

- stroke mimic[J]. Can J Neurol Sci, 2020, 47(2): 242-244.
- [42] ALBERTO T, GIULIA T, MARIO E, et al. When migraine mimics stroke: a systematic review[J]. Cephalalgia, 2018, 38(14): 2068-2078.
- [43] ADAM G, FERRIER M, PATSOURA S, et al. Magnetic resonance imaging of arterial stroke mimics: a pictorial review[J]. Insights Into Imaging, 2018, 9(5): 815-831.
- [44] EL-WAHSH S, DUNKERTON S, ANG T, et al. Current perspectives on neuroimaging techniques used to identify stroke mimics in clinical practice[J]. Expert Rev Neurother, 2021, 21(5): 517-531.
- [45] ANTONUCCI MU, YAZDANI M. A helpful tool in diagnosing stroke mimics: arterial spin labeled perfusion magnetic resonance imaging[J]. J Emerg Med, 2020, 58(3): 439-443.
- [46] ZHANG Y, PARIKH A, QIAN S. Migraine and stroke[J]. Stroke Vasc Neurol, 2017, 2(3): 160-167.
- [47] MESCHIA JF, BUSHNELL C, BODEN-ALBALA B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2014, 45(12): 3754-3832.
- [48] SPALICE A, DEL BF, PAPETTI L, et al. Stroke and migraine is there a possible comorbidity?[J]. Ital J Pediatr, 2016, 42: 41.
- [49] BAENA CP, D'AMICO RC, SLONGO H, et al. The effectiveness of aspirin for migraine prophylaxis: a systematic review[J]. Sao Paulo Med J, 2017, 135(1): 42-49.
- [50] KURTH T, CHABRIAT H, BOUSSER MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(1): 92-100.

(收稿日期: 2021-10-13, 修回日期: 2021-12-12)

引用本文: 羊健, 杨清云, 孙水根, 等. 电压门控钠通道在慢性疼痛药物发现中的研究进展[J]. 安徽医药, 2023, 27(1): 5-9. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.01.002.

◇ 综述 ◇



电压门控钠通道在慢性疼痛药物发现中的研究进展

羊健, 杨清云, 孙水根, 冯怡, 张继全

作者单位: 上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203

通信作者: 张继全, 男, 教授级高级工程师, 硕士生导师, 研究方向为中药制剂新技术及中药新产品开发,

Email: 13816062506@139.com

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(14401901400)

摘要: 由于发病率高、药物效果有限或治疗药物受限等原因, 慢性疼痛的治疗一直是世界范围内研究人员关注的难题。电压门控钠通道(VGSCs)阻滞剂有较为显著的镇痛作用, 目前已知与慢性疼痛相关的钠通道亚型主要有 Nav1.3、Nav1.7、Nav1.8、Nav1.9。2021年8—9月进行了该研究, 全面概括了上述钠通道亚型与慢性疼痛的关系, 归纳出潜在候选药物临床前研究方法, 以及已被证实安全有效的选择性钠通道阻滞剂品种, 为选择性钠通道阻滞剂的开发提供参考。

关键词: 慢性疼痛; 镇痛药; 电压门控钠通道阻滞剂; NAV1.1电压门控钠通道; NAV1.3电压门控钠通道; NAV1.7电压门控钠通道; NAV1.8电压门控钠通道; NAV1.9电压门控钠通道; 综述

Research progress of voltage-gated sodium channels in drug discovery for chronic pain

YANG Jian, YANG Qingyun, SUN Shuigen, FENG Yi, ZHANG Jiquan

Author Affiliation: Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of TCM (Ministry of Education),

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: The treatment of chronic pain has always been a difficult problem concerned by researchers worldwide due to the high incidence, limited drug effects or therapeutic drugs. Voltage-gated sodium channel (VGSCs) blockers have a significant analgesic effect. Currently, the sodium channel subtypes related to chronic pain mainly include Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9. The study was conducted from August to September 2021. This review comprehensively summarizes the relationship between the sodium channel subtypes and chronic pain, generalizes the preclinical research methods of potential drug candidates, and provides a reference for the development of selective sodium channel blockers that have been proven safe and effective.

