基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003747

TRPV1介导小胶质细胞自噬在带状疱疹后神经疼痛中的作用和分子机制

陈太长[1]，蹇忠禄[1]，丁　维[2]，陈　荣[1]，陈　英[1]，吴　闵[3]，唐松江[1]，贾　敏[4]
（1.贵州中医药大学第一附属医院麻醉科，贵阳　550001；2.贵州中医药大学第一附属医院泌尿外科，贵阳　550001；
3.贵州中医药大学第一临床医学院中医内科，贵阳　550025；4.贵州中医药大学第一附属医院皮肤科，贵阳　550001）

【摘　要】目的：探究瞬时感受器电位香草酸亚型1（transient receptor potential vanilloid 1，TRPV1）介导小胶质细胞自噬在带状疱疹后神经疼痛中的作用机制。**方法：**40只小鼠随机分为正常组（Con）、带状疱疹后神经痛组（postherpetic neuralgia，PHN）、阴性对照组（PHN-sh-NC）、TRPV1干扰组（PHN-sh-TRPV1），每组10只。检测小鼠机械缩足阈值（mechanical withdrawal threshold，MWT）和热痛阈潜伏期（thermal withdrawal latency，TWL）；ELISA检测血清中肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-1β（interleukin-1 beta，IL-1β）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）水平；透射电镜检测脊髓组织中自噬体形成；免疫荧光检测脊髓组织中微管相关蛋白轻链3（microtubule-associated protein 1 light chain 3，LC3）、离子钙结合适配器分子1（ionized calcium-binding adapter molecule 1，Iba-1）表达；Western blot检测脊髓组织中Beclin-1、自噬微管相关蛋白轻链3β（microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta，LC3B）、类似核孔糖蛋白p62（similar to nuclear pore glycoprotein p62，p62）蛋白表达。**结果：**和Con组相比，PHN组和PHN-sh-NC组小鼠、血清BNDF（t=10.49，P<0.001）水平及脊髓组织中p62（P=0.004）蛋白表达明显降低，小鼠血清中TNF-α（t=26.27，P<0.001）、IL-1β（t=17.0，P<0.001）、IL-6（t=25.48，P<0.001）水平及脊髓组织中Iba-1（P=0.002）、LC3（P<0.001）表达和Beclin-1（P=0.001）、LC3B（P<0.001）蛋白表达明显升高；和PHN组相比，PHN-sh-TRPV1组小鼠MWT、血清BNDF（t=5.174，P<0.001）水平及脊髓组织中p62（P<0.001）蛋白表达明显升高；TWL、血清中TNF-α（t=20.57，P<0.001）、IL-1β（t=8.260，P<0.001）和IL-6（t=19.81，P<0.001）水平及脊髓组织中Iba-1（P<0.001）、LC3（P=0.001）表达和LC3B（P<0.001）、Beclin-1（P<0.001）蛋白表达明显降低。**结论：**PHN小鼠脊髓小胶质细胞自噬激活，抑制TRPV1表达可通过抑制小胶质细胞自噬缓解带状疱疹后神经痛小鼠的疼痛。

【关键词】瞬时感受器电位香草酸亚型1；小胶质细胞自噬；带状疱疹后神经疼痛
【中图分类号】R741.02　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2024-03-05

Role of TRPV1-mediated microglia autophagy in postherpetic neuralgia and molecular mechanism

Chen Taichang[1], Jian Zhonglu[1], Ding Wei[2], Chen Rong[1], Chen Ying[1], Wu Min[3], Tang Songjiang[1], Jia Min[4]
(1. Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine; 2. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine; 3. Department of Traditional Chinese Medicine Internal Medicine, The First Clinical Medical College of Traditional Chinese Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine; 4. Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】*Objective*: To investigate the mechanism of transient receptor potential vanilloid subfamily 1(TRPV1)-mediated microglia autophagy in postherpetic neuralgia. ***Methods*:** Forty mice were randomly divided into control group, postherpetic neuralgia(PHN) group, PHN-sh-NC group, and PHN-sh-TRPV1 group, with 10 mice in each group. We tested the mice's mechanical withdrawal threshold(MWT) and thermal withdrawal latency(TWL); measured serum levels of tumor necrosis factor-alpha(TNF-α), interleukin(IL)-1β, IL-6, and brain-derived neurotrophic factor(BDNF) by enzyme-linked immunosorbent assay; assessed the formation of autophagosomes in the spinal cord tissues by transmission electron microscopy; measured the expression of microtubule-associated protein 1 light chain 3(LC3) and ionized calcium binding adaptor molecule 1(Iba-1) in the spinal cord tissues by immunofluorescence assay; and determined the protein expression of Beclin-1, microtubule-associated protein 1 light chain 3B(LC3B), and p62 in the spinal cord tissues by Western blot. ***Results*:** Compared with the control group, the PHN group and PHN-sh-NC group had significant decreases in MWT, serum BNDF level(t=10.49, P<0.001), and p62(P=0.004) protein expression in the spinal cord tissues and significant increases in TWL, serum TNF-α(t=26.27, P<0.001), IL-1β(t=17.0, P<0.001), and IL-6 levels(t=25.48, P<0.001), and

