

HCN通道在神经病理性疼痛中的作用研究进展

陆永利^{1,2,3}, 杨红卫^{1,2,3*}

¹三峡大学国家中医药管理局中药药理科研三级实验室, 湖北 宜昌

²三峡大学基础医学院机能学系, 湖北 宜昌

³三峡大学脑重大疾病研究所, 湖北 宜昌

收稿日期: 2023年6月28日; 录用日期: 2023年7月28日; 发布日期: 2023年8月7日

摘要

神经病理性疼痛(Neuropathic pain, NP)是一种常见且难治的慢性疼痛,由躯体感觉系统的损伤或疾病引起,其产生和维持可能与神经损伤后引起的外周和中枢敏化有关。NP严重影响患者的正常生活,且目前临床上缺乏治疗NP的有效方法。尽管NP发病的机制尚未完全阐明,但研究表明超极化激活的环核苷酸阳离子(Hyperpolarization activates cyclic nucleotide-gated, HCN)通道参与NP的病理生理过程; HCN通道可通过多巴胺D1受体、cAMP-PKA、 α 2受体、5-HT7受体、CaMKII/CREB、mTORC1等信号通路调节NP的敏化。因此HCN通道有望成为靶向干预治疗NP的药物靶点。本文将重点阐述HCN通道在NP中的作用及其细胞分子机制,旨在为NP治疗药物的研发提供理论依据和新的策略。

关键词

神经病理性疼痛, HCN通道, 信号通路, 超极化激活的电流

Research Progress on the Role of HCN Channel in Neuropathic Pain

Yongli Lu^{1,2,3}, Hongwei Yang^{1,2,3*}

¹Third-Grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Yichang Hubei

²Department of Functional Sciences, College of Basic Medical Sciences, China Three Gorges University, Yichang Hubei

³Institute of Brain Grand Diseases, China Three Gorges University, Yichang Hubei

Received: Jun. 28th, 2023; accepted: Jul. 28th, 2023; published: Aug. 7th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 陆永利, 杨红卫. HCN 通道在神经病理性疼痛中的作用研究进展[J]. 国际神经精神科学杂志, 2023, 12(3): 33-41. DOI: 10.12677/ijpn.2023.123004

Abstract

Neuropathic pain (NP) caused by damage or disease of the somatosensory system is a common and refractory chronic pain. The mechanisms involved in induction and maintenance of NP have been associated with peripheral and central sensitization after nerve injury. There is no effective clinical treatment for NP at present and NP seriously affects the normal life of patients. The mechanisms underlying NP have not been fully elucidated, but the studies suggest that hyperpolarization activates cyclic nucleotide-gated (HCN) channel is involved in the path physiological process of NP. HCN channel modulates the sensitization of NP through the D1 receptor, cAMP-PKA, $\alpha 2$ receptor, 5-HT7 receptor, CaMKII/CREB and mTORC1 signaling pathways. This review focuses on the molecular and cellular mechanisms of the effect of HCN channels on NP, which may provide theoretical basis and new strategies for HCN channels as potential drug targets for targeted intervention therapy of NP.

Keywords

Neuropathic Pain (NP), Hyperpolarization Activates Cyclic Nucleotide-Gated Channel, Signaling Pathway, Hyperpolarization-Activated Current (Ih)

Copyright © 2023 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

神经病理性疼痛(Neuropathic pain, NP)是一种常见的由周围或中枢躯体感觉神经系统损伤或由不同疾病引起的慢性疼痛,其特征表现为自发性疼痛、痛觉过敏和触诱发痛[1] [2]。目前被广泛接受的 NP 产生和维持的机制包括神经损伤后引起的外周敏化和中枢敏化。其中引起外周敏化的因素包括交感神经芽生引起相关离子通道异位放电活动、外周炎症反应、非编码 RNA 相关基因转录失调及疼痛相关信号途径传导异常等,而中枢炎症反应、神经胶质细胞异常活化和中枢神经系统功能紊乱等则是诱发中枢敏化的主要因素。目前临床上 NP 的治疗方法有限,以药物治疗为主[3] [4]。但 NP 通常对目前的药物干预有抵抗,导致 NP 难以治疗和管理;并给个人、他们的家庭和护理人员以及整个社会带来了巨大的负担。因此,有必要寻找治疗 NP 的新方法。尽管 NP 发病的细胞和分子机制尚未完全阐明,但近年来越来越多的研究表明超极化激活的环核苷酸阳离子(Hyperpolarization activates cyclic nucleotide-gated, HCN)通道与 NP 发病密切相关,HCN 通道有望成为预防和治疗 NP 药物新的作用靶点[5] [6] [7]。因此,本文将总结 HCN 通道在 NP 中的作用及分子机制,旨在为 NP 的有效药物作用靶点提供理论依据和新的策略。

