

综述

色氨酸-犬尿氨酸途径在神经病理性疼痛中的作用

吴子晗¹, 尤浩军^{1,2}, 雷静^{1,2,*}¹延安大学感觉与运动转化医学研究中心, 延安 716000; ²延安市运动康复医学重点实验室, 延安 716000

摘要: 犬尿氨酸途径(kynurenine pathway, KP)是膳食中色氨酸的主要代谢途径。已有研究表明KP在多种疾病的发生机制中起关键作用。现已证明KP代谢酶[例如吲哚胺2, 3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、犬尿氨酸单加氧酶(kynurenine monooxygenase, KMO)等]参与各种疼痛, 尤其是神经病理性疼痛的发生和发展。本文综述了KP、代谢物与代谢酶的作用以及KP在神经病理性疼痛中的镇痛作用和机制, 为KP在神经病理性疼痛的基础研究和临床治疗方面的应用提供参考。

关键词: 色氨酸-犬尿氨酸途径; 犬尿酸; 喹啉酸; 神经病理性疼痛

The role of the tryptophan-kynurenine pathway in neuropathic pain

WU Zi-Han¹, YOU Hao-Jun^{1,2}, LEI Jing^{1,2,*}¹Center for Translational Medicine Research on Sensory-Motor Diseases, Yan'an University, Yan'an 716000, China; ²Key Laboratory of Yan'an Sports Rehabilitation Medicine, Yan'an 716000, China

Abstract: The kynurenine pathway (KP) is the main metabolic pathway of tryptophan in the diet. Existing research has shown that KP plays a key role in the pathogenesis of various diseases. It has been demonstrated that kynurenine metabolic enzymes, such as indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and kynurenine monooxygenase (KMO), are involved in various types of pain, particularly the occurrence and development of neuropathic pain. This article reviewed the role of KP, metabolites and enzymes, as well as the analgesic effects and mechanisms of KP in neuropathic pain, providing reference for the application of KP in the basic research and clinical treatment of neuropathic pain.

Key words: tryptophan-kynurenine pathway; kynurenine; quinolinic acid; neuropathic pain

1 犬尿氨酸途径(kynurenine pathway, KP)

色氨酸是一种从饮食中获得的内源性氨基酸, 是合成尼古丁酸、血清素和褪黑素等生物活性分子的前体^[1]。膳食中的大部分色氨酸通过KP分解代谢, 合成能量辅因子烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)^[2]。KP代谢物犬尿酸的作用是调节生物过程, 包括神经元的兴奋性、宿主与微生物之间的信号转导和免疫细胞的反应^[3]。色氨酸代谢的KP是一个复杂的过程(图1), 色氨酸通过色氨酸2, 3-双加氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO)和吲哚胺2, 3-双加氧酶1

和2(indoleamine 2,3-dioxygenase 1/2, IDO1/IDO2)三种酶转化为犬尿酸, 这是KP的主要代谢物之一。随后, 犬尿酸可分别通过犬尿酸单加氧酶(kynurenine monooxygenase, KMO)、犬尿酸氨基转移酶(kynurenine aminotransferases, KATs)或犬尿酸酶(kynureninase, KYNU)分解代谢为三种不同的中间体, 在接下来的步骤中转化为合成NAD⁺的前体——喹啉酸(quinolinic acid, QUIN)^[1]。

1.1 KP中的神经活性代谢产物

除了犬尿酸的神经活性特性外, KP还直接或间接地调节了几种神经递质系统的功能, 例如色

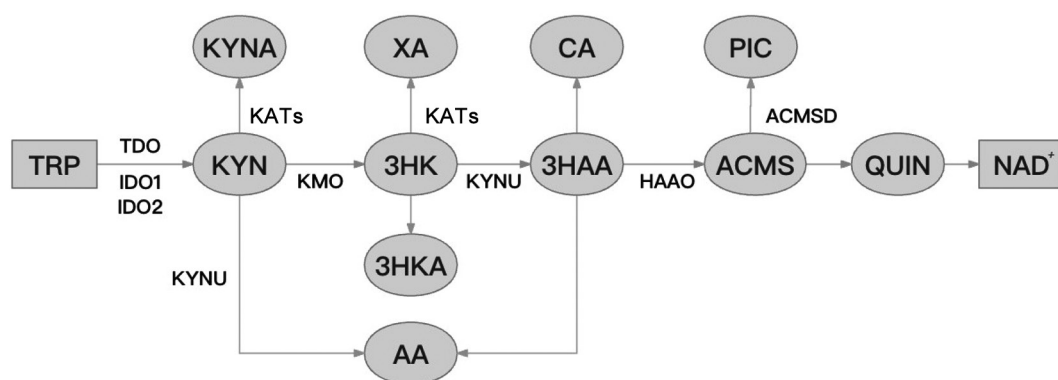


图 1. 色氨酸-犬尿氨酸途径

Fig. 1. Tryptophan (TRP)-kynurenine (KYN) pathway. IDO1, indoleamine 2,3-dioxygenase 1; IDO2, indoleamine 2,3-dioxygenase 2; TDO, tryptophan 2,3-dioxygenase; 3HK, 3-hydroxykynurenine; 3HKA, 3-hydroxy-L-kynurenamine; XA, xanthurenic acid; KYNA, kynurenic acid; AA, anthranilic acid; KMO, kynurenine monooxygenase; KATs, kynurenine aminotransferases; KYNU, kynureninase; 3HAA, 3-hydroxyanthranilic acid; CA, cinnabaric acid; ACMS, 2-amino-3-carboxymuconate semialdehyde; HAAO, 3-hydroxyanthranilate dioxygenase; ACMSD, 2-amino-3-carboxymuconate semialdehyde decarboxylase; PIC, picolinic acid; QUIN, quinolinic acid; NAD^+ , nicotinamide adenine dinucleotide.

