

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.02.0208

慢性病理性疼痛的表观遗传学研究进展

李文迁,俞卫锋*

第二军医大学东方肝胆外科医院麻醉科,上海 200438

[摘要] 病理性疼痛是指由创伤、感染、肿瘤等因素造成组织病理性改变后引起的疼痛。疼痛若持续1个月以上或在损伤组织愈合后持续存在则演变为慢性疼痛。慢性疼痛患者常伴有失眠、焦虑、抑郁等精神心理疾病,正常的生理功能和生活质量严重受损,带来许多社会经济问题。最新研究发现,表观遗传学调控可以在分子水平解释各种慢性病理性疼痛,包括炎性疼痛、神经病理性疼痛和精神源性疼痛的发病机制,进而引领其治疗手段的发展。本文围绕表观遗传学中DNA甲基化、组蛋白乙酰化和小干扰RNA(miRNA)调控这3种主要机制在慢性病理性疼痛领域的最新研究进展作一综述。

[关键词] 病理性疼痛;表观遗传学;DNA甲基化;组蛋白乙酰化;miRNA

[中图分类号] R 441.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)02-0208-06

Epigenetic mechanisms of chronic pathological pain: research progress

LI Wen-qian, YU Wei-feng*

Department of Anesthesiology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

[Abstract] Pathological pain refers to the pain that caused by the tissue injury due to trauma, infection, tumor, etc. It may turn into chronic pain if it lasts for more than one month or remains when the tissue injury is healed. Patients with chronic pain often suffer insomnia, anxiety, depression and other mental disorders, which may seriously impair their physical function and quality of life, subsequently leading to many social and economic problems. Recent studies have found that epigenetic regulation may explain, at molecular level, the pathogenesis of pathological pain, including inflammation pain, neuropathic pain and psychological pain, which may lead to the development of its therapeutic means. In this article, we reviewed the latest research progress of epigenetic regulation of chronic pathological pain, including DNA methylation, histone acetylation and miRNA activity.

[Key words] pathological pain; epigenetics; DNA methylation; histone acetylation; miRNA

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(2): 208-213]

病理性疼痛分为炎性疼痛、神经病理性疼痛和精神源性疼痛,维持其慢性演变的机制包括背根神经节内初级伤害性感受器的外周致敏、脊髓中间神经元的中枢致敏、脑干及皮质中枢对疼痛信号的下行调节^[1]。慢性疼痛引起细胞及分子水平上持续的适应性变化,从而引起异常性疼痛、痛觉过敏、焦虑和抑郁等症状。

表观遗传学是指有丝分裂和减数分裂过程中不影响DNA序列的可遗传基因的表达变化^[2],如DNA甲基化、组蛋白修饰、非编码RNA调控等,是环境刺激和基因型之间的动态桥梁,由环境因素通过作用于关键酶来改变基因的功能,因此多数为可

逆性改变,可通过相关药物予以逆转。相关研究发现,DNA甲基化、组蛋白乙酰化和小干扰RNA(miRNA)调控在慢性病理性疼痛的发生、发展中均具有重要作用,本文围绕这3种主要机制在慢性病理性疼痛领域的最新研究进展作一综述,为相关多种表观遗传学修饰位点的药物靶点研究提供参考。

1 表现遗传学现象

DNA甲基化是对胞嘧啶残基的共价修饰,主要作用位点为启动子区域的CpG二核苷酸,通过增加或减少与转录调节蛋白的结合来影响基因表达^[3],是一种相对稳定的表观遗传学调控机制。DNA甲

[收稿日期] 2015-09-25 **[接受日期]** 2015-12-21

[作者简介] 李文迁,硕士生。E-mail: wenqianli0403@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81875230, E-mail: ywf808@yeah.net