2. HCN 通道

HCN 通道是一种电压门控阳离子通道,在膜电位大于 -50 mv 时激活,主要对 Na^+ 和 K^+ 离子通透。HCN 通道电流也被称为“有意思的电流(Funny current, If)”或“超极化激活的电流(Hyperpolarization-activated current, Ih)”,通常 HCN 通道电流在心脏中被称为 If,在神经元中则被称为 Ih [8] [9]。HCN 通道在心脏以及中枢和外周神经系统中表现为四种不同的异构体:HCN1、HCN2、HCN3 和 HCN4。其中 HCN 通道在神经系统的不同区域广泛表达,包括周围神经、背根神经节、脊髓背角和大脑等部位[10] [11];

尽管 4 种不同类型的 HCN 通道在神经系统均有表达, 但 HCN1 和 HCN2 表达更为丰富[12]。研究表明 HCN 通道亚型的结构和分布、它们在生理条件下对神经元活动的影响以及它们表达和功能的改变, 与 NP、癫痫和情感障碍等多种神经精神疾病的发生、发展存在关联[11]。因此, 把 HCN 通道作为治疗靶点以及战略性地设计药物特异性作用于特定的 HCN 亚型或其辅助亚基, 是治疗相关神经精神疾病的新思路[11]。

3. HCN 通道在 NP 中的作用

HCN 通道在周围神经系统中广泛表达, 有趣的是, 神经元 HCN 电流(Ih)在不同的神经元中具有不同的生物物理特性, 这可能部分是由神经元中表达的 HCN 亚基的异质性引起的[11]。背根神经节(Dorsal root ganglion, DRG)是感觉传导的初级神经元, 也是 NP 治疗的重要靶区。HCN 通道的 Ih 存在于 DRG 中, HCN 通道对 K⁺和 Na⁺的可通透性是调节动作电位节律性生成的去极化基础, 有助于膜静息电位、可传播的突触电位和发生器电位的形成。DRG 中表达最为显著的 HCN 亚型是 HCN1, 其它亚型在所有 DRG 神经元中的表达水平均较低; 且 Ih 主要见于大中型 DRG 神经元。HCN 通道表达或功能失调可能与 NP 的发病机制有关: 在脊神经已结扎的 DRG 神经元中 HCN1 及 HCN2 mRNA 和蛋白质都减少; 在周围神经系统中, 起搏仅在发生神经损伤并导致 NP 时出现, 因此 NP 中的起搏也称为异位放电[13]。研究揭示初级传入神经元兴奋性和持续自发活动的持久增加在外周诱发的 NP 发作和维持中起重要作用, 上述现象部分是由 HCN 通道的调节、活性和/或表达引起的增加[14] [15]。实验证实坐骨神经慢性压迫损伤(Chronic constriction injury, CCI)模型大鼠 DRG 中轴突 HCN 通道在受损脊神经的异位放电中起重要作用, 并有助于 NP 大鼠机械性触诱发痛的发展[2], ZD7288 (一种特异性的 HCN 通道阻断剂)则显著抑制 CCI 模型大鼠受损伤神经纤维的异位放电和抑制机械性触诱发痛[16]。

周围神经损伤后的慢性疼痛与感觉神经元中的传入过度兴奋和 HCN 介导的 Ih 电流的上调有关[17]: 镇静止痛药右美托咪定(Dexmedetomidine, Dex)减轻了 NP, 这种效果可能是由于 HCN 电流的抑制; 用 Dex 或 ZD7288 治疗的 CCI 大鼠减少了机械和热痛觉过敏, 且 Dex 减轻 NP 的效应可能是由于 DRG 神经元中 Ih 电流的抑制[18]。因此, HCN 通道构成了治疗慢性疼痛的有吸引力的目标。在改进的 L5-脊髓神经轴突切断术(Spinal nerve axotomy, SNA)模型中, L4 CL5-脊髓神经轴突切断术纤维伤害感受器和 A β -低阈值机械感受器术后 7 天表现出异常自发活动: C-纤维伤害感受器中伴随着 Ih 幅度、表达 Ih 的神经元百分比和 Ih 激活率均显著增加; ZD7288 则可抑制 C-伤害感受器而非 A β -低阈值机械感受器的异常自发活动, 并导致 C-伤害感受器膜超极化和 Ih 激活率降低。上述事实表明 HCN 通道参与了 L4 神经损伤的 C-纤维伤害感受器的异常自发活动, ZD7288 通过改变 Ih 激活特性和/或引起 L4 C-纤维伤害感受器膜超极化而发挥其镇痛作用[19]。总之, 上述研究表明 Ih 参与了与 NP 相关的外周敏感化的发展和维持, 可能是未来新型镇痛药作用的靶点[2] [5]。

