

费雪瑜, 邵昭霞, 陈卢杭, 等. 背根神经节 p-CaMK II 表达上调在糖尿病神经痛大鼠中的作用[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(2): 161-166.

Fei XY, Tai ZX, Chen LH, et al. Role of upregulated p-CaMKII expression in rat dorsal root ganglia in diabetic neuropathic pain [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(2): 161-166.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.02.002

背根神经节 p-CaMK II 表达上调在糖尿病神经痛大鼠中的作用

费雪瑜^{1,2,3}, 邵昭霞^{1,2,3}, 陈卢杭^{1,2,3}, 王涵芝¹, 瞿思颖¹, 何晓芬^{1,2,3},
方剑乔^{1,2,3*}, 蒋永亮^{1,2,3*}

(1. 浙江中医药大学第三临床医学院康复医学院, 杭州 310053; 2. 浙江省针灸神经病学研究重点实验室, 杭州 310053;
3. 浙江中医药大学针灸研究所, 杭州 310053)

【摘要】 目的 观察糖尿病神经病理痛 (diabetic neuropathic pain, DNP) 模型大鼠不同时期背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 上磷酸化钙调激酶 II (p-CaMK II) 的表达情况。**方法** 1) 取 21 只健康雄性 SD 大鼠一次性大剂量注射链脲佐菌素 (STZ) 建立 DNP 大鼠模型, 分别观察造模前 (Base), 造模后 7 d (Day 7), 14 d (Day 14), 21 d (Day 21), 28 d (Day 28) 热辐射刺激的缩足反应时间 (paw withdrawal latency, PWL) 变化情况; 并在上述各时间点取大鼠 L4-L6 DRG, 采用免疫荧光法检测 L4-L6 DRG 上 p-CaMKII 阳性细胞表达情况。(2) 将 20 只大鼠随机分为正常+生理盐水 (Control+NS) 组, 模型+生理盐水 (DNP+NS) 组, 模型+CaMKII 抑制剂 KN93 组 (DNP+KN93); STZ 注射 14 d 后, DNP+KN93 组予以足背注射 KN93 溶液, 其余两组分别予以注射等量 NS。**结果** 1) 与正常组比较, DNP 模型组大鼠 D7 PWL 无明显改变, Day 14, Day 21, Day 28 PWL 显著降低。免疫荧光结果显示, 与正常组相比, STZ 注射 7、14、21、28 d 后, DNP 大鼠 L4 DRG 上 p-CaMKII 的阳性细胞的表达显著升高, L5 和 L6 DRG 上 p-CaMKII 的阳性细胞表达亦显著上升。(2) KN93 干预前, DNP+NS 组与 DNP+KN93 组 PWL 无显著差异, 干预 1 h 后, 与 DNP+NS 组相比, DNP+KN93 组 PWL 明显升高。**结论** 糖尿病神经病理痛的产生和维持与 DRG 神经元 p-CaMK II 表达上调有关, 足背注射 CaMK II 抑制剂 KN93 可抑制热痛觉过敏反应。

【关键词】 糖尿病神经痛; 大鼠; 背根神经节; 磷酸化钙调激酶 II
【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 02-0161-06

Role of upregulated p-CaMKII expression in rat dorsal root ganglia in diabetic neuropathic pain

FEI Xueyu^{1,2,3}, TAI Zhaoxia^{1,2,3}, CHEN Luhang^{1,2,3}, WANG Hanzhi¹, QU Siying¹, HE Xiaofen^{1,2,3},
FANG Jianqiao^{1,2,3*}, JIANG Yongliang^{1,2,3*}

(1. Third Clinical Medical College and Rehabilitation Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China. 2. Key Laboratory of Acupuncture and Neurology of Zhejiang Province, Hangzhou 310053. 3. Institute of Acupuncture and Moxibustion, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053)
Corresponding author: FANG Jianqiao. E-mail: fangjianqiao7532@163.com; JIANG Yongliang. E-mail: jyl2182@126.com

[基金项目] 国家自然科学基金 (8177150103, 81804181), 浙江省自然科学基金 (LQ17H270003)。
Funded by National Natural Science Foundation of China (8177150103, 81804181), Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (LQ17H270003).

