

电压门控钠离子通道Nav1.7在骨关节炎中的研究进展

王欣¹, 崔瑾²

¹贵州中医药大学, 贵州 贵阳

²贵州中医药大学第一附属医院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2022年6月15日; 录用日期: 2022年7月9日; 发布日期: 2022年7月19日

摘要

反复的慢性疼痛是骨关节炎中最折磨患者及最难处理的症状。电压门控钠离子通道(NaV1.1~NaV1.9)是细胞兴奋的基础, 其异常放电可介导钠离子内流, 使细胞膜去极化, 形成动作电流, 继而产生神经信号并经相应的传导系统传至中枢系统, 导致痛觉信号的产生。而其中Nav1.7与疼痛的发生发展最为相关, 近年来以Nav1.7为靶点治疗疼痛的作用机制越来越多, 故本文以Nav1.7与慢性疼痛的关系进行综述。

关键词

骨关节炎, 钠通道, Nav1.7, 慢性疼痛, 综述

Research Progress of Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.7 in Osteoarthritis

Xin Wang¹, Jin Cui²

¹Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Jun. 15th, 2022; accepted: Jul. 9th, 2022; published: Jul. 19th, 2022

Abstract

Repeated chronic pain is the most tortured and difficult symptom in osteoarthritis. Voltage-gated sodium channel (NaV1.1~NaV1.9) is the basis of cell excitation. The abnormal discharge of NaV1.1~NaV1.9 can mediate sodium influx, depolarize cell membrane, form action current, and then produce nerve signals and pass them to the central system through the corresponding conduction sys-

tem, resulting in the generation of pain signals. Among them, Nav1.7 is most closely related to the occurrence and development of pain. In recent years, there are more and more mechanisms for the treatment of pain with Nav1.7 as the target. Therefore, this paper reviews the relationship between Nav1.7 and chronic pain.

Keywords

Osteoarthritis, Sodium Channel, Nav1.7, Chronic Pain, Summary

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种以退行性病理改变为基础的疾患,其病理改变以软骨变性、关节增生、骨赘形成为主[1] [2]。是临床较为常见的疾病之一,其主要以慢性疼痛为主要表现症状。根据流行病学显示,我国 65 岁以上老年人 KOA 的患病率可达到 85%,且 KOA 的发病率会随年龄的增高而升高,其对患者和社会将会造成很大的影响[3] [4]。目前国内外治疗 KOA 的方法众多,主要以非甾体抗炎药为代表的药物治疗较为常见,其次是物理治疗、针灸及中药等保持治疗。林林总总的治疗方法,其目的都是缓解 OA 所引起的慢性疼痛的问题。近年来,有研究表明电压门控型钠离子通道(voltage-gated sodium channel, VGSC)异常电位表达可能与炎性疼痛、神经病理性痛和癌痛等多种慢性疼痛的发病机制相关[5]。而在钠离子通道蛋白家族中的 Nav1.7 与疼痛关系密切相关,Nav1.7 现已成为慢性疼痛治疗重要的潜在靶点[6] [7]。

2. Nav1.7 的生物学特性

电压门控的钠离子通道是一种横跨膜糖蛋白,有 α 亚基和 β 亚基[8]。其中 α 亚基为主要的的作用单位,目前已发现有 9 种亚型(Nav1.1-Nav1.9)。 β 亚基有四种亚型($\beta 1$ - $\beta 4$),维持 α 亚基在膜上的定位及稳定性,并参与调节 α 亚基的电压敏感性和失活过程。根据被河豚毒素(TTX)阻断的敏感性将钠离子通道分为敏感型(TTX-S)和不敏感型(TTX-R)。在钠离子通道蛋白中与疼痛密切相关的分别是 Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8 和 Nav1.9 四种亚型,其中与骨关节炎所引起的慢性疼痛最为相关的是河豚毒素敏感型 Nav1.7,其选择性的高表达于外周痛觉神经末梢和交感神经节[9] [10] [11]。其有放大阈下去极化电流达到动作电位阈值的特性,Nav1.7 的激活是引发 DRG 神经元动作电位的关键一步,可决定疼痛的有无[12]。Nav1.7 的电位刺激产生反应特性,增加神经元对刺激的去极化水平,使信号扩大,激活伤害性感受器,提高对刺激的敏感性。这使它可以作为阈值通道对疼痛信号的放大起重要作用[13]。