在神经系统, HCN2 异构体以类似方式充当“疼痛起搏器”, 因它在伤害性神经元中的活性对于维持电活动和病理性疼痛状态下的慢性疼痛感觉至关重要[20]。感觉神经元中 HCN2 的药理学阻断或基因缺失可在各种炎症性和 NP 动物模型中提供强有力的疼痛缓解, 而对急性疼痛的正常感觉没有任何影响。

在中枢神经系统中, HCN 通道各亚型在脑中分布不均一, 提示它们可能在不同脑区对不同功能起特异性的调节作用。研究证实 NP 模型大鼠丘脑中的 HCN1 和 HCN2 亚基表达均增加; 而 ZD7288 呈剂量依赖性地减弱慢性疼痛大鼠的机械触诱发痛和热痛觉过敏[21]。腹侧中脑导水管周围灰质(vIPAG)是痛觉调制的一个重要部位, 研究证实 CCI 术后 14 天模型动物腹外侧导水管周围灰质内检测到 HCN1 和 HCN2 通道表达上调, ZD7288 显著缓解动物的机械性触诱发痛和热痛觉过敏; 该结果表明腹外侧导水管周围灰质内 HCN 通道表达上调在 NP 维持中起重要作用, 可能是减轻 NP 的药物靶点[7] [22]。

4. HCN 通道参与 NP 的发病机制

HCN 通道参与 NP 的发病机制是由不同的信号转导通路来调节的。

4.1. D1 受体(D1R)信号传导

前扣带皮层(Anterior cingulate cortex, ACC)的神经元过度兴奋被认为是导致 NP 慢性化的最重要的病理变化之一[23]。多巴胺通过 D1 受体信号传导调节 HCN 通道来抑制小鼠 ACC 的锥体神经元。在慢性 NP 小鼠, 全身性给予 L-DOPA 可挽救 HCN 通道活性, 使 ACC 中的锥体神经元兴奋性正常化, 并阻断机械性和热触诱发痛(Allodynia)。因此 ACC 锥体神经元的多巴胺能 D1R 的抑制可在生理条件下发挥镇痛作用, 并在慢性 NP 中降低[6]。

4.2. cAMP-PKA 信号通路

伤害感受器的动作电位放电频率是疼痛强度的主要决定因素, 可触发动作电位的调质包括 HCN 通道, 它在膜超极化后产生内向电流 I_h 。HCN2 的基因敲除去除了 I_h 的 cAMP 敏感成分, 并消除了伤害感受器中 cAMP 升高所触发的动作电位放电, 而且 NP 是由 HCN2 驱动的 Na(V)1.8 动作电位放电所引发的[17]。由此可见, HCN2 通道在炎症和 NP 中起核心作用。鞘内注射 ZD7288、cAMP 抑制剂 SQ22536 和 PKA 抑制剂 H-89 对糖尿病 NP 大鼠伤害性行为影响的研究结果表明, 脊髓背角的 HCN 通道参与糖尿病 NP 大鼠触诱发痛的发病机制是由 cAMP-PKA 信号传导来调节的[24]。可以预见 HCN 通道和 cAMP-PKA 信号途径是糖尿病 NP 患者痛觉过敏治疗的潜在靶点。

研究显示与疼痛的情感方面有关的内侧前额叶皮层(Medial prefrontal cortex, mPFC)表现出高 HCN 通道表达。使用 Long-Evans 大鼠选择性神经损伤(Spared nerve injury, SNI) NP 模型和对侧 mPFC 的 II/III 层锥体神经元中的膜片钳记录, SNI 神经元中 I_h 的电压依赖性激活发生超极化变化, 而最大 I_h 保持不变, SNI mPFC 锥体神经元的输入阻抗和兴奋性增加, 并促进谷氨酸能 mGluR5 介导的持续放电。而 Br-cAMP 的细胞内应用消除了 SNI 神经元中 I_h 电压依赖性激活的超极化转变, 蛋白激酶 A 抑制进一步促进了 SNI 和假神经元中的这种转变。在 SNI 大鼠 mPFC 中局部注射 HCN 通道阻断剂 ZD7288 可降低触诱发痛[21]。上述发现表明 mPFC 神经元中 cAMP/PKA 信号轴可调节 HCN 通道功能, 进而影响神经病变中疼痛传导通路的下行抑制。mPF 在 NP 中的作用研究提高了人们对情感和认知因素如何影响疼痛感知的认识。电生理学和行为学证据支持 HCN 通道和 cAMP/PKA 信号轴在促进神经病变动物 mPFC 锥体神经元的过度兴奋和持续放电中的重要作用。