作者介绍：陈太长，Email：491938581@qq.com，
研究方向：小胶质细胞自噬、带状疱疹后神经痛、TRPV1调控。
通信作者：唐松江，Email：38594728@qq.com。
基金项目：2024年度省卫生健康委科学技术基金资助项目（编号：2024GZWJKJXM1026）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250123.1043.002（2025-01-23）

the expression of Iba-1 (P=0.002), LC3 (P<0.001), LC3B (P=0.001), and Beclin-1 proteins (P=0.001) in the spinal cord tissues. Compared with the PHN group, the PHN-sh-TRPV1 group had a significantly higher MWT, a significantly higher serum BNDF level (t=5.174, P<0.001, a significantly higher p62 protein expression level (P<0.001) in the spinal cord tissues, a significantly lower TWL, significantly lower serum TNF-α (t=20.57, P<0.001), IL-1β (t=8.260, P<0.001), and IL-6 levels (t=19.81, P<0.001), and significantly lower expression levels of Iba-1 (P<0.001), LC3 (P<0.001), LC3B (P=0.001), and Beclin-1 (P<0.001) in the spinal cord tissues. ***Conclusion***: Microglia autophagy is activated in the spinal cord of PHN mice, and suppressing the expression of TRPV1 can inhibit microglia autophagy to relieve pain in PHN mice.

【Key words】TRPV1; microglia autophagy; postherpetic neuralgia

带状疱疹后神经痛（postherpetic neuralgia, PHN）是一种顽固性神经病理性疼痛疾病，主要症状为自发痛、诱发痛、痛觉过敏等[1]。研究表明，PHN 患者疼痛均在 1 个月以上，其中有 30%~50% PHN 患者神经痛在 1 年以上[2]。PHN 长期发作会导致患者多种并发症，如焦虑、抑郁、社交障碍等，对患者的身心健康造成严重的影响，现已被认为是一个重大公共卫生问题[3]。目前，对于 PHN 的治疗仍缺乏有效的治疗药物或介入治疗方法，因此探究 PHN 发病机制对新型药物研发尤为重要。研究表明，神经胶质细胞可介导多种慢性神经病理性应用的发病机制，且其在机体不同位置通过参与髓鞘形成、神经元支持、调节突触连通性和感觉功能，从而对神经病理性疼痛发挥重要作用[4]。自噬是一个吞噬自身细胞质蛋白或细胞器并使其包被进入囊泡，并与溶酶体融合形成自噬溶酶体，降解其所包裹内容物的过程[5]。研究表明，自噬在 PHN、三叉神经痛、坐骨神经痛等多种神经病理性疼痛过程中发挥重要作用[6]。研究发现，脑缺血损伤可激活脑内小胶质细胞自噬，从而对免疫炎症反应发挥抑制作用[7]。因此，靶向调控小胶质细胞自噬可能成为减缓 PHN 的策略之一。瞬时感受器电位香草酸亚型 1（transient receptor potential vanilloid subfamily 1, TRPV1）是一种受炎症介质调节的热激活阳离子通道，与多种病理性疼痛密切相关，是潜在的镇痛靶点[8]。研究表明，TRPV1 可介导 PHN 的发生发展[9]，但具体的作用机制尚未明确。因此，本研究旨在探究 TRPV1 能否通过介导小胶质细胞自噬影响 PHN 发生发展。

1 材料与方法

1.1 实验动物

40 只 6~8 周龄 C57BL/6J 雄性小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司［动物合格证号：SCXK（京）2021-0011］。所有动物实验均经贵州中医药大学实验动物伦理委员会批准（批准编号：IACUC-2023-567），并在 AAALAC 认证的 SPF 级屏障环境中饲养。小鼠均为 SPF 级，体质量为 25~30 g。所有小鼠均统一饲养于温度恒定 22~25 ℃、相对湿度 60%~70% 的动物房内，室内光照 12 h/12 h 昼夜交替，自由饮水摄食，适应性喂养 1 周。

1.2 试剂和仪器

干扰 TRPV1（sh-TRPV1）质粒及其阴性对照（sh-NC）质粒（广州锐博生物有限公司）；树脂毒素（paclitaxel, PTX，美国 Acros 公司）；TRPV1、离子钙结合适配器分子 1（ionized calcium-binding adapter molecule 1, Iba-1）抗体、Beclin-1、自噬微管相关蛋白轻链 3β（microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta, LC3B）、类似核孔糖蛋白 p62（similar to nuclear pore glycoprotein p62, p62）抗体、辣根过氧化物酶（horseradish peroxidase, HRP）标记山羊抗兔 IgG 抗体（武汉博世康生物工程有限公司）；ELISA 检测试剂盒（美国 Abcam 公司）；摊片烤片机、自动组织脱水机（型号：KH-P2、KH-TS，湖北孝感阔海医疗科技有限公司）；全自动酶标仪（型号：DR-200BS，济南创想生物技术有限公司）；显微镜（型号：Olympus BX53，日本东京）。

