中具有重要作用,NR2B的升高导致CREB磷酸化,p-CREB

显著上调了miR132和miR212的表达,miR132和miR212又可上调CRTC1和p-CREB的表达,同时,疼痛也会激活CRTC1,激活的CRTC1继续放大CREB的作用。HOU等<sup>[37]</sup>的研究发现,脊髓中miR132和CREB之间的正反馈调节有助于小鼠骨癌痛的假设,同时纹状体CREB和miR132回路还有助于大鼠的神经可塑性和可卡因成瘾。反复鞘内给药表达siRNA靶向CREB的腺病毒可显著抑制脊髓CRTC1和CREB靶基因(NR2B和miR132)的上调,减轻骨癌痛小鼠的疼痛行为;反复鞘内给药miR132反义LNA也能减轻疼痛行为,并抑制脊髓CRTC1,p-CREB,NR2B的表达上调。上述正反馈通路见图2。

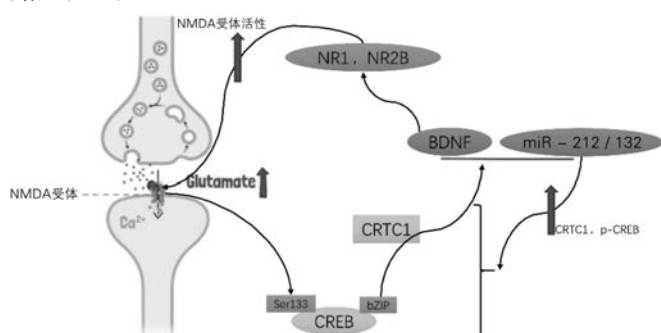


图2 含NR2B的NMDA受体-Ca<sup>2+</sup>/CaMK II-CREB-CRTC1-BDNF-NR2B和NR2B-CREB-CRTC1-miR-212/132-CRTC1-CREB的正反馈信号通路

Fig. 2 Positive feedback signal pathways of NMDA receptor containing NR2B-Ca<sup>2+</sup>/CaMK II-CREB-CRTC1-BDNF-NR2B and NR2B-CREB-CRTC1-miR-212/132-CRTC1-CREB

BDNF是海马和大脑其他区域突触传递和LTP的重要调节因子<sup>[39]</sup>,可由关节细胞(成纤维细胞、成软骨细胞)、感觉神经元、免疫细胞、小胶质细胞和星形胶质细胞产生,在生长、修复、突触的形成和可塑性中起重要作用,有助于疼痛的敏化。同时,BDNF还被发现是神经元和小胶质细胞间的连接成分<sup>[36]</sup>,介导两者间的“对话”,小胶质细胞和星型胶质细胞在骨癌痛的发生与发展中也起重要作用。HUANG<sup>[40]</sup>的研究发现,骨癌痛模型大鼠背根神经节(DRG)中BDNF的mRNA、蛋白及其受体的表达上调,抗BDNF后骨癌痛模型大鼠抗伤害感受能力显著升高。BDNF参与疼痛行为的诱导,而NR1参与疼痛行为的维持,siRNA敲低BDNF后导致CIBP诱导的BDNF和NR1的表达下调,降低脊髓和DRG的中枢敏化和疼痛超敏反应<sup>[41]</sup>。

CRTC1主要表达于中枢神经系统,在CREB介导的活性依赖基因转录及调节LTP和神经元可塑性中发挥重要作用。LIANG等<sup>[8]</sup>的研究发现,CREB共激活因子CRTC1是CREB介导的神经元转录所必需的,CRTC1激活并转运到细胞核中,增加细胞内Ca<sup>2+</sup>和cAMP的产生,

进而显著提高CREB介导的转录活性,同时利用RNA干扰CRTC1的表达,阻断了CREB/CRTC1信号通路,下调骨癌痛模型小鼠脊髓中miRNA-212/132,p-CREB,BDNF,NR2B的表达,减轻了骨癌痛。