[作者简介] 费雪瑜 (1995—), 女, 在读硕士研究生, 主要从事针刺镇痛研究。Email: feixy1230@163.com

[通信作者] 蒋永亮 (1981—), 男, 博士, 研究员, 主要从事针刺镇痛研究。Email: jyl2182@126.com;

方剑乔 (1961—), 男, 博士, 教授, 主要从事针刺镇痛研究。Email: fangjianqiao7532@163.com。 * 共同通信作者

[Abstract] Objective To observe the expression of phospho-calcium kinase II (p-CaMKII) in the dorsal root ganglia (DRG) of diabetic rats with diabetic neuropathic pain (DNP). **Methods** 1) Twenty-one healthy male Sprague-Dawley rats were administered a large dose of streptozotocin (STZ) to establish the DNP rat model. Changes in Paw Withdrawal Latency (PWL) were observed before modeling (Base), 7 days after modeling (Day 7), 14 days after modeling (Day 14), 21 days after modeling (Day 21), and 28 days after modeling (Day 28). Rat L4-L6 DRG were used at each time point. p-CaMKII positive cells on L4-L6 DRG were detected by immunofluorescence assay. 2) Twenty rats were randomly divided into Control+normal saline (Control+NS), model+normal saline (DNP+NS), and model+CaMKII inhibitor KN93 groups (DNP+KN93). At 14 days after STZ injection, the DNP+KN93 group was administered KN93 solution, and the other two groups were injected with the same volume of NS. **Results** 1) Compared with the normal group, the Day 7 PWL of the DNP model group did not change significantly, and the Day 14, Day 21, and Day 28 PWL decreased significantly. Immunofluorescence result showed that compared with the control group, p-CaMKII positive cells on L4 DRG of DNP rats were significantly increased at 7, 14, 21, and 28 d after STZ injection. p-CaMKII positive cells on L5 and L6 DRG were also increased significantly, and the difference between control group was statistically significant. 2) Before KN93 intervention, there was no significant difference in PWL between the DNP+NS and DNP+KN93 groups. After 1 hour of intervention, the PWL was significantly increased in the DNP+KN93 group compared with the DNP+NS group. **Conclusions** The production and maintenance of diabetic neuropathic pain is related to the upregulation of p-CaMKII expression on DRG neurons. An injection of the CaMKII inhibitor KN93 in the hind paw of rats inhibited thermal hyperalgesia.

[Keywords] diabetic neuropathic pain; rat; DRG; p-CaMKII

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

目前全世界约有 4.25 亿糖尿病患者,到 2045 年人数将增长至 6.93 亿,糖尿病已成为继肿瘤、心脑血管疾病后第三位严重威胁人类身体健康的慢性非传染性疾病,而我国成年糖尿病患者人数达到 1.14 亿,是全球糖尿病患病人数最多的国家^[1]。糖尿病神经痛(diabetic neuropathic pain, DNP)属于远端对称性多发性神经病,发病率为 50%,其中神经性疼痛的发病率为 20%^[2],以双侧对称性肢体远端疼痛为主要特征,包括自发性疼痛和刺激诱发性疼痛,主要表现为持续灼痛,间断刺痛、撕裂痛、电击痛、感觉迟钝,痛觉过敏和痛觉超敏等,严重影响患者生存质量^[3-4]。钙调蛋白激酶 II(Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)是一种多功能丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,广泛参与疼痛的调控^[5],已有研究表明糖尿病神经痛敏化的发生和维持与背根神经节神经元(dorsal root ganglion, DRG)兴奋性增强密切相关^[6],多种因素可引起许多痛觉相关离子通道或受体在 DRG 神经元上表达或功能上调,使得 DRG 神经元兴奋性增强,从而产生痛觉敏化^[7],但在糖尿病神经痛的产生与维持的不同阶段 DRG 上 CaMKII 的表达及活化情况,目前系统研究较少。

本实验通过一次性大剂量(65 mg/kg)注射链脲佐菌素(STZ)构建 1 型糖尿病神经痛(DNP)大鼠模型,通过观察 DNP 大鼠不同阶段 CaMKII 的表达情