Key words: Chronic pain; Analgesics; Voltage-gated sodium channel blockers; NAV1.1 voltage-gated sodium channel; NAV1.3 voltage-gated sodium channel; NAV1.7 voltage-gated sodium channel; NAV1.8 voltage-gated sodium channel; NAV1.9 voltage-gated sodium channel; Review

疼痛被定义为与实际或潜在组织损伤相关的不愉快的感觉和情感体验,而慢性疼痛即为持续三个月及以上的疼痛,可导致残疾、痛苦和身体障碍。目前世界范围内,约有 20% 的人口受慢性疼痛影响,其中肌肉、骨骼类疾病是最常见的原因。运用药物缓解或减轻疼痛已成为最简单、便捷、有效的方法,具体来说,有治疗伤害性疼痛的非甾体消炎药和对乙酰氨基酚、治疗神经性或中枢敏感疼痛的三环类药物和 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂、治疗重度癌痛或其他绝症疼痛的阿片类药物等十数种。然而,“阿片类危机”正被越来越多的学者认同^[1],且许多药物在治疗神经病理性疼痛等慢性痛时效果并不理想,研发出安全有效、止痛效果迅速的镇痛药物成为目前亟待解决的问题。

电压门控钠通道(VGSCs)由一个中心 α 亚基和一个或多个辅助 β 亚基组成, α -亚基包含四个重复的同源单位(I~IV),每个重复单位由 α -螺旋跨膜片段(S1~S6)发展而来。在哺乳动物中共有 9 个功能性 α -亚基,使 VGSCs 分为九个亚型(Nav1.1~Nav1.9)。根据通道对河豚毒素(TTX)的敏感性分类,Nav1.1-1.4、Nav1.6 和 Nav1.7 是 TTX 敏感的通道(TTX-S),可被纳摩尔浓度的 TTX 阻断;Nav1.5, Nav1.8 和 Nav1.9 是 TTX 耐受的通道(TTX-R),被高浓度 TTX 所抑制。

近年来国内外研究结果显示,VGSCs 阻滞剂存在明显镇痛效果^[2],与疼痛相关的钠通道亚型分别有 Nav1.1、Nav1.3、Nav1.7、Nav1.8、Nav1.9。但由于广谱钠通道阻滞剂并非仅阻滞上述通道亚型,在阻滞与骨骼肌相关的 Nav1.4、与心肌相关的 Nav1.5 时将产生严重的副作用。而各亚型的 α -亚基都具有接近同源的拓扑结构,这使得为特定的 Nav 通道设计选择性阻滞剂变得困难。本研究全面概括了 Nav1.1、Nav1.3、Nav1.7、Nav1.8、Nav1.9 与慢性疼痛的关系,整理罗列出已被证实安全有效的选择性钠通道阻滞剂,并基于经典的药物开发思路系统性描述其研究方法,为选择性钠通道阻滞剂的开发提供参考。

1 电压门控钠通道亚型与慢性疼痛

1.1 Nav1.1 与慢性疼痛 Nav1.1 由 SCN1A 基因编辑,并主要在 CNS 表达,也存在于周围神经系统,该通道相关的疾病或者综合征有中间神经元功能性丧失导致的癫痫、偏头痛、自闭症等。Nav1.1 尚未被认为是慢性疼痛机制的重要参与者,但其在机械性疼痛中发挥的作用正逐渐被发掘。2016 年, Osteen 等^[3]利用 *Heteroscodra maculata* 蜘蛛毒素对该通道的选择性激活,发现表达 Nav1.1 的有髓鞘 A δ

纤维是特定形态的痛觉感受器,激活后引发非神经源性的强烈疼痛,并对机械刺激产生严重的超敏反应。同时,Nav1.1 在肠易激综合征小鼠模型中观察到的机械痛超敏反应中发挥重要作用。因此,可以认为,Nav1.1 在急性疼痛和机械性疼痛中起重要作用,但不参与炎症性疼痛。近期研究发现,给予眶下神经慢性收缩损伤大鼠 CA-121431 (Nav1.1 通道阻滞剂)后,三叉神经中 Nav1.1 通道选择性表达上调,逆转了神经损伤诱导的机械性超敏反应,为治疗三叉神经等周围神经损伤相关疼痛提供了全新治疗靶点^[4]。有研究也表明,周围神经损伤后背根神经节(DRG)中 Nav1.1 表达上调,提示其参与了神经性疼痛的发生^[5]。

