

· 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2025-0153

CGRP 及其表观遗传修饰在慢性疼痛中的研究进展

朱甜甜^{1,2}, 薛傲^{1,3}, 张建楠^{1,2}, 雷霞^{1,3}, 王沁熙^{1,2}, 张毅平^{1,2}, 陈周婷^{1,2}, 蔡靛羽^{1,2}✉

(1. 南京中医药大学, 江苏南京 210023; 2. 南京中医药大学附属无锡医院疼痛科, 江苏无锡 214045; 3. 无锡市中医医院中医临床医学创新中心, 江苏无锡 214071)

【摘要】 慢性疼痛作为全球致残的主要因素, 其机制和治疗策略始终面临重大挑战。近年研究显示, 降钙素基因相关肽 (CGRP) 是慢性疼痛调控的关键介质, 其表达水平受到表观遗传机制的精准调控, 研究 CGRP 表观遗传调控是寻找其参与疼痛发生发展的有效途径, 这为揭示慢性疼痛的分子机制提供了全新视角。文章综述了 CGRP 及其表观遗传学发现作用于慢性疼痛的机制的研究进展, 包含 DNA 甲基化、微小 RNA 调节和组蛋白修饰, 以期帮助临床工作者更好地理解 CGRP 在疼痛病理生理学中的关键作用, 为疼痛治疗提供新的靶点。

【关键词】 慢性疼痛; 降钙素基因相关肽; 组蛋白修饰; DNA 甲基化; 微小 RNA

Research progress of calcitonin gene-related peptide and its epigenetic modifications in chronic pain

ZHU Tiantian^{1,2}, XUE Ao^{1,3}, ZHANG Jiannan^{1,2}, LEI Xia^{1,3}, WANG Qinxi^{1,2}, ZHANG Yiping^{1,2},
CHEN Zhouting^{1,2}, CAI Liangyu^{1,2}✉

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Department of Pain, Wuxi Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Wuxi 214045, China; 3. Traditional Chinese Medicine Clinical Medicine Innovation Center, Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi 214071, China)

Corresponding author: CAI Liangyu, E-mail: wxzy018@njucm.edu.cn

【Abstract】 Chronic pain is a major factor leading to disability worldwide, and its mechanisms and treatment strategies have always faced significant challenges. In recent years, studies have found that calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a key mediator in the regulation of chronic pain, and its expression level is precisely regulated by epigenetic mechanisms. Investigating the epigenetic regulation mechanism of CGRP is an effective way to find out its involvement in the occurrence and development of pain, which provides a new perspective for revealing the molecular mechanism of chronic pain. This review summarizes the research progress on the mechanisms of CGRP and its epigenetic findings in chronic pain, including DNA methylation, miRNA regulation, and histone modification, helping clinicians better understand the key role of CGRP in the pathophysiology of pain and providing new targets for pain treatment.

【Key words】 Chronic pain; Calcitonin gene-related peptide; Histone modification; DNA methylation; MicroRNAs

疼痛是一种与实际或潜在组织损伤相关的不愉快感觉与情感体验, 慢性疼痛是指疼痛持续或反复发作超过 3 个月, 通常伴有显著的功能障碍或情绪问题, 主要包括慢性头痛、颌面痛、癌症相关性疼痛、神经病理性疼痛、肌肉骨骼疼痛等。慢性疼痛的发病率为 20%~45%, 是导致残疾和社会经济负担的主要原因^[1]。在疼痛发作时, 降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 水平与躯体内脏炎性和神经性疼痛等多种

慢性疼痛成正相关^[2]。当前疼痛治疗药物如阿片类、非甾体抗炎药长期高剂量使用的不良反应较多, 针对 CGRP 或其受体单克隆抗体及小分子量拮抗剂在镇痛领域展现出广泛的应用前景^[3]。目前遗传学只能有限解释疼痛的易感性和病理生理, 而表观遗传调控机制的深入探索为揭示 CGRP 在疼痛发生发展中的关键作用及其治疗靶点的开发提供了新的研究方向。表观遗传调控是指在恒定 DNA 序列情况下, 通过表观修饰来影响基

收稿日期: 2025-04-27

基金项目: 江苏省中管局科研项目 (MS2022057); 江苏省中医临床医学创新中心研究项目 (苏中医科教函[2023]1号); 南京中医药大学自然科学基金 (XZR2023025); 江苏省中医药学会 (PDJH2024025)

作者简介: 朱甜甜, 硕士研究生, 研究方向: 急慢性疼痛的中西医临床研究, E-mail: 202411786@njucm.edu.cn; 蔡靛羽, 通信作者, 主任医师, 研究方向: 中西医结合疼痛管理, E-mail: wxzy018@njucm.edu.cn

因的表达。既往研究表明 CGRP 及其表观遗传学机制在多种慢性疼痛的发生与发展中具有关键作用^[4-5]，然而关于 CGRP 及其表观遗传修饰治疗慢性疼痛的机制未见详细报道。本文通过综述 CGRP 及其表观遗传修饰在慢性疼痛发生与发展中的作用，为慢性疼痛的治疗提供新的靶点，为临床治疗慢性疼痛提供新的思路。