1.3 分组和模型制备

将 40 只小鼠随机分为 Con 组、PHN 组、PHN-sh-NC 组、PHN-sh-TRPV1 组，每组 10 只。除 Con 组外，其余各组小鼠按照参考文献中的方法制备 PHN 小鼠模型：小鼠腹腔注射 1% 戊巴比妥钠溶液 50 mg/kg 麻醉，后腹腔注射树脂毒素 10 μg/kg（PTX 溶于 10% 乙醇、80% 生理盐水、10% 吐温-80 混合液中）[10]；Con 组腹腔注射等体积不含 PTX 的溶剂（10% 乙醇、80% 生理盐水、10% 吐温-80 混合液）。当小鼠出现 PHN 患者类似的热痛觉减退（热痛阈潜伏期延长）、机械痛觉超敏（机械痛阈降低）时为模型制备成功。

PHN-sh-TRPV1 组小鼠在造模前 3 周时，经尾静脉注射 10 mg/kg si-TRPV1 质粒；PHN-sh-NC 组小鼠在造模前 3 周时，经尾静脉注射 10 mg/kg si-NC 质粒；Con 组和 PHN 组小鼠均于造模前 3 周经尾静脉注射等量的生理盐水。

1.4 疼痛行为学监测

在造模前测定各组小鼠的基础痛阈值，造模后 0、2、4、7、14、21、28 d 上午 8:00~12:00 对各组小鼠进行疼痛行为学测定。

1.4.1 机械痛阈值　采用电子测痛仪测定各组小鼠机械缩足阈值（mechanical withdrawal threshold, MWT），测定时需将小鼠提前 15 min 放于测定箱中，为确保小鼠在测定时处于放松状态，待小鼠无梳理和探究行为后，用 von Frey 纤维丝垂直刺激小鼠足底中部，持续时间 1~3 s，当小鼠出现抬足或舔足行为视为阳性反应，记录出现阳性行为学的最低力度，但低于 0.07 g 仍记录为阳性时，则统一记录为 0.07 g。连续测定 5 次，每次间隔 30 s，后 3 次连续测定的均值为 MWT。

1.4.2 热痛阈值　采用热辐射疼痛测量仪测定热痛阈潜伏期（thermal withdrawal latency, TWL）。测定时需将小鼠提前 30 min 放于透明的有机玻璃箱中，设置热测痛仪并维持辐射

热强度，30 min后依次在足趾与足掌上选择3个照射点，每个间距0.2 cm，每次间隔3 min，当小鼠出现嘶吼、舔足、甩尾及弹腿任一行为时记录所需照射时间，每次照射时间均<30 s，共测试5次，每次间隔5 min，后3次连续测定的均值为TWL。

1.5 ELISA检测血清中肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素-1β（interleukin-1 beta，IL-1β）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）水平

1%戊巴比妥钠溶液50 mg/kg麻醉，取各组小鼠腹主动脉血3 mL于抗凝管中，在常温环境中静置1 h，离心机3 000 r/min的速度离心10 min，用移液枪吸取上清液，根据ELISA试剂盒说明书，检测血清中TNF-α、IL-1β、IL-6、BDNF水平。

1.6 透射电镜检测脊髓组织中自噬体形成

血清采集后，麻醉处死各组小鼠，取L_{4-6}节段脊髓组织，一部分固定于2.5%戊二酸和4%多聚甲醛溶液中，另一部分快速置于液氮中，后取出保存于-80 ℃冰箱中。将固定于2.5%戊二酸溶液中的脊髓组织取出，经浸洗、脱水、渗透、包埋、切片（60~80 nm）后进行铀铅双染色，切片室温干燥过夜，于透射电镜下观察脊髓组织中自噬小体形成情况。

1.7 免疫荧光检测脊髓组织中微管相关蛋白轻链3（microtubule-associated protein 1 light chain 3，LC3）、Iba-1表达

将固定于多聚甲醛中的脊髓组织取出，置于4 ℃环境下蔗糖梯度脱水，当底部有沉淀物时停止。将组织用OTC冰冻包埋机包埋组织，后将组织切成组织切片，厚度为30 μm；孵育切片于PBS溶液中（含10%山羊血清和0.3% Triton X-100），2 h后将LC3、Iba-1一抗（1∶100）置于组织中，在4 ℃环境下孵育组织过夜；再次用上述PBS溶液清洗后加入二抗IgG，在常温环境中孵育组织2 h，再次清洗后封片（含DAPI荧光染料），后置于荧光显微镜下观察。