HCN2 通道可调节伤害性感觉神经元的放电频率, 因此在炎症和 NP 状况中都发挥着核心作用。伊伐布雷定是一种使用依赖性阻断剂, 可阻断在小感觉神经元中表达的天然 HCN 通道。伊伐布雷定抑制了由细胞内 cAMP 升高而在伤害性神经元中诱导的动作电位放电[17]。在 NP 的神经损伤和化疗模型中, 伊伐布雷定通过阻断外周伤害性神经元中依赖 HCN 的重复放电, 可以迅速抑制炎症性疼痛和 NP。综上所述, cAMP-PKA 信号通路在 HCN 通道介导的 NP 中起关键作用。

4.3. α_2 受体

HCN 通道的功能变化已被证明有助于周围神经损伤后 mPFC 过度兴奋[25]。使用 Long-Evans 大鼠 NP 的 SNI 模型, 神经损伤的 mPFC 内的去甲肾上腺素能神经支配显著增加。mPFC 的 II/III 层锥体神经元中的 α_2 受体可调节 HCN 通道的电压依赖性激活和周围神经病变后的异常前额叶兴奋性。此外, 在神经病变大鼠的 mPFC 中微量注射 α_2 受体激动剂可乐定产生镇痛作用, 表明该去甲肾上腺素能通路在慢性疼痛状态表现中的行为意义[25]。该研究结果揭示了皮质儿茶酚胺能神经在 NP 中的调节作用, 而且在几

种慢性疼痛状况中观察到去甲肾上腺素能传导的变化在 HCN 通道功能障碍和锥体细胞过度活跃中起主要作用。

4.4. 5-HT7R

NP 是由周围神经系统、脊髓和脊髓上区域的神经元功能的长期改变引起的。ACC 神经元过度兴奋不仅是 NP 慢性化的最重要的病理变化之一[26], 而且 ACC 神经元兴奋性的变化在慢性疼痛的负面情绪和情感方面也起着关键作用[27]。ACC 神经元的胞体和树突全细胞膜片钳记录发现坐骨神经损伤导致第 5 锥体神经元树突中 HCN 通道的活动依赖性功能障碍, 导致兴奋性突触后传入的整合增强和神经元放电增加。5-羟色胺受体 7 (5-HT7R) 的特异性激活通过增加 HCN 通道功能、恢复正常树突整合和降低体内神经损伤动物的机械疼痛超敏反应来减轻神经损伤诱导的病理变化[10]。5-HT7R 激动剂 LP-211 减少了 ACC 第 5 层锥体神经元中的突触整合, 由于树突 HCN 通道的功能障碍, 这种整合在 NP 中得到增强。急性给予 LP-211 具有镇痛作用, 增加了 NP 动物的机械性缩足阈值, 部分是由 ACC 的作用介导的。此外, LP-211 的急性应用阻断了有害刺激引起的逃避/回避行为的转换[27], 5-HT7R 激动剂进行全身治疗会导致 ACC 的调节, 从而抑制慢性疼痛的感觉和情感方面。因此, 前脑水平的 5-羟色胺能神经调制可逆转由 NP 引起的树突状功能障碍, 并可能代表一个潜在的治疗靶点。

4.5. CaMKII

Liu 等的证据表明, 在奥沙利铂诱导的 NP 大鼠模型中 HCN2 表达上调, 鞘内注射 HCN 特异性抑制剂 ZD7288 可降低 HCN2 水平, 并减弱 NP 行为。HCN 特异性抑制剂 ZD7288 给药抑制了奥沙利铂引起的神经元钙调蛋白依赖性激酶 II (CaMKII)/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白级联反应的增强。此外, CaMKII 抑制剂 KN-93 的预处理抑制了伤害行为以及 HCN2 过表达诱导的 NR2B 调[28]。总之, HCN2 通过激活神经元 CaMKII/CREB 级联, 有利于奥沙利铂诱导的 NP。