1 降钙素基因相关肽介绍

CGRP 是一种由 37 个氨基酸组成的分布广泛的生物活性多肽，主要来源于神经元细胞，在感觉神经中表达最为丰富。CGRP 分为 2 种亚型，分别是由 CALCA 基因编码的 α -CGRP 和由 CALCB 基因编码的 β -CGRP。CGRP 受体是一类定位于细胞膜的异源多亚基 G 蛋白偶联受体复合物，其结构完整性与功能活性严格依赖降钙素受体样受体 (calcitonin receptor-like receptor, CLR)、受体活性修饰蛋白 1 (receptor like receptor activity modifying protein 1, RAMP1) 及 CGRP 受体成分蛋白 (CGRP receptor component protein, CRCP) 的协同作用^[6]。 α -CGRP 与 β -CGRP 在不同物种中仅 1~3 个氨基酸不同， α -CGRP 主要定位在背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 和三叉神经节 (trigeminal ganglion, TG) 的 C 和 A δ 感觉纤维中，约有 65%~80% 的 DRG 神经元和 50% 的 TG 神经元表达 α -CGRP。 β -CGRP 则主要在肠神经系统中表达，CGRP 主要通过轴浆运输输送至中枢和外周^[7-8]。CGRP 作为一种广泛分布于神经系统、心血管系统和肠道系统的神经肽，通过多靶点作用参与疼痛调控过程。该神经肽不仅直接通过激活伤害性感受神经元参与痛觉信号传递，同时通过血管舒张作用促进神经源性炎症的发生，这种持续的神经炎症反应可导致外周和中枢敏化，进而促使急性疼痛向慢性疼痛转化。

2 降钙素基因相关肽参与慢性疼痛的机制

神经敏化是慢性疼痛的核心机制。在有害刺激激活后，伤害感受器从 DRG 和 TG 的外周传入，将动作电位转导至脊髓丘脑以介导疼痛。在此过程中，CGRP 通过降低伤害感受器激活阈值，引起外周敏化，导致痛觉过敏与异常性疼痛。

CGRP 进一步改变突触可塑性使脊髓背角神经元对痛觉信号产生病理性放大，引起中枢敏化，导致疼痛持续。这种敏化机制使慢性疼痛兼具高敏性、持续性，且难以治愈。

2.1 降钙素基因相关肽介导慢性疼痛的外周敏化

在组织损伤或炎症状态下，CGRP 可直接刺激内皮细胞释放一氧化氮，一氧化氮作用于血管平滑肌细胞中的鸟苷酸环化酶，引起环鸟苷酸的积累，促进钾离子内流和钙离子外流导致血管平滑肌舒张^[7]。另一方面，CGRP 与血管平滑肌受体结合激活腺苷酸环化酶，提高了细胞内环腺苷酸的水平^[9]，进一步激活蛋白激酶 A、三磷酸腺苷敏感的钾离子通道，增加了钾离子的内流，促进了细胞外信号调节激酶 1/2 的活化，导致血管平滑肌的松弛和血管的扩张^[10]。血管扩张增加局部血流量，提高血管通透性，为外周敏化的炎性介质包括补体成分、促炎细胞因子、神经营养因子以及前列腺素 E2 的释放创造了条件^[11]。

创伤或炎症刺激还可激活伤害性感受器末梢离子通道开放，引起突触前膜释放 P 物质、CGRP、三磷酸腺苷、脑源性神经营养因子等神经肽^[12]。这些分子可招募免疫细胞，诱导血管扩张、血浆外渗、通过肥大细胞脱颗粒等反应，释放炎症因子，形成神经源性炎症，激活和敏化伤害感受器，导致痛觉过敏^[13]。轴突反射进一步将伤害感受器的动作电位逆向传播至相邻神经分支扩大神经炎症^[14]。在此过程中，血管扩张与炎症介质的局部蓄积持续激活伤害性感受器，降低其激活阈值，引起慢性疼痛的痛觉过敏。

此外，神经元与卫星胶质细胞的相互作用在疼痛的发生和维持过程中很重要。CGRP 可作为旁分泌信号刺激卫星胶质细胞释放促炎细胞因子，这些物质通过自分泌和旁分泌作用，经缝隙连接扩散至相邻神经元增强其对伤害性刺激的敏感度，促进神经元中 CGRP 的进一步释放，形成正反馈^[15-16]。

2.2 降钙素基因相关肽介导慢性疼痛的中枢敏化

在中枢神经系统内，CGRP 可结合中枢神经元突触前膜的 CGRP 受体，激活细胞因子受体和趋化因子受体，导致细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化以及谷氨酸的释放^[17]。CGRP 通过增强突触后膜对谷氨酸的响应，导致钙离子持续内流，诱导突触长时程增

强^[18]。此外,环磷腺苷反应元件结合蛋白的磷酸化增强,激活了促炎因子和伤害性调节相关基因的表达^[19]。同时,神经递质如谷氨酸、前列腺素E2释放增强神经元兴奋性增强。另外,背根反射通过中枢神经元释放的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)激活初级传入神经元GABAA受体,导致氯离子通道开放,使中枢末端梢产生的动作电位向周围末梢传导,并导致CGRP和P物质的释放,形成外周和中枢双向炎症扩散,加剧神经敏化^[14]。

组织损伤发生后,局部产生的伤害性信号经外周感觉神经轴突传入脊髓背角,激活此处突触的前膜,促使囊泡共释放CGRP、P物质与谷氨酸,进一步激活小胶质细胞和星形胶质细胞。激活的胶质细胞表达丝裂原活化蛋白激酶,作用于Toll样受体4和Nod样受体信号通路,产生白介素-6、白介素-1、肿瘤坏死因子等参与免疫反应^[20]。CGRP还能下调胶质细胞嘌呤能受体P2X配体门控离子通道受体,上调一氧化氮合酶和脑源性神经营养因子的表达,促进神经源性炎症的发生,进一步加重慢性疼痛^[21]。

总的来说,CGRP通过多层次机制共同参与慢性疼痛的发生与维持。一方面,CGRP直接作用于初级伤害性感受神经元,促进炎症介质及兴奋性神经递质的释放,增强神经元兴奋性与突触可塑性,进而在背根神经节水平诱导外周敏化,并上行至脊髓背角参与中枢敏化的形成。另一方面,CGRP通过调控神经胶质细胞状态进一步放大并延续痛觉信号。外周敏化阶段,CGRP激活背根神经节卫星胶质细胞,增强其与感觉神经元的代谢耦合与炎症信号传递。进入中枢敏化阶段后,脊髓背角小胶质细胞在神经损伤后迅速活化,于疼痛早期发挥关键作用,而后星形胶质细胞的活化在慢性疼痛的维持中起关键作用^[22],通过促炎细胞因子持续释放及突触重塑维持中枢敏化,最终促成慢性疼痛的慢性化。