CaMK II是一种多功能的丝氨酸/苏氨酸激酶,由12个亚基组成,每个亚基有 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ 4个基因中的1个编码,每个亚基都包含1个高度保守的负责激酶活性的氮端催化结构域、1个核心调控结构域、1个负责十二聚体全酶组装的碳端关联结构域。CaMK II可通过与Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白结合而被激活,从而从调节域的抑制作用中释放出催化域,进而导致激酶在Thr286或Thr287位点的自磷酸化(这取决于具体的亚型)<sup>[42]</sup>。其主要存在于脊髓和脊上神经元突触后密度中,参与了痛觉敏感的突触可塑性和LTP<sup>[43]</sup>。CREB是CaMK II的主要下游靶点,CaMK II/CREB信号通路与炎症疼痛和癌性骨痛<sup>[43]</sup>、神经性疼痛<sup>[44]</sup>有关,介导了骨癌痛的发生与发展,抑制此信号通路后,减轻了癌症/骨癌诱发的骨痛行为。HU等<sup>[43]</sup>的研究发现,对骨癌痛模型大鼠注射1种CaMK II抑制剂AIP2后,明显延缓了肿瘤细胞植入后机械异位痛和热痛觉过敏的进展,并缓解了现有骨癌痛相关疼痛行为,CXCR4和细胞内磷脂酶(PLC)介导了基质细胞衍生因子-1(SDF-1)诱导的大鼠CaMK II/CREB的激活,导致疼痛超敏反应。青藤碱是一种从中药青藤中提取的吗啡衍生物,可抑制小胶质细胞活化及CaMK II/CREB信号通路,并减轻癌症诱发的骨痛行为<sup>[45]</sup>。KN93为CaMK II抑制剂,通过抑制CaMK II/CREB信号通路减轻CaMK II介导的KIF17/NR2B运输可能导致的骨癌痛行为<sup>[28]</sup>。但MADUKA等<sup>[46]</sup>的研究发现,KN93不抑制CaMK II,而是结合Ca<sup>2+</sup>/钙调素,Ca<sup>2+</sup>/钙调素结合至CaMK II诱导构象变化,暴露CaMK II的催化位点,使CaMK II自磷酸化并保持激活,而不依赖于细胞内Ca<sup>2+</sup>水平;CaMK II与NR2B亚基的结合并不是外围或中枢致敏或炎性痛觉的关键组成部分,因为CaMK II与NR2B亚基S1303相互作用的缺失并未减少福尔马林引起的疼痛行为或辣椒素引起的过敏反应。虽然该研究关注的是炎性痛觉,但NMDA受体(NR2B)-CaMK II的相关报道涉及了神经性疼痛、炎性疼痛和癌症/骨癌诱发的疼痛,这也许会挑战目前关于NMDA受体(NR2B)-CaMK II相互作用参与持续性炎性痛觉乃至神经性疼痛和癌症/骨癌诱发疼痛的理论。

可见,抑制NMDA受体-Ca<sup>2+</sup>/CaMK II-CREB-CRTC1-BDNF-NR2B的正反馈通路、CREB/CRTC1信号通路下游的miR132和miR212的表达,都能起到良好的镇痛效果。QIU等<sup>[47]</sup>的研究发现,NMDA受体/Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白酶介导的BDNF/TrkB信号调节异常可