4.6. mTORC1 信号传导

大脑中富集的小 GTPase Ras 同源物(Rheb)可以激活哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin, mTOR)并调节生长和细胞周期进程。Ma 等研究了 Rheb 介导的 mTORC1 信号在 CCI 模型小鼠诱导的 NP 中的作用。用雷帕霉素阻断 mTORC1 信号可减轻 CCI 模型中的 NP 并恢复吗啡的功效。CCI 模型小鼠增加了表达 HCN 通道的脊髓神经元的放电频率, 而雷帕霉素抑制 mTORC1 可逆转 NP 中脊髓神经元活动的增加。脊髓 Rheb 在 NP 中被诱导, 进而激活 CCI 小鼠中的 mTORC1 信号传导。脊髓 Rheb-mTOR 信号在调节 NP 中的脊髓敏感化中起重要作用, 靶向 mTOR 可能为疼痛管理提供新的策略[29]。

4.7. 其它调节

大量研究表明, 周围神经损伤会增加脊髓和大脑神经元中 I_h 电流的幅度。而且, 在神经损伤的实验模型中, 外周轴突和脊髓和大脑区域中 HCN1 和 HCN2 蛋白通道的表达增加, 选择性 HCN 通道抑制剂(如伊伐布雷定和 ZD7288)对 NP 具有镇痛作用。HCN 通道活性可能受内源性阿片类药物和环氧合酶-2 调节, 而这些通道的激活可能调节 P 物质的作用和脊髓 N-甲基-D-天冬氨酸受体亚基的表达 2B 调节疼痛[15]。研究也发现 ACC 锥体神经元过度兴奋可能是由于 mGluR1 的上调和涉及 PKC 激活的下游通路和 NP 早期 HCN1 的下调所致[30]。

5. NP 的靶向治疗

HCN 通道在多种细胞和组织中表达, 控制兴奋和节律。自从在神经元和心脏起搏细胞中发现它们以

来, HCN 通道作为有望成为调节相关生理或病理生理机制的新靶点, 引起了药物化学和药理学相关研究者的关注。鉴于在伤害性感受和 NP 中的作用, HCN 通道是开发新型镇痛药和抗痛觉过敏药的理想靶点 [31]。

HCN 通道各个亚型在神经系统中分布的差异决定了其作用的差异性; 不同 HCN 亚型或异构体参与中枢和外周神经系统生理或病理生理机制的相关证据也逐渐被揭示。另外, 与 NP 相关的病症是多种多样的, 中枢或周围神经系统的病变和/或病理变化但并非总是被发现, 且很难治疗, 患者需经常服用多种不同类别的药物, 所有药物都有明显的不良副作用。基于以上原因, 迫切需要开发针对单个 HCN 异构体和/或其辅助亚基的药物, 为治疗不同的 NP 提供有价值的手段 [11] [32]。

以周围神经系统中富含 HCN1 的细胞为目标的镇痛剂必须保留起搏器电流(主要由 HCN2 和 HCN4 携带)。烷基取代的异丙酚类似物在 HCN1 抑制、GABAA 受体增强和全身麻醉方面是比丙泊酚更有效的 HCN1 拮抗剂 [33]。因此烷基酚抗痛觉过敏的靶点可能是受损周围神经系统中的 HCN1 通道。三叉神经损伤引起的口面 NP 是一种治疗选择有限的疾病。半月神经节中 HCN1 通道活性的增加直接导致三叉神经损伤引起的 NP。因此, 靶向半月神经节中的 HCN 通道活动可能为包括三叉神经痛在内的三叉神经病变提供替代治疗。此外, 化疗引起的外周 NP (Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 是药物治疗癌症最常见的副作用。研究报道奥沙利铂治疗大鼠 DRG 神经元中 HCN 电流的增强, HCN2 表达下调和 HCN 调节性 β 亚基 MirP1 上调; 选择性 HCN1 抑制剂 MEL57A 有减少奥沙利铂治疗大鼠痛觉过敏和触诱发痛的效应, 而没有心脏影响 [1]。该研究提供了 HCN1 在化疗引起的外周 NP 中具有疾病特异性作用的证据, 并提出 HCN1 选择性抑制剂作为新一代止痛药物, 具有理想的疗效和安全性。