3 降钙素基因相关肽的表现遗传修饰参与慢性疼痛的发生与发展

3.1 异常的DNA甲基化可以促进降钙素基因相关肽表达

DNA甲基化是一种重要的表现遗传修饰,主要由DNA甲基转移酶催化完成。该过程将甲基基

团(-CH₃)转移至胞嘧啶的第五位碳原子上形成甲基胞嘧啶,这些位点被称为胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(cytosine-phosphate-guanine, CpG),富含CpG的CpG岛常位于基因启动子区,CpG岛能阻断转录因子的结合或通过形成基因沉默复合物等方式影响基因转录。DNA甲基转移酶维持DNA甲基化,而TET酶启动主动DNA去甲基化。通常来说,当CGRP特定区域基因低甲基化时,原本因甲基化而被抑制的相关基因序列暴露,转录因子更易与之结合,从而促进CGRP的表达。

在多种慢性疼痛患者中能观察到异常的DNA甲基化模式,导致急性向慢性疼痛的过渡发生了快速重编程,这种重编程导致特定基因启动子区域的甲基化状态发生改变,不同的DNA甲基化变化与慢性疼痛的发生和发展密切相关^[23]。TET酶(尤其是TET2)能被肿瘤坏死因子- α 刺激,使CGRP的编码基因调控区域发生去甲基化,增加了CGRP在后续刺激中的表达,CGRP又进一步促进肿瘤坏死因子- α 等细胞因子的表达,形成正反馈环路^[24]。

在偏头痛中CGRP高表达则引起疼痛发生,发作期偏头痛患者的CALCA基因(编码CGRP)近端启动子区在-1461和-1415位点的低甲基化状态可能解除转录抑制,导致CGRP过度表达,另外在偏头痛患者中还发现RAMP1基因(启动子区)存在较低的甲基化趋势,尤其是在女性患者中^[6, 25]。研究显示,RAMP1启动子-284位点高甲基化现象,与既往发现低甲基化形成对比,暗示不同调控区域的甲基化影响基因激活或抑制转录,或者导致受体功能障碍以及与CGRP的结合改变,这些不同机制共同参与疼痛进程,为开发基于外周血DNA甲基化检测的性别特异性疼痛风险评估模型提供了分子基础^[26]。

癌痛与肿瘤微环境中神经肽的异常释放密切相关,CGRP传递癌痛信号抑制免疫细胞功能,不仅促进肿瘤进展,还与疼痛成正相关^[27-28]。一项多组学研究通过整合DNA甲基化数据等数据库,开发了一个包含RAMP1在内的6个恶性细胞标记基因针对高危神经母细胞瘤的预后模型^[29]。RAMP1可能通过调控CGRP受体信号影响免疫代谢,进而间接参与癌症的预后。然而,在胰腺导管腺癌中CGRP编码基因CALCA和CALCB启动子区域的甲基化水平显著高于癌旁组织,CGRP表达下降^[30],提示CGRP的功能在不同癌症环境

下具有高度环境依赖性,反映了肿瘤微环境对神经和免疫的不同重塑方式。

以上研究表明,CGRP的DNA甲基化调控呈现显著的组织 and 病理特异性,在偏头痛患者体内,CGRP及其受体基因的启动子区通常呈现低甲基化状态解除转录抑制,促进CGRP高表达,进而增强疼痛信号传递。而在癌肿瘤微环境中,CGRP的表达呈现动态变化特征,这种不稳定性可能与参与肿瘤免疫逃逸或通过改变伤害性神经元与免疫细胞的互作来调控疼痛信号传递相关。

3.2 微小RNA促进降钙素基因相关肽表达导致慢性疼痛的产生

非编码RNA在人类基因组中占了大部分,其中以微小RNA在疼痛领域研究较多,它们通过与信使RNA的特定序列结合,导致其降解或阻止其翻译成蛋白质,从而降低目标基因的表达水平。不同疼痛模型中微小RNA的调节可能具有高度特异性,特定的微小RNA可能在神经性疼痛中上调,但在炎症或癌性疼痛中不受影响,甚至出现相反的表达调节^[31]。微小RNA通过靶向抑制负调控因子、增强转录激活因子活性、影响信使RNA的稳定性以及调节染色质结构等机制均可促进CGRP的表达。

特定微小RNA的表达变化与CGRP水平密切相关,且其表达的高低与偏头痛表型相关,而CGRP受体拮抗剂能够显著逆转结果^[32-36]。CGRP信号可通过微小RNA参与癌痛进展,例如幽门螺杆菌感染通过微小RNA调节促进胃癌和疼痛的发生^[37]。胃癌中微小RNA的高表达与患者预后改善显著相关,也与RAMP1 mRNA表达水平呈显著负相关,其机制可能是通过靶向RAMP1的3'-UTR区抑制CGRP受体功能实现,调控血管平滑肌收缩使血管张力平衡,间接减少了肿瘤血管生成,同时还促进免疫微环境中活化CD4阳性T细胞增加和嗜酸性粒细胞降低^[38]。微小RNA可能通过靶向CGRP或RAMP1以及其下游信号分子,作用于癌症和疼痛的发生发展。

在骨关节炎疼痛中,研究通过腺相关病毒载体对间充质干细胞进行基因工程改造,使其分泌携带CGRP拮抗剂(CGRP8-37)的小细胞外囊泡。这些小细胞外囊泡包含19种靶向调控疼痛相关基因,还可诱导巨噬细胞向M2型极化抑制炎症,并能降低神经兴奋性^[39]。有研究者在成骨细胞中发现CGRP可通过解除微小RNA对成骨关键