能是衰老模型小鼠术后认知功能障碍的原因之一。故认知功能障碍是需要考虑的不良反应。

#### 4 炎症因子

炎症因子通过诱导 NMDA 亚基磷酸化促进疼痛发生。促炎细胞因子在炎症疼痛<sup>[48]</sup>、神经性疼痛<sup>[49-50]</sup>及骨癌痛<sup>[51]</sup>中都有重要作用。在骨癌痛疼痛减轻的动物模型中, IL-1 $\beta$  的表达下调, 合成和释放减少<sup>[52]</sup>。IL-1 $\beta$  是细胞因子中白细胞介素 1(IL-1) 家族的一员, 是炎症反应的关键介质。正常情况下, 脊髓 IL-1 $\beta$  表达量很低, 但当外周神经损伤后, IL-1 $\beta$  表达上调, 且在神经病理性疼痛中, IL-1 $\beta$  通过结合突触后膜的白细胞介素 1 受体(IL-1R) 直接释放兴奋性神经递质并增强 NMDA 受体功能<sup>[50]</sup>, 导致初级传入终端谷氨酸释放增加, 有助于神经疼痛的发生, 且这一过程可能是 IL-1 $\beta$  通过中性鞘磷脂酶 / 神经酰胺信号通路介导的<sup>[49]</sup>, 而骨癌痛被认为是炎症疼痛和神经性疼痛混合的复杂性疼痛。IL-1R 在海马体中呈高表达水平, 与 IL-1 $\beta$  结合后还有介导 LTP 的突触特异性作用<sup>[48]</sup>。IL-1 $\beta$  可通过增强 NR1 的磷酸化, 进而促进骨癌痛<sup>[53]</sup>。在骨癌痛模型小鼠中, 除 IL-1 $\beta$  外, IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达也上调, 这些促炎细胞因子的释放, 可诱导中枢敏化并促进骨癌痛慢性疼痛的发展<sup>[54]</sup>。CHEN 等<sup>[55]</sup>的研究发现, 帕瑞昔布可能下调脊髓中 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  的表达, 减轻骨癌痛模型大鼠的痛觉敏感度, 提高痛觉阈值。KAWASAKI 等<sup>[56]</sup>在正常脊髓切片上灌注外源性 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  后发现, TNF- $\alpha$  和 IL-6 分别调节兴奋性和抑制性神经传递, IL-1 同时调节兴奋性和抑制性神经传递, 三者直接或间接增强 NMDA 受体功能, 并能诱导背角浅表神经元 CREB 的磷酸化, 产生热痛觉过敏, 维持背角神经元的长期神经可塑性。进一步探寻 IL-1 $\beta$  增强 NMDA 受体的原因发现, IL-1 $\beta$  可能通过诱导 NMDA 受体 NR1 亚基<sup>[57-58]</sup>、NR2B 亚基<sup>[59]</sup>的磷酸化而增强 NMDA 受体在脊髓传递和痛觉输入调节中的作用。ZHANG 等<sup>[58]</sup>的研究发现, IL-1R 拮抗剂阻断 IL-1 $\beta$  与 IL-1R 的结合后, 降低了炎症诱导的脊髓 NR1 的磷酸化, 并减轻了炎症痛觉过敏, 抑制疼痛。陈建平等<sup>[53]</sup>的研究发现, 在神经病理性疼痛模型大鼠中, 脊髓背角 IL-1 $\beta$  含量增加的同时, NMDA 受体 NR1 亚基 S896 位点磷酸化(pNR1S896) 水平也升高, 沉默掉 IL-1 $\beta$  基因后, 特异性下调了脊髓背角 IL-1 $\beta$  的表达, 并抑制 NMDA 受体 NR1 亚基在 Ser896 位点的磷酸化。此外, 脊髓背角 NMDA 受体 NR1 亚基 S896 位点还可通过 PKA 和 PKC 等多种磷酸化途径参与中枢敏化及痛觉过敏的形成。可见, IL-1 $\beta$  可能诱导 NMDA 受体 NR1 亚基磷酸化促进痛觉过敏, 降低疼痛产生阈值。此外,

IL-6, IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$  也能诱导 NMDA 受体亚基磷酸化, 造成疼痛反应, 但相关研究较少。

IL-6 可引起机械性异位痛和热痛过敏, 使伤害感受器敏感, 并在损伤或疾病部位放大信号, 从而促进疼痛, 鞘内注射抗 IL-6 中和抗体可减轻上述疼痛相关行为<sup>[60-61]</sup>。骨关节炎模型大鼠脊髓背角 IL-6 的表达上调, tocilizumab 阻断 IL-6 后, 抑制了谷氨酸钠碘乙酸诱导的骨关节炎模型大鼠背角谷氨酸受体亚基 NR1 和 NR2B 的上调<sup>[62]</sup>。但有文献报道 IL-6 具有神经保护作用, 可减少 NMDA 兴奋性造成的毒性损伤。IL-6 通过抑制 NR1 / NR2B 和 NR1 / NR2C 亚型活性, 减少 NMDA 诱导的胞浆 Ca<sup>2+</sup> 超载, 从而抑制神经元凋亡和坏死<sup>[63]</sup>。IL-6 的保护性和伤害性的矛盾, 猜想可能与 IL-6 的量及疾病进展(急性期、慢性期) 有关, 因为炎症因子的产生本身就是机体的防御反应, 通过诱导保护性局部炎症反应和全身急性期反应来协调先天免疫, 在启动、放大、指导、介导和调节适应性免疫方面也很重要, 但如果发生过度反应或参与自身免疫, 可能导致组织损伤<sup>[64]</sup>。