基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)催化DNA甲基化反应,传统观点认为基因启动子/第一外显子区域DNA甲基化的增加导致基因表达的降低。目前已有多种不同的甲基化修饰,如5-羟甲基相关的DNA去甲基化以及神经元特定基因的转录^[4-5]。组蛋白乙酰化是指组蛋白的N末端通过乙酰化进行翻译后修饰,其中组蛋白乙酰基转移酶(histone acetyltransferase, HAT)催化乙酰基与组蛋白的加成反应,改变核小体中组蛋白的二级结构从而使转录因子更易与基因启动子结合并促进基因转录,而组蛋白去乙酰酶(histone deacetylases, HDACs)的催化反应减少基因转录。这种独特的化学修饰影响了染色质的整体结构以及与DNA结合蛋白的结合,并改变了特定遗传位点染色质的松紧程度,从而易化或抑制其基因转录^[6]。非编码RNA可以调节基因表达的转录调控和染色质构建^[7]。miRNA从70~100个核苷酸的发夹结构前体中剪切分离,随即结合靶mRNA的3'端,降解mRNA或抑制其翻译,从而参与调节分化、增殖、凋亡和代谢等生物过程。而长链非编码RNA则涉及转录、转录后调控以及与其他表现遗传学机制的相互作用^[8]。miRNA能够直接调节表现遗传学调控的相关酶,特定miRNA的表达亦可通过影响疼痛相关基因的转录来调控疼痛的敏感性。

2 炎性疼痛的表现遗传学

炎性疼痛是有害刺激(如化学、机械和热刺激)作用在伤害性感受器(A- δ 和C纤维)导致的疼痛,与实际或潜在的组织损伤相关,一般伴有红、肿、热、胀等炎症表现,对阿片类和非甾体类抗炎药反应良好。基础研究中通常以皮下注射甲醛、辣椒素或完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)等致炎物质制备炎性疼痛模型。

2.1 DNA甲基化 CpG结合蛋白2(MeCP2)结合DNA上甲基化的CpG位点后可抑制特定基因的转录,而磷酸化后的MeCP2则失去相应的结合能力^[9]。在大鼠炎性疼痛模型中,CFA注射30 min后,脊髓背角浅层中MeCP2的磷酸化显著增加,且MeCP2的变化水平和大鼠痛阈存在变量关系,可见脊髓DNA甲基化在脊髓中间神经元的中枢致敏环节影响炎性疼痛动物对疼痛的敏感性^[10]。此外,

DNA甲基化也参与伤害性感受器的外周致敏。基因组DNA甲基化测序发现CpG岛集中于瞬时感受器电位离子通道A1(transient receptor potential A1, TRPA1)的上游启动子,而TRPA1是选择性表达在外周伤害性感受器上的配体门控离子通道,其启动子在疼痛阈值较低的个体中表现为过度甲基化,导致TRPA1基因表达下调^[11-12],疼痛敏感性发生相应改变进而可能发展为慢性炎性痛。

2.2 组蛋白乙酰化 组蛋白乙酰化相较DNA甲基化更不稳定,因而它体现的是环境刺激对细胞的瞬时调控^[13]。HDACs催化乙酰基与组蛋白分离进而降低基因转录水平,现今多种HDACs抑制剂被证明可以在大脑和脊髓背角中上调组蛋白乙酰化水平^[8],亦有临床证据表明HDACs抑制剂可以减轻炎性疼痛^[14-15]。Bai等^[14]研究发现CFA诱导炎性痛小鼠脊髓背角的HDAC2上调;单纯鞘内注射HDACs抑制剂(伏立诺他、曲古抑菌素A或LAQ824)均能有效缓解CFA诱导的痛觉过敏。在大鼠炎性痛模型中,长期给予I类HDAC抑制剂MS-275或伏立诺他能够明显减轻甲醛试验(中枢敏化发生发展相关)第2阶段的疼痛反应^[14]。一系列证据表明HDACs抑制剂可在脊髓水平使组蛋白乙酰化并促进基因转录,有利于创伤的恢复,因而有望成为炎性疼痛的有效治疗手段。

2.3 miRNA miRNA长约17~24个核苷酸,能够结合编码蛋白的mRNA,抑制该蛋白的表达^[16]。研究发现炎症诱导的痛觉过敏与小鼠脊髓背角miR-124a的表达密切相关^[17]。全身给予miR-124a抑制剂后,甲醛致痛模型的疼痛行为明显增加,参与慢性疼痛的炎症分子如白介素1b的表达减少,提示miR-124a的表达降低可能易化疼痛^[18]。相反,全身给予miR-124a类似物后,甲醛诱导的疼痛行为减少,表明miR-124a与慢性疼痛相关,并能引起全身炎症分子水平的改变,起到抗炎、镇痛的作用,亦可作为新的治疗靶点。

3 神经病理性疼痛的表现遗传学

神经病理性疼痛是由躯体感觉神经系统的损伤或疾病直接造成的疼痛,异常性疼痛和痛觉过敏是其特征性表现,阿片制剂对其治疗效果比较差。其病因复杂,依照原发性损伤或功能障碍累及的部位