基因的转录后抑制促进成骨细胞分化与钙结节形成^[40],这可能与CGRP促进成骨分化,进一步导致骨赘的形成有一定的关系^[41]。微小RNA可通过多维度功能调控CGRP的功能,这些发现为基于小细胞外囊泡-微小RNA的表观遗传镇痛策略提供了新的理论基础。

另外,在镇痛药物机制研究中,微小RNA对CGRP的调控作用为解析药效提供了新的分子视角。有研究者探讨了芬太尼与布比卡因联合用于蛛网膜下隙麻醉时的镇痛机制,芬太尼靶向DRG、通过微小RNA增强镇痛效果^[42]。另有研究进一步证实了差异表达微小RNA的靶基因显著富集于与CGRP胞外分泌相关的囊泡运输、可溶性N-乙马来酰亚胺敏感的融合蛋白附着蛋白受体的相互作用通路^[43]。这些发现分别从合成和分泌途径阐明了阿片类药物的镇痛机制,尽管麻醉镇痛与慢性疼痛治疗在临床应用上存在显著差异,但两者在DRG的CGRP调控机制上展现出的关联性为开发新一代慢性疼痛治疗方案提供了理论支撑。

以上研究表明,微小RNA通过调控炎症介质、离子通道、转录因子及信号通路等多个靶点参与CGRP介导的慢性疼痛进程。值得注意的是,一方面,特定微小RNA是潜在的炎症性疼痛分子标志物,为基于微小RNA表达谱的疼痛亚型分型及诊断标志物的开发提供了理论依据。另一方面,CGRP及其受体RAMP1可受多个微小RNA协同或拮抗调控,微小RNA调控具有高度复杂性。因此在治疗方面,未来研究可充分利用小细胞外囊泡的多微小RNA递送特性,通过同时靶向CGRP合成、释放及信号转导等多个关键节点,实现对CGRP信号通路的系统性调控,为慢性疼痛治疗提供更有效的解决方案。

3.3 降钙素基因相关肽介导组蛋白修饰影响慢性疼痛的产生

组蛋白是一类小分子碱性蛋白质,与DNA共同组成核小体,构成染色质的基本结构。其N端尾部由组蛋白修饰酶催化可发生乙酰化、甲基化等修饰,通过改变组蛋白与DNA或其他蛋白的相互作用来影响染色质结构和基因表达。CGRP信号可以调节组蛋白乙酰转移酶的活性或改变组蛋白甲基化的位点和程度来调控基因表达。

3.3.1 组蛋白乙酰化修饰

组蛋白乙酰化通过减弱静电间相互作用,使

染色质疏松后更易被调节转录的蛋白质接近。组蛋白乙酰化主要依赖于组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyl transferases, HAT) 和去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDAC), HAT 激活基因转录, HDAC 抑制基因转录, HDAC/HAT 的动态平衡稳定调节基因的表达^[44], 组蛋白的乙酰化和去乙酰化改变会导致基因的异常转录, 从而引起炎症性或神经性疼痛^[45]。

1) CGRP 通过 HAT 调控慢性疼痛。CGRP 可作用于星形胶质细胞的 CGRP 受体, 促进 ATP 的释放, 从而参与神经炎症反应。研究显示, 神经损伤后 CGRP 通过 HAT 上调星形胶质细胞中 151 个基因启动子的 H3 赖氨酸 9 乙酰化 (histone H3 acetyl K9, H3K9ac) 富集, 激活趋化因子 C-X3-C-基元受体 1 (C-X3-C chemokine receptor 1, CX3CR1) 和白介素-1 β 等促痛因子表达, 而 HAT 抑制剂可减轻神经性疼痛大鼠模型的痛觉敏化, 同时抑制脊髓背角 H3K9ac 及炎症蛋白水平^[46]。这表明 CGRP 参与 HAT 介导的表观遗传调控是星形胶质细胞参与疼痛维持的关键机制。

2) CGRP 通过 HDAC 调控慢性疼痛。越来越多的证据表明, 靶向组蛋白 HDAC 抑制剂在动物模型中可以发挥镇痛作用。研究显示, 在探讨组蛋白 HDAC4 在炎症相关热过敏中的作用时, 于小鼠足底注射完全弗氏佐剂后 2 周观察到感觉神经元特异性敲除 HDAC4 可显著降低完全弗氏佐剂诱导的 Calca (编码 CGRP) 和瞬时受体电位香草素亚型 1 的表达, 缓解炎症性热痛过敏^[47]。另有研究显示 HDAC 抑制剂 (如帕比司他、吉维司他) 能抑制 TG 中 CGRP 及其受体 RAMP1 的过表达, 降低头部触觉阈值, 减少 CGRP 释放和皮下血流, 从而对抗疼痛敏化, 为靶向 HDAC 治疗神经炎症疼痛提供了直接证据^[48]。

3.3.2 组蛋白甲基化修饰

组蛋白甲基化是一种主要发生在组蛋白的赖氨酸 (K) 和精氨酸 (R) 残基上重要的表观遗传修饰, 甲基化的位点和甲基化程度可以调控激活或抑制基因表达。

1) 组蛋白 H3K4 甲基化介导化疗周围神经病变。化学治疗引起的周围神经病变会引发癌症治疗后的慢性疼痛, 常表现为麻木、刺痛、异常性疼痛。在顺铂诱导的周围神经病变小鼠模型中, 小鼠脊髓中 CGRP 和神经炎症标志物白介素-6、白介素-1 β 和 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 的表达上