况,明确其在糖尿病神经痛模型产生与维持的不同时期的活化情况,为探索糖尿病神经痛不同阶段的针对性治疗新靶点提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

选用 6 周龄的清洁级成年健康雄性 SD 大鼠 41 只,体重(180 ± 20)g,购自中国科学院上海实验动物中心【SCXK(沪)2018-0006】,由浙江中医药大学实验动物中心【SYXK(浙)2018-0012】饲养。所有实验均符合实验动物伦理学要求(伦理审批号为: IACUC-20180723-08)。

1.1.2 主要仪器与试剂

仪器:足底热辐射测痛仪(37360,意大利 UGO BASILE),冰冻切片机(NX50 HOP,德国 Thermo),A1R 共聚焦显微镜(Nikon Elements AR,日本 Nikon);试剂:链脲佐菌素 STZ(S0130,美国 Sigma),兔抗 p-CaMKII(ab32678,美国 Abcam),CaMKII 抑制剂 KN93(422708-1MG,美国 Sigma),AlexaFluor® 488 驴抗兔 IgG(H+L)(138271,美国 Jackson)。

1.2 方法

1.2.1 糖尿病大鼠模型制备

将 SD 大鼠禁食 16 h 后,按照 65 mg/kg 的剂量

对模型组大鼠予以一次性腹腔注射 STZ 溶液, STZ 溶解于 0.1 mmol/L 的柠檬酸/柠檬酸钠缓冲液中, pH 调为 4.5, 所有溶液均现配现用。在 STZ 注射第 7 天对大鼠禁食 8 h 后进行尾静脉采血测定其血糖水平, 空腹血糖水平 > 16.7 mmol/L 的 SD 大鼠被认为糖尿病模型建立成功^[8]。

1.2.2 实验分组与流程

本实验主要分两部分进行, (1) 观察 STZ 注射后 7、14、21、28 d 不同时相 DNP 大鼠热辐射刺激的缩足反应时间(paw withdrawal latency, PWL)变化及 DRG 上 p-CaMKII 阳性细胞表达情况; (2) 观察足背注射 KN93 对 DNP 大鼠 PWL 的影响。

(1) 取 21 只健康雄性 SD 大鼠, 选取 15 只禁食 16 h 后注射 STZ, 其余 6 只大鼠作为正常组注射等量柠檬酸/柠檬酸钠缓冲液, 分别观察记录大鼠 STZ 注射前(Base)、注射后 7 d(Day 7)、14 d(Day 14)、21 d(Day 21)、28 d(Day 28) PWL 变化情况, 上述各时间点各取 3 只大鼠 L4-L6 DRG, 采用免疫荧光方法检测 p-CaMKII 阳性细胞表达情况。

(2) 取 20 只健康雄性 SD 大鼠, 随机分为正常+生理盐水(Control + NS, $n=6$) 组和 STZ 腹腔注射组($n=14$), 剔除造模未成功大鼠 2 只, 将 STZ 诱导成功的 DNP 大鼠分为模型+生理盐水(DNP + NS, $n=6$) 组和模型+KN93(DNP + KN93, $n=6$) 组。观察 KN93 或 NS 干预前和干预 1 h 后 PWL。

1.2.3 热痛阈检测

将大鼠足底对热辐射刺激的缩足反应时间(paw withdrawal latency, PWL)作为大鼠痛阈检测指标。在开始测痛前使大鼠在透明塑料盒中适应 30 min, 将热辐射刺激放置在左后足正下方的玻璃板下, 当大鼠缩足时, 刺激自动停止并记录下时间。为防止大鼠后爪受伤, 将最长刺激时间设定为 20 s, 热辐射刺激强度设定为 40%, 连续测量 5 次, 除去最大最小值, 取 3 次平均值, 每次测量间隔 5 min。