被分为周围和中枢两类神经病理性疼痛。实验室研究通常以手术损伤外周神经或脊髓得到两类神经病理性疼痛模型。

3.1 DNA 甲基化 DNA 甲基化的反应进程由 DNMTs 控制。Bai 等^[19] 研究发现大鼠坐骨神经慢性挤压伤(chronic constriction injury, CCI)后 14 d 脊髓发生广泛的 DNA 甲基化,每日鞘内注射 DNMTs 抑制剂 5-氮杂胞苷(5-azacytidine, 5-AZA)能够明显减少 DNA 甲基化程度并减弱 CCI 引起的痛觉过敏。5-AZA 能减轻大鼠神经损伤引起的疼痛表明 DNMTs 抑制剂有望成为表观遗传学治疗药物^[20-21]。Zhong 等^[22] 研究发现,CCI 雌鼠的后代相较于对照组表现出焦虑或焦虑行为的增加、下丘脑视上核中缩宫素水平降低;此外,CCI 雌鼠后代的杏仁核中 DNMT1 表达的升高引起 DNA 甲基化水平上调,表明亲代的神经病理性疼痛可能通过内分泌机制及大脑核团表观遗传学改变影响后代的情绪及相关行为,初步揭示了慢性病理性疼痛亲子遗传的表观遗传调控机制。

3.2 组蛋白乙酰化 在神经病理性疼痛的动物模型中,脊髓细胞的组蛋白乙酰化参与痛觉过敏的形成。脊神经结扎后脊髓背角最突出的变化包括 HDAC1 的表达上调和组蛋白 H3 乙酰化水平下降,而单纯鞘内注射黄芩(非特异性 HDACs 抑制剂)可以缓解脊神经结扎诱发的痛觉过敏和机械异常性疼痛,并逆转损伤相关的适应性反应,表明 HDACs 抑制剂也能够改善神经病理性疼痛的一些症状^[23]。周期蛋白依赖性激酶 5(cyclin-dependent kinase 5, Cdk5)是一种在神经发育与突触可塑性过程中起重要作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,与痛觉过敏和异常性疼痛的发生和发展相关^[24]。环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cyclic AMP response element-binding protein, CREB)是 HAT 的转录因子,具有增加组蛋白乙酰化和易化下游启动子基因转录的作用^[24]。Li 等^[24] 研究发现,通过 CREB 介导的 Cdk5 启动子上组蛋白 H4 乙酰化可以上调 CCI 大鼠脊髓背角的 Cdk5,从而诱导并维持疼痛;而抑制 Cdk5 或 CREB 可持续减轻 CCI 大鼠的疼痛反应。可见特定的 HAT 抑制剂和 HDACs 抑制剂均可在疼痛调节过程中起作用;但值得注意的是,基础研究实验中用到的抑制剂均缺乏特异性,在镇痛以外可能带来其

他不良反应。

3.3 miRNA miRNA 在神经病理性疼痛模型中的表达呈时间特异性和组织特异性变化。研究表明,坐骨神经损伤后,背根神经节中 miR-195 的表达上调^[25];脊神经结扎后 2 d,脊髓背角中 miR-195 的表达上调并持续至少 14 d^[26]。miR-195 表达的上调加强了外周神经损伤后的机械痛和痛觉过敏,而使用 miR-195 抑制剂后观察到相反结果;miR-195 抑制剂能增加由外周神经损伤减少导致的小胶质细胞自噬,表明 miR-195 可能通过抑制小胶质细胞的自噬来引发神经炎症和神经病理性疼痛^[26]。

脊髓疼痛致敏以及突触传递的长期变化与电压门控钙通道(voltage-gated calcium channels, VGCCs)的激活密切相关^[27]。一定条件下,阻断 VGCCs 可以改善慢性疼痛。Favereaux 等^[28] 研究发现,脊神经结扎大鼠脊髓背角浅层中 miR-103 的表达降低,而 VGCCs 的 L 型 Cav1.2 亚基则明显上调;此外,反复鞘内给予 miR-103 能够减轻神经损伤引起的异常性疼痛,表明神经病理性疼痛中 miRNA 与 VGCCs 存在功能联系。电压门控钠通道亦与神经病理性疼痛的脊髓机制相关,miRNA 可以调节损伤引起的钠离子通道的变化。大鼠脊髓神经结扎 14 d 后,大鼠背根神经节中 miR-7a 的表达明显降低,而 miR-7a 针对电压门控钠通道的 β 亚基,最终导致该通道数量的增加^[29]。Sakai 等^[29] 将表达 miR-7a 的腺相关病毒注入大鼠背根神经节后能够显著减轻疼痛,而抑制 miR-7a 则使大鼠产生机械性异常疼痛和热痛觉过敏。上述研究表明,多种 miRNA 参与神经病理性疼痛的发生和发展,其表达水平的调控有可能成为缓解神经病理性疼痛的方法之一。

