

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.36.047

痛觉相关钠离子通道研究进展*

朱 婵 杨妞妞 唐 敏 唐宗湘[△]

(南京中医药大学基础医学院 江苏 南京 210023)

摘要:疼痛是一种与组织损伤或潜在的损伤相关的不愉快的主观感觉和情感体验,是机体受到伤害性刺激后产生的一种防御反应。伤害性感觉神经元细胞膜上的电压门控钠离子通道是细胞表面一类跨膜糖蛋白,负责可兴奋细胞动作电位的产生和传导,并且在炎性痛、神经病理性疼痛和功能性的产生、传导以及维持上起到了重要的作用,成为近年来疼痛病理生理机制研究和疼痛治疗的分子靶标。本文将就痛觉相关钠离子通道的类型、结构,及其表达和功能的改变与疼痛的关系进行综述。

关键词:疼痛;钠离子通道;神经病理性疼痛;炎性痛

中图分类号:R441.1;R338 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)36-7178-04

Research Progress of Voltage-gated Sodium Channels Related to Pain*

ZHU Chan, YANG Niu-niu, TANG Min, TANG Zong-xiang[△]

(College of Basic Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210023, China)

ABSTRACT: Pain is a multidimensional unpleasant experience that is linked to terms of suffering and contributes to the survival by protecting the organism from injury or by contributing to the wounds' healing. Voltage-gated sodium channels are a family of transmembrane ion channel proteins, which are responsible for the action potential initiation and propagation in excitable cells where they are thought to play an important role in production, conduction and maintenance of pain syndromes, including inflammatory pain, neuropathic pain and functional pain. It has emerged as important targets in the study of the molecular pathophysiology of pain and in the search for new pain therapies. This review summarizes recent developments of the styles, structures and changes in expression and modulation of voltage-gated sodium channels related to pain.

Key words: Pain; Sodium channels; Neuropathic pain; Inflammatory pain

Chinese Library Classification(CLC):R441.1; R338 **Document Code:** A

Article ID:1673-6273(2014)36-7178-04

前言

国际疼痛学会(International Association for the Study of Pain, IASP)认为"疼痛是与实际或潜在组织损伤相关联的不愉快的感觉和情感体验"。疼痛是每个人一生中体验最早,最多的主观感觉。疼痛就其病程而言,可分为急性与慢性疼痛。急性痛是一个生物学症状,是人体受到伤害性的刺激而引发的体表的或内脏痛,为生理性的报警信号,提醒患者寻求医疗帮助,获得治疗。当急性期过去,组织损伤愈后疼痛依然存在,则发展为慢性痛。由于疼痛的病因、机制复杂,至今很多疼痛,如神经病理性疼痛、癌痛,糖尿病周围神经痛、三叉神经痛等顽固性疼痛,反复发作,极难治愈,仍然是十分棘手的临床问题,也是医药工作者共同关注的问题。

在痛觉产生、传导、感受的神经通路上分布着与许多与疼痛调节有关的离子通道,如电压门控性离子通道(如电压门控性钠通道、钾通道、钙通道),瞬时感受器电位离子通道[1](TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPA1, TRPM8),酸敏感离子通

道(ASIC1, ASIC2, ASIC3),神经递质或调质作用的离子通道(nAch, P2X)等。电压门控性离子通道的开启和关闭受细胞膜电位的控制,对通透的离子具有较高的选择性,与疼痛密切相关,几乎参与了疼痛的整个过程。而痛觉相关的电压门控钠离子通道(voltage-gated sodium channel, VGSC)在中枢和外周神经系统均有分布,倍受研究者关注。近年来研究者发现不同亚型 VGSCs 基因敲除小鼠表现痛觉感受异常,在多种疼痛模型的实验动物中均检测到 VGSCs 表达水平和功能的改变。人类遗传学也证实先天性无痛症和原发性红斑性肢痛患者中存在 VGSCs 单个或多个氨基酸残基的突变。因此, VGSCs 成为疼痛生理病理机制研究的重要分子靶标,也是非成瘾性镇痛药物开发和寻找疼痛治疗新途径的关键靶点。近期,一些针对不同亚型钠离子通道的特异性抑制剂也相继问世。本文将介绍电压门控钠离子通道与疼痛的关系及其最新研究进展。