星型胶质细胞产生和分泌 IL-17, IL-17 进一步上调 NR1 的磷酸化, IL-17 抗血清抑制了 IL-17 诱导的 NR1 磷酸化和 IL-17RA 上调, 减轻了炎症痛觉过敏<sup>[65]</sup>。LIU 等<sup>[66]</sup>的研究发现, 阻断 IL-18 信号通路, 抑制了 NR2B 的激活和随后的 Ca<sup>2+</sup> 依赖信号通路, 并可预防和逆转骨癌相关疼痛行为, IL-18 通过结合白细胞介素 18 受体(IL-18R) 调节 NMDA 受体 NR2B 亚基的磷酸化, 且这一过程受 Src 激酶(磷酸化 NR2B 的主要激酶) 的介导, 因为 Src 激酶抑制剂预处理显著抑制了 IL-18 诱导的 NR2B 磷酸化。IL-18 信号通路的激活也可能导致 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等细胞因子的分泌, 这些都与骨癌的疼痛有关<sup>[16]</sup>。IL-1 $\beta$  也能诱导 IL-6 合成, IL-6 可通过腺苷酸环化酶 / cAMP / 蛋白激酶 A(PKA) 途径进一步激活 JAK 激酶 2(JAK2) / 信号转导及转录激活因子(STAT) 信号通路, 增强了 C6 胶质瘤细胞中 IL-1 $\beta$  诱导的 IL-6 的合成, JAK / STAT 通路还与发育过程中的突触可塑性有关<sup>[67]</sup>。故推测炎症细胞因子间可能存在相互作用, 诱导彼此的产生和分泌。TNF- $\alpha$  可调节突触可塑性及星形胶质细胞诱导的突触强化, 并通过快速触发 Ca<sup>2+</sup> 渗透性 AMPA 受体和 NMDA 受体的表达, 同时减少神经元上抑制性 GABA<sub>A</sub> 受体表达<sup>[68]</sup>, 即控制兴奋和抑制的平衡, 增强谷氨酸介导的细胞毒性。炎症因子具体在骨癌痛中诱导 NMDA 受体亚基磷酸化的研究相对较少, 但阻断 PIC 信号通路可能是抑制中枢敏化及缓解炎症疼痛、神经性疼痛、骨癌痛等慢性疼痛的有效途径。

## 5 展望

NMDA受体介导了中枢敏化的发生与维持,在骨癌痛的发生与发展中具有重要作用。直接拮抗NMDA受体,对癌症患者具有良好的镇痛作用,但记忆损害、致幻、致精神分裂、潜在的成瘾性等副作用<sup>[69]</sup>,限制了NMDA受体拮抗剂的临床使用。故间接抑制、阻断NMDA受体也许是一种更可行的方法,可通过调节NMDA受体从细胞器到突触膜的合成、成熟、运输过程,或选择性靶向NMDA受体亚基来间接影响疼痛的传导(如选择性NR2B拮抗剂艾芬地尔)。韩太真等<sup>[70]</sup>的研究发现,亚型选择性NMDA受体拮抗剂具有更高的安全性,即使人类使用大剂量的选择性NR2B拮抗剂,也未发现类似于非选择性NMDA受体拮抗剂所产生的副作用,且选择性NR2B拮抗剂具有神经保护及镇痛作用,但该文献发表于2008年,其真实性有待验证。LIU等<sup>[71]</sup>的研究发现,2种NR2B选择性拮抗剂Ro25-6981和CP-101,606均比艾芬地尔具有更好的选择性和安全性。故选择性NMDA受体拮抗剂有望成为骨癌痛患者安全、有效的治疗药物。许多动物实验中,抑制NR1<sup>[6,72-73]</sup>和NR2B<sup>[74]</sup>的表达后,都显示出了良好的镇痛效果,但未寻找到具体的有关NR1拮抗剂药物治疗骨癌痛的相关研究,且选择性NR2B拮抗剂大多停留在试验阶段,应用于临床还有待进一步研究。

本综述介绍了炎性因子诱导NMDA受体亚基的磷酸化、驱动蛋白家族KIF17介导NR2B的树突转运,以及含NR2B的NMDA受体-Ca<sup>2+</sup>/CaMK II-CREB-CRTC1-BDNF-NR2B的正反馈通路在骨癌痛中的作用机制,为间接抑制和/或阻断NMDA受体功能提供了新的选择。但骨癌痛机制复杂,除此综述内容外,胶质细胞如星型胶质细胞和小胶质细胞、破骨细胞、骨肿瘤酸性微环境、相关受体和信号通路等都被证实与骨癌痛有关。而突触内NMDA受体活化后可产生神经保护作用,突触外NMDA受体活化后却产生细胞凋亡作用<sup>[75-76]</sup>,这一发现可能成为今后骨癌痛镇痛治疗新的研究方向,但仍需大量研究进一步证实。