4 精神源性疼痛的表观遗传学

精神源性疼痛系机体未见器质性病理改变而由精神妄想或幻想、癔症、抑郁症等精神性疾病所引起的疼痛。应激引起的内脏痛、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)属于典型的精神源性疼痛。精神源性疼痛因其病因、病理机制复杂,临床尚欠缺有效的针对性治疗手段。此外,严重或长期疼痛造成患者情绪、心理和精神层面的应激,亦可产生抑郁、焦虑和睡眠障碍等问题。疼痛和心理两

方面相互影响,长此以往形成恶性循环。

4.1 DNA 甲基化 杏仁核若长时间暴露于大剂量皮质类固醇,可通过激活糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 和促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotropin-releasing factor, CRF) 而导致焦虑和疼痛。有研究表明慢性应激可能影响下丘脑-垂体-肾上腺轴,增强胃肠运动而敏化其疼痛反应^[30]。Moloney 等^[30]在水应激诱导 IBS 样内脏痛的大鼠模型杏仁核中发现 GR 启动子的甲基化状态升高,GR 的表达下降并对 HPA 轴形成负反馈;CRF 启动子的甲基化水平下降,其 mRNA 水平上调,两者共同作用使糖皮质激素大量分泌,HPA 轴的应激能力下降,表明 GR 和 CRF 的 DNA 甲基化状态及其相关基因表达的改变可能导致内脏痛,但其具体机制仍有待深入研究。而在该模型大鼠的背根神经节神经元中,DNMT1 介导镇痛基因大麻素受体 1 (cannabinoid receptor 1, CNR1) 上游启动子的甲基化,从而下调 CNR1 的表达,使其对 TRPV1 的抑制作用减弱,从而引起 IBS 的内脏痛症状。上述研究为 IBS 的发病机制研究提供了新的思路,并将其与内分泌系统相联系阐述了表观遗传学修饰对机体激素水平的影响及致病机制。

4.2 组蛋白乙酰化 Winston 等^[31]给予孕期大鼠一定强度下间歇性的慢性应激刺激,发现其雌性后代成年后面对该强度的瞬时应激刺激表现出强烈而持续的肠道高敏反应,且比雄性后代强烈;而阻滞脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 蛋白受体或利用小 RNA 干扰技术敲减 BDNF 的表达均可以减轻雌性后代的肠道高敏反应,表明其与脊髓背角的 BDNF 蛋白水平上调相关。此外,持续给予雌性后代 HAT 抑制剂姜黄素可减轻新生儿应激相关的高敏反应,同时 BDNF 的 mRNA 和蛋白质水平均下降^[31],提示 HAT 抑制剂可能通过抑制 BDNF 的表达缓解慢性应激引起的肠道高敏反应。Tran 等^[32]对水应激诱导 IBS 样内脏痛的大鼠模型进行脑室置管,每日给予 HDACs 抑制剂曲古抑菌素 A,7 d 后量化测试大鼠内脏运动反应,发现由水应激诱导的肠道高敏反应显著减轻。因此,调控脊髓局部区域的表观遗传学通路可能成为治疗慢性应激性腹痛的一条途径。

4.3 miRNA Zhou 等^[33]研究发现 IBS 患者血液

微囊泡和结肠组织中存在特定 miRNA 的表达失调,miR-29a 及其靶点谷氨酰胺合成酶参与 IBS 的病理生理过程。在腹泻型和肠黏膜通透性增加的 IBS 患者体内发现 miR-29a 的表达上调,并通过谷氨酰胺途径调节 IBS 患者的肠道通透性,从而导致腹泻、腹胀、慢性腹痛;而其类似物或抑制剂可通过表观遗传调控参与诊断和治疗肠道功能紊乱以及顽固性胃肠道症状。miRNA 的研究为进一步了解 IBS 的病理生理机制以及其诊断和治疗提供了新依据,但尽管采用 miRNA 治疗 IBS 的潜力令人振奋,未来研究仍需克服许多挑战,包括药物安全性、潜在的脱靶效应以及给药途径等^[34]。