3. Nav1.7 与骨关节炎慢性疼痛

慢性疼痛是骨关节炎病程中最为主要的症状,严重影响患者生活质量,是临床上亟待解决的难题[14]。目前骨关节炎疼痛机制的研究主要集中在滑膜炎、软骨破坏后的软骨下骨痛和疼痛敏感状态下的痛阈下降三个方面。在查阅文献过后发现,其基础研究多从关节组织、滑膜组织等相关入手,更深入的研究较少。而骨关节炎疼痛病因复杂,且不局限关节局部,其中 DRG 中钠通道 Nav1.7 是诱发骨关节炎病理性疼痛的重要机制。而骨关节炎早期对炎症痛动物模型观察中发现,炎症痛大鼠 DRG 神经元中 Nav1.7

表达增加。后期也有学者在动物实验证实 CFA (Complete Freund's adjuvant)慢性炎性痛模型[15]、糖尿病慢性神经病理性痛模型[16]中,大鼠 DRG 内 Nav1.7 表达均上调,说明其在外周痛觉敏化中发挥着重要作用。也有学者在制备癌性疼痛大鼠模型中,发现大鼠背根神经节钠通道 Nav1.7 的表达下调[17]。在多种炎性疼痛模型中均发现 DRG 内 Nav1.7 的表达有所增加,其表明了 Nav1.7 在疼痛中发挥着重要作用病程中关节面软骨剥脱,软骨下骨质和骨髓内血管、神经暴露,以及炎症反应所产生前列腺素、神经肽炎症介质等,均可激活外周伤害性感受器产生疼痛,也可提高伤害性感受器的兴奋阈值导致痛觉敏感,损伤膝关节局部外周神经,而持续性的外周敏化,会使中枢传递的疼痛信号增加,继而引起骨关节局部慢性疼痛的发生[18] [19] [20]。外周感觉神经元(背根神经节)上 DRG 中钠通 Nav1.7 的高表达及活化则是介导慢性疼痛重要病理机制。由 SCN9A 基因编码 Nav1.7 在 DRG 神经元中高表达,其主要负责外周神经元动作电位的起始和传导,维持细胞膜的兴奋性[21]。初级感觉神经元和交感神经节神经元上的 NaV1.7 共同介导了神经病理性痛和有害热刺激引起的疼痛信息传递。DRG 中 NaV1.7 在疼痛信号中的作用包括:① 增加神经元去极化水平从而使 NaV1.8 开放并将有害刺激信号放大并传递到脊髓;② 传递动作电位,使外界有害刺激转化成疼痛信号传递到脊髓;③ 通过调节神经递质的释放,如 P 物质等影响疼痛。当外周神经元受到伤害性刺激时,Nav1.7 被激活,表达 Nav1.7 的阳性神经元含量就会增多[22] [23],近年来有研究结果揭示了在炎性疼痛 Nav1.7 中的表达有明显的增加,且机械痛敏和热痛敏都明显增加[24] [25]。有学者选择性的在外周敲除 Nav1.7 后能够明显的逆转炎性疼痛的机械痛敏和热痛敏[26]。骨性关节炎的炎性滑膜能大量分泌肿瘤坏死因子 α (TNF- α), He [27]等在实验中发现 TNF- α 能在没有神经损伤的条件下引起小鼠持续性的机械性触摸痛,同时使背根神经节神经元内的 Nav1.7 的表达上调。综上,可以表明背根神经节上钠通道 Nav1.7 在疼痛的产生和维持中发挥重要作用,且其可能成为治疗慢性疼痛的重要药物靶点。