HCN2 亚型在痛觉感受器中表达, 其在痛觉感受器放电中的作用现已得到很好的证实, 使用药物阻断和靶向基因缺失的临床前工作已经证明它们是炎症性和神经性疼痛所必需的: 在坐骨神经损伤模型中, 痛觉感受器中 HCN2 选择性缺失的小鼠对热、冷或机械刺激的敏感性没有增强; 在化疗诱导的神经病变模型中, 选择性阻断 HCN1/HCN2 可降低体外神经元兴奋性和体内热超敏反应; 而且外周限制性 HCN2 阻滞剂对心脏和中枢神经系统无不良影响 [32]。虽然目前还没有 HCN2 特异性拮抗剂被批准用于人类, 但伊伐布雷定 (Ivabradine) 定作为非选择性 HCN 拮抗剂用于慢性心绞痛和心力衰竭的治疗。来自于小鼠的数据表明高浓度的伊伐布雷定与加巴喷丁 (Gabapentin, GBP) 具有相等的镇痛作用。伊伐布雷定慢性疼痛的首次人体试验结果有所不同: 虽然该药对非糖尿病性疼痛患者没有明显镇痛效果, 但在高剂量下对糖尿病 NP 患者有效。特别是由于该药不能穿过血脑屏障, 因此没有目前许多 NP 药物的中枢神经系统副作用的困扰, 具有良好的耐受性, 其镇痛潜力值得在临床试验中进一步研究 [24]。另外有实验证实一种新型化合物 MEL55A 能够选择性阻断 HCN1/HCN2 异构体能够调节 DRG 神经元的电生理特性, 从而产生缓解 NP 的活性 [34]。总而言之, 上述研究说明对心脏和中枢神经系统无不良影响的外周限制性 HCN2 阻滞剂对于 NP 的治疗非常有前景, 但目前仍然需要更多选择性药物来确定 HCN2 对人类疼痛管理的作用 [8]。

HCN3 也是神经元中负责超极化激活电流的主要通道之一, 细胞电生理实验显示 HCN3 可能是中 DRG 神经元中占主导地位的 HCN 亚型, 并在形成 Ih 的形成中发挥作用。神经损伤的 HCN3 基因敲除小鼠表现出与野生型小鼠相似水平的机械性触诱发痛和热痛觉过敏, 但对针刺的反应降低了机械性痛觉过敏。这些结果表明 HCN3 有助于 Ih 电流的产生, 对兴奋性有一定贡献, 特别是在中等大小的神经元; 对神经损伤后的机械性痛觉过敏有中度影响, 但在其它疼痛模式中不发挥主要作用 [35]。因此, 目前 NP 治疗中靶向 HCN3 的实验研究较少。

HCN4 是窦房结著名的起搏器通道, 少数三叉神经节和 DRG 神经元中也有表达; 在中枢神经系统中, HCN4 在嗅觉神经元和丘脑皮质神经元中表达, 也有报道称 HCN4 是脊髓背角中最常见的 HCN 亚型。神

经损伤后脊髓背角中 HCN4 的表达上调[26]。脊髓和外周神经系统中表达的 HCN4 通道可能是异常痛的潜在治疗靶点。目前已有药物 - 加巴喷丁(Gabapentin, GBP)进入临床实践, 在临床上被广泛用于治疗癫痫和 NP; 而 HCN4 通道就是 GBP 针对 NP 和抗惊厥作用的候选分子靶点。实验证实使用来自非洲爪蟾卵母细胞中表达的人类 HCN1、HCN2 和 HCN4 通道的双电极电压钳记录来测试 GBP 的影响, 发现 GBP 通过 HCN4 通道 $V_{1/2}$ 中的超极化转变降低了 HCN4 通道介导的电流[36]。GBP 的 HCN 通道亚型选择性为研究中枢神经系统中的 HCN4 通道功能提供了独特的工具。

6. 结论与展望

NP 源于神经系统的损伤或与 NP 相关的中枢或周围神经系统的病变, 很难治疗; 患者需多种不同类型的药物治疗, 且药物均有明显的副作用。鉴于 HCN 异构体参与 NP 的中枢敏化和外周敏化的研究进展, 靶向特异 HCN 亚型代表了该领域的一个有吸引力的发展方向, 研发对参与伤害感受的 HCN 通道异构体具有选择性的小分子药物可能是一种针对 NP 的安全有效的策略。