1.2 Nav1.3 与慢性疼痛 Nav1.3 由 SCN3A 基因进行编辑,同 Nav1.1 通道一样主要表达于 CNS。与 Nav1.3 可能相关的疾病或者综合征有癫痫、神经病理性疼痛。Nav1.3 在成年人大脑中存在广泛的表达,并被认为是从树突到躯体的突触信号传播、轴突动作电位开始前的体细胞电信号整合中发挥作用^[6]。大鼠产生神经损伤或炎症反应后,外周感觉神经元的 Nav1.3 水平会增加,表明该通道可能在疼痛中发挥作用。在糖尿病神经病理性模型大鼠上进行轴突切开手术后,观察到 DRG 神经元中高水平的 Nav1.3 mRNA 诱导,同时 Nav1.6、Nav1.8、Nav1.9 mRNA 也存在异常表达^[7]。在坐骨神经慢性缩窄性损伤模型(CCI)大鼠上,脊髓背角痛觉神经元的 Nav1.3 表达上调,脊髓鞘内靶向给予 Nav1.3 的反义寡核苷酸可降低 mRNA 和蛋白表达,减弱了外周神经损伤后的疼痛行为^[8]。有研究证实眶下神经慢性收缩损伤大鼠的三叉神经节中 Nav1.3 表达上调,同时伴随 Nav1.7、Nav1.8 和 Nav1.9 表达下调^[9]。Nav1.3 相应基因缺失的突变小鼠在慢性收缩损伤后也表现出冷热痛和机械痛的减弱^[10]。有研究推测, Nav1.3 表达的上调可能与神经损伤诱导的 TTX-S 电流增加有关,这种电流通常在干预后的 DRG 神经元中出现^[11]。

与此同时,具有钠通道调节作用的生物制品及活性化合物也可侧面证明 Nav1.3 对慢性疼痛的影响。作为以 SCN3A 基因为主要靶点的内源性非编码 RNA, miR-30b、miR-214、miR-183 等过表达后显著减轻了手术诱导的神经性疼痛,说明通过调节 Nav1.3 表达的方式可参与了神经性疼痛治疗过程^[12-14]。在天然药物方面,草乌甲素可通过对神经损伤模型大鼠背根神经节中 Nav1.3、Nav1.7 通道的阻滞减缓其神经性疼痛^[15]。

然而,Nav1.3 通道在炎症性疼痛中的作用尚未

确定,同时其在神经性疼痛中的意义也存在争议。NASSAR等^[16]发现 Nav1.3通道和痛觉感受器特异性敲除后小鼠表现出正常的炎症性疼痛行为及神经性疼痛行为。截至目前,多数研究成果仅说明,在神经性疼痛的产生和持续过程中 Nav1.3表达上调,但其在神经性疼痛行为中的参与程度研究较少。有研究亦表明,仅抑制 Nav1.3亚型的表达不足以影响由神经损伤导致的痛觉超敏反应^[17]。

1.3 Nav1.7与慢性疼痛 Nav1.7由 SCN9A基因进行编辑,主要在外周感觉神经元、交感神经等 PNS 中表达,也可见于下丘脑神经元、嗅觉神经元等 CNS 中以及胰腺等非神经组织。该通道相关的疾病或者综合征有阵发性极度疼痛、红斑痛、先天性疼痛冷漠、嗅觉缺失等。作为疼痛产生及维持的重要参与者,许多文章阐述了啮齿动物和人类的 Nav1.7通道与疼痛障碍之间的强烈相关性。SCN9A基因缺失的突变导致正常小鼠和人类的先天性镇痛,使 Nav1.7通道正成为被广泛关注的镇痛药物重要靶点。

有研究表明,后爪注射角叉菜胶、福尔马林、完全弗氏佐剂、神经生长因子等药物后诱导的急性机械痛或炎症痛与 Nav1.7钠通道的表达息息相关^[18]。在神经性疼痛中,Nav1.3表现为上调,而 Nav1.7和 Nav1.8则表达下调^[19]。在外周感觉神经元细胞中,编码 Nav1.7的 SCN9A完全性功能丧失、完全性或条件性基因敲除已被证明会降低对整体动物各种疼痛刺激的敏感性,同时减少脊髓宽动态神经元对有害刺激的放电^[20]。当所有感觉、交感神经元中的 Nav1.7缺失时,热痛会消失,在神经性疼痛造模后机械痛超敏反应也会显著降低^[21]。