调, 小胶质细胞激活。预先使用靶向 CGRP 的单克隆抗体 (ZR8 mAb) 可有效减轻顺铂诱导的痛觉过敏和神经炎症, 且不影响顺铂的抗肿瘤效果^[49]。另有研究显示, 在用紫杉醇诱导的腰椎周围神经病变中, 组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸甲基转移酶的募集导致了脊髓中降钙素受体类似物启动子的组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸二甲基化修饰增加, 上调了脊髓中 CGRP 受体的表达。CGRP 受体拮抗剂 BIBN4096 显著减轻了紫杉醇诱导的机械性和冷觉超敏^[50]。这表明 CGRP 是周围神经病变治疗的潜在靶点, 为开发针对 CGRP 受体的新型治疗策略提供了重要依据, 也为未来研究 CGRP 在化学治疗后疼痛模型中的作用提供了新的方向。

2) 组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸甲基化介导神经病理性疼痛。An 等^[51]发现 CGRP 通过脊髓背角增强子组蛋白甲基转移酶介导组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化修饰在基因启动子上的富集来调节小胶质细胞的激活, 组蛋白甲基转移酶抑制剂或 CGRP 拮抗剂可减少小胶质细胞的激活, 并减轻慢性压迫损伤诱导的神经异常性疼痛的发展。在此之中, 瞬时受体电位通道可将有害刺激转化为疼痛信号, 参与神经末梢释放 CGRP, 瞬时受体电位通道 A1 通过保护 Zeste 同源物增强子 2 免受蛋白酶体依赖性降解影响小胶质细胞的生长、增殖作用以及炎症反应的调节^[52]。现已证实了 CGRP 通过赖氨酸脱甲基酶 6A 去甲基化修饰, 抑制了 Zeste 同源物增强子 2 从而降低组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化修饰水平^[53]。因此, 抑制 Zeste 同源物增强子 2 信号通路可能减轻神经炎症和神经病理疼痛。

3) 组蛋白 H3 甲基化介导焦虑性疼痛。慢性疼痛常伴焦虑症状, CGRP 通过表观遗传机制在焦虑相关慢性疼痛的发生中发挥重要作用。研究显示多巴胺能神经元通过调节伏隔核壳层和核心神经元的动态变化及其微环路中表达多巴胺 D2 受体的神经元活动, 影响慢性神经性疼痛的进程和疼痛慢性化^[54]。CGRP 会使异染色质蛋白 1 水平升高, 增加单胺氧化酶 B 的水平和降低背侧海马中多巴胺水平, 而 CGRP 诱导的焦虑症状可以被药理或敲低单胺氧化酶 B 来抑制, 这进一步证实了 CGRP 通过表观遗传调控影响多巴胺代谢的机制^[55]。这些发现不仅为理解 CGRP 在情绪调节中的作用提供了新的机制, 还为焦虑相关慢性疼痛的治疗提供了潜在的靶点。

CGRP通过调控组蛋白乙酰化与甲基化修饰,在慢性疼痛发生发展中起关键作用。在乙酰化修饰中,CGRP通过动态调节HAT促进星形胶质细胞释放促痛因子,参与神经炎症和痛觉敏化的维持。而靶向组蛋白去乙酰化酶的抑制剂已在临床前期研究中展现明确镇痛潜力,但其临床应用仍需解决选择性差和不良反应等问题。在甲基化修饰中,CGRP可以特异性修饰调控小胶质细胞活化、炎症反应及多巴胺代谢,揭示了其在化学治疗神经病变、神经病理性疼痛及焦虑共病中的复杂机制。

4 结语与展望

慢性疼痛的高发病率与难治性使其成为亟待突破的医学难题,CGRP作为疼痛信号调控的核心分子,其作用机制已不限于其经典的神经肽功能,近年来的研究显示其可通过表观遗传机制参与慢性疼痛的发生发展。本文系统梳理了CGRP在慢性疼痛发生发展中的多维调控机制:在功能层面,在慢性疼痛的发生发展过程中,被激活的TG和DRG的外周部分控制膜离子通道和受体表达,通过释放感觉神经肽CGRP刺激血管舒张和炎症反应,激发了二级神经元以及神经胶质细胞的活性,参与神经敏化和持续性疼痛的启动和维持。在表观遗传方面,DNA甲基化、miRNA及组蛋白修饰可通过相关酶类调控CGRP及下游信号通路活性,这些表观遗传分子或修饰位点有望成为多种疼痛的生物标志物和治疗靶点。未来研究需进一步阐明CGRP信号在疼痛相关疾病中的共性调控网络,从而精准靶向CGRP的镇痛,同时规避因CGRP功能缺陷导致的潜在共病风险。尽管目前许多研究已揭示了不同的表观遗传过程参与疼痛各个阶段的发病机制,但分子和细胞水平的相关信号通路全面观点还远未形成,对疼痛的表观遗传机制仍有待进一步研究,仍需要更大样本量进一步研究来验证这些早期发现,促进表观遗传学改变转化为适合临床应用的生物标志物,建立表观遗传靶点作为慢性疼痛疾病的预测因子或治疗靶点。