电压门控钠离子通道是细胞表面一类跨膜糖蛋白,负责可兴奋细胞动作电位的产生和传导,通常由 α 亚基(约260kDa)和多个 β 亚基(33~45kDa)组成。 α 亚基是构成 VGSCs 的功能

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31271181);江苏省自然科学基金项目(BK201181);海外及港澳学者合作基金项目(31328012);

南京中医药大学青年自然科学基金项目(12XZR05;12XZR02);江苏省青年基金项目(BK20130953)

作者简介:朱婵(1984-),女,硕士,主要研究方向:痛和痒形成机制及中医药镇痛止痒,电话:(025)85811802, E-mail: zhuchan2005@126.com

[△]通讯作者:唐宗湘,教授,博士生导师,主要研究方向:痛和痒形成机制及中医药镇痛止痒, E-mail: zongxiangtang1@163.com

(收稿日期:2014-07-28 接受日期:2014-08-23)

单位,由4个相似的同源跨膜结构域(I-IV)围成一孔道样结构,每个结构域包含6个跨膜的疏水 α 螺旋(S1-S6),其中S4富含带正电荷的氨基酸残基,有电压感受器的功能,连接S5与S6之间的肽链与离子通道的选择性门控有关(图1)。 β 亚基通过与 α 亚基结合对VGSCs起着重要的调控作用。根据 α 亚基的结构特点,已克隆出的 α 亚基可分为10种亚型,Nav1.1-Nav1.9和Nax^[2],表达在不同类型的可兴奋性的神经元中。DRG神经元上至少表达6种VGSCs通道,包括Nav1.1、Nav1.3、Nav1.6、Nav1.7、Nav1.8和Nav1.9。

VGSCs 根据其对河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)的敏感性不同,可分为TTX河豚毒素敏感型(TTX-sensitive, TTX-S)和河豚毒素不敏感型(TTX-resistant, TTX-R)两大类。TTX-s型VGSCs在几乎所有类型DRG细胞上均有表达,包括Nav1.1、Nav1.3、Nav1.6、Nav1.7。TTX-R型VGSCs主要分布于中小DRG神经元细胞,包括Nav1.8和Nav1.9。目前的研究表明Nav1.3、Nav1.7、Nav1.8和Nav1.9与疼痛的发生发展密切相关,其自身表达量的异常,功能的改变或是相关基因的突变会导致不同疼痛症状的发生。