有趣的是,仅单独使用 Nav1.7外周靶向阻滞剂往往并不能复制上述基因突变小鼠的镇痛作用,有学者认为 Nav1.7缺失后引起的镇痛关键位点并不在外周,可能与中枢末端的 Nav1.7和相关阿片信号通路有关^[22]。Goodwin、McMahon^[23]也对部分钠通道亚型在三个痛觉传递阶段的贡献程度进行分析,认为具有显著镇痛作用的钠通道阻滞剂需要一定的血脑屏障透过能力。

Nav1.7通道在神经病理性疼痛中所发挥的作用尚未完全明晰。前期研究成果提示,具有相似疼痛表型的不同神经性病症可能会通过不同的细胞和分子机制产生。Minett等^[10]发现压迫性损伤导致的神经性疼痛会因感觉神经元中 Nav1.7缺失而消除,但神经切断后导致的疼痛则需要使感觉、交感神经元中的 Nav1.7同时缺失才能缓解疼痛。更有趣的是,无论 Nav1.7或 Nav1.8阳性痛觉感受器是否缺

失,均不影响化疗药物奥沙利铂诱发的疼痛和癌症诱发的骨痛。因此,在单一疼痛表型的迷惑下,具有目的地研发对症治疗药物或进行合理的药物联合治疗都需要对不同疾病机制的进一步探究。

1.4 Nav1.8与慢性疼痛 Nav1.8由 SCN10A基因进行编辑,仅存在于 PNS 的小直径感觉神经元中,相关的疾病或者综合征主要为有害性冷热痛、小纤维神经病等。与急性、术后或化疗引起的神经性疼痛状态相比,Nav1.8似乎在神经损伤和炎症疼痛中有更多参与^[24]。

大量研究表明,一系列与炎症性疼痛相关的蛋白分子(蛋白激酶 A 和 C、annexin II 轻链、某些接触蛋白)可诱导 Nav1.8的表达,通过敲低 Nav1.8 mRNA 也可有效减少与外周炎症相关的疼痛行为^[24]。在完全弗氏佐剂诱导的炎症模型中,Nav1.8 mRNA 的表达显著增加^[25]。在骨关节炎中,成骨细胞所分泌的前列腺素 E2通过改变 Nav1.8使 DRG 神经元增敏,在神经元中给予基因或药物抑制 Nav1.8后可以显著减弱该炎症的疼痛程度^[26]。

在背根神经节(坐骨神经或脊神经收缩)或三叉神经节(三叉神经分支收缩)变化等啮齿类动物模型中,Nav1.8通道同 Nav1.3、Nav1.7一样被显著影响。编码该通道的 SCN10A基因功能丧失或敲除也可降低各种疼痛刺激的敏感性,而 SCN10A显性超形态突变的小鼠对有害刺激则具有更高敏感性^[20]。另外,Nav1.8已被发现参与早期糖尿病神经病变的发展,会导致对有害的机械或热刺激的异位痛和痛觉过敏。注射链脲佐菌素(诱导形成糖尿病模型)3 d后大鼠 DRG 中的 Nav1.8表达增加,同时伴随有神经元的高兴奋性,并在两周后达到极值^[27]。

值得一提的是,该通道在内脏疼痛中也具有重要影响。在化学溶剂诱导的结肠炎症中,表达 Nav1.8的神经元细胞被抑制后可有效减弱模型小鼠的疼痛行为^[28],这与 Nav1.8缺失小鼠肠内给予神经致敏化合物(辣椒素、芥子油)后表现的微弱疼痛行为及无相关痛觉过敏相一致^[29]。