利益冲突声明:本研究未受到企业、公司等第三方资助,不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] ZHENG Y, ZHANG T, YANG X, et al. A survey of chronic pain in China [J]. *Libyan J Med*, 2020, 15(1): 1730550. DOI: 10.1080/19932820.2020.1730550.
- [2] SCHOU W S, ASHINA S, AMIN F M, et al. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review [J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 34. DOI: 10.1186/s10194-017-0741-2.
- [3] PELLESI L, GARCIA-AZORIN D, RUBIO-BELTRÁN E, et al. Combining treatments for migraine prophylaxis: the state-of-the-art [J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1): 214. DOI: 10.1186/s10194-024-01925-w.
- [4] SCUTERI D, MARTELLETTI P. Translational impact of genetics and epigenetics of CGRP system on chronic migraine treatment with onabotulinumtoxin a and other biotech drugs [J]. *Toxins*, 2025, 17(7): 355. DOI: 10.3390/toxins17070355.
- [5] ZOBDEH F, EREMENKO I I, AKAN M A, et al. The epigenetics of migraine [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9127. DOI: 10.3390/ijms24119127.
- [6] FILA M, SOBCZUK A, PAWLOWSKA E, et al. Epigenetic connection of the calcitonin gene-related peptide and its potential in migraine [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6151. DOI: 10.3390/ijms23116151.
- [7] 龙灿海,王静霞,周小翠,等.降钙素基因相关肽与疼痛相关研究进展[J].*中国疼痛医学杂志*,2021,27(10):771-775. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2021.10.010.
LONG C H, WANG J X, ZHOU X C, et al. Research progress on calcitonin gene-related peptide and pain [J]. *Chin J Pain Med*, 2021, 27(10): 771-775. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2021.10.010.
- [8] KAMM K. CGRP and migraine: what have we learned from measuring CGRP in migraine patients so far? [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 930383. DOI: 10.3389/fneur.2022.930383.
- [9] 王壮,王天晓,张锐,等.降钙素基因相关肽受体拮抗剂治疗偏头痛急性期的进展[J].*中国新药杂志*,2024,33(16):1676-1680. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2024.16.007.
WANG Z, WANG T X, ZHANG R, et al. Progress in acute treatment of migraine with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists [J]. *Chin J New Drugs*, 2024, 33(16): 1676-1680. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3734.2024.16.007.
- [10] 卢姿含,王青,马涛,等.偏头痛三叉神经血管系统中降钙素基因相关肽作用机制的研究进展[J].*中国药理学通报*,2020,36(7):889-893. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2020.07.001.
LU Z H, WANG Q, MA T, et al. Research progress on mechanism of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in trigeminal neurovascular system of migraine [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2020, 36(7): 889-893. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2020.07.001.
- [11] LI Z, LI X, LIU J, et al. Molecular mechanisms of chronic pain and therapeutic interventions [J]. *MedComm*, 2025, 6(8): e70325. DOI: 10.1002/mco2.70325.
- [12] 闵晓曼,崔文强,孙宁,等.三叉神经节初级感觉神经元在偏头痛中的机制研究进展[J].*中国病理生理杂志*,2023,

- 39(11): 2082-2088. DOI: [10.3969/j.issn.1000-4718.2023.11.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4718.2023.11.020).
- MIN X M, CUI W Q, SUN N, et al. Progress in mechanism of trigeminal ganglion primary sensory neurons in migraine [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2023, 39(11): 2082-2088. DOI: [10.3969/j.issn.1000-4718.2023.11.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-4718.2023.11.020).
- [13] SPEKKER E, TANAKA M, SZABÓ Á, et al. Neurogenic inflammation: the participant in migraine and recent advancements in translational research [J]. *Biomedicines*, 2021, 10(1): 76. DOI: [10.3390/biomedicines10010076](https://doi.org/10.3390/biomedicines10010076).
- [14] 孙建梅, 刘彤彤, 唐宗湘. 神经源性炎症痛的分子机制及研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(7): 486-493. DOI: [10.3969/j.issn.1006-9852.2022.07.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-9852.2022.07.003).
- SUN J M, LIU T T, TANG Z X. Molecular mechanism and research progress of neurogenic inflammatory pain [J]. *Chin J Pain Med*, 2022, 28(7): 486-493. DOI: [10.3969/j.issn.1006-9852.2022.07.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-9852.2022.07.003).
- [15] ADITYA S, RATTAN A. Advances in CGRP monoclonal antibodies as migraine therapy: a narrative review [J]. *Saudi J Med Med Sci*, 2023, 11(1): 11-18. DOI: [10.4103/sjmms.sjmms_95_22](https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_95_22).
- [16] HANANI M, SPRAY D C. Emerging importance of satellite glia in nervous system function and dysfunction [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21(9): 485-498. DOI: [10.1038/s41583-020-0333-z](https://doi.org/10.1038/s41583-020-0333-z).
- [17] RUSSO A F, HAY D L. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond [J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(2): 1565-1644. DOI: [10.1152/physrev.00059.2021](https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2021).