1.2.4 免疫荧光法检测 DRG 神经元上 p-CaMK II 阳性细胞表达

用戊巴比妥钠(80 mg/kg)腹腔麻醉大鼠, 预冷生理盐水和 4% 多聚甲醛依次行主动脉灌注, 取出左侧 L4-L6 DRG, 置于 4% 多聚甲醛中固定, 经 15% 和 30% 蔗糖溶液梯度脱水直至组织在 4℃ 下沉底, 液氮速冻。用 OCT 包埋后冰冻切片机切片(10 μ m), TBST 漂洗 10 min $\times$ 6 次后于 37℃ 恒温水浴箱中封闭 1 h, 加入兔抗 p-CaMK II (1:800) 4℃ 下孵育

过夜, 次日 37℃ 复温 1 h 后用 TBST 漂洗 10 min $\times$ 6 次, 加入 AlexaFluor[®] 488 驴抗兔 IgG (H+L) (1:800) 孵育 1 h 后用漂洗 10 min $\times$ 6 次(避光), 将玻片置于避光环境自然风干后使用抗荧光淬灭剂封片。在 A1R 共聚焦显微镜下进行拍片, 选用 Image J 图像分析系统计算阳性细胞数。每组 3 只大鼠, 每只大鼠的 L4-L6 DRG 分别取 4 ~ 6 张不连续切片, 并计算平均阳性细胞数。

1.2.5 药物干预

将 KN93 溶于生理盐水中, 配置为 2 mmol/L 的 KN93 溶液, 溶液现配现用。干预方式参照 Zhou 等^[9]的方法, 选取大鼠左后足足背进行药物注射, 每只大鼠注射体积为 50 μ L。在 STZ 注射后第 14 天, DNP+KN93 组注射 KN93 溶液, Control+NS 组和 DNP+NS 组大鼠注射生理盐水。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21 进行统计分析, 实验数据采用平均数 $\pm$ 标准误($\bar{x} \pm s\bar{x}$)表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 方差齐者采用 LSD 法进一步两两比较, 不齐者采用 Dunnett' T3, 以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 糖尿病模型的建立

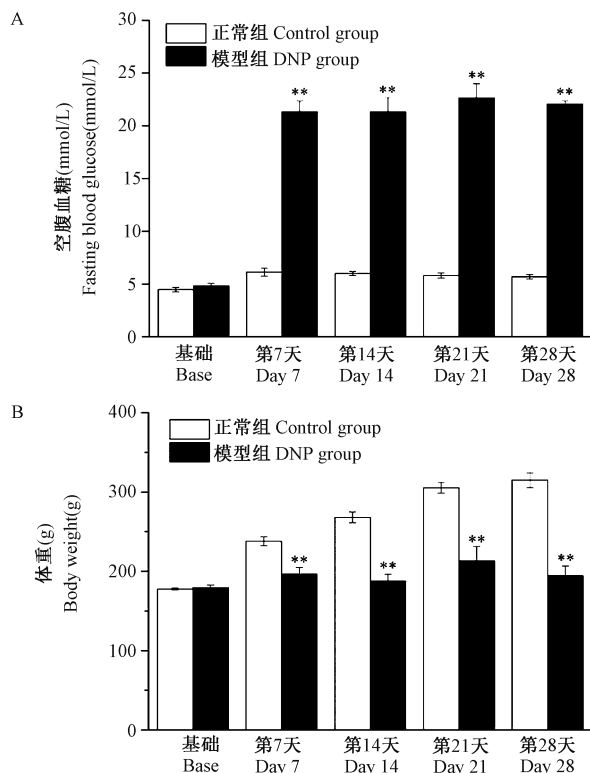
本研究通过一次性腹腔注射 STZ (65 mg/kg) 破坏胰岛 β 细胞以建立胰岛素缺乏的 1 型糖尿病大鼠模型, 注射后第 7 天, 与正常组相比, 模型组大鼠空腹血糖显著升高($P < 0.01$), 并维持到第 28 天, 结果见图 1A; 模型组大鼠体重也出现明显降低($P < 0.01$), 并且这种差异同样维持到第 28 天, 结果见图 1B。