1.8 蛋白质印迹法检测脊髓组织中Beclin-1、LC3B、p62蛋白表达

采用BCA法测定脊髓组织的总蛋白浓度。将蛋白样品在热水中煮沸10 min，目标浓度为2 μg/mL，然后将样品存放在-20 ℃的冰箱中。取50 μg蛋白样品，加入适量的上样缓冲液，并加热至沸腾以确保蛋白质完全变性。通过SDS-PAGE分离变性蛋白，并转移至PVDF膜上。使用5%脱脂牛奶封闭膜1 h后，采用TBST缓冲液清洗膜。接下来，加入1∶1 000稀释的Beclin-1、LC3B和p62一抗，4 ℃避光条件下孵育过夜。然后，加入1∶5 000稀释的二抗，继续孵育2 h。最后，使用ECL发光液显影并曝光，通过Image Lab软件分析蛋白条带的灰度值。

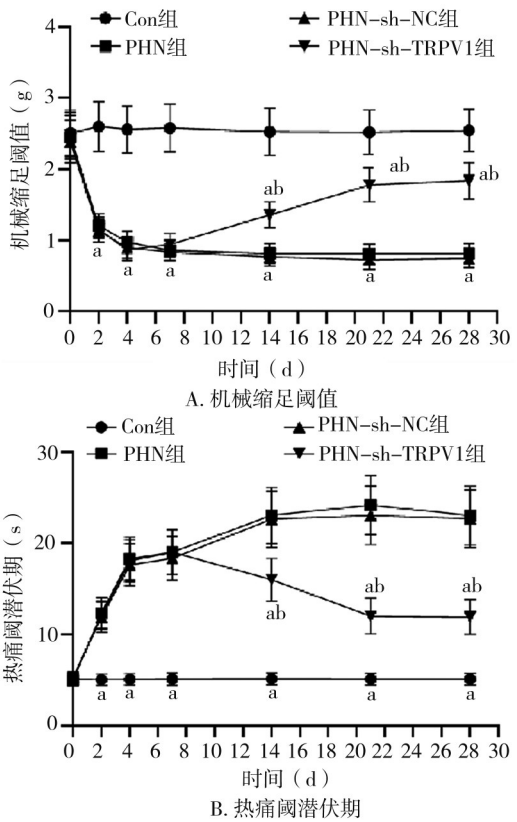
1.9 统计学方法

使用GraphPad Prism 8.0软件对实验数据进行统计分析，计量数据以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。采用单因素方差分析比较组间差异，若差异显著，则使用LSD检验进行组间两两比较，检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 各组小鼠疼痛行为学比较

大鼠MWT随时间的变化具有明显的时间效应（F=327.8，P<0.001），且趋势差异有统计学意义（F=4.043，P=0.014）。两两比较结果显示，与PHN组相比，PHN-sh-NC组在给药后的2~28 d内MWT变化差异无统计学意义（F=0.762，P=0.998）。然而，PHN-sh-TRPV1组在给药后第14、21、28天MWT明显升高（P<0.001，P<0.001，P<0.001）（图1A）。大鼠TWL随时间变化，且时间效应显著（F=378.0，P<0.001），时间变化趋势差异也有统计学意义（F=3.664，P=0.021）。两两比较结果显示，PHN-sh-NC组与PHN组相比，在给药后的2、4、7、14、21、28 d TWL均明显升高（P<0.001、P<0.001、P=0.002、P=0.008、P=0.012、P=0.028），并于第21天达到峰值。对于PHN-sh-TRPV1组，给药后的2、4、7 d与PHN组差异无统计学意义（P=0.057，P=0.056，P=0.059），但在第14、21、28天明显低于PHN组（P=0.049）（图1B）。



注：a，与Con组相比，P<0.001；b，与PHN组相比，P<0.001

图1 各组小鼠疼痛行为学比较

2.2 各组小鼠血清中TNF-α、IL-1β、IL-6、BDNF水平比较

如图2所示，con组与PHN组比较，小鼠血清中TNF-α（t=26.270，P<0.001；图2A）、IL-1β（t=17.000，P<0.001；图2B）、IL-6（t=25.480，P<0.001；图2C）含量明显上升，BNDF（t_D=10.490，P<0.001；图2D）含量下降。PHN组和PHN-sh-NC组相比，小鼠血清中TNF-α（t_D=3.557，P=0.3474；图2A）、IL-1β（t=1.414，P=0.175；图2B）、IL-6（t=0.895，P=0.383；图2C）、BDNF（t_D=1.927，P=0.070；图2D）含量水平相比无明显差异。TRPV1干扰后，相比于PHN组，PHN-sh-TRPV1组小鼠血清中TNF-α（t_D=20.570，P<0.001；图2A）、IL-1β（t_D=8.260，P<0.001；图2B）、IL-6（t=19.810，P<0.001；图2C）含量水平均低于PHN组，BNDF（t_D=5.174，P<0.001；图2D）含量水平高于PHN组。