- [18] MARTAMI F, HOLTON K F. Unmasking the relationship between CGRP and glutamate: from peripheral excitation to central sensitization in migraine [J]. *J Headache Pain*, 2025, 26(1): 101. DOI: [10.1186/s10194-025-02043-x](https://doi.org/10.1186/s10194-025-02043-x).
- [19] ZHU Q, YANG J, SHI L, et al. Exploring the role of ubiquitination modifications in migraine headaches [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1534389. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1534389](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1534389).
- [20] 邱晓, 华艳, 白玉龙. 神经源性炎症在复杂性区域疼痛综合征发病中的作用机制研究进展 [J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27(3): 329-334, 346.
- QIU X, HUA Y, BAI Y L. Research progress of neurogenic inflammation and its mechanism in complex regional pain syndrome [J]. *Chin J Clin Neurosci*, 2019, 27(3): 329-334, 346.
- [21] LONG T, HE W, PAN Q, et al. Microglia P2X4R-BDNF signalling contributes to central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced chronic migraine model [J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1): 4. DOI: [10.1186/s10194-019-1070-4](https://doi.org/10.1186/s10194-019-1070-4).
- [22] DONNELLY C R, ANDRIESEN A S, CHEN G, et al. Central nervous system targets: glial cell mechanisms in chronic pain [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(3): 846-860. DOI: [10.1007/s13311-020-00905-7](https://doi.org/10.1007/s13311-020-00905-7).
- [23] XIONG H Y, WYNS A, CAMPENHOUT J V, et al. Epigenetic landscapes of pain: DNA methylation dynamics in chronic pain [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15): 8324. DOI: [10.3390/ijms25158324](https://doi.org/10.3390/ijms25158324).
- [24] ZHAO Z, ZHANG Z, LI J, et al. Sustained TNF- α stimulation leads to transcriptional memory that greatly enhances signal sensitivity and robustness [J]. *eLife*, 2020, 9: e61965. DOI: [10.7554/eLife.61965](https://doi.org/10.7554/eLife.61965).
- [25] WAN D, HOU L, ZHANG X, et al. DNA methylation of RAMP1 gene in migraine: an exploratory analysis [J]. *J Headache Pain*, 2015, 16: 90. DOI: [10.1186/s10194-015-0576-7](https://doi.org/10.1186/s10194-015-0576-7).
- [26] CARVALHO E, DIAS A, SOUSA A, et al. A high methylation level of a novel-284 bp CpG island in the RAMP1 gene promoter is potentially associated with migraine in women [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(5): 526. DOI: [10.3390/brainsci12050526](https://doi.org/10.3390/brainsci12050526).
- [27] 林风池, 李未鹏, 宋鹏, 等. 癌痛信号分子对肿瘤微环境的重塑作用 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(8): 592-597. DOI: [10.3969/j.issn.1006-9852.2024.08.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-9852.2024.08.006).
- LIN F C, LI W P, SONG P, et al. The remodeling effect of cancer pain signaling molecules on the tumor microenvironment [J]. *Chin J Pain Med*, 2024, 30(8): 592-597. DOI: [10.3969/j.issn.1006-9852.2024.08.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-9852.2024.08.006).
- [28] MCILVRIED L A, ATHERTON M A, HORAN N L, et al. Sensory neurotransmitter calcitonin gene-related peptide modulates tumor growth and lymphocyte infiltration in oral squamous cell carcinoma [J]. *Adv Biol*, 2022, 6(9): e2200019. DOI: [10.1002/adbi.202200019](https://doi.org/10.1002/adbi.202200019).
- [29] YAN Z, LIU Q, CAO Z, et al. Multi-omics integration reveals a six-malignant cell maker gene signature for predicting prognosis in high-risk neuroblastoma [J]. *Front Neuroinform*, 2022, 16: 1034793. DOI: [10.3389/fninf.2022.1034793](https://doi.org/10.3389/fninf.2022.1034793).
- [30] GAO F, LIU G, WANG J, et al. Methylation of CALCA and CALCB in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 2088345. DOI: [10.1155/2021/2088345](https://doi.org/10.1155/2021/2088345).
- [31] MAUCERI D. Role of epigenetic mechanisms in chronic pain [J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2613. DOI: [10.3390/cells11162613](https://doi.org/10.3390/cells11162613).
- [32] ORNELLO R, ZELLI V, COMPAGNONI C, et al. microRNA profiling in women with migraine: effects of CGRP-targeting treatment [J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1): 80. DOI: [10.1186/s10194-024-01787-2](https://doi.org/10.1186/s10194-024-01787-2).
- [33] 张成林, 刘东, 严姣函, 等. 探讨偏头痛大鼠三叉神经节内可能调控 CGRP 表达的微小 RNA [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(10): 738-744. DOI: [10.3969/j.issn.1006-9852.2015.10.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-9852.2015.10.003).
- ZHANG C L, LIU D, YAN Y H, et al. The micRNAs that MAY regulate calcitonin gene-related peptide expression in the trigeminal ganglion in a rat model of migraine [J]. *Chin J Pain Med*, 2015, 21(10): 738-744. DOI: [10.3969/j.issn.1006-9852.2015.10.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-9852.2015.10.003).
- [34] ZHANG H, ZHANG X M, ZONG D D, et al. miR-34a-5p up-regulates the IL-1 β /COX2/PGE2 inflammation pathway and induces the release of CGRP via inhibition of SIRT1 in rat trigeminal ganglion neurons [J]. *FEBS Open Bio*, 2021,