2.2 DNP 大鼠不同时间点热痛阈变化情况

STZ 注射前, 正常组和模型组大鼠 PWL 无显著差异($P > 0.05$); STZ 注射后第 7 天, 两组大鼠 PWL 仍然无显著差异($P > 0.05$); STZ 注射后第 14 天开始, 与正常组相比, 模型组大鼠 PWL 明显降低($P < 0.01$), 结果见图 2。

2.3 DNP 大鼠不同时间点 DRG 上 p-CaMKII 阳性细胞表达情况

与正常组相比, STZ 注射 7、14、21、28 d 后, 大鼠 L4 DRG 上 p-CaMKII 的阳性细胞的表达显著升高($P < 0.05$), L5 DRG 上 p-CaMKII 的阳性细胞的表达显著升高($P < 0.01$), L6 DRG 上 p-CaMKII 的

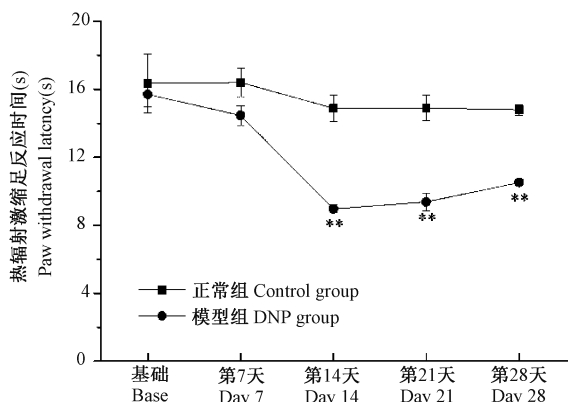


注:与正常组相比, ** $P < 0.01$ 。

图 1 DNP 大鼠不同时相空腹血糖(A)和体重(B) ($n=6$)

Note. Compared with the control group, ** $P < 0.01$.

Figure 1 Fasting blood glucose (A) and body weight (B) in different phases of DNP rats ($n=6$)



注:与正常组相比, ** $P < 0.01$ 。

图 2 DNP 大鼠不同时相热痛阈变化情况 ($n=6$)

Note. Compared with the control group, ** $P < 0.01$.

Figure 2 Changes of PWL in different phases of DNP rats ($n=6$)