氨酸及其下游代谢产物在能量产生、免疫系统调节、疼痛感知和精神疾病的发病机制中都发挥重要作用^[1]。例如，犬尿氨酸、朱砂精酸 (cinnabaric acid, CA)、犬尿喹啉酸 (kynurenic acid, KYNA) 是调节炎症和免疫反应的芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 的内源性配体；而 KYNA、吡啶酸 (picolinic acid, PIC) 和 QUIN 是 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartate, NMDA) 受体的内源性配体，其中 QUIN 是 NMDA 受体的激动剂，参与调节神经元活性并介导神经病理性疼痛；黄尿酸 (xanthurenic acid, XA) 是四氢生物喋呤 (tetrahydrobiopterin, BH4) 的生物合成抑制剂，是参与血清素、多巴胺、去甲肾上腺素和一氧化氮合成酶的重要辅助因子；3-羟基-L-犬尿烯胺 (3-hydroxy-L-kynurenamine, 3HKA) 也被证明通过抑制信号转导与转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription-1, STAT1) 和核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 通路的激活发挥抗炎作用^[4]。

1.1.1 犬尿氨酸

犬尿氨酸作为 KP 的关键代谢物，是所有其他代谢物合成的起点。犬尿氨酸本身具有多种功能，例如可以作为内源性抗氧化剂，在体内提供电子、保护大分子免受氧化修饰^[5]。尽管针对犬尿氨酸的电生理实验没有揭示其对神经元活性有任何直接影响，但全身或脑内注射犬尿氨酸后，犬尿氨酸可转化为具有神经活性的代谢物而引起动物抽搐并影响

血压^[6,7]。研究表明，犬尿氨酸还可以作为 AhR 的激动剂，犬尿氨酸-AhR 轴可能在神经变性和脑损伤中起到一定作用^[8,9]。因此，犬尿氨酸被用作多种神经系统疾病的生物标志物。

1.1.2 KYNA

KYNA 是 NMDA 受体的非选择性拮抗剂^[10]。研究表明，KYNA 也可以作为 α -7 烟碱受体的非竞争性拮抗剂抑制神经元活动^[11]。但 2020 年一篇关于此观点的综述引起了争议。该文章指出没有可靠的证据证明 KYNA 可作为乙酰胆碱受体的拮抗剂^[12]。Spekker 等研究显示，在硬脑膜炎诱导的偏头痛动物模型中，KYNA 发挥了一定的镇痛作用^[13]。KYNA 还可能致阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者的认知能力下降，但研究显示，该作用取决于 KYNA 的剂量，低剂量 KYNA 反而增强患者认知能力^[14]。另有研究表明，KYNA 具有作为神经保护和炎症反应下调因子的功能，慢性疼痛患者的症状可能部分归因于 KYNA 和其他具有类似特性的代谢产物水平的降低^[15]。因此，KYNA 可作为慢性炎症痛状态的生物标志物，其水平的降低可以提示慢性炎症痛状态。

1.1.3 QUIN

研究表明，QUIN 作为一种 NMDA 受体激动剂，具有对中枢神经系统细胞的神经毒性作用^[16]，其作用机制包括：刺激谷氨酸释放，抑制谷氨酸摄取，产生活性氧，减少内源性抗氧化剂以及细胞膜脂质

过氧化, 导致细胞骨架不稳定等, 并参与痛敏反应和抑郁的发展^[16, 17]。此外, 纹状体内注射 QUIN 后会引发病理性神经化学变化并诱导肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的表达, 表明 QUIN 在调节炎症反应方面具有重要作用^[18, 19]。研究表明, 在多种神经退行性和免疫介导的疾病中, 患者的 QUIN 水平有一定上升^[20–24]。Gunn 等研究显示, QUIN 水平上升常见于慢性疼痛患者, 其在伤害感受中的作用与外周 NMDA 受体激活有关; 此外, 高水平的 QUIN 导致神经元损伤或凋亡, 炎症状态下 QUIN 过量产生, NMDA 受体过度兴奋, 导致钙离子流入神经元, 激活相关酶促途径, 使细胞中的关键蛋白退化, 并提高细胞内一氧化氮水平, 最终导致神经元的凋亡^[25]。Thompson 等指出, 使用 NMDA 受体拮抗剂来阻断 QUIN 的神经毒性作用可作为疼痛治疗的一种新策略^[26]。

1.2 KP 中的主要酶

1.2.1 IDO1/IDO2

IDO 是色氨酸代谢通路中的关键酶, 其中的 IDO1 和 IDO2 是 KP 中两种相关的初始限速酶, 在诱导癌症免疫抑制, 肿瘤发展、转移和血管新生方面发挥重要作用^[27, 28]。IDO1 介导 T 细胞抑制作用, 而 IDO2 则作为 B 细胞反应的促炎介质, 起促炎作用^[29]。IDO 在免疫和非免疫组织中都有表达, 参与对各种病原体的防御, 通过限制 T 细胞功能并引发免疫耐受发挥免疫抑制功能^[30]。色氨酸的减少和 KP 下游的代谢产物可影响 IDO 介导的免疫抑制作用, 如 L- 犬尿氨酸和 KYNA 能够激活 AhR, 进而诱导 IDO 和 IDO2 的表达增加, 形成正反馈回路^[31, 32]。近年研究认为 IDO2 可能是炎症性自身免疫性疾病的有效治疗靶点, 而 IDO1 被应用于癌症免疫疗法领域, 例如依帕多他、BMS986205、吡咯莫德和 PF-06840003 等 IDO1 抑制剂已进入癌症治疗的临床试验^[33]。这些针对 IDO 的研究为治疗癌症和免疫性疾病提供了新思路。

1.2.2 KMO

KMO 属于还原型辅酶 II 依赖性黄素单加氧酶家族^[34], 是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP) 的酶, 而 NADP 是 KP 中的关键位点。KMO 主要由巨噬细胞、小胶质细胞、单核细胞和内皮细胞合成, 分布于包括肝脏和肾脏在内的外周组织中, 单