2.3 各组小鼠自噬体形成比较

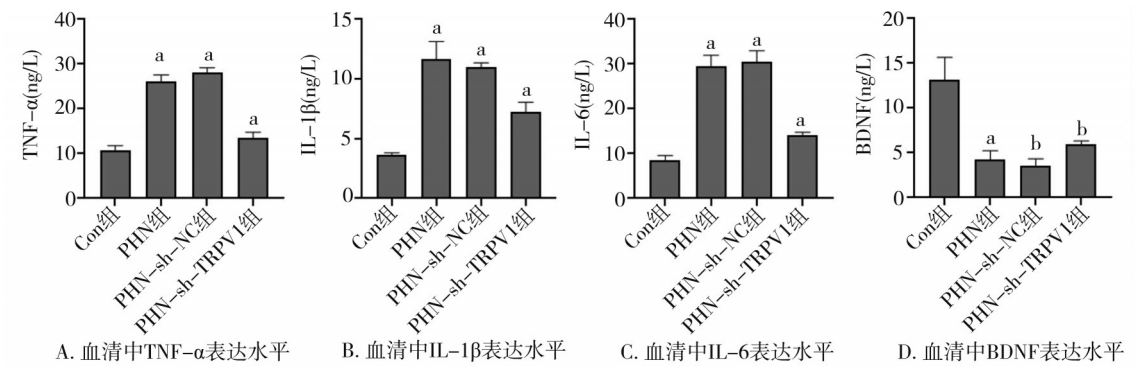
Con组未见自噬小体形成，且线粒体结构完整；PHN组和PHN-sh-NC组脊髓组织中有形成大量的自噬小体双模结构，且线粒体有明显的肿胀和空泡变性，甚至有溶酶体融合出现；PHN-sh-TRPV1组脊髓组织仅有少量的自噬小体双模结构，线粒体结构较PHN组明显好转，仅有少量的肿胀和空泡变性（图3）。

2.4 各组小鼠脊髓组织中LC3、Iba-1表达比较

与Con组相比，PHN组小鼠脊髓中小胶质细胞标记物Iba-1（t_D=4.120，P=0.002）和自噬标记物LC3（t_D=6.780，P<0.001）的表达均增高；与PHN-sh-NC组相比，PHN组脊髓中的Iba-1（t_D=0.001，P=0.989）和LC3（t_D=0.280，P=0.789）表达差异无统计学意义；在TRPV1干扰后，PHN-sh-TRPV1组的小鼠脊髓组织中Iba-1（P<0.001）和LC3（t_D=4.890，P=0.001）的表达明显降低（图4）。

2.5 各组小鼠脊髓组织中Beclin-1、LC3B、p62蛋白表达比较

以GAPDH作为内参，在所有组中检测到LC3B、Beclin-1蛋白的表达（图5A）。LC3B、Beclin-1和p62的相对灰度值分析结果显示出差异有统计学意义（F=174.200，P=0.003；F=127.100，P=0.001；F=218.200，P=0.007）（图5B）；与Con组相比，PHN组小鼠脊髓组织中Beclin-1（t_D=16.270，P=0.001）、LC3B（t_D=15.320，P<0.001）表达水平明显升高，p62（t_D=12.850，P=0.004）含量表达水平明显降低。PHN组和PHN-sh-NC组相比，小鼠脊髓组织中LC3B（t_D=1.720，P=0.103）、Beclin-1（t_D=1.380，P=0.183）、p62（t_D=1.580，P=0.124）含量表达水平相比差异无统计学意义。TRPV1干扰后，相比于PHN组，PHN-sh-TRPV1组小鼠脊髓组织中LC3B（t_D=9.270，P<0.001）、Beclin-1（t_D=8.760，P<0.001）含量表达水平明显降低，p62（t_D=7.930，P<0.001）含量表达水平表达明显升高。