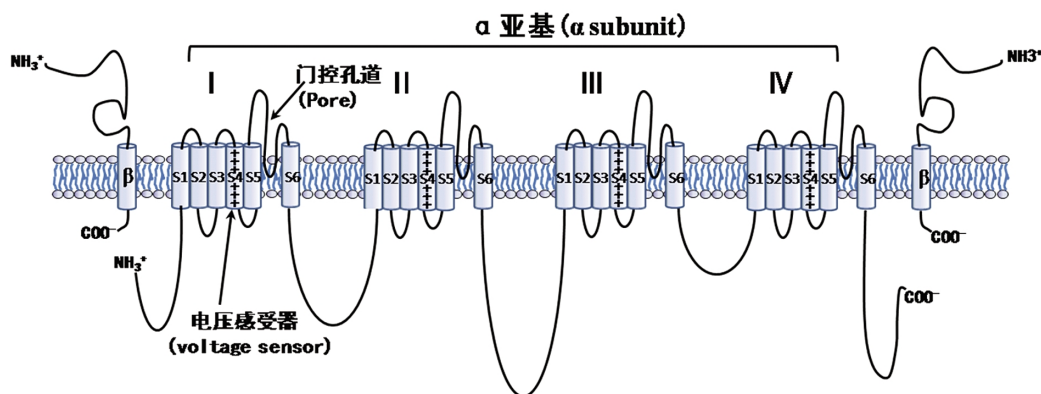


图1 电压门控钠离子通道的初级结构

Fig.1 Primary structures of the voltage-gated sodium channel

1 Nav1.3 与疼痛

SCN3A 基因位于染色体 2q24, 编码 TTX-S 型的 Nav1.3 通道。在正常生理状态下,Nav1.3 在 DRG 神经元的发育过程中表达,在成人的中枢神经系统低水平表达,在周围神经系统中低表达或者是不表达。外周损伤后或坐骨神经注射 TNF- α 可导致 Nav1.3 在 DRG 神经元上的表达上调^[3]。而 TNF- α 诱导的 Nav1.3 的表达水平的升高是通过激活 P38MAPK 和 JNK 信号通路来实现的,进而诱发神经性疼痛^[4]。而且三叉神经痛患者牙龈组织中 Nav1.3 表达也出现上调。上述研究提示,Nav1.3 的升高参与了疼痛的发生与发展。因此,研究者们认为降低 Nav1.3 的表达可以抑制疼痛。Hains 等^[5]通过鞘内注射 Nav1.3 的反义核苷酸降低 Nav1.3 的表达水平能够缓解脊髓损伤和慢性压迫性损伤引起的痛觉行为。脊神经结扎前鞘内注射利多卡因也可减低 Nav1.3 的升高水平,缓解 SNL 引起的急性神经性疼痛。然而与上述研究结果不同的是 Lindia 研究组通过鞘内注射 Nav1.3 反义核苷酸没能缓解保留性神经损伤模型大鼠的疼痛行为^[6]。而且,不管是全基因敲除 Nav1.3 还是选择性敲除神经元中的 Nav1.3,小鼠均表现正常的疼痛行为^[7]。上述研究结果的差异可能与不同的损伤部位以及基因的剂量补偿效应有关。尽管多项研究均提示,Nav1.3 在多种疼痛中起到了重要作用,但其参与疼痛的具体分子机制尚不明确,以及其是否适合作为疼痛治疗以及药物研究的靶点,有待于进一步的研究。

2 Nav1.7 与疼痛

SCN9A 基因位于染色体 2q24,其编码的 Nav1.7 通道分布在背根神经节、三叉神经节和交感神经节神经元,其中大量分

布在小直径的伤害性感觉神经元上的 Nav1.7 参与了疼痛信号的传导。

2004 年,Yang 等^[8]发现 I848T 和 L858H 位点的错义突变导致了红斑性肢痛症,首次将 Nav1.7 通道的突变与神经病理性疼痛联系起来。同年,Cummins 等^[9]将这两种突变型的 Nav1.7 转染 HEK293 细胞,利用全细胞膜片钳技术记录电位变化,发现突变使得 Nav1.7 激活向超极化偏移,通道失活变慢,激活阈值降低,电流的幅度增大,开放时间延长,对斜坡电位的反应增强。这些特点导致神经元能够感应极小的刺激并持续兴奋,对疼痛的敏感性增强。2006 年,Cox 等^[10]发现 SCN9A 基因的突变导致其编码的 Nav1.7 通道功能性失活,致使个体发生先天性无痛症。此后,研究者陆续发现 Nav1.7 的突变与三种疼痛综合征相关,遗传性红斑型肢痛(inherited erythromelalgia, IEM),阵发性剧痛症(paroxysmal extreme pain disorder, PEPD)和小纤维神经病(small fiber neuropathy, SFN)。IEM 以肢端阵发性剧烈灼烧样疼痛以及对温度敏感为主要特征。Nav1.7 的突变导致其功能增强,称为功能获得性突变,迄今为止,国际上报道的 Nav1.7 突变位点有 20 个。PEPD 是一种罕见的症状为无征兆性烧灼痛的遗传性疾病,特征是直肠、眼睛和颞部的突发性阵痛,SCN9A 的突变改变了 Nav1.7 通道激活的阈值,导致疼痛信号神经元过度兴奋。SFN 是一类主要波及小直径有髓纤维和无髓纤维的感觉性周围神经病,它多为自发性,主要表现为感觉障碍、周围神经痛和(或)自主神经功能障碍,而神经病学及常规电生理检查正常。

此外,许多研究表明 Nav1.7 在炎性痛中叶扮演了重要的角色。因 Nav1.7 基因敲除小鼠出生后不久即死亡,研究者们构建了伤害性感觉神经元 Nav1.7 Cre-loxP 条件性基因敲除小鼠,