核细胞和巨噬细胞等吞噬细胞沿着 KMO 启动的氧化分支途径分解代谢大部分犬尿氨酸, 负责将 L- 犬尿氨酸转化为 3- 羟基犬尿氨酸 (3-hydroxykynurenine, 3HK), 生成 QUIN。此外, 促炎细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 可上调小胶质细胞中 KMO 的表达水平, KMO 代谢水平的提高可产生更多的神经毒性代谢物 3HK 和 QUIN, 激活谷氨酸受体并升高氧化应激水平, 影响中枢神经系统功能^[35]。因此, KMO 在调节外周炎症和中枢神经系统疾病中起重要作用。研究表明, 抑制 KMO 会减少 KP 神经毒性分支代谢物的产生, 并将代谢平衡转移到 KYNA 的形成上, 因此 KMO 已成为神经系统疾病中的药物靶点, 不过 KMO 抑制剂在血脑屏障的通透性差, 导致其使用有一定的局限性^[36]。近年来, 许多强效的 KMO 抑制剂 (例如 Ro61-6048 和 JM6) 已被证实各种疾病模型中发挥有益作用^[37]。

2 KP 在神经系统疾病和痛觉调控中的作用

2.1 KP 在神经系统疾病中的作用机制

研究表明, KP 与神经系统疾病的发展进程有关。KP 代谢产物如犬尿氨酸和 KYNA 是非特异性和特异性免疫系统的重要调节因子, 可抑制 T 细胞的反应、增殖和生存。维持这些代谢产物的平衡有助于调节神经系统疾病中的免疫反应。研究显示, 神经毒性的 KP 代谢物可能直接损害线粒体功能, 例如哺乳动物细胞过量表达 KMO, 产生的 3HK 和活性氧增加, 导致线粒体功能受损, 这一现象与细胞衰老的生物学机制相关^[38]。研究显示, AD 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 患者小胶质细胞中 KP 神经毒性代谢物水平升高^[39], 此外, 研究显示, 2- 氨基 3- 羧基粘康酸 6- 半醛脱羧酶 (2-amino-3-carboxymuconate 6-semialdehyde decarboxylase, ACMSD) 可通过限制 QUIN 的形成来降低 PD 的发病, 而由基因突变引起的 ACMSD 缺乏会促进脑内炎症和神经毒性作用, 提示 ACMSD 的遗传变异可能在 PD 病理生理学中发挥重要作用^[40]。Tanaka 和 Vecsei^[41] 在多发硬化症 (multiple sclerosis, MS) 患者的血清和脑脊液中检测到 KP 系统紊乱和 KP 代谢产物水平的改变, 提示 MS 的周期性复发可能与 KP 的免疫调节作用有关。

2.2 KP 在神经病理性疼痛中的作用

根据国际疼痛研究协会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 官方网站 (<https://www.iasp->

pain.org) 上的定义, 神经病理性疼痛是由体感神经系统损伤或疾病引起的疼痛。近年, 研究表明, KP 代谢物在神经病理性疼痛的发生及发展中发挥重要作用^[42]。此外, KP 代谢物可用于评估对治疗的反应或作为治疗监测中的生物标志物, KP 可能是治疗神经病理性疼痛的可行靶标。KP 通过以下多种机制参与神经病理性疼痛。

2.2.1 调节NMDA受体

KP 的几种代谢产物都是神经活性化合物, 可调节 NMDA 受体的活性。例如 QUIN 是一种选择性的 NMDA 受体激动剂, 在炎症状态下, 细胞因子和趋化因子的产生有助于白细胞在脑中的滞留, 导致血脑屏障的降解, 并允许更多的 QUIN 进入脑内。这个过程会增加神经元微环境中的谷氨酸浓度, 抑制星形胶质细胞摄取谷氨酸, 对星形胶质细胞内谷氨酸-谷氨酰胺循环造成不良影响, 进一步增加其他神经毒素水平, 并影响 NMDA 受体与线粒体等的功能, 干扰兴奋性突触传递, 成为神经损伤后的痛觉过敏反应的基础, 并促进神经病理性疼痛的发展^[43]。而 KYNA 是一种 NMDA 受体拮抗剂, 可下调 NMDA 受体的功能, 从而抑制谷氨酸的神经毒性, 减少对脊髓背角伤害性信息传递的易化作用。Pineda-Farias 等^[44]在 L5~L6 脊神经结扎 (spinal nerve ligation, SNL) 模型大鼠中, 通过腹腔给予 L- 犬尿氨酸 (50~200 mg/kg) 和有机阴离子转运抑制剂丙磺舒 (100 mg/kg) 可降低大鼠的触觉异常性疼痛, 而通过鞘内注射犬尿酸可逆转 SNL 引起的触觉异常性疼痛, 表明脊髓中水平升高的 KYNA 与 NMDA 受体相互作用, 参与触觉异常性疼痛; 尽管外源性 NMDA 受体拮抗剂在神经病变的脊神经损伤模型中能够产生镇痛作用, 但也会出现影响运动能力的副作用, 而 L- 犬尿氨酸和丙磺舒的组合使用则不会出现该副作用。研究显示, 神经病理性疼痛的产生会伴随剧烈的神经系统可塑性变化, 而 NMDA2B 受体在这一过程中起主要作用^[45]。IDO1 的上调可以通过增加 KP 神经毒性代谢物 3-HK 和 QUIN 的产生, 间接促进 NMDA2B 受体的磷酸化, 导致神经病理性疼痛的发生^[46]。

2.2.2 犬尿氨酸代谢紊乱

研究表明, 周围神经损伤在分子和结构水平上导致神经元突触网络出现可塑性变化, 这些变化导致脊髓背角 I 层神经元突触的兴奋和抑制平衡改变。小胶质细胞活化被认为是神经病理性疼痛发展的关