5 总结与展望

迄今为止,慢性病理性疼痛模型的表观遗传学研究数量不多。染色质结构的改变能够合理阐述从组织损伤或急性疼痛转变成神经性炎症、中枢敏化以及慢性疼痛综合症的病理过程和机制。DNA 甲基化、组蛋白乙酰化和 miRNA 的表达水平均被证明在炎性疼痛、神经病理性疼痛以及精神源性疼痛发生、发展的各环节发生明显改变并具有重要作用。未来研究可进一步探索表观遗传学对慢性疼痛调控的时间进程,研究相关修饰是否构成比损伤本身更持久而长期的致痛因素,进一步阐述慢性病理性疼痛的维持机制。

慢性疼痛患者常常共存抑郁、焦虑、睡眠障碍等症状;而精神源性因素亦可导致疼痛(如 IBS),两者互为因果、循环加剧慢性疼痛发展。鉴于表观遗传学调控与慢性疼痛综合征及相关情绪因素均密切相关,可以将其视为连接两者的桥梁来研究疼痛与情绪的关系,这不仅提供了一系列潜在的治疗靶点,而且还可能更有效地促进疼痛管理并提高治疗效果。另外,尽管很多研究证实新型表观遗传学相关的酶抑制剂对慢性疼痛有治疗作用,但其底物结构和功能都需进一步确实,从而提高药物的特异性,减少不良反应的发生。

[参考文献]

- [1] Costigan M, Scholz J, Woolf C J. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2009, 32: 1-32.

- [2] Wang F, Stefano G B, Kream R M. Epigenetic modification of DRG neuronal gene expression subsequent to nerve injury: etiological contribution to complex regional pain syndromes (Part I) [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 1067-1077.
- [3] Wood M A, Attner M A, Oliveira A M, Brindle P K, Abel T. A transcription factor-binding domain of the coactivator CBP is essential for long-term memory and the expression of specific target genes [J]. *Learn Mem*, 2006, 13: 609-617.
- [4] Wood M A, Kaplan M P, Park A, Blanchard E J, Oliveira A M, Lombardi T L, et al. Transgenic mice expressing a truncated form of CREB-binding protein (CBP) exhibit deficits in hippocampal synaptic plasticity and memory storage [J]. *Learn Mem*, 2005, 12: 111-119.
- [5] Oliveira A M, Estévez M A, Hawk J D, Grimes S, Brindle P K, Abel T. Subregion-specific p300 conditional knock-out mice exhibit long-term memory impairments [J]. *Learn Mem*, 2011, 18: 161-169.
- [6] Oliveira A M, Wood M A, McDonough C B, Abel T. Transgenic mice expressing an inhibitory truncated form of p300 exhibit long-term memory deficits [J]. *Learn Mem*, 2007, 14: 564-572.
- [7] Alarcón J M, Malleret G, Touzani K, Vronskaya S, Ishii S, Kandel E R, et al. Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP^{+/-} mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration [J]. *Neuron*, 2004, 42: 947-959.
- [8] Monsey M S, Ota K T, Akingbade I F, Hong E S, Schafe G E. Epigenetic alterations are critical for fear memory consolidation and synaptic plasticity in the lateral amygdala [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e19958.
- [9] Fuks F, Hurd P J, Wolf D, Nan X, Bird A P, Kouzarides T. The methyl-CpG-binding protein MeCP2 links DNA methylation to histone methylation [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 4035-4040.
- [10] Géranton S M, Fratto V, Tochiki K K, Hunt S P. Descending serotonergic controls regulate inflammation-induced mechanical sensitivity and methyl-CpG-binding protein 2 phosphorylation in the rat superficial dorsal horn [J]. *Mol Pain*, 2008, 4: 35.
- [11] Kwan K Y, Allchorne A J, Vollrath M A, Christensen A P, Zhang D S, Woolf C J, et al. TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction [J]. *Neuron*, 2006, 50: 277-289.
- [12] Jones P A. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13: 484-492.
- [13] Jiang Y, Langley B, Lubin F D, Renthall W, Wood M A, Yasui D H, et al. Epigenetics in the nervous system [J]. *J Neurosci*, 2008, 28: 11753-11759.
- [14] Bai G, Wei D, Zou S, Ren K, Dubner R. Inhibition of class II histone deacetylases in the spinal cord attenuates inflammatory hyperalgesia [J]. *Mol Pain*, 2010, 6: 51.
- [15] Chiechio S, Zammataro M, Morales M E, Busceti C L, Drago F, Gereau R W 4th, et al. Epigenetic modulation of mGlu2 receptors by histone deacetylase inhibitors in the treatment of inflammatory pain [J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 75: 1014-1020.
- [16] Bartel D P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136: 215-233.
- [17] Kynast K L, Russe O Q, Möser C V, Geisslinger G, Niederberger E. Modulation of central nervous system-specific microRNA-124a alters the inflammatory response in the formalin test in mice [J]. *Pain*, 2013, 154: 368-376.
- [18] Sakai A, Suzuki H. Nerve injury-induced upregulation of miR-21 in the primary sensory neurons contributes to neuropathic pain in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 435: 176-181.
- [19] Bai G, Ren K, Dubner R. Epigenetic regulation of persistent pain [J]. *Transl Res*, 2015, 165: 177-199.
- [20] Wang Y, Liu C, Guo Q L, Yan J Q, Zhu X Y, Huang C S, et al. Intrathecal 5-azacytidine inhibits global DNA methylation and methyl-CpG-binding protein 2 expression and alleviates neuropathic pain in rats following chronic constriction injury [J]. *Brain Res*, 2011, 1418: 64-69.
- [21] Mauck M, Van de Ven T, Shaw A D. Epigenetics of chronic pain after thoracic surgery [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2014, 27: 1-5.
- [22] Zhong T, Zhang Y, Guo Q, Yang Y, Yan J, Dai R, et al. Parental neuropathic pain influences emotion-related behavior in offspring through maternal feeding associated with DNA methylation of amygdale in rats [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40: 1179-1187.