阳性细胞表达亦显著上升 ($P < 0.01$), 且差异有显著性, 结果见图 3。

2.4 足背注射 CaMKII 抑制剂 KN93 可缓解 DNP 大鼠热痛觉过敏反应

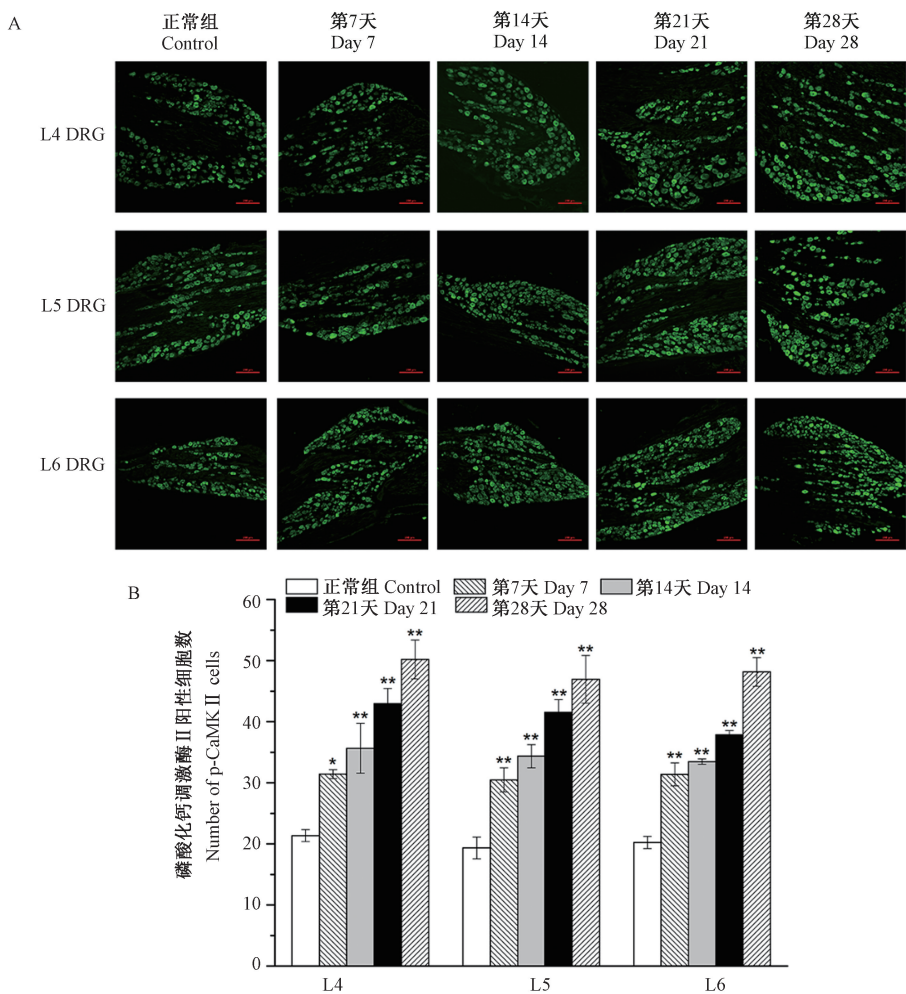
在 KN93 干预前, 与 Control + NS 组相比, DNP

+ NS 组和 DNP + KN93 组大鼠 PWL 明显降低 ($P < 0.01$), DNP + NS 组和 DNP + KN93 组 PWL 无显著差异 ($P > 0.05$); 干预 1 h 后, 与 DNP + NS 组相比, DNP + KN93 组 PWL 明显上升 ($P < 0.01$), 结果见图 4。

3 讨论

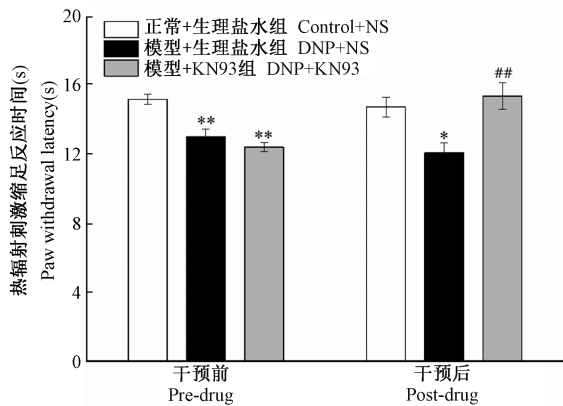
目前, STZ 诱导的糖尿病大鼠模型由于建立相对简单且一次性注射, 无论腹腔内或静脉内均可行等优点, 已被广泛用于研究糖尿病神经性疼痛的机制并评估潜在的治疗方法, 并且已经在动物模型中研究了各种剂量的链脲佐菌素 (大鼠或小鼠中 35 ~ 200 mg/kg) [10-11]。STZ 是亚硝基脲类似物, 可以通过其本身含有的部分结构被胰岛 β 细胞上低亲和力的葡萄糖转运蛋白 GLUT2 转运, 并通过破坏 DNA 来对胰腺分泌胰岛素的 β 细胞产生毒性, 使胰岛素分泌不足, 从而引起血糖的升高 [12]。在本研究中, 糖尿病大鼠在 STZ 注射后 2 周出现热痛阈明显下降, 且至 STZ 注射后 4 周, 模型组痛阈仍然显著低于正常组大鼠, 说明糖尿病神经痛模型建立成功。