键步骤, 阻断脊髓小胶质细胞的活化会抑制周围神经损伤诱导的疼痛过敏反应^[47]。

Magalin 等^[48]在小鼠神经损伤 (spared nerve injury, SNI) 模型中研究了 KP 关键酶 (IDO1, KMO) 及其代谢物对神经病理性疼痛的作用, 结果显示, SNI 模型小鼠神经病理性疼痛的发展与同侧脊髓背角中 IDO1 的表达和活性增加有关, SNI 造模后 3 d 小鼠出现机械性和冷刺激诱发的异常性疼痛, 以及小胶质细胞显著活化; IDO1 抑制剂 (1- 甲基色氨酸和去甲哈尔满) 能有效抑制机械性异常性疼痛, 表明 IDO1 主要参与机械刺激诱发的异常疼痛, 且外周血细胞表达的 IDO1 对维持神经病理性疼痛至关重要; 此外, 外周树突细胞 (dendritic cell, DC) 中 IDO1 的上调和犬尿氨酸水平升高, 随后被 KMO 代谢为促伤害感受分子 3HK, 诱发神经病理性疼痛, 而特异性敲除脊髓星形胶质细胞的 KMO 可降低机械性异常性疼痛, 提示 KMO 在维持神经性疼痛中可能发挥重要作用; SNI 还提高脊髓背角 QUIN 水平, 激活树突细胞 NMDA 受体, 参与疼痛的产生和维持, 而鞘内注射 HAAO 抑制剂可缓解 SNI 模型小鼠的机械性异常性疼痛。

另一项研究表明, 在慢性压迫性损伤大鼠模型中, IDO2、KMO 和 HAAO 的 mRNA 表达水平在脊髓上升高, 而 1- 甲基 -d- 色氨酸 (1-d-MT) 和 UPF648 (分别为 IDO2 和 KMO 抑制剂) 能够减轻触觉和热痛觉敏感性, 为 IDO2 和 KMO 参与神经病理性疼痛的发生提供了证据^[49]。

Wang 等^[50]研究显示, 在 SNL 模型大鼠中, 前扣带回皮层和杏仁核中 IDO1 表达水平升高, IDO1 抑制剂 PCC0208009 能够降低血浆和脑内犬尿氨酸/色氨酸比值, 同时减轻大鼠的自发痛和诱发痛行为; PCC0208009 通过抑制前扣带回皮层和杏仁核中的 NMDA2B 受体, 在结构和功能上抑制了神经损伤后脑内突触可塑性改变。

Rojewska 等^[49]研究显示在坐骨神经慢性压迫性损伤 (chronic constriction injury, CCI) 大鼠模型中, 背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 和脊髓中 KMO mRNA 及蛋白质水平在神经损伤后均上调; 鞘内给予小胶质细胞抑制剂米诺环素能够抑制损伤后 KMO mRNA 水平的上调, 并降低大鼠痛敏反应; 此外, 鞘内给予 Ro61-6048 和 JM6 等 KMO 抑制剂可减轻神经病理性疼痛症状, 降低神经损伤引起的机械异常性疼痛和热痛敏反应; KMO 抑制剂与吗

啡同时给药能够增强吗啡的镇痛效果。该研究结果提示,神经损伤后小胶质细胞活化引起的 KMO 上调在神经病理性疼痛中发挥重要作用。

2.2.3 犬尿氨酸代谢紊乱与炎症相互作用

Zhang 等研究显示,在糖尿病神经病理性疼痛(diabetic neuropathic pain, DNP)大鼠中,酪氨酸(去甲肾上腺素和多巴胺的前体)和色氨酸(5-羟色胺的前体)水平降低。而大鼠脑内色氨酸水平降低可引起 5-羟色胺水平的下降^[51]。Leventhal 等研究显示,去甲肾上腺素和 5-羟色胺再摄取抑制剂可在神经性疼痛的脊髓神经结扎模型上逆转触觉异常性疼痛,并显著阻断急性内脏疼痛模型动物的腹部收缩^[52]。研究显示,DNP 患者存在 KP 分解代谢异常,犬尿氨酸/色氨酸比值高于无疼痛的 1 型糖尿病对照组,并与疼痛程度呈正相关;此外 DNP 患者 KP 代谢产物 QUIN 和 XA 水平显著高于对照组,血清内促炎因子干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 和 TNF- α 水平也较高,由于 IDO1 可被 TNF- α 和 IFN- γ 激活,犬尿氨酸和其他 KP 代谢下游产物生成增多,促进 DNP 的产生^[53]。

Rojewska 等^[54]研究显示,在 CCI 大鼠模型上连续鞘内给予 KMO 抑制剂 Ro61-6048 能够下调脊髓和 DRG 中 CD40/IBA1、IL-1 β 、IL-6 和 NOS2 mRNA 及蛋白质表达水平。Zhou 等研究^[55]显示,脊髓中 IL-1 β 信号通路在 IDO-1 介导的外周神经损伤引起的机械性异常性疼痛中发挥重要作用。Rojewska 等^[49]在小鼠 SNI 模型中发现,QUIN/犬尿氨酸比值增加,损伤对侧海马齿状回神经元中 KMO、KYNU 和 3-羟基邻氨基苯甲酸-3,4-双加氧酶(3-hydroxyanthranilate-3,4-dioxygenase, HAOO) mRNA 表达上调。Laumet 等^[56]在小鼠侧脑室内给予 KMO 抑制剂 Ro61-8048 或 IL-1 受体拮抗剂(IL-1RA),发现神经损伤诱导的抑郁样行为(而不是机械性异常性疼痛)减弱。

以上研究表明,KP 紊乱与炎症相互作用促进了神经病理性疼痛的发生和发展。

2.2.4 超极化激活的环核苷酸门控通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel, HCN)

HCN 对 Na⁺ 和 K⁺ 通透,其产生的超极化激活电流(hyperpolarization-activated current, I_h) 在控制细胞膜兴奋性方面有重要作用。HCN1 是 HCN 家族通道的一个亚组,在 DRG 神经元中大量表达,