- [23] Cherng C H, Lee K C, Chien C C, Chou K Y, Cheng Y C, Hsin S T, et al. Baicalin ameliorates neuropathic pain by suppressing HDAC1 expression in the spinal cord of spinal nerve ligation rats [J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113: 513-520.
- [24] Li K, Zhao G Q, Li L Y, Wu G Z, Cui S S. Epigenetic upregulation of Cdk5 in the dorsal horn contributes to neuropathic pain in rats [J]. *Neuroreport*, 2014, 25: 1116-1121.
- [25] Yu B, Zhou S, Wang Y, Ding G, Ding F, Gu X. Profile of microRNAs following rat sciatic nerve injury by deep sequencing: implication for mechanisms of nerve regeneration [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e24612.
- [26] Shi G, Shi J, Liu K, Liu N, Wang Y, Fu Z, et al. Increased miR-195 aggravates neuropathic pain by inhibiting autophagy following peripheral nerve injury [J]. *Glia*, 2013, 61: 504-512.
- [27] Woolf C J, Salter M W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain [J]. *Science*, 2000, 288: 1765-1769.
- [28] Favereaux A, Thoumine O, Bouali-Benazzouz R, Roques V, Papon M A, Salam S A, et al. Bidirectional integrative regulation of Cav1.2 calcium channel by microRNA miR-103: role in pain [J]. *EMBO J*, 2011, 30: 3830-3841.
- [29] Sakai A, Saitow F, Miyake N, Miyake K, Shimada T, Suzuki H. miR-7a alleviates the maintenance of neuropathic pain through regulation of neuronal excitability [J]. *Brain*, 2013, 136: 2738-2750.
- [30] Moloney R D, O'Mahony S M, Dinan T G, Cryan J F. Stress-induced visceral pain: toward animal models of irritable-bowel syndrome and associated comorbidities [J]. *Front Psychiatry*, 2015, 6: 15.
- [31] Winston J H, Li Q, Sarna S K. Chronic prenatal stress epigenetically modifies spinal cord BDNF expression to induce sex specific visceral hypersensitivity in offspring [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26: 715-730.
- [32] Tran L, Chaloner A, Sawalha A H, Greenwood Van-Meerveld B. Importance of epigenetic mechanisms in visceral pain induced by chronic water avoidance stress [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38: 898-906.
- [33] Zhou Q, Souba W W, Croce C M, Verne G N. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gut*, 2010, 59: 775-784.
- [34] Zhou Q, Verne G N. miRNA-based therapies for the irritable bowel syndrome [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11: 991-995.

[本文编辑] 曾奇峰, 孙岩