1.5 Nav1.9与慢性疼痛 Nav1.9由 SCN11A或 SCN12A基因进行编辑,主要在小于 30 μm 的小直径 DRG 神经元、三叉神经(TG)神经元和固有的肌肠神经元(主要是痛觉感受器)中表达,也存在于游离神经末梢、脊髓外层的中央末梢和 IB4⁺神经元中。编码 Nav1.9相关基因突变后引发的疾病主要为炎症性疼痛、周围神经病变、偶发性慢性疼痛、痛感丧失等。与野生型小鼠相比,携带 SCN11A相关突变的小鼠表现出更强的机械异位痛和热超敏反应^[30]。许多文献表明,Nav1.9缺失突变小鼠对多种可诱导

炎症性疼痛的化合物及炎症介质的敏感性均减弱。在神经性疼痛模型中,动物表现的多种疼痛行为受到 Nav1.9 表达上调的影响^[31]。计算机模拟结果也认为,即使是低密度的 Nav1.9 通道也可以调节背角中的神经递质释放从而调节疼痛^[32]。

Nav1.9 在外周痛觉感受器中优先表达,暗示该通道选择性阻滞剂可能在避免 CNS 副作用(如镇静、混乱和成瘾潜能)的情况下缓解炎症性或外周神经性疼痛。

2 VGSCs 阻滞剂临床前验证方法

电生理实验仍是检验电压门控钠离子通道阻滞剂的“金标准”。在初步验证时,秉承“简单有效”的原则,通常会对急性分离的模型动物背根神经节(DRG)神经元或稳定表达疼痛相关受体的细胞(如 HEK293T、hNav1.7-CHO 细胞等)进行了全细胞膜片钳记录,通过筛选给药后每种通道类型的电流变化来判断^[33]。具体来说,峰值电流是全细胞膜片钳实验的重要数据,通过与对照组进行对比,可以发现药物是否抑制钠通道电流形成、是否呈浓度依赖性;其次,钠通道激活和失活时的动力学属性及恢复属性(偏移值 $V_{1/2}$ 、斜率因子 k)同样会被纳入参考,常通过激活曲线和稳态失活曲线的偏移值判断药物对通道激活、失活状态的影响。

除此以外,通过蛋白质印迹法(Western blotting)、定量聚合酶链反应(qPCR)可分别确定相关钠通道亚型的蛋白、mRNA 表达变化。

在通过电生理等体外方法发现药物对通道的阻滞活性后,用于整体动物上的研究需要选取合适的疼痛模型及行为学判断指标。考虑到相关钠通道阻滞剂在治疗外周神经病变及炎症性疼痛上具有很大优势,完全弗氏佐剂等诱导的炎症痛模型、背根神经节(坐骨神经或脊神经收缩)或三叉神经节(三叉神经分支收缩)变化等神经性痛模型常被使用。而与慢性疼痛疾病不相似的其他模型(如神经切断模型等)则更多在研究钠通道亚型自身机制时出现。

另外, VGSCs 阻滞剂开发时对药物安全性的研究也应被优先重视。该广谱类药物常因严重的心血管、肌肉系统副作用而被饱受诟病,缺乏通道选择性是 VGSCs 阻滞剂进入临床的主要障碍。

3 治疗慢性疼痛的选择性 VGSCs 阻滞剂的药物开发

随着 VGSCs 配体受体相互作用的结构决定因素、钠通道配体的原子作用机制和状态依赖性质被阐释清楚,越来越多的选择性通道阻滞剂被开发并进入临床试验阶段。目前,正处于临床试验阶段的

Nav1.7 阻滞剂主要有 Vixotrigine[®](CNV1014802 或 BIIB074)、PF-05089771、BIIB095、GDC-0276、RG6029(GDC-0310)、ASP1807(CC8464)、DSP-2230,但仅有 Vixotrigine[®]、PF-05089771 进入 II 期临床,其中 Vixotrigine[®] 临床试验的适应证为三叉神经痛等,可明显降低病人疼痛发作次数。PF-05089771 的临床试验适应证为糖尿病周围神经病变和牙科术后疼痛,目前证据表明其耐受性良好,与治疗相关的不良事件被归类为轻度,最常报告的是口周感觉异常、面部潮红和头晕等^[34]。正进入临床试验受试的 Nav18 阻滞剂有 PF-04531083、PF-06305591、VX-150,且均已进入 II 期临床。其中 VX-150 治疗小纤维神经病效果良好,且不良反应发生率低。遗憾的是,由于 Nav1.1、1.3 在慢性疼痛中的参与程度低、Nav1.9 高表达细胞制备困难,并未有相应阻滞剂进入大众视野。同时基于各通道亚型对疼痛的影响机制,目前选择性 VGSCs 阻滞剂的药物开发主要集中于炎症性疼痛和外周神经病理性疼痛方向,对于由恶性肿瘤引起的复杂癌痛、偏头痛等的应用前景仍有待探讨。