参考文献

- [1] Resta, F., Micheli, L., Laurino, A., *et al.* (2018) Selective HCN1 Block as a Strategy to Control Oxaliplatin-Induced Neuropathy. *Neuropharmacology*, **131**, 403-413. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.014>
- [2] Jiang, Y.Q., Sun, Q., Tu, H.Y., *et al.* (2008) Characteristics of HCN Channels and Their Participation in Neuropathic Pain. *Neurochemical Research*, **33**, 1979-1989. <https://doi.org/10.1007/s11064-008-9717-6>
- [3] Alcantara Montero, A., Ibor Vidal, P.J., Alonso Verdugo, A., *et al.* (2019) Update in the Pharmacological Treatment of Neuropathic Pain. *Semergen*, **45**, 535-545. <https://doi.org/10.1016/j.semern.2019.05.008>
- [4] Murnion, B.P. (2018) Neuropathic Pain: Current Definition and Review of Drug Treatment. *Australian Prescriber*, **41**, 60-63. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2018.022>
- [5] Alles, S.R.A. and Smith, P.A. (2021) Peripheral Voltage-Gated Cation Channels in Neuropathic Pain and Their Potential as Therapeutic Targets. *Frontiers in Pain Research (Lausanne)*, **2**, Article ID: 750583. <https://doi.org/10.3389/fpain.2021.750583>
- [6] Lancon, K., Qu, C., Navratilova, E., *et al.* (2021) Decreased Dopaminergic Inhibition of Pyramidal Neurons in Anterior Cingulate Cortex Maintains Chronic Neuropathic Pain. *Cell Reports*, **37**, Article ID: 109933. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109933>
- [7] Du, L., Wang, S.J., Cui, J., *et al.* (2013) Inhibition of HCN Channels within the Periaqueductal Gray Attenuates Neuropathic Pain in Rats. *Behavioral Neuroscience*, **127**, 325-329. <https://doi.org/10.1037/a0031893>
- [8] Lee, M.C., Bond, S., Wheeler, D., *et al.* (2019) A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial of the Influence of the HCN Channel Blocker Ivabradine in a Healthy Volunteer Pain Model: An Enriched Population Trial. *Pain*, **160**, 2554-2565. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001638>
- [9] Rivolta, I., Binda, A., Masi, A., *et al.* (2020) Cardiac and Neuronal HCN Channelopathies. *Pflügers Archiv*, **472**, 931-951. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02384-3>
- [10] Santello, M. and Nevian, T. (2015) Dysfunction of Cortical Dendritic Integration in Neuropathic Pain Reversed by Serotonergic Neuromodulation. *Neuron*, **86**, 233-246. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.003>
- [11] Santoro, B. and Shah, M.M. (2020) Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channels as Drug Targets for Neurological Disorders. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **60**, 109-131. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023356>
- [12] Arakawa, K., Kaku, R., Kurita, M., *et al.* (2018) Prolonged-Duration Pulsed Radiofrequency Is Associated with Increased Neuronal Damage without Further Antiallostatic Effects in Neuropathic Pain Model Rats. *Journal of Pain Research*, **11**, 2645-2651. <https://doi.org/10.2147/JPR.S168064>
- [13] Yang, L., Ding, W., You, Z., *et al.* (2019) Alleviation of Trigeminal Neuropathic Pain by Electroacupuncture: The Role of Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channel Protein Expression in the Gasserian Ganglion. *Acupuncture in Medicine*, **37**, 192-198. <https://doi.org/10.1177/0964528419841614>
- [14] Hsiao, H.T., Liu, Y.C., Liu, P.Y., *et al.* (2019) Concerted Suppression of I_h and Activation of $I_{K(M)}$ by Ivabradine, an HCN-Channel Inhibitor, in Pituitary Cells and Hippocampal Neurons. *Brain Research Bulletin*, **149**, 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.03.016>