CaMKII 在无活性条件下时其催化结构域的活性受到调节结构域自身抑制序列的抑制 [13-14], 而当其与钙/钙调蛋白结合并释放催化结构域时, CaMKII 可以被激活 [15], 激活引起 Thr286 或 Thr287 位点的自磷酸化, 显著增强钙调蛋白的结合亲和力 [16]。活化后的 CaMKII 在调节神经元兴奋性和可塑性, 神经递质胞吐, 基因转录等方面均发挥了重要作用 [17-19]。有研究表明, 在瑞芬太尼诱导的术后痛觉过敏模型中, 瑞芬太尼注射 2 h 后大鼠出现机械痛觉和热痛觉过敏反应, 免疫印迹结果显示瑞芬太尼干预组 DRG 上 CaMKII 的表达显著增加 [20]。KN93 是 CaMKII 的抑制剂, 它通过竞争 CaMKII 的钙调蛋白结合位点, 抑制痛觉信号通过 T 型电压门控钙离子通道传递而发挥作用, 这些通道位于突触前和突触后神经元膜中, 对于控制初级感觉传入神经和脊髓背角疼痛处理区域的亚阈值神经元兴奋性至关重要, 可以支持伤害性和神经性疼痛的发生和维持 [21]。还有研究发现鞘内注射 CaMKII 抑制剂 KN93 可逆转周围神经性疼痛现象 [22]。目前, 在 CaMKII 参与的不同类型神经性疼痛的病理生理学中, 对于损伤模型 [23-24] 和炎症模型 [25] 研究较多, 而关于 CaMKII 在糖尿病神经病变中的作用的研究很少。



注:与正常组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。
图 3 DNP 模型大鼠 L4-L6 DRG 上 p-CaMKII 表达情况 (A) 和阳性细胞数统计结果 (B) (比例尺 = 200 μm , $n = 3$)
Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Figure 3 Expression of p-CaMKII (A) and positive cells number (B) on L4-L6 DRG in DNP model rats
(Scale bar = 200 μm , $n = 3$)



注:与正常+生理盐水组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型+生理盐水组相比, ## $P < 0.01$ 。
图 4 KN93 干预对 DNP 大鼠热痛阈的影响 ($n = 6$)
Note. Compared with the Control + NS group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with DNP+NS group, ## $P < 0.01$.

Figure 4 Effect of KN93 on PWL in DNP rats ($n = 6$)

本研究中,我们发现模后 7 d 时,CaMKII 的表达在一定程度上增多,而此时 CaMKII 自身磷酸化不足以产生痛觉敏化,因此才会出现 p-CaMKII 表达升高而痛阈未出现明显变化,而模后 14 d 时,随着 CaMKII 表达的不断增多,疼痛信号传导增加,逐渐形成外周敏化,出现热痛觉过敏反应,说明 p-CaMKII 的表达变化与热痛觉阈值呈显著的负相关。KN93 为 CaMKII 的特异性抑制剂,具有较强的水溶性,通过与 Ca^{2+} 结合位点相互作用,阻止 Ca^{2+} 与 CaMKII 结合,使 CaMKII 无法通过自身磷酸化被激活^[26]。在 KN93 单次注射后大鼠热痛阈明显升高,说明 CaMKII 抑制剂可抑制大鼠热痛觉过敏反应。因此我们推断糖尿病神经病理痛可能是由于 DRG 神经元上活化的 CaMKII 积累到一定程度而产生,

且它的发生与维持均和 DRG 神经元上 p-CaMKII 的表达密切相关,但其参与糖尿病神经痛的具体机制还有待明确。

参 考 文 献(References)