注：a，与Con组相比，P<0.001；b，与PHN-sh-NC组相比，P<0.001

图2 各组小鼠血清中TNF-α、IL-1β、IL-6、BDNF水平比较

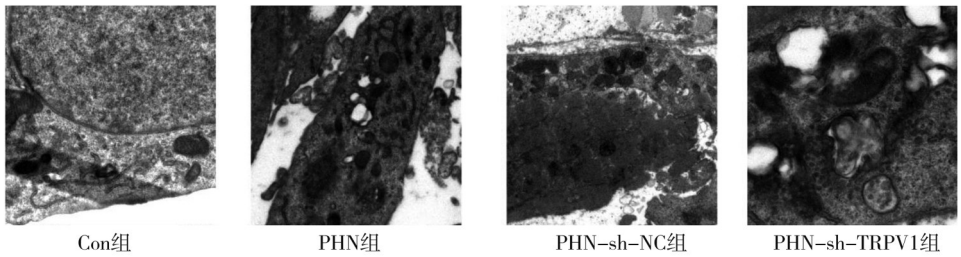


图3 透射电镜检测脊髓组织中自噬体形成

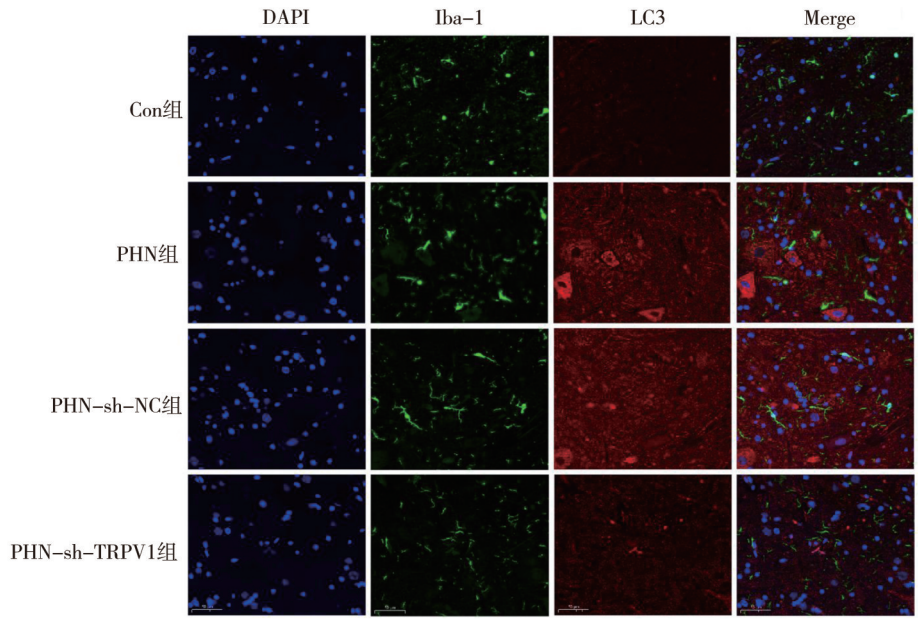
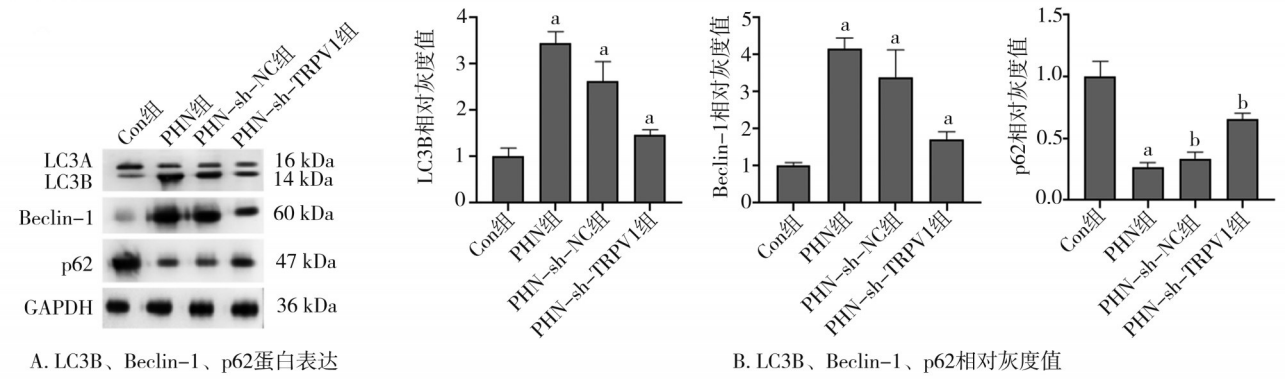


图4 免疫荧光染色检测脊髓组织中LC3、Iba-1表达（200×）



A. LC3B、Beclin-1、p62蛋白表达　　B. LC3B、Beclin-1、p62相对灰度值

注：a，与Con组相比，$P<0.001$；b，与PHN-sh-NC组相比，$P<0.001$

图5　各组小鼠脊髓组织中Beclin-1、LC3B、p62蛋白表达比较

3　讨　论

PHN属于一种与脊髓中枢敏化、脊髓上中枢调控异常、外周神经损伤相关的神经疼痛，可表现出阵发性电击样疼痛和针刺样持续灼痛，患病率约为13%[11-12]。目前临床上主要治疗方法有神经阻滞与神经调控、物理治疗及微创与介入治疗，但疗效并不理想[13]。因此，建立合适的动物模型研究PHN的发病机制是探索有效治疗方法的关键。研究表明，树脂毒素诱导的PHN动物模型能准确反映PHN患者在机械痛觉过敏方面的临床特征[14]。常成和宋燕[15]研究指出，RTX注射可模拟PHN患者触觉异常性疼痛和热敏性，且临床表现均持续6周以上。因此，本研究采用RTX腹腔注射诱导PHN小鼠模型，结果显示出小鼠MWT降低，TWL升高，提示PHN小鼠有明显的热痛觉减退和机械性超敏反应，和上述研究结果一致，提示PHN模型制备成功。