- 11(1): 300-311. DOI: [10.1002/2211-5463.13027](https://doi.org/10.1002/2211-5463.13027).
- [35] TAN M, SHEN L, HOU Y. Epigenetic modification of BDNF mediates neuropathic pain *via* miR-30a-3p/EP300 axis in CCI rats [J] . *Biosci Rep*, 2020, 40(11): BSR20194442. DOI: [10.1042/BSR20194442](https://doi.org/10.1042/BSR20194442).
- [36] DONG Y, LI P, NI Y, et al. Decreased microRNA-125a-3p contributes to upregulation of p38 MAPK in rat trigeminal ganglions with orofacial inflammatory pain [J] . *PLoS One*, 2014, 9(11): e111594. DOI: [10.1371/journal.pone.0111594](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111594).
- [37] CHU A, LIU J, YUAN Y, et al. Comprehensive Analysis of Aberrantly Expressed ceRNA network in gastric cancer with and without *H. pylori* infection [J] . *J Cancer*, 2019, 10(4): 853-863. DOI: [10.7150/jca.27803](https://doi.org/10.7150/jca.27803).
- [38] YANG Y, ZHANG J. Ascites-derived hsa-miR-181a-5p serves as a prognostic marker for gastric cancer-associated malignant ascites [J] . *BMC Genomics*, 2024, 25(1): 628. DOI: [10.1186/s12864-024-10359-2](https://doi.org/10.1186/s12864-024-10359-2).
- [39] LIEBMANN K, CASTILLO M A, JERGOVA S, et al. Modification of mesenchymal stem/stromal cell-derived small extracellular vesicles by calcitonin gene related peptide (CGRP) antagonist: potential implications for inflammation and pain reversal [J] . *Cells*, 2024, 13(6): 484. DOI: [10.3390/cells13060484](https://doi.org/10.3390/cells13060484).
- [40] WU C, ZHENG Z, REN W, et al. Mm9_circ_009056 enhances osteogenesis by targeting BMP7 *via* CGRP-mediated miR-22-3p [J] . *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 501(1): 199-205. DOI: [10.1016/j.bbrc.2018.04.215](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.215).
- [41] LIU F, SU F, ZHANG T, et al. Relationship between knee osteophytes and calcitonin gene-related peptide concentrations of serum and synovial fluid in knee of osteoarthritis [J] . *Medicine*, 2023, 102(35): e34691. DOI: [10.1097/MD.00000000000034691](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034691).
- [42] CHEN J, LI Y, WANG F, et al. Fentanyl induces analgesic effect through miR-381-3p/TRPM7 when combined with bupivacaine in subarachnoid injection [J] . *Eur J Pharm Sci*, 2024, 202: 106888. DOI: [10.1016/j.ejps.2024.106888](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106888).
- [43] 杨亚宁, 周小红, 马婷, 等. 基于大鼠背根神经节转录组整合分析探索芬太尼蛛网膜下腔应用的麻醉机制 [J] . *国际麻醉学与复苏杂志*, 2025, 46(4): 344-350. DOI: [10.3760/cma.j.cn321761-20240615-01239](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321761-20240615-01239).
- YANG Y N, ZHOU X H, MA T, et al. Exploration of anesthetic mechanism of fentanyl used in subarachnoid space based on transcriptome integration analysis of rat dorsal root ganglion [J] . *J Anes Res*, 2025, 46(4): 344-350. DOI: [10.3760/cma.j.cn321761-20240615-01239](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321761-20240615-01239).
- [44] 王添, 刘金雨, 张紫紫, 等. 基于组蛋白修饰探讨中医药在抗抑郁中的作用 [J] . *临床与病理杂志*, 2024, 44(12): 1703-1711. DOI: [10.11817/j.issn.2095-6959.2024.240853](https://doi.org/10.11817/j.issn.2095-6959.2024.240853).
- WANG T, LIU J Y, ZHANG Z Y, et al. Research progress in the role of traditional Chinese medicine in antidepressant therapy based on histone modifications [J] . *J Clin Pathol Res*, 2024, 44(12): 1703-1711. DOI: [10.11817/j.issn.2095-6959.2024.240853](https://doi.org/10.11817/j.issn.2095-6959.2024.240853).
- [45] 姜清, 任燕. 慢性疼痛表观遗传机制研究进展 [J] . *实用医技杂志*, 2024, 31(2): 143-147. DOI: [10.19522/j.cnki.1671-5098.2024.02.018](https://doi.org/10.19522/j.cnki.1671-5098.2024.02.018).
- JIANG Q, REN Y. Research progress on epigenetic mechanism of chronic pain [J] . *J Pract Med Tech*, 2024, 31(2): 143-147. DOI: [10.19522/j.cnki.1671-5098.2024.02.018](https://doi.org/10.19522/j.cnki.1671-5098.2024.02.018).
- [46] SUN C, AN Q, LI R, et al. Calcitonin gene-related peptide induces the histone H3 lysine 9 acetylation in astrocytes associated with neuroinflammation in rats with neuropathic pain [J] . *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(11): 1409-1424. DOI: [10.1111/cns.13720](https://doi.org/10.1111/cns.13720).
- [47] Crow M, Khovanov N, Kelleher J H, et al. HDAC4 is required for inflammation-associated thermal hypersensitivity [J/OL] . *FASEB J*, 2015, 29(8): 3370-3378. DOI: [10.1096/fj.14-264440](https://doi.org/10.1096/fj.14-264440).
- [48] URRU M, BUONVICINO D, PISTOLESI A, et al. Histone deacetylase inhibitors counteract CGRP signaling and pronociceptive sensitization in a rat model of medication overuse headache [J] . *J Pain*, 2022, 23(11): 1874-1884. DOI: [10.1016/j.jpain.2022.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.05.007).
- [49] XIE S, GAO Z, ZHANG J, et al. Monoclonal antibody targeting CGRP relieves cisplatin-induced neuropathic pain by attenuating neuroinflammation [J] . *Neurotox Res*, 2024, 42(1): 8. DOI: [10.1007/s12640-023-00685-w](https://doi.org/10.1007/s12640-023-00685-w).
- [50] SIERRA S, HERZ S M, ON D, et al. Upregulation of the neuropeptide receptor calcitonin receptor-like in the spinal cord *via* MLL2 in a mouse model of paclitaxel-induced peripheral neuropathy [J] . *Mol Pain*, 2025, 21: 17448069251314857. DOI: [10.1177/17448069251314857](https://doi.org/10.1177/17448069251314857).
- [51] AN Q, SUN C, LI R, et al. Calcitonin gene-related peptide regulates spinal microglial activation through the histone H3 lysine 27 trimethylation *via* enhancer of zeste homolog-2 in rats with neuropathic pain [J] . *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 117. DOI: [10.1186/s12974-021-02168-1](https://doi.org/10.1186/s12974-021-02168-1).
- [52] FILA M, PAWLOWSKA E, SZCZEPANSKA J, et al. Epigenetic connections of the TRPA1 ion channel in pain transmission and neurogenic inflammation—a therapeutic perspective in migraine [J] . *Mol Neurobiol*, 2023, 60(10): 5578-5591. DOI: [10.1007/s12035-023-03428-2](https://doi.org/10.1007/s12035-023-03428-2).
- [53] GU K, TAN Y, LI S, et al. Sensory nerve regulation *via* H3K27 demethylation revealed in akermanite composite microspheres repairing maxillofacial bone defect [J] . *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(30): e2400242. DOI: [10.1002/advs.202400242](https://doi.org/10.1002/advs.202400242).
- [54] YU Y M, XIA S H, XU Z, et al. An accumbal microcircuit for the transition from acute to chronic pain [J] . *Curr Biol*, 2025, 35(8): 1730-1749. e5. DOI: [10.1016/j.cub.2025.02.055](https://doi.org/10.1016/j.cub.2025.02.055).
- [55] HASHIKAWA-HOBARA N, FUJIWARA K, HASHIKAWA N. CGRP causes anxiety *via* HP1 γ -KLF11-MAOB pathway and dopamine in the dorsal hippocampus [J] . *Commun Biol*, 2024, 7(1): 322. DOI: [10.1038/s42003-024-05937-9](https://doi.org/10.1038/s42003-024-05937-9).

(责任编辑: 洪悦民)