神经损伤能够引起 HCN1 功能改变,导致神经病理性疼痛时初级传入神经元的自发放电。DRG 神经元的自发放电被认为能使脊髓神经元敏化,并在持续的神经性疼痛中发挥作用。Chaplan 等^[57]研究显示,增强的 I_h 可维持 SNL 大鼠模型中的 DRG 神经元自发放电及所结扎神经的自发放电,并增强触觉异常性疼痛。G 蛋白耦联受体 35 (G protein coupled receptor 35, GPR35) 是一种 Gi/o 耦联受体,在 DRG 小神经元中高度表达,其由内源性或外源性配体介导激活后,可以通过减少 I_h 来抑制疼痛。Resta 等^[58]研究显示,KP 代谢物 KYNA 可作为 GPR35 的内源性激动剂来激活 GPR35,导致体外 DRG 神经元的兴奋性降低,并引起体内剂量依赖性镇痛;而鞘内施用 KYNA 可减轻 CCI 小鼠的机械痛敏和热痛觉过敏现象,这也是通过 GPR35 抑制了 HCN 发挥镇痛作用。因此,GPR35 与伤害感受器中的 HCN 通道可能成为神经病理性疼痛治疗的新靶点。

2.2.5 BH4途径

BH4 是苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸羟化酶以及 NO 合成酶的天然必需辅因子,是苯丙氨酸代谢、儿茶酚胺、血清素和 NO 进行生物合成的关键因素。神经损伤后,参与 BH4 合成的墨喋呤代谢酶(sepiapterin reductase, SPR) 增加导致感觉神经元中 BH4 水平增加,诱导伤害性传入纤维的过度兴奋,导致神经病理性疼痛的产生^[59]。KP 和 BH4 途径之间的相互影响被认为是伤害感受过程中重要的因素,KP 上调导致的 XA 水平升高会减弱 BH4 生物合成和 BH4 依赖性酶促反应,同时 KP 代谢物 XA 作为 SPR 的内源性抑制剂,可减少小鼠 SNI 模型中出现的 BH4 过量产生。也有证据表明大鼠轴突损伤后感觉神经元中 BH4 水平升高,给予外源性 BH4 会使大鼠产生疼痛,而减少 BH4 合成能够降低大鼠痛敏反应^[60]。

总体而言,神经系统损伤后,由于胶质细胞/巨噬细胞活化,具有神经保护性的 KYNA 和具有神经毒性的 QUIN 产生之间存在不平衡(图 2),在神经病理性疼痛的发生和发展中发挥重要作用。

3 KP在疼痛调节中的治疗潜力

由于神经病理性疼痛与 KP 存在密切联系,调控 KP 可能会成为有效治疗神经病理性疼痛的新方法之一。研究表明,KMO 抑制剂 Ro61-6048 和 JM6 可减少神经毒素 QUIN 的合成,降低机械和热刺激

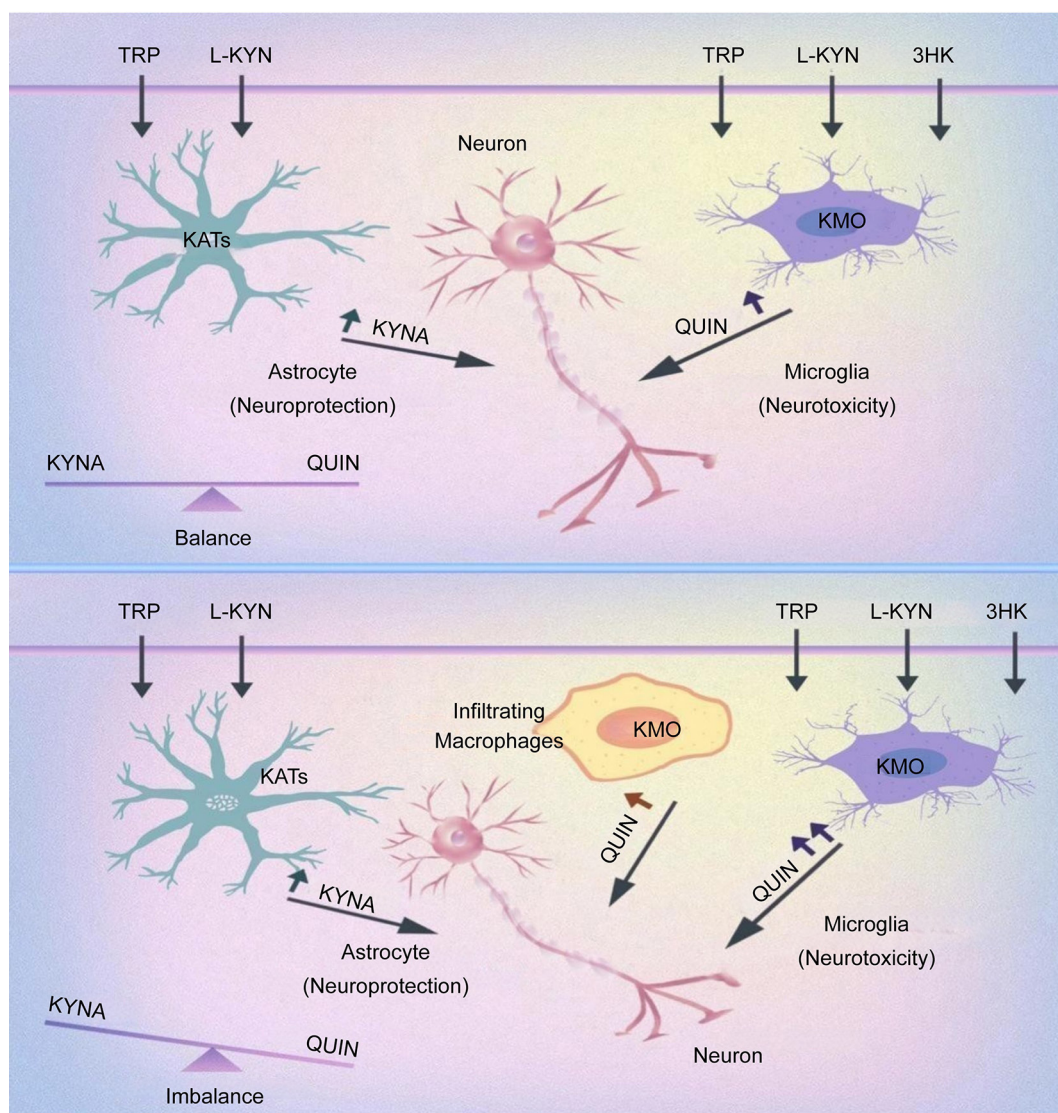


图 2. 生理和神经性疼痛条件下中枢神经系统内犬尿氨酸途径的变化

Fig. 2. Changes in the kynurenine pathway in central nervous system under physiological and neuropathic pain conditions. Under physiological condition (as shown in the upper figure), there is a balance between the neuroprotective kynurenic acid (KYNA) produced by astrocytes and the neurotoxic quinolinic acid (QUIN) produced by microglia. Under neuropathic pain condition (as shown in the lower figure), there is activation of microglia and infiltration of peripheral macrophages. As a result, the balance between KYNA and QUIN is disrupted. TRP, tryptophan; L-KYN, L-kynurenine; KATs, kynurenine aminotransferases; KMO, kynurenine monooxygenase; 3HK, 3-hydroxykynurenine.