4 总结

随着“阿片类危机”和神经性疼痛的难治被愈发重视,慢性疼痛的治疗已成为世界范围内研究人员的难题。现有研究表明,Nav1.7、1.8、1.9 等电压门控钠通道亚型在炎症性疼痛、神经病理性疼痛中发挥着不可或缺的作用,这也为新药研发提供了理论依据。但相关实验模型的缺失、部分研究结论不透彻甚至相互矛盾、部分候选药物选择性过低等仍是选择性 VGSCs 阻滞剂的不足之处。相信更多的有关钠通道与疼痛有关的信息将会在今后被发现,研发出具有副作用小、镇痛作用良好且长效的选择性钠通道阻滞剂将成为可能。

参考文献

- [1] 李娜,陆宇晗,于文华,等.阿片类药物引起呼吸抑制的危险因素及预防研究进展[J].中国疼痛医学杂志,2021,27(4):292-296.
- [2] 周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识委员会.周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识[J].中国疼痛医学杂志,2020,26(5):321-328.
- [3] OSTEN JD, HERZIG V, GILCHRIST J, et al. Selective spider toxins reveal a role for the Nav1.1 channel in mechanical pain[J]. Nature, 2016, 534(7608):494-499.
- [4] PINEDA-FARIAS JB, LOEZA-ALCOCER E, NAGARAJAN V, et al. Mechanisms underlying the selective therapeutic efficacy of carbamazepine for attenuation of trigeminal nerve injury pain[J]. J Neurosci, 2021, 41(43):8991-9007.
- [5] WANG W, ATIANJOH F, GAUDA EB, et al. Increased expression of sodium channel subunit Nav1.1 in the injured dorsal root