TRPV1，也叫辣椒素受体，是一种能够被辣椒素、高温（>43 ℃）和酸性环境（pH<6.0）激活的非选择性阳离子通道，对Ca^{2+}具有高度通透性。研究发现，TRPV1通道广泛分布于机体的外周神经系统及中枢神经系统中，可介导热、痛觉敏化形成过程；且多种影响疼痛的因素也可促进TRPV1通道激活，触发弹性疼痛及热敏痛等多种疼痛[16]。张祥涛等[17]研究证实，花青素可通过抑制TRPV1蛋白表达减轻慢性炎症性疼痛。本研究结果显示，PHN-sh-TRPV1组小鼠MWT明显升高，TWL明显降低，提示抑制TRPV1表达可通过抑制痛觉过敏对带状疱疹后神经痛小鼠发挥镇痛作用。

研究发现，激活的胶质细胞参与神经病理性疼痛的中枢敏感化发病机制，在PHN过程中主要由脊髓小胶质细胞参与[18]。小胶质细胞是定位于中枢神经系统的巨噬细胞，损伤会使小胶质细胞向M1和M2型极化，其中M1型可分泌TNF-α、IL-1β、IL-6等增强细胞病毒的促炎因子，对病理性疼痛进行维持；M2型可分泌IL-10、BDNF等抗炎因子，可通过抑制炎症作用对细胞进行修复。本研究结果显示，PHN-sh-TRPV1组小鼠血清中TNF-α、IL-1β、IL-6水平明显降低，BDNF水平明显升高，提示抑制TRPV1表达可能促进小胶质细胞向M2态活化抑制炎症反应，对带状疱疹后神经痛小鼠发挥镇痛作用。

细胞自噬活性改变参与神经病理性疼痛的产生与进展，自噬激活参与PHN的产生与维持。Yang G等[19]研究证实，集落刺激因子1可通过AMPK信号传导途径诱导小胶质细胞活化，并增加小胶质细胞自噬水平。范宗峙等[20]研究发现，miR-195通过抑制小胶质细胞的自噬作用，增强炎症反应，参与大鼠术后持续性疼痛的形成和维持。因此，本研究基于细胞自噬在免疫炎症反应中的作用，选取了自噬相关蛋白LC3、Beclin-1和p62作为研究指标，进一步检测PHN小鼠小胶质细胞的自噬水平。Beclin-1是自噬过程中的关键促自噬基因，而LC3作为自噬相关基因8的同源蛋白，通常以LC3 Ⅰ和LC3 Ⅱ2种形式存在。当自噬发生时，LC3 Ⅰ转化为LC3 Ⅱ。p62作为自噬的特异性底物，能够结合泛素化蛋白，并与LC3 Ⅱ形成复合物，通过自噬溶酶体途径进行降解。p62的表达水平与自噬活性呈负相关，表达越高，表明自噬活性越低。本研究结果显示，PHN小鼠脊髓组织自噬小体数量和LC3B、Beclin-1蛋白表达增加，p62蛋白表达降低，且小胶质细胞中LC3表达也明显增多；提示PHN小鼠脊髓小胶质细胞自

噬明显增加；PHN-sh-TRPV1组小鼠脊髓组织自噬小体数量和LC3B、Beclin-1蛋白表达明显降低，p62蛋白表达明显增加，LC3与小胶质细胞标志蛋白Iba-1共染显示小胶质细胞中LC3明显减少，提示抑制TRPV1表达可能通过抑制小胶质细胞自噬来缓解PHN小鼠疼痛。

综上所述，PHN小鼠脊髓小胶质细胞自噬激活，抑制TRPV1表达可通过抑制小胶质细胞自噬缓解带状疱疹后神经痛小鼠疼痛，为临床治疗PHN提供了新的治疗思路。

参 考 文 献

[1] Cao X, Shen ZY, Wang XM, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing the efficacy and safety of pregabalin and gabapentin in the treatment of postherpetic neuralgia[J]. Pain Ther, 2023, 12(1): 1-18.

[2] Jiang X, Li YB, Chen N, et al. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 12(12): CD005582.

[3] Cohen EJ. Commentary on herpes zoster and postherpetic neuralgia [J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(9): e3218-e3219.

[4] Zou J, Dong XY, Wang K, et al. Electroacupuncture inhibits autophagy of neuron cells in postherpetic neuralgia by increasing the expression of miR-223-3p[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 6637693.

[5] Bai J, Geng B, Wang XW, et al. Exercise facilitates the M1-to-M2 polarization of microglia by enhancing autophagy via the BDNF/AKT/mTOR pathway in neuropathic pain[J]. Pain Physician, 2022, 25(7): e1137-e1151.