的敏感性，这两种抑制剂在 CCI 模型大鼠中可增强吗啡的镇痛效果，由于 QUIN 也是经过邻氨基苯甲酸 (anthranilic acid, AA) 转化而来，因此同时使用该抑制剂可能会减少神经损伤带来的神经炎症，增强镇痛药的效果，从而减轻神经病理性疼痛^[54]。虽然 QUIN 的直接前体是 3HAA，但是需要注意可能的副作用，例如减少神经保护性朱砂酸的产生^[61]。药理学研究显示，抑制 QUIN 可能导致 KP 的代谢平

衡向其神经保护分支转移，但 KYNA 与血浆蛋白结合不能透过血脑屏障，而使用纳米颗粒可以使 KYNA 靶向透过血脑屏障，引起中枢神经系统内的电生理变化，如躯体感觉诱发电位波幅显著下降^[62]。Szucs 等^[63]设计并合成了可结合 L-犬尿氨酸或 KYNA 的新型阿片类肽的类似物，这些类似物在在体试验中表现出一定的抗伤害感受作用，为神经病理性疼痛的治疗提供了新方案。

4 总结与展望

近年来色氨酸-KP 发挥的镇痛作用引起基础及临床工作者的兴趣。越来越多的研究表明, 犬尿氨酸及其代谢物因其氧化还原特性、免疫抑制活性、神经毒性或神经保护性, 可直接或间接影响各类神经递质系统的功能。在不同的神经性疼痛模型中, KP 中的 IDO1、IDO2、KMO、KYNU、KYNA 和 QUIN 等酶和代谢物上调, 阻止细胞表达或直接抑制上述酶活性可导致机械、触觉或热敏反应降低, 表明调节 KP 可作为管理此类疼痛的潜在策略。目前对 KP 的相关研究不仅要继续深入探索其详细机制, 还应该重点关注 KP 相关的前瞻性治疗药物, 考虑开发具有选择性作用机制的新药。未来的临床研究不仅要针对疼痛, 还需要针对功能, 情绪变化和生活质量等方面。

参考文献

- Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie. *Mol Psychiatry* 2020; 25(1): 131–147.
- Colabroy KL, Begley TP. Tryptophan catabolism: identification and characterization of a new degradative pathway. *J Bacteriol* 2005; 187(22): 7866–7869.
- Badawy AA. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects. *Int J Tryptophan Res* 2017; 10: 1178646917691938.
- Pires AS, Sundaram G, Heng B, Krishnamurthy S, Brew BJ, Guillemin GJ. Recent advances in clinical trials targeting the kynurenine pathway. *Pharmacol Ther* 2022; 236: 108055.
- Reyes Ocampo J, Lugo Huitrón R, González-Esquivel D, Ugalde-Muñiz P, Jiménez-Anguiano A, Pineda B, Pedraza-Chaverri J, Ríos C, Pérez de la Cruz V. Kynurenines with neuroactive and redox properties: relevance to aging and brain diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 646909.
- Lapin IP. Depressor effect of kynurenine and its metabolites in rats. *Life Sci* 1976; 19(10): 1479–1483.
- Lapin IP. Stimulant and convulsive effects of kynurenines injected into brain ventricles in mice. *J Neural Transm* 1978; 42: 37–43.
- Cuartero MI, de la Parra J, García-Culebras A, Ballesteros I, Lizasoain I, Moro MÁ. The kynurenine pathway in the acute and chronic phases of cerebral ischemia. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 1060–1073.
- Vamos E, Pardutz A, Klivenyi P, Toldi J. The role of kynurenines in disorders of the central nervous system: Possibilities for neuroprotection. *Neurol Sci* 2009; 283: 21–27.
- Perkins MN, Stone TW. An iontophoretic investigation of the actions of convulsant kynurenines and their interaction with the endogenous excitant quinolinic acid. *Brain Res* 1982; 247: 184–187.
- Hilmas C, Pereira EFR, Alkondon M, Rassoulpour A, Schwarcz R, Albuquerque EX. The brain metabolite kynurenic acid inhibits $\alpha 7$ nicotinic receptor activity and increases non- $\alpha 7$ nicotinic receptor expression: Physiopathological implications. *J Neurosci* 2001; 21: 7463–7473.
- Stone TW. Does kynurenic acid act on nicotinic receptors? An assessment of the evidence. *J Neurochem* 2020; 152: 627–649.
- Spekker E, Laborc KF, Bohar Z, Naji Grochey G. Effect of dural inflammatory soup application on activation and sensitization markers in the caudal trigeminal nucleus of the rat and the modulatory effects of sumatriptan and kynurenic acid. *Headache Pain* 2021; 22(1): 17.
- Tanaka M, Bohar Z, Vecsei L. Are kynurenines accomplices or principal villains in dementia? Maintenance of kynurenine metabolism. *Molecules* 2020; 25(3): 564.
- Auyeung A, Wang HC, Aravagiri K, Knezevic NN. Kynurenine pathway metabolites as potential biomarkers in chronic pain. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023; 16(5): 681.
- Guillemin GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J* 2012; 279: 1356–1365.
- Pérez-De La Cruz V, Konigsberg M, Pedraza-Chaverri J, Herrera-Mundo N, Díaz-Muñoz M, Morán J, Fortoul-vander Goes T, Rondán-Zárate A, Maldonado PD, Ali SF, Santamaría A. Cytoplasmic calcium mediates oxidative damage in an excitotoxic/energetic deficit synergic model in rats. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 1075–1085.
- Lugo-Huitrón R, Ugalde Muñiz P, Pineda B, Pedraza-Chaverri J, Ríos C, Pérez-de la Cruz V. Quinolinic acid: An endogenous neurotoxin with multiple targets. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 104024.
- Braid N, Grant R, Brew BJ, Adams S, Jayasena T, Guillemin GJ. Effects of kynurenine pathway metabolites on intracellular NAD synthesis and cell death in human primary astrocytes and neurons. *Int J Tryptophan Res* 2009; 2: 61–69.
- Guidetti P, Luthi-Carter RE, Augood SJ, Schwarcz R. Neostriatal and cortical quinolinate levels are increased in early grade Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2004; 17: 455–461.
- Sorgdrager FJH, Vermeiren Y, Van Faassen M, van der Ley C, Nollen EAA, Kema IP, De Deyn PP. Age- and disease-specific changes of the kynurenine pathway in Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2019; 151(5): 656–668.
- Steiner J, Walter M, Gos T, Guillemin GJ, Bernstein HG, Sarnyai Z, Mawrin C, Brisch R, Biela H, Meyer zu