该小鼠对机械痛和热痛的阈值增加,当给予福尔马林,角叉菜胶,完全弗氏佐剂或神经生长因子刺激后,很少或不发生炎性痛。而且在由完全弗氏佐剂诱导的炎性痛模型中,伤害性感觉神经元上 Nav1.7 通道的表达量明显升高。上述研究均提示 Nav1.7 通道在痛觉的产生和维持中起到了重要的作用,因此,Nav1.7 通道成为重要的疼痛研究的靶分子。研究者们认为该通道的选择性抑制剂几乎可用于各种疼痛的治疗。由此,Nav1.7 离子通道高度选择性抑制剂是近年来镇痛药物研发的热点。2013 年,Yang 等^[11]从金头蜈蚣来源毒液中分离得到一个 46 个残基的肽段 micro-SLPTX-Ssm6a,能够通过选择性抑制 Nav1.7 的功能,其对化学诱导性疼痛的镇痛作用强于吗啡,对热痛和酸诱导性疼痛的镇痛作用与吗啡相当。最近,Lee 等^[12]在 Cell 发表的文章指出新获得的 Nav1.7 单克隆抗体 SVmab1 不仅能选择性的抑制 Nav1.7 的功能,而且能降低炎性痛和神经病理性疼痛小鼠模型的痛觉过敏反应,另外,这一抗体对小鼠急慢性的痒也起到了很好的抑制作用,该发现也首次揭示 Nav1.7 参与了痒觉的传导。上述发现为人类开发替代吗啡等副作用强的镇痛药物提供了突破口,同时也给止痒药物的研发带来了新的希望。

3 Nav1.8 与疼痛

SCN10A 基因位于染色体 3p21-24,其编码的 Nav1.8 通道亚型是一种主要表达于伤害感觉神经元上的 TTX-R 型钠通道,该通道电流占所在细胞动作电位去极化相电流的绝大部分。此外,Nav1.8 在小直径,中直径和大直径的肌肉感觉神经元均有表达。目前还在在舌神经,精子细胞中检测到 Nav1.8 的表达^[13,14]。

炎症状态下 DRG 神经元中 Nav1.8mRNA 和蛋白表达上调,电流增加。如脚掌注射完全氟氏佐剂或角叉菜胶后,大鼠的指状神经与背根神经节上 Nav1.8 的表达会上调。局部注射前列腺素或 5-羟色胺等也会导致外周神经上的 TTX-R 型钠电流增加。而在外周出现炎症或神经损伤大鼠模型中,采用寡核苷酸技术选择性敲除 Nav1.8 通道蛋白可机械性异常疼痛与热性痛觉过敏得到逆转。因此,Nav1.8 被认为在炎性痛痛觉传导通路中起着重要的作用。Kao 等^[15]的研究发现趋化因子 CCL2 可以通过激活 PI3K/Akt 信号通路增加 DRG 神经元 TRPV1 和 Nav1.8mRNA 的表达和功能,能促疼痛信号的传导,诱发痛觉过敏。而且,PKC-NF- κ B 也参与了 CCL-2 诱导的 Nav1.8 表达的上调和电流的增加^[16]。此外脚掌注射 CFA 可引起大鼠 DRG 神经元中磷酸化 Akt 的显著增加,鞘内注射 Akt 抑制剂则阻碍了 CFA 诱导的热痛过敏和 Nav1.7,Nav1.8 表达的上调。

Nav1.8 在神经病理性疼痛中也扮演着重要的角色。患有慢性神经原性痛与慢性局部痛觉过敏病人在其外周神经损伤位点附近 Nav1.8 通道的表达水平明显增加。而且,在多种神经病理痛模型中均发现,受损的 DRG 神经元中 Nav1.8 的转录和表达水平下降,而受损的神经纤维及邻近的未受损的神经轴突中 Nav1.8 的表达量增加。Su 等^[17]的发现认为这可能是由于动力蛋白 KIF5B 可以促进 Nav1.8 由胞浆到细胞膜的正向运输和向轴突的轴浆运输,导致 Nav1.8 在轴突中发生聚集,从而提高了神经元轴突的兴奋性。此外,Nav1.8 通道的突变与人类的疾病