4. Nav1.7 在药物中的研究

有研究发现 Nav1.7 在镇痛药物的研发中有着重要的作用,且其已成为治疗疼痛的重要作用靶点。有学者通过研究表明,加巴喷丁可以缓解糖尿病大鼠的热痛觉过敏和机械痛超敏,其镇痛的可能机制与降低背根神经节中钠通道 Nav1.7 的表达有关[28]。特异性 Nav1.7 阻断剂是当前靶向钠通道的镇痛药物研发的热点。2012 年,阿斯利康公司申请专利的小分子化合物 AZD3161 对大鼠可产生剂量依赖性的镇痛作用且有明显的镇痛效果。而在动物实验中表明,SVmab1 可有效降低压迫性损伤大鼠神经病理性痛模型的痛觉超敏,其药效可达 24 h [29]。在中药的研究中发现,常用的中药中三七、天麻、全蝎、蕲蛇对 Nav1.7 有着很好的抑制率,有学者通过全细胞膜片钳技术,研究上述药物分别对 Nav1.7 离子通道的抑制作用,研究结果显示三七的抑制率为 10.28%,天麻、全蝎、蕲蛇的抑制率分别 5.46%、4.19%、5.59%,上述药物中以三七的抑制率最高[30],为临床处方治疗疼痛提供了很好的理论依据。

5. 结语

在各种慢性炎性痛动物疾病模型中发现,NaV1.7 蛋白的表达都会发生显著变化。而通过查阅文献发现通过干预 Nav1.7 可不同程度地缓解或消除动物的疼痛行为,从而产生镇痛作用。同时研究还表明,以 Nav1.7 为作用靶点的药物的毒副作用较小。综上所述,可以证实 Nav1.7 参与了多种疼痛机制的发生与维持,其目前已成为研究镇痛机制的重要作用靶点。

参考文献

- [1] 吴双,邢金云,王燕,田薇,任秀梅. 艾灸对膝骨关节炎模型兔软骨病理学改变及行为学改变的影响[J]. 中医药导报, 2021, 27(1): 24-27.