- Schwabedissen L, Bogerts B, Myint AM. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: Evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *J Neuroinflammation* 2011; 8: 1–9.
- 23 Chen Y, Stankovic R, Cullen KM, Meiningner V, Garner B, Coggan S, Grant R, Brew BJ, Guillemin GJ. The kynurenine pathway and inflammation in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotox Res* 2010; 18: 132–142.
- 24 Heyes MP, Saito K, Lackner A, Wiley CA, Achim CL, Markey SP. Sources of the neurotoxin quinolinic acid in the brain of HIV-1-infected patients and retrovirus-infected macaques. *FASEB J* 1998; 12: 881–896.
- 25 Gunn J, Hill MM, Cotton BM, Deer TR. An analysis of biomarkers in patients with chronic pain. *Pain Physician* 2020; 23: 41–49.
- 26 Thompson T, Whiter F, Gallop K, Veronese N, Solmi M, Newton P, Stubbs B. NMDA receptor antagonists and pain relief: A meta-analysis of experimental trials. *Neurology* 2019; 92: 1652–1662.
- 27 Johnson TS, Munn DH. Host indoleamine 2,3-dioxygenase: Contribution to systemic acquired tumor tolerance. *Immunol Investig* 2012; 41: 765–797.
- 28 Huang YS, Ogbechi J, Clanchy FI, Williams RO, Stone TW. IDO and kynurenine metabolites in peripheral and CNS disorders. *Front Immunol* 2020; 11: 388.
- 29 Merlo LMF, DuHadaway JB, Montgomery JD, Peng WD, Murray PJ, Prendergast GC, Caton AJ, Muller AJ, Mandik-Nayak L. Differential roles of IDO1 and IDO2 in T and B cell inflammatory immune responses. *Front Immunol* 2020; 11: 1861.
- 30 Bilir C, Sarisozen C. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO): Only an enzyme or a checkpoint controller? *Oncol Sci* 2017; 3: 52–56.
- 31 Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3-dioxygenase and tumor-induced tolerance. *Clin Investig* 2007; 117: 1147–1154.
- 32 Muller AJ, DuHadaway JB, Donover PS, Sutanto-Ward E, Prendergast GC. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nat Med* 2005; 11: 312–319.
- 33 Tang K, Wu YH, Song Y, Yu B. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitors in clinical trials for cancer immunotherapy. *Hematol Oncol* 2021; 14: 68.
- 34 Lu Y, Shao M, Wu T. Kynurenine-3-monooxygenase: A new direction for the treatment in different diseases. *Food Sci Nutr* 2020; 8: 711–719.
- 35 Mithaiwala MN, Santana-Coelho D, Porter GA, O'Connor JC. Neuroinflammation and the kynurenine pathway in CNS disease: Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Cells* 2021; 10: 1548.
- 36 Zhang S, Collier MEW, Heyes DJ, Giorgini F, Scrutton NS. Advantages of brain penetrating inhibitors of kynurenine-3-monooxygenase for treatment of neurodegenerative diseases. *Arch Biochem Biophys* 2021; 697: 108702.
- 37 Zhang S, Sakuma M, Deora GS, Levy CW, Klausing A, Breda C, Read KD, Edlin CD, Ross BP, Wright Muelas M, Day PJ, O'Hagan S, Kell DB, Schwarcz R, Leys D, Heyes DJ, Giorgini F, Scrutton NS. A brain-permeable inhibitor of the neurodegenerative disease target kynurenine 3-monooxygenase prevents accumulation of neurotoxic metabolites. *Commun Biol* 2019; 2: 271.
- 38 Castellano-Gonzalez G, Jacobs KR, Don E, Cole NJ, Adams S, Lim CK, Lovejoy DB, Guillemin GJ. Kynurenine 3-monooxygenase activity in human primary neurons and effect on cellular bioenergetics identifies new neurotoxic mechanisms. *Neurotox Res* 2019; 35(3): 530–541.
- 39 Maddison DC, Giorgini F. The kynurenine pathway and neurodegenerative disease. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 40: 134–141.
- 40 Thirtamara-Rajamani K, Li P, Escobar Galvis ML, Labrie V, Brundin P, Brundin L. Is the enzyme ACMSD a novel therapeutic target in Parkinson's disease? *J Parkinsons Dis* 2017; 7(4): 577–587.
- 41 Tanaka M, Vecsei L. Monitoring the redox status in multiple sclerosis. *Biomedicines* 2020; 12; 8(10): 406.
- 42 Barohn RJ, Amato AA. Pattern-recognition approach to neuropathy and neuronopathy. *Neurol Clin* 2013; 31: 343–361.
- 43 Birch PJ, Grossman CJ, Hayes AG. Kynurenic acid antagonises responses to NMDA via an action at the strychnine-insensitive glycine receptor. *Eur J Pharmacol* 1988; 154(1): 85–87.
- 44 Pineda-Farias JB, Pérez-Severiano F, González-Esquivel DF, Barragán-Iglesias P, Bravo-Hernández M, Cervantes-Durán C, Aguilera P, Ríos C, Granados-Soto V. The L-kynurenine-probenecid combination reduces neuropathic pain in rats. *Eur J Pain* 2013; 17: 1365–1373.
- 45 Ikeda R, Takahashi Y, Inoue K, Kato F. NMDA receptor-independent synaptic plasticity in the central amygdala in the rat model of neuropathic pain. *Pain* 2007; 127(1–2): 161–172.
- 46 Vecsi L, Szalardy L, Fulop F, Toldi J. Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12(1): 64–82.
- 47 Gu N, Peng J, Murugan M. Spinal microgliosis due to resident microglial proliferation is required for pain hypersensitivity after peripheral nerve injury. *Cell Rep* 2016; 16(3): 605–614.