也密切相关。Faber 等^[18]通过对 104 名小纤维肌痛的患者的 Nav1.8 通道进行基因分析,在其中 9 名受试者中发现了 7 个 Nav1.8 的突变位点,其中有两个功能获得性突变位点(L554P, A1304T)增加了 Nav1.8 通道的去极化反应,导致 DRG 神经元的兴奋性增强,促进了周围神经痛的发生。随后,Han 等^[19]也在 SFN 患者中发现了 Nav1.8 G1662S 位点的突变抑制了 Nav1.8 通道的失活,促进了周围神经痛的发展。

4 Nav1.9 与疼痛

SCN11A 基因位于染色体 3p21-24,其编码的 Nav1.9 通道主要表达在小直径的 DRG 神经元和三叉神经节中,在肠肌层感觉神经元,心脏,视上核,牙髓组织中也有表达^[20-22]。Nav1.9 属 TTX-R 型钠通道,其慢激活和失活动力学特性使其能产生稳定持续的电流,该电流在激活和稳定失活状态存在重叠。其独特的电学特性对于伤害性 DRG 神经元膜静息电位的调节以及阈下刺激电信号的产生起到了非常重要的作用。

多项研究表明 Nav1.9 与炎性痛关系密切,作用复杂。SCN11A 基因敲除小鼠足底注射炎性介质后,表现出明显的痛觉迟钝行为反应,腹腔注射 CFA 后,小鼠没有或轻微表现出炎性痛症状,此外炎性因子前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)能通过 G-蛋白介导的信号通路,增加小鼠 DRG 神经元中 Nav1.9 的电流^[23]。鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate,GTP)及其非水解结构类似物 GTP γ S 也可以增加由 Nav1.9 介导的钠离子电流^[24]。上述研究提示炎性调节因子更多的是通过增加 Nav1.9 的功能来产生和维持炎性痛觉过敏反应。

在神经痛模型中,小鼠 DRG 神经元中 Nav1.9 通道的表达和介导的电流均降低。注射反义核苷酸引起 SCN11A 基因沉默大鼠模型中,大鼠对热痛和机械性痛觉过敏反应降低。此外,小直径 DRG 神经元中 Nav1.9 的上调促进了蜂毒肽诱导的热痛过敏反应。Huang 等^[25]前不久从 12 名周围神经痛患者中,发现编码 Nav1.9 的基因 SCN11A 存在 8 个突变位点,首次发现 Nav1.9 遗传性的功能获得性突变能引起周围神经痛。上述研究表明,Nav1.9 参与了多种疼痛,因此可以作为疼痛药物开发的靶点。liang 等^[26]的最新研究发现三环抗抑郁药阿米替林(amitriptyline,AMI),能够选择性抑制三叉神经节中 Nav1.9 的功能,提示 AMI 有治疗包括偏头痛在内的多种疼痛的可能。

5 小结与展望

综上所述,伤害性感觉神经元中钠离子通道的表达异常和功能改变直接影响了通道的门控性质或者通道的电流密度,导致不同疼痛症状的产生。最新的研究也显示钠离子通道的突变与一些遗传性的疼痛综合征密切相关。目前,虽然一些非特异性的钠离子通道阻滞剂(如利多卡因,卡马西平等)被用于慢性痛的治疗,但其对中枢神经系统和心血管系统的副作用不可忽视。因此,寻找特异性的钠离子通道阻滞剂成为药物开发和研究的热点,尽管目前也证实一些特异性的 VGSCs 阻断剂在动物实验中取得了一定的镇痛效果,但是否能成功的应用于临床尚需进一步的研究。相信在科学家们不懈的共同努力下,针对钠离子通道的非成瘾性镇痛药物将被广泛应用于临床。

参考文献(References)