- [1] Carracher AM, Marathe PH, Close KL. International diabetes federation 2017 [J]. J Diabetes, 2018, 10(5): 353-356.
- [2] Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, et al. A new look at painful diabetic neuropathy [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 144: 177-191.
- [3] Daousi C, Benbow SJ, Woodward A, et al. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population [J]. Diabet Med, 2006, 23(9): 1021-1024.
- [4] Galer B. Painful diabetic polyneuropathy; epidemiology, pain description and quality of life [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2000, 47(2): 123-128.
- [5] Soderling TR. Cam-kinases: Modulators of synaptic plasticity [J]. Curr Opin Neurobiol, 2000, 10(3): 375-380.
- [6] Ataei N, Sabzghabae AM, Movahedian A. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase ii is a ubiquitous molecule in human long-term memory synaptic plasticity: A systematic review [J]. Int J Prev Med, 2015, 6: 88.
- [7] Pabbidi RM, Cao DS, Parihar A, et al. Direct role of streptozotocin in inducing thermal hyperalgesia by enhanced expression of transient receptor potential vanilloid 1 in sensory neurons [J]. Mol Pharmacol, 2008, 73(3): 995-1004.
- [8] Chen KH, Hung CC, Hsu HH, et al. Resveratrol ameliorates early diabetic nephropathy associated with suppression of augmented tgf-beta/smad and erk1/2 signaling in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Chem Biol Interact, 2011, 190(1): 45-53.
- [9] Zhou YF, Ying XM, He XF, et al. Suppressing PKC-dependent membrane P2X3 receptor upregulation in dorsal root ganglia mediated electroacupuncture analgesia in rat painful diabetic neuropathy [J]. Purinergic Signal, 2018, 14(4): 359-369.
- [10] Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: An overview [J]. Indian J Med Res, 2007, 125(3): 451-472.
- [11] Jafarnejad A, Bathaie SZ, Nakhjavani M, et al. Effect of spermine on lipid profile and hdl functionality in the streptozotocin-induced diabetic rat model [J]. Life Sci, 2008, 82(5-6): 301-307.
- [12] Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes [J]. Diabetologia, 2008, 51(2): 216-226.
- [13] Griffith LC. Regulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase ii activation by intramolecular and intermolecular interactions [J]. J Neurosci, 2004, 24(39): 8394-8398.
- [14] Coultrap SJ, Bayer KU. Camkii regulation in information processing and storage [J]. Trends Neurosci, 2012, 35(10): 607-618.
- [15] Hund TJ, Mohler PJ. Role of camkii in cardiac arrhythmias [J]. Trends Cardiovasc Med, 2015, 25(5): 392-397.
- [16] Mattiazzi A, Bassani RA, Escobar AL, et al. Chasing cardiac physiology and pathology down the camkii cascade [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 308(10): H1177-1191.
- [17] Crown ED. The role of mitogen activated protein kinase signaling in microglia and neurons in the initiation and maintenance of chronic pain [J]. Exp Neurol, 2012, 234(2): 330-339.
- [18] Ataei N, Sabzghabae AM, Movahedian A. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase ii is a ubiquitous molecule in human long-term memory synaptic plasticity: A systematic review [J]. Int J Prev Med, 2015, 6: 88.
- [19] Liu XB, Murray KD. Neuronal excitability and calcium/calmodulin-dependent protein kinase type ii: Location, location, location [J]. Epilepsia, 2012, 53(1): 45-52.
- [20] Song C, Liu P, Zhao Q, et al. Trpv1 channel contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia via regulation of nmda receptor trafficking in dorsal root ganglion [J]. J Pain Res, 2019, 12: 667-677.
- [21] Todorovic SM, Jevtovic-Todorovic V. Neuropathic pain: Role for presynaptic t-type channels in nociceptive signaling [J]. Pflugers Archiv, 2013, 465(7): 921-927.
- [22] Garry EM, Moss A, Delaney A, et al. Neuropathic sensitization of behavioral reflexes and spinal nmda receptor/cam kinase ii interactions are disrupted in psd-95 mutant mice [J]. Curr Biol, 2003, 13(4): 321-328.
- [23] Kawano T, Zoga V, Gemes G, et al. Suppressed Ca²⁺/cam/camkii-dependent k(ATP) channel activity in primary afferent neurons mediates hyperalgesia after axotomy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(21): 8725-8730.
- [24] Kojundzic SL, Puljak L, Hogan Q, et al. Depression of ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase ii in dorsal root ganglion neurons after spinal nerve ligation [J]. J Comp Neurol, 2010, 518(1): 64-74.
- [25] Carlton SM, Hargrett GL. Stereological analysis of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase iiα-containing dorsal root ganglion neurons in the rat: Colocalization with isolectin griffonia simplicifolia, calcitonin gene-related peptide, or vanilloid receptor 1 [J]. J Comp Neurol, 2002, 448(1): 102-110.
- [26] Sumi M, Kiuchi K, Ishikawa T, et al. The newly synthesized selective Ca²⁺/calmodulin dependent protein kinase II inhibitor KN-93 reduces dopamine contents in PC12h cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 181(3): 968-975.

[收稿日期] 2019-09-02