## 参考文献

[1] KANE CM, HOSKIN P, BENNETT M. Cancer induced bone pain[J]. *BMJ*, 2015, 350(7993):27-30.  
[2] 王翰,陈辉,熊源长. 肿瘤骨转移疼痛管理进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(11):859-862.  
[3] YANG H, HUI Y, LI X, et al. Inhibition of Connexin 43 and Phosphorylated NR2B in Spinal Astrocytes Attenuates Bone Cancer Pain in Mice[J]. *Frontiers in Cellular Neuroence*, 2018, 12:129.  
[4] CHEN QY, LI XH, ZHUO M. NMDA receptors and synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex[J]. *Neuropharmacology*,

2021, 197:108749.  
[5] BANNISTER K, KUCHARCZYK M, DICKENSON AH. Hopes for the Future of Pain Control[J]. *Pain Ther*, 2017, 6(2):117-128.  
[6] 朱倩梅,武林鑫,张博,等. 含NR1亚基的NMDA受体在骨癌痛大鼠痛觉过敏中的作用[J]. *中华麻醉学杂志*, 2020, 40(10):1242-1245.  
[7] 许永广. 前扣带皮层吻侧部神经元NR2B亚基参与骨癌痛形成的分子机制[D]. 济南:山东大学, 2015.  
[8] LIANG Y, LIU Y, HOU BL, et al. CREB-regulated transcription coactivator 1 enhances CREB-dependent gene expression in spinal cord to maintain the bone cancer pain in mice[J]. *Molecular Pain*, 2016, 12:1744806916641679.  
[9] LIU M, LIU Y, HOU BL, et al. Kinesin superfamily protein 17 contributes to the development of bone cancer pain by participating in NR2B transport in the spinal cord of mice[J]. *Oncology Reports*, 2015, 33(3):1365-1371.  
[10] CRAWLEY O, CONDE-DUSMAN MJ, PÉREZ-OTAÑO I. GluN3A NMDA receptor subunits: more enigmatic than ever?[J]. *J Physiol*, 2022, 600(2):261-276.  
[11] KARAKAS E, FURUKAWA H. Crystal structure of a heterotetrameric NMDA receptor ion channel[J]. *Science*, 2014, 344(6187):992-997.  
[12] HANSEN KB, YI F, PERSZYK RE, et al. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors[J]. *Journal of General Physiology*, 2018, 150(8):1081-1105.  
[13] NIJS J, MEEUS M, VERSIJPT J, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target?[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(4):565-576.  
[14] UNİYAL A, THAKUR V, RANI M, et al. Kinesin Nanomotors Mediated Trafficking of NMDA-Loaded Cargo as A Novel Target in Chronic Pain[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(16):2956-2963.  
[15] IACOBUCCI GJ, POPESCU GK. NMDA receptors: linking physiological output to biophysical operation[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(4):236-249.  
[16] 毕翻. N-甲基-D-天冬氨酸受体分布与功能研究进展[J]. *重庆医学*, 2019, 48(12):2107-2110.  
[17] SHANTANU PA, SHARMA D, SHARMA M, et al. Kinesins: Motor Proteins as Novel Target for the Treatment of Chronic Pain[J]. *Molecular Neurobiology*, 2019, 56(6):3854-3864.  
[18] 曹添亮,韩孟之,徐骥,等. 驱动蛋白结构与运动机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2016, 32(7):734-744.  
[19] DMELLOR, MARCHAND F, PEZETS, et al. Perturbing PSD-95 Interactions With NR2B-subtype Receptors Attenuates Spinal Nociceptive Plasticity and Neuropathic Pain[J]. *Molecular Therapy*, 2011, 19(10):1780-1792.  
[20] KONJIKUSIC MJ, GRAY RS, WALLINGFORD JB. The developmental biology of kinesins[J]. *Dev Biol*, 2021, 469:26-36.  
[21] 董保龙,何雨,陈世勇,等. KIF21B在肝细胞癌中的表达及