[6] Guerreiro SR, Guimarães MR, Silva JM, et al. Chronic pain inhibits autophagy in hippocampus while the analgetic drug, Gabapentin reverts this SNI-driven action[J]. Mol Psychiatry, 2022, 27(11): 4371.

[7] 玉苏甫，苏日青. 抑制转位蛋白在氧糖剥夺/复糖复氧模型中对BV-2细胞损伤和自噬的影响[J]. 中国药理学通报，2022，38(5)：761-766.

Yu SP, Su RQ. Effects of knocking down TSPO on proliferation and autophagy of BV2 cells in OGD/R models[J]. Chin Pharmacol Bull, 2022, 38(5): 761-766.

[8] Iftinca M, Defaye M, Altier C. TRPV1-targeted drugs in development for human pain conditions[J]. Drugs, 2021, 81(1): 7-27.

[9] 王鑫栋，包颖晨，韦永政，等. 岭南火针对带状疱疹后神经痛大鼠背根神经节PKA/TRPV1通路的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志，2021，35(6)：684-690.

Wang XD, Bao YC, Wei YZ, et al. Effects of Lingnan fire needling on PKA/TRPV1 pathway in dorsal root Ganglia of rats with postherpetic neuralgia[J]. Chin J Dermatovenereology, 2021, 35(6): 684-690.

[10] 陈云婷，蒋宗滨，张爱民，等. 夏天无对带状疱疹后神经痛小鼠脊髓疼痛和凋亡的影响[J]. 中成药，2018，40(4)：929-932.

Chen YT, Jiang ZB, Zhang AM, et al. Effects of rhizoma *Corydalis* decumbentis on spinal cord pain and apoptosis in mice with postherpetic neuralgia[J]. Chin Tradit Pat Med, 2018, 40(4): 929-932.

[11] Mbinta JF, Nguyen BP, Awuni PMA, et al. Post-licensure zoster vaccine effectiveness against herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Healthy Longev, 2022, 3(4): e263-e275.

[12] Yeh CH, Chang KS, Huang SS, et al. Comparing prodrugs with acyclovir for treating postherpetic neuralgia among herpes zoster patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Healthcare, 2022, 10(7): 1181.

[13] Liang X, Fan YC. Bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis reveals a causal effect of interleukin-18 levels on postherpetic neuralgia risk[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1183378.

[14] 苏 明，张爱民，李 琴，等. AMPK/MTOR信号通路介导脊髓神经元凋亡在树脂毒素诱导带状疱疹后神经痛中的作用[J]. 广西医学，2023，45(15)：1843-1848.

Su M, Zhang AM, Li Q, et al. Effect of spinal cord neuronal apoptosis mediated by AMPK/MTOR signaling pathway in postherpetic neuralgia induced by resiniferatoxin[J]. Guangxi Med J, 2023, 45(15): 1843-1848.

[15] 常 成，宋 燕. 甘草酸铵对带状疱疹后遗神经痛大鼠GLP-1R/IL-10/β-内啡肽通路及脊髓背角小胶质细胞活化的影响[J]. 免疫学杂志，2022，38(1)：81-87.

Chang C, Song Y. Effects of ammonium glycyrrhizinate on GLP-1R/IL-10/β-endorphin pathway and microglia activation in spinal dorsal horn of rats with postherpetic neuralgia[J]. Immunol J, 2022, 38(1): 81-87.

[16] Pasierski M, Szulczyk B. Beneficial effects of capsaicin in disorders of the central nervous system[J]. Molecules, 2022, 27(8): 2484.

[17] 张祥涛，赵辰爽，谢聪颖，等. 花青素对慢性炎性痛大鼠中枢TRPV1表达的影响[J]. 皖南医学院学报，2022，41(6)：515-519.

Zhang XT, Zhao CS, Xie CY, et al. Effect of anthocyanin on TRPV1 expression in rats with chronic inflammatory pain[J]. J Wannan Med Coll, 2022, 41(6): 515-519.

[18] Fiore NT, Debs SR, Hayes JP, et al. Pain-resolving immune mechanisms in neuropathic pain[J]. Nat Rev Neurol, 2023, 19(4): 199-220.

[19] Yang G, Tan Q, Li ZY, et al. The AMPK pathway triggers autophagy during CSF1-induced microglial activation and may be implicated in inducing neuropathic pain[J]. J Neuroimmunol, 2020, 345: 577261.

[20] 范宗峙，马 刚，史国栋，等. miR-195通过抑制小胶质细胞自噬促进神经术后持续性疼痛的研究[J]. 实用骨科杂志，2020，26(3)：232-235.

Fan ZZ, Ma G, Shi GD, et al. miR-195 aggravates postoperative neuropathic pain by inhibiting autophagy following peripheral nerve injury[J]. J Pract Orthop, 2020, 26(3): 232-235.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

陈太长，寒忠禄，丁 维，等. TRPV1介导小胶质细胞自噬在带状疱疹后神经疼痛中的作用和分子机制[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(8)：1058-1063.