- [15] He, J.T., Li, X.Y., Zhao, X., *et al.* (2019) Hyperpolarization-Activated and Cyclic Nucleotide-Gated Channel Proteins as Emerging New Targets in Neuropathic Pain. *Reviews in the Neurosciences*, **30**, 639-649. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0094>
- [16] Jiang, Y.Q., Xing, G.G., Wang, S.L., *et al.* (2008) Axonal Accumulation of Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Cation Channels Contributes to Mechanical Allodynia after Peripheral Nerve Injury in Rat. *Pain*, **137**, 495-506. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.011>
- [17] Emery, E.C., Young, G.T., Berrocoso, E.M., *et al.* (2011) HCN2 Ion Channels Play a Central Role in Inflammatory and Neuropathic Pain. *Science*, **333**, 1462-1466. <https://doi.org/10.1126/science.1206243>
- [18] Yang, Y., Xia, Z., Meng, Q., *et al.* (2018) Dexmedetomidine Relieves Neuropathic Pain by Inhibiting Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Currents in Dorsal Root Ganglia Neurons. *Neuroreport*, **29**, 1001-1006. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001068>
- [19] Bernal, L. and Roza, C. (2018) Hyperpolarization-Activated Channels Shape Temporal Patterns of Ectopic Spontaneous Discharge in C-Nociceptors after Peripheral Nerve Injury. *European Journal of Pain*, **22**, 1377-1387. <https://doi.org/10.1002/ejp.1226>
- [20] Tsantoulas, C., Mooney, E.R. and McNaughton, P.A. (2016) HCN2 Ion Channels: Basic Science Opens up Possibilities for Therapeutic Intervention in Neuropathic Pain. *Biochemical Journal*, **473**, 2717-2736. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160287>
- [21] Cordeiro Matos, S., Zhang, Z. and Seguela, P. (2015) Peripheral Neuropathy Induces HCN Channel Dysfunction in Pyramidal Neurons of the Medial Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience*, **35**, 13244-13256. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0799-15.2015>
- [22] Balducci, V., Credi, C., Sacconi, L., *et al.* (2021) The HCN Channel as a Pharmacological Target: Why, Where, and How to Block It. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, **166**, 173-181. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2021.07.010>
- [23] Blom, S.M., Pfister, J.P., Santello, M., *et al.* (2014) Nerve Injury-Induced Neuropathic Pain Causes Disinhibition of the Anterior Cingulate Cortex. *Journal of Neuroscience*, **34**, 5754-5764. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3667-13.2014>
- [24] Ma, Y., Chen, J., Yu, D., *et al.* (2021) cAMP-PKA Signaling Is Involved in Regulation of Spinal HCN Channels Function in Diabetic Neuropathic Pain. *Neuroscience Letters*, **750**, Article ID: 135763. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135763>
- [25] Cordeiro Matos, S., Zamfir, M., Longo, G., *et al.* (2018) Noradrenergic Fiber Sprouting and Altered Transduction in Neuropathic Prefrontal Cortex. *Brain Structure and Function*, **223**, 1149-1164. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1543-7>
- [26] Wan, Y. (2008) Involvement of Hyperpolarization-Activated, Cyclic Nucleotide-Gated Cation Channels in Dorsal Root Ganglion in Neuropathic Pain. *Acta Physiologica Sinica*, **60**, 579-580.
- [27] Santello, M., Bisco, A., Nevian, N.E., *et al.* (2017) The Brain-Penetrant 5-HT₇ Receptor Agonist LP-211 Reduces the Sensory and Affective Components of Neuropathic Pain. *Neurobiology of Disease*, **106**, 214-221. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.07.005>
- [28] Liu, X., Zhang, L., Jin, L., *et al.* (2018) HCN2 Contributes to Oxaliplatin-Induced Neuropathic Pain through Activation of the CaMKII/CREB Cascade in Spinal Neurons. *Molecular Pain*, **14**. <https://doi.org/10.1177/1744806918778490>
- [29] Ma, X., Du, W., Wang, W., *et al.* (2020) Persistent Rheb-Induced mTORC1 Activation in Spinal Cord Neurons Induces Hypersensitivity in Neuropathic Pain. *Cell Death & Disease*, **11**, 747. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02966-0>
- [30] Gao, S.H., Wen, H.Z., Shen, L.L., *et al.* (2016) Activation of mGluR1 Contributes to Neuronal Hyperexcitability in the Rat Anterior Cingulate Cortex via Inhibition of HCN Channels. *Neuropharmacology*, **105**, 361-377. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.01.036>
- [31] Cook, D.C. and Goldstein, P.A. (2021) Non-Canonical Molecular Targets for Novel Analgesics: Intracellular Calcium and HCN Channels. *Current Neuropharmacology*, **19**, 1937-1951. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210119153047>
- [32] Bernard Healey, S.A., Scholtes, I., Abrahams, M., *et al.* (2021) Role of Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Ion Channels in Neuropathic Pain: A Proof-of-Concept Study of Ivabradine in Patients with Chronic Peripheral Neuropathic Pain. *Pain Reports*, **6**, e967. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000967>
- [33] Tibbs, G.R., Rowley, T.J., Sanford, R.L., *et al.* (2013) HCN1 Channels as Targets for Anesthetic and Nonanesthetic Propofol Analogs in the Amelioration of Mechanical and Thermal Hyperalgesia in a Mouse Model of Neuropathic Pain. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **345**, 363-373. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.203620>

-
- [34] Dini, L., Del Lungo, M., Resta, F., *et al.* (2018) Selective Blockade of HCN1/HCN2 Channels as a Potential Pharmacological Strategy against Pain. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 1252. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01252>
- [35] Dewar, M.B. (2019) HCN3 Has Minimal Involvement in the Sensation of Acute, Inflammatory and Neuropathic Pain. *The Journal of Physiology*, **597**, 5333-5334. <https://doi.org/10.1113/JP278770>
- [36] Tae, H.S., Smith, K.M., Phillips, A.M., *et al.* (2017) Gabapentin Modulates HCN4 Channel Voltage-Dependence. *Frontiers in Pharmacology*, **8**, Article No. 554. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00554>