- 临床意义的研究[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(5): 355 - 361.
- [22] 周 瑜. 脊髓水平 mLin10 - PDZ1 结构域在小鼠骨痛维持中的作用[D]. 徐州: 徐州医科大学, 2013.
- [23] BAI XB, KARASMANIS EP, SPILLOTIS ET. Septin 9 interacts with kinesin KIF17 and interferes with the mechanism of NMDA receptor cargo binding and transport [J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2016, 27(6): 897 - 906.
- [24] HE QL, DENG HS, XU LS, et al. SAP102 contributes to hyperalgesia formation in the cancer induced bone pain rat model by anchoring NMDA receptors [J]. *Neuroscience Letters*, 2019, 714: 134595.
- [25] 崔昕龙, 孙玉斌, 杨许丽, 等. 鞘内注射 NR2B9c 对骨癌痛小鼠的镇痛效应[J]. *中华麻醉学杂志*, 2012, 32(11): 1402 - 1403.
- [26] 崔昕龙. 脊髓水平 NR2B 与 PSD - 95 间相互作用在小鼠骨痛维持中的作用[D]. 南京: 东南大学, 2012.
- [27] XU FX, ZHAO X, LIU L, et al. Perturbing NR2B - PSD - 95 interaction relieves neuropathic pain by inactivating CaMK II - CREB signaling[J]. *Neuroreport*, 2017, 28(13): 856 - 863.
- [28] LIU Y, LIANG Y, HOU BL, et al. The inhibitor of calcium / calmodulin - dependent protein kinase II KN93 attenuates bone cancer pain via inhibition of KIF17 / NR2B trafficking in mice [J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2014, 124: 19 - 26.
- [29] NI K, ZHOU Y, SUN YE, et al. Intrathecal injection of selected peptide Myr - RC - 13 attenuates bone cancer pain by inhibiting KIF17 and NR2B expression[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 122: 228 - 233.
- [30] UNIYAL A, SHANTANU PA, VAIDYA S, et al. Tozasertib Attenuates Neuropathic Pain by Interfering with Aurora Kinase and KIF11 Mediated Nociception[J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2021, 12(11): 1948 - 1960.
- [31] XIA TJ, CHU SS, CUI Y, et al. The Role of NR2B - CREB - miR212 / 132 - CRTCL1 - CREB Signal Network in Pain Regulation *In Vitro* and *In Vivo* [J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(6): 2045 - 2053.
- [32] YANG Y, WEN J, ZHENG BX, et al. CREB Participates in Paclitaxel - Induced Neuropathic Pain Genesis Through Transcriptional Activation of Dnmt3a in Primary Sensory Neurons[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1): 586 - 600.
- [33] LIU XY, ZHANG LD, JIN L, et al. HCN2 contributes to oxaliplatin - induced neuropathic pain through activation of the CaMK II / CREB cascade in spinal neurons [J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 1744806918778490.
- [34] HU N, WANG CH, WANG BH, et al. Qianghuo Shengshi decoction exerts anti - inflammatory and analgesic via MAPKs / CREB signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 284: 114776.
- [35] XIE AX, PAN XQ, MEACHAM RB, et al. The Expression of Transcription Factors Mecp2 and CREB Is Modulated in Inflammatory Pelvic Pain[J]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2019, 12: 69.
- [36] LI ZY, HUANG Y, YANG YT, et al. Moxibustion eases chronic inflammatory visceral pain through regulating MEK, ERK and CREB in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(34): 6220 - 6230.
- [37] HOU B, CUI X, LIU Y, et al. Positive feedback regulation between microRNA - 132 and CREB in spinal cord contributes to bone cancer pain in mice [J]. *European Journal of Pain*, 2016, 20(8): 1299 - 1308.
- [38] LU TX, ROTHENBERG ME. MicroRNA [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1202 - 1207.
- [39] LEAL G, BRAMHAM CR, DUARTE CB. BDNF and Hippocampal Synaptic Plasticity[J]. *Vitam Horm*, 2017, 104: 153 - 195.
- [40] HUANG YQ. Expression of BDNF in dorsal root ganglion of rats with bone cancer pain and its effect on pain behavior[J]. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 2018, 18(1): 42 - 46.
- [41] WANG LN, YANG JP, JI FH, et al. Brain - derived neurotrophic factor modulates N - methyl - D - aspartate receptor activation in a rat model of cancer - induced bone pain [J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2012, 90(6): 1249 - 1260.
- [42] ZHOU YQ, LIU DQ, CHEN SP, et al. Cellular and molecular mechanisms of calcium / calmodulin - dependent protein kinase II in chronic pain [J]. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 2017, 363(2): 176 - 183.
- [43] HU XM, ZHANG H, XU H, et al. Chemokine receptor CXCR4 regulates CaMK II / CREB pathway in spinal neurons that underlies cancer - induced bone pain [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 4005.
- [44] LIU XY, JI Q, LIU FF, et al. HCN2 contributes to oxaliplatin - induced neuropathic pain by inducing spinal long - term potentiation via activation of NMDA receptor - mediated CaMK II signaling [J]. *Brain Research Bulletin*, 2020, 159: 61 - 66.
- [45] CHEN SP, SUN J, ZHOU YQ, et al. Sinomenine attenuates cancer - induced bone pain via suppressing microglial JAK2 / STAT3 and neuronal CAMK II / CREB cascades in rat models [J]. *Molecular Pain*, 2018, 14: 1744806918793232.
- [46] MADUKA UP, WHITE SR, JOINER MLA, et al. CaMK II binding to GluN2B at S1303 has no role in acute or inflammatory pain [J]. *Brain Research*, 2021, 1750: 147154.
- [47] QIU LL, PAN W, LUO D, et al. Dysregulation of BDNF / TrkB signaling mediated by NMDAR / Ca<sup>2+</sup> / calpain might contribute to postoperative cognitive dysfunction in aging mice [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 23.
- [48] HOSHINO K, HASEGAWA K, KAMIYA H, et al. Synapse - specific effects of IL - 1 $\beta$  on long - term potentiation in the mouse hippocampus [J]. *Biomedical Research*, 2017, 38(3): 183 - 188.
- [49] YAN XS, WENG HR. Endogenous interleukin - 1 $\beta$  in neuropathic rats enhances glutamate release from the primary affer-