- ganglion after peripheral nerve injury [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2011, 294(8):1406-1411.
- [6] BLACK JA, CUMMINS TR, PLUMPTON C, et al. Upregulation of a silent sodium channel after peripheral, but not central, nerve injury in DRG neurons [J]. *J Neurophysiol*, 1999, 82(5): 2776-2785.
- [7] CRANER MJ, KLEIN JP, RENGANATHAN M, et al. Changes of sodium channel expression in experimental painful diabetic neuropathy [J]. *Annals of Neurology*, 2002, 52(6): 786-792.
- [8] HAINS BC, SAAB CY, KLEIN JP, et al. Altered sodium channel expression in second-order spinal sensory neurons contributes to pain after peripheral nerve injury [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(20): 4832-4839.
- [9] XU W, ZHANG J, WANG Y, et al. Changes in the expression of voltage-gated sodium channels Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9 in rat trigeminal ganglia following chronic constriction injury [J]. *Neuroreport*, 2016, 27(12): 929-934.
- [10] MINETT MS, FALK S, SANTANA-VARELA S, et al. Pain without nociceptors? Nav1.7-independent pain mechanisms [J]. *Cell Rep*, 2014, 6(2): 301-312.
- [11] DIB-HAJJ SD, FJELL J, CUMMINS TR, et al. Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain [J]. *Pain*, 1999, 83(3): 591-600.
- [12] SU S, SHAO J, ZHAO QZ, et al. MiR-30b attenuates neuropathic pain by regulating voltage-gated sodium channel Nav1.3 in rats [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 126.
- [13] LIU J, WU Y. Electro-acupuncture-modulated miR-214 prevents neuronal apoptosis by targeting Bax and inhibits sodium channel Nav1.3 expression in rats after spinal cord injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 1125-1135.
- [14] TAO Z, ZHOU Y, ZENG B, et al. MicroRNA-183 attenuates osteoarthritic pain by inhibiting the TGF α -mediated CCL2/CCR2 signalling axis [J]. *Bone Joint Res*, 2021, 10(8): 548-557.
- [15] XIE MX, YANG J, PANG RP, et al. Bulleyaconitine A attenuates hyperexcitability of dorsal root ganglion neurons induced by spared nerve injury: the role of preferably blocking Nav1.7 and Nav1.3 channels [J]. *Mol Pain*, 2018, 14: 1744806918778491. DOI: 10.1177/1744806918778491.
- [16] NASSAR MA, BAKER MD, LEVATO A, et al. Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in Nav1.3 null mutant mice [J]. *Mol Pain*, 2006, 2: 33.
- [17] LINDIA JA, KOHLER MG, MARTIN WJ, et al. Relationship between sodium channel Nav1.3 expression and neuropathic pain behavior in rats [J]. *Pain*, 2005, 117(1/2): 145-153.
- [18] NASSAR MA, STIRLING LC, FORLANI G, et al. Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for Nav1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(34): 12706-12711.
- [19] CUMMINS TR, SHEETS PL, WAXMAN SG. The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain [J]. *Pain*, 2007, 131(3): 243-257.
- [20] XUE Y, CHIDIAC C, HERAULT Y, et al. Pain behavior in SCN9A (Nav1.7) and SCN10A (Nav1.8) mutant rodent models [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 753: 135844. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.135844.
- [21] MINETT MS, NASSAR MA, CLARK AK, et al. Distinct Nav1.7-dependent pain sensations require different sets of sensory and sympathetic neurons [J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 791.
- [22] MACDONALD DI, SIKANDAR S, WEISS J, et al. A central mechanism of analgesia in mice and humans lacking the sodium channel Nav1.7 [J]. *Neuron*, 2021, 109(9): 1497-1512.
- [23] GOODWIN G, MCMAHON SB. The physiological function of different voltage-gated sodium channels in pain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22(5): 263-274.
- [24] JOSHI SK, MIKUSA JP, HERNANDEZ G, et al. Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav 1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states [J]. *Pain*, 2006, 123(1/2): 75-82.
- [25] FATTORI V, PINHO-RIBEIRO FA, STAURENGO-FERRARI L, et al. The specialised pro-resolving lipid mediator maresin 1 reduces inflammatory pain with a long-lasting analgesic effect [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(11): 1728-1744.
- [26] ZHU J, ZHEN G, AN S, et al. Aberrant subchondral osteoblastic metabolism modifies Nav1.8 for osteoarthritis [J/OL]. *eLife*, 2020, 9: e57656. DOI: 10.7554/eLife.57656.
- [27] YAN J, YU H, SHEN J, et al. Early over-expressing of microRNA-145 effectively precludes the development of neuropathic mechanical hyperalgesia via suppressing Nav1.8 in diabetic rats [J/OL]. *Pain Physician*, 2020, 23(6): e673-e686. PMID: 33185386. <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=23&page=E673>.
- [28] QIAO LY, MADAR J. An objective approach to assess colonic pain in mice using colonometry [J/OL]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0245410. DOI: 10.1371/journal.pone.0245410.
- [29] LAIRD JM, SOUSLOVA V, WOOD JN, et al. Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3) -null mice [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(19): 8352-8256.
- [30] MATSUBARA Y, OKUDA H, HARADA KH, et al. Mechanical allodynia triggered by cold exposure in mice with the Scn11a p. R222S mutation: a novel model of drug therapy for neuropathic pain related to Nav1.9 [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021, 394(2): 299-306.
- [31] YANG F, ZOU YQ, LI M, et al. Intervertebral foramen injection of plexixafor attenuates neuropathic pain after chronic compression of the dorsal root ganglion: Possible involvement of the down-regulation of Nav1.8 and Nav1.9 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 908: 174322. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174322.
- [32] DIB-HAJJ SD, BLACK JA, WAXMAN SG. Nav1.9: a sodium channel linked to human pain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(9): 511-519.
- [33] MONTNACH J, DE WAARD S, NICOLAS S, et al. Fluorescent and tagged-prototoxin II peptides: potent markers of the Nav 1.7 channel pain target [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(13): 2632-2650.
- [34] CAO LS, MCDONNELL A, NITZSCHE A, et al. Pharmacological reversal of a pain phenotype in iPSC-derived sensory neurons and patients with inherited erythromelalgia [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(335): 335ra56.

(收稿日期: 2021-10-13, 修回日期: 2021-12-16)