- 48 Maganin AG, Souza GR, Fonseca MD. Neuroimmune-glial cells interactions elevate the kynurenine metabolic pathway to sustain neuropathic pain. *Bio Rxiv* 2021; 2021.01.25: 428142.
- 49 Rojewska E, Ciapała K, Piotrowska A, Makuch W, Mika J. Pharmacological inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase-2 and kynurenine 3-monooxygenase, enzymes of the kynurenine pathway, significantly diminishes neuropathic pain in a rat model. *Front Pharmacol* 2018; 9: 724.
- 50 Wang Y, Li CM, Han R, Wang ZZ, Gao YL, Zhu XY, Yu X, Du GY, Wang HB, Tian JW, Fu FH. PCC0208009, an indirect IDO1 inhibitor, alleviates neuropathic pain and co-morbidities by regulating synaptic plasticity of ACC and amygdala. *Biochem Pharmacol* 2020; 177: 113926.
- 51 Zhang Q, Li Q, Liu S, Zheng H, Ji L, Yi N, Zhu X, Sun W, Liu X, Zhang S, Li Y, Xiong Q, Lu B. Decreased amino acids in the brain might contribute to the progression of diabetic neuropathic pain. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 176: 108790.
- 52 Leventhal L, Smith V, Hornby G, Andree TH, Brandt MR, Rogers KE. Differential and synergistic effects of selective norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors in rodent models of pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320: 1178–1185.
- 53 Staats Pires A, Heng B, Tan VX, Latini A, Russo MA, Santarelli DM, Bailey D, Wynne K, O'Brien JA, Guillemin GJ, Austin PJ. Kynurenine, tetrahydrobiopterin, and cytokine inflammatory biomarkers in individuals affected by diabetic neuropathic pain. *Front Neurosci* 2020; 14: 890.
- 54 Rojewska E, Piotrowska A, Makuch W, Przewlocka B, Mika J. Pharmacological kynurenine 3-monooxygenase enzyme inhibition significantly reduces neuropathic pain in a rat model. *Neuropharmacology* 2016; 102: 80–91.
- 55 Zhou W, Dantzer R, Budac DP, Walker AK, Mao-Ying QL, Lee AW, Heijnen CJ, Kavelaars A. Peripheral indoleamine 2,3-dioxygenase 1 is required for comorbid depression-like behavior but does not contribute to neuropathic pain in mice. *Brain Behav Immun* 2015; 46: 147–153.
- 56 Laumet G, Zhou W, Dantzer R, Edralin JD, Huo XJ, Budac DP, O'Connor JC, Lee AW, Heijnen CJ, Kavelaars A. Upregulation of neuronal kynurenine 3-monooxygenase mediates depression-like behavior in a mouse model of neuropathic pain. *Brain Behav Immun* 2017; 66: 94–102.
- 57 Chaplan SR, Guo HQ, Lee DH, Luo L, Liu C, Kuei C, Velumian AA, Butler MP, Brown SM, Dubin AE. Neuronal hyperpolarization-activated pacemaker channels drive neuropathic pain. *J Neurosci* 2003; 23(4): 1169–1178.
- 58 Resta F, Masi A, Sili M, Laurino A, Moroni F, Mannaioni G. Kynurenic acid and zaprinast induce analgesia by modulating HCN channels through GPR35 activation. *Neuropharmacology* 2016; 108: 136–143.
- 59 Haruki H, Hovius R, Pedersen MG, Johnsson K. Tetrahydrobiopterin biosynthesis as a potential target of the kynurenine pathway metabolite xanthurenic acid. *J Biol Chem* 2016; 291(2): 652–657.
- 60 Latremoliere A, Latini A, Andrews N, Cronin SJ, Fujita M, Gorska K, Hovius R, Romero C, Chuaiphichai S, Painter M, Miracca G, Babaniyi O, Remor AP, Duong K, Riva P, Barrett LB, Ferreirós N, Naylor A, Penninger JM, Tegeder I, Zhong J, Blagg J, Channon KM, Johnsson K, Costigan M, Woolf CJ. Reduction of neuropathic and inflammatory pain through inhibition of the tetrahydrobiopterin pathway. *Neuron* 2015; 86(6): 1393–1406.
- 61 Costantino G. Inhibitors of quinolinic acid synthesis: New weapons in the study of neuroinflammatory diseases. *Future Med Chem* 2014; 6: 841–843.
- 62 Varga N, Csapo E, Majláth Z, Ilisz I, Krizbai IA, Wilhelm I, Knapp L, Toldi J, Vecsei L, Dekany I. Targeting of the kynurenic acid across the blood-brain barrier by core-shell nanoparticles. *Eur J Pharm Sci* 2016; 86: 67–74.
- 63 Szucs E, Stefanucci A, Dimmito MP, Zador F, Pieretti S, Zengin G, Vecsei L, Benyhe S, Nalli M, Mollica A. Discovery of kynurenines containing oligopeptides as potent opioid receptor agonists. *Biomolecules* 2020; 10(2): 284.