- ents in the spinal dorsal horn through coupling with presynaptic *N*-methyl-*D*-aspartic acid receptors [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(42): 30544 - 30557.
- [50] 李秋月, 许海玉, 杨洪军. 促炎因子 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 在神经病理性疼痛中的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(19): 3709 - 3712.
- [51] ZHANG J, WANG LP, WANG HS, et al. Neuroinflammation and central PI3K / Akt / mTOR signal pathway contribute to bone cancer pain [J]. *Molecular Pain*, 2019, 15: 1744806919830240.
- [52] XU M, NI HD, XU LS, et al. B14 ameliorates bone cancer pain through downregulating spinal interleukin - 1 $\beta$  via suppressing neuron JAK2 / STAT3 pathway [J]. *Mol Pain*, 2019, 15: 1744806919886498.
- [53] 陈建平, 李航, 张宇, 等. IL-1 $\beta$  在神经病理性痛大鼠脊髓背角神经元 NMDA 受体活化中的作用 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(11): 1366 - 1370.
- [54] MAO YT, WANG CC, TIAN XY, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Contributes to Nociception via Neuroinflammation in a Murine Bone Cancer Pain Model [J]. *Anesthesiology*, 2020, 132(2): 357 - 372.
- [55] CHEN J, CONG XF, ZHAN XZ, et al. Effects of Parecoxib on Pain Threshold and Inflammatory Factors IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- in Spinal Cord of Rats with Bone Cancer Pain [J]. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 2019, 29(6): 528 - 531.
- [56] KAWASAKI Y, ZHANG L, CHENG JK, et al. Cytokine Mechanisms of Central Sensitization: Distinct and Overlapping Role of Interleukin - 1 $\beta$ , Interleukin - 6, and Tumor Necrosis Factor -  $\alpha$  in Regulating Synaptic and Neuronal Activity in the Superficial Spinal Cord [J]. *Journal of Neuroscience*, 2008, 28(20): 5189 - 5194.
- [57] SUNG CS, WEN ZH, FENG CW, et al. Potentiation of spinal glutamatergic response in the neuron - glia interactions underlies the intrathecal IL - 1 $\beta$  - induced thermal hyperalgesia in rats [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(7): 580 - 589.
- [58] ZHANG RX, LIU B, LI A, et al. Interleukin 1 $\beta$  facilitates bone cancer pain in rats by enhancing NMDA receptor NR - 1 subunit phosphorylation [J]. *Neuroscience*, 2008, 154(4): 1533 - 1538.
- [59] ORIKAWA Y, KATO H, SETO K, et al. Z - 360, a Novel Therapeutic Agent for Pancreatic Cancer, Prevents Up - Regulation of Ephrin B1 Gene Expression and Phosphorylation of NR2B via Suppression of Interleukin - 1 $\beta$  Production in a Cancer - Induced Pain Model in Mice [J]. *Molecular Pain*, 2010, 6: 72.
- [60] ZHOU YQ, LIU Z, LIU ZH, et al. Interleukin - 6: an emerging regulator of pathological pain [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 141.