- [2] 陆艳红, 石晓兵. 膝关节炎国内外流行病学研究现状及进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(6): 81-84.
- [3] 王文岳, 谢利民, 徐颖鹏. 近十年中药治疗膝骨性关节炎的 Meta 分析[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(10): 37-39.
- [4] Waxman, S.G. (2001) Transcriptional Channel Opathies: An Emerging Class of Disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, **2**, 652-659. <https://doi.org/10.1038/35090026>
- [5] Waxman, S.G. and Hains, B.C. (2006) Fire and Phantoms after Spinal Cord Injury: Na⁺ Channels and Central Pain. *Trends in Neurosciences*, **29**, 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.02.003>
- [6] Wood, J.N., Boorman, J.P., Okuse, K. and Baker, M.D. (2004) Voltage-Gated Sodium Channels and Pain Pathways. *Journal of Neurobiology*, **61**, 55-71. <https://doi.org/10.1002/neu.20094>
- [7] Lai, J., Porreca, F., Hunter, J.C. and Gold, M.S. (2004) Voltage-Gated Sodium Channels and Hyperalgesia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **44**, 371-397. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121627>
- [8] 梁晓南, 俞纲, 郑志兵, 苏瑞斌. 钠通道 NaV1.7 与疼痛关系的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(2): 297-301.
- [9] 杨晨颖, 王克威. 电压门控钠通道 NaV1.7 与痛信号的产生[J]. 生理科学进展, 2007, 38(4): 351-354.
- [10] Black, J.A., Frézel, N., Dib-Hajj, S.D. and Waxman, S.G. (2012) Expression of Nav1.7 in DRG Neurons Extends from Peripheral Terminals in the Skin to Central Preterminal Branches and Terminals in the Dorsal Horn. *Molecular Pain*, **8**, 82. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-8-82>
- [11] Habib, A.M., Wood, J.N. and Cox, J.J. (2015) Sodium Channels and Pain. In: Schaible, H.G., Ed., *Pain Control*, Vol. 227, Springer, Berlin, 39-56. https://doi.org/10.1007/978-3-662-46450-2_3
- [12] Kapetis, D., Sassone, J., Yang, Y., Galbardi, B., Xenakis, M.N., Westra, R.L., et al. (2017) Network Topology of NaV1.7 Mutations in Sodium Channel-Related Painful Disorders. *BMC Systems Biology*, **11**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s12918-016-0382-0>
- [13] Dib-Hajj, S.D., Yang, Y., Black, J.A. and Waxman, S.G. (2013) The NaV1.7 Sodium Channel: From Molecule to Man. *Nature Reviews Neuroscience*, **14**, 49-62. <https://doi.org/10.1038/nrn3404>
- [14] Pang, J., Cao, Y.-L., Zhen, Y.-X., Gao, N.-Y., Wang, X.-Z., Chen, B., et al. (2015) Influence of Pain Severity on Health-Related Quality of Life in Chinese Knee Osteoarthritis Patients. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 4472-4479.
- [15] 何毅. 慢病毒介导的 shRNA 下调 NaV 1.7 表达对慢性炎性痛模型大鼠疼痛行为学的影响[D]: [硕士学位论文]. 维吾尔自治区: 新疆医科大学, 2020.
- [16] Hu, J., Song, Z.Y., Zhang, H.H., Qin, X., Hu, S., Jiang, X., et al. (2016) Colonic Hypersensitivity and Sensitization of Voltage-gated Sodium Channels in Primary Sensory Neurons in Rats with Diabetes. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, **22**, 129-140. <https://doi.org/10.5056/jnm15091>
- [17] Pan, J., Xiang, J., Zhi, H. and You, Z. (2015) Effect of Down-Regulation of Voltage-Gated Sodium Channel NaV1.7 on Activation of Astrocytes and Microglia in DRG in Rats with Cancer Pain. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, **8**, 405-411. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60352-7](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60352-7)
- [18] Lee, A.S., ElIman, M.B., Yan, D., Kroin, J.S., Cole, B.J., van Wijnen, A.J., et al. (2013) A Current Review of Molecular Mechanisms Regarding Osteoarthritis and Pain. *Gene*, **527**, 440-447. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.05.069>
- [19] Hunter, D.J., Guermazi, A., Roemer, F., Zhang, Y. and Neogi, T. (2013) Structural Correlates of Pain in Joints with Osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, **21**, 1170-1178. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.05.017>
- [20] 刘怡. NaV1.7 在慢性术后疼痛大鼠 DRG 中的表达及作用研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [21] 邹丽, 王秀秀, 钱薇, 许正新. 电压门控钠通道亚型及相关疾病的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(5): 705-708.
- [22] Goldin, A.L., Barchi, R.L., Caldwell, J.H., Hofmann, F., Howe, J.R., Hunter, J.C., et al. (2000) Nomenclature of Voltage-Gated Sodium Channels. *Neuron*, **28**, 365-368. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00116-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00116-1)
- [23] Cardiner, M. (2006) Molecular Genetics of Infantile Nervous System Channel Opathies. *Early Human Development*, **82**, 775-779. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.09.013>
- [24] Reimann, F., Cox, J.J., Belfer, I., Diatchenko, L., Zaykin, D.V., McHale, D.P., et al. (2010) Pain Perception Is Altered by a Nucleotide Polymorphism in SCN9A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 5148-5153. <https://doi.org/10.1073/pnas.0913181107>
- [25] Yuan, R., Zhanf, X., Deng, Q., Si, D., Wu, Y., Gao, F., et al. (2011) Two Novel SCN9A Gene Heterozygous Mutations May Cause Partial Deletion of Pain Perception. *Pain Medicine*, **12**, 1510-1514. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01237.x>

-
- [26] 刘超. 慢性疼痛大鼠背根神经节中 Nav1.7 表达与痛觉变化的关系[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2012.
- [27] Hoffmann, T., Sharon, O., Wittmann, J., Carr, R.W., Vyshnevskaya, A., Col, R., Nassar, M.A., Reeh, P.W. and Weidner, C. (2018) Nav1.7 and Pain: Contribution of Peripheral Nerves. *Pain*, **159**, 496-506. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001119>
- [28] Zhang, J.L., Yang, J.P., Zhang, J.R., Li, R.Q., Wang, J., Jan, J.J., *et al.* (2013) Gabapentin Reduces Allodynia and Hyperalgesia in Painful Diabetic Neuropathy Rats by Decreasing Expression Level of Nav1.7 and p-ERK1/2 in DRG Neurons. *Brain Research*, **1493**, 13-18. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.11.032>
- [29] Lee, J.H., Park, C.K., Chen, G., Han, Q., Xie, R.G., Liu, T., *et al.* (2014) A Monoclonal Antibody That Targets a Nav1.7 Channel Voltage Sensor for Pain and Itch Relief. *Cell*, **157**, 1393-1404. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.064>
- [30] 申小年, 彭俊宇, 戴俭华. 不同中药对 Nav1.7 离子通道的抑制率比较[J]. 科技资讯, 2021, 19(1): 250-252.