- [61] ZAJĄCZKOWSKA R, KOCOT - KPSKA M, LĘPPERT W, et al. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(23): 6047.
- [62] LIN YG, LIU L, JIANG HX, et al. Inhibition of interleukin - 6 function attenuates the central sensitization and pain behavior induced by osteoarthritis [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2017, 811: 260 - 267.
- [63] MA SH, ZHUANG QX, SHEN WX, et al. Interleukin - 6 reduces NMDAR - mediated cytosolic Ca<sup>2+</sup> overload and neuronal death via JAK / CaN signaling [J]. *Cell Calcium*, 2015, 58(3): 286 - 295.
- [64] HOLDSWORTH SR, GAN PY. Cytokines: Names and Numbers You Should Care About [J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology Cjasn*, 2015, 10(12): 2243 - 2254.
- [65] MENG XZ, ZHANG Y, LAO LX, et al. Spinal interleukin - 17 promotes thermal hyperalgesia and NMDA NR1 phosphorylation in an inflammatory pain rat model [J]. *Pain*, 2013, 154(2): 294 - 305.
- [66] LIU S, LIU YP, LV Y, et al. IL - 18 Contributes to Bone Cancer Pain by Regulating Glia Cells and Neuron Interaction [J]. *Journal of Pain Official Journal of the American Pain Society*, 2018, 19(2): 186 - 195.
- [67] TANABE K, KOZAWA O, IIDA H. cAMP / PKA enhances interleukin - 1 $\beta$  - induced interleukin - 6 synthesis through STAT3 in glial cells [J]. *Cellular Signalling*, 2015, 28(1): 19 - 24.
- [68] OLMOS G, LLADÓ J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 861231.
- [69] 黄喜, 陈慧英, 韦廷佳, 等. NMDA 受体靶向拮抗剂的研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2018, 49(3): 212 - 216.
- [70] 韩太真, 李延海. NMDA 受体的结构与药理学特性 [J]. *心理科学进展*, 2008, 16(3): 464 - 474.
- [71] LIU WW, JIANG XW, ZU YX, et al. A comprehensive description of GluN2B - selective *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) receptor antagonists [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 200: 112447.
- [72] 李晓倩, 张再莉, 马虹. NMDA 受体 NR1 亚基对神经病理性疼痛大鼠脊髓组织中谷氨酸及其转运体 GLT - 1 的影响 [J]. *中国医师杂志*, 2017, 19(1): 48 - 52.
- [73] KANG SY, ROH DH, YOON SY, et al. Repetitive Treatment With Diluted Bee Venom Reduces Neuropathic Pain Via Potentiation of Locus Coeruleus Noradrenergic Neuronal Activity and Modulation of Spinal NR1 Phosphorylation in Rats [J]. *Journal of Pain*, 2012, 13(2): 155 - 166.
- [74] GU XP, ZHANG J, MA ZL, et al. The role of *N*-methyl-*D*-aspartate receptor subunit NR2B in spinal cord in cancer pain [J]. *European Journal of Pain*, 2010, 14(5): 496 - 502.
- [75] 楚世峰, 陈乃宏. 突触内外 NMDA 受体的分布调控及其生物学功能 [J]. *神经药理学报*, 2011, 1(5): 40 - 48.
- [76] BAS - ORTH C, KOCH M, LAU D, et al. A microRNA signature of toxic extrasynaptic *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) receptor signaling [J]. *Mol Brain*, 2020, 13(1): 3.

(收稿日期: 2022 - 01 - 25; 修回日期: 2022 - 05 - 09)