- [1] 隋峰, 霍海如, 姜廷良, 等. 痛觉感受相关的 TRP 离子通道蛋白研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2009, (01): 50-53
- [2] Goldin AL, Barchi RL, Caldwell JH, et al. Nomenclature of voltage-gated sodium channels[J]. Neuron, 2000, 28(2): 365-368
- [3] He XH, Zang Y, Chen X, et al. TNF- α contributes to up-regulation of Nav1.3 and Nav1.8 in DRG neurons following motor fiber injury [J]. Pain, 2010, 151(2): 266-279
- [4] Zang Y, Xin WJ, Pang RP, et al. Upregulation of Nav1.3 Channel Induced by α 1rTNF in Cultured Adult Rat DRG Neurons via p38 MAPK and JNK Pathways[J]. Chin J Physiol, 2011, 54(4): 241-246
- [5] Hains BC, Saab CY, Klein JP, et al. Altered sodium channel expression in second-order spinal sensory neurons contributes to pain after peripheral nerve injury[J]. J Neurosci, 2004, 24(20): 4832-4839
- [6] Lindia JA, Kohler MG, Martin WJ, et al. Relationship between sodium channel Nav1.3 expression and neuropathic pain behavior in rats[J]. Pain, 2005, 117(1-2): 145-153
- [7] Nassar MA, Baker MD, Levato A, et al. Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in Nav1.3 null mutant mice [J]. Mol Pain, 2006, 2: 33
- [8] Yang Y, Wang Y, Li S, et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel α subunit, in patients with primary erythralgia [J]. J Med Genet, 2004, 41(3): 171-174
- [9] Cummins TR, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Electrophysiological properties of mutant Nav1.7 sodium channels in a painful inherited neuropathy[J]. J Neurosci, 2004, 24(38): 8232-8236
- [10] Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain [J]. Nature, 2006, 444 (7121): 894-898
- [11] Yang S, Xiao Y, Kang D, et al. Discovery of a selective Nav1.7 inhibitor from centipede venom with analgesic efficacy exceeding morphine in rodent pain models [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(43): 17534-17539
- [12] Lee JH, Park CK, Chen G, et al. A monoclonal antibody that targets a Nav1.7 channel voltage sensor for pain and itch relief [J]. Cell, 2014, 157(6): 1393-1404
- [13] Cejudo-Roman A, Pinto FM, Subiran N, et al. The voltage-gated sodium channel nav1.8 is expressed in human sperm [J]. PLoS One, 2013, 8(9): 76084
- [14] Bird EV, Christmas CR, Loescher AR, et al. Correlation of Nav1.8 and Nav1.9 sodium channel expression with neuropathic pain in human subjects with lingual nerve neuromas[J]. Mol Pain, 2013, 9: 52
- [15] Kao DJ, Li AH, Chen JC, et al. CC chemokine ligand 2 upregulates the current density and expression of TRPV1 channels and Nav1.8 sodium channels in dorsal root ganglion neurons [J]. J Neuroinflammation, 2012, 9: 189
- [16] Zhao R, Pei GX, Cong R, et al. PKC-NF- κ B are involved in CCL2-induced Nav1.8 expression and channel function in dorsal root ganglion neurons[J]. Biosci Rep, 2014, 34(3)
- [17] Su YY, Ye M, Li L, et al. KIF5B promotes the forward transport and axonal function of the voltage-gated sodium channel Nav1.8 [J]. J Neurosci, 2013, 33(45): 17884-17896
- [18] Faber CG, Lauria G, Merkies IS, et al. Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(47): 19444-19449
- [19] Han C, Vasylyev D, Macala LJ, et al. The G1662S Nav1.8 mutation in small fibre neuropathy: impaired inactivation underlying DRG neuron hyperexcitability [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85 (5): 499-505
- [20] Rugiero F, Mistry M, Sage D, et al. Selective expression of a persistent tetrodotoxin-resistant Na^+ current and Nav1.9 subunit in myenteric sensory neurons[J]. J Neurosci, 2003, 23(7): 2715-2725
- [21] Wells JE, Bingham V, Rowland KC, et al. Expression of Nav1.9 channels in human dental pulp and trigeminal ganglion [J]. J Endod, 2007, 33(10): 1172-1176
- [22] Black JA, Vasylyev D, Dib-Hajj SD, et al. Nav1.9 expression in magnocellular neurosecretory cells of supraoptic nucleus [J]. Exp Neurol, 2014, 253: 174-179
- [23] Rush AM, Waxman SG. PGE2 increases the tetrodotoxin-resistant Nav1.9 sodium current in mouse DRG neurons via G-proteins[J]. Brain Res, 2004, 1023(2): 264-271
- [24] Ostman JA, Nassar MA, Wood JN, et al. GTP up-regulated persistent Na^+ current and enhanced nociceptor excitability require Nav1.9[J]. J Physiol, 2008, 586(4): 1077-1087
- [25] Huang J, Han C, Estacion M, et al. Gain-of-function mutations in sodium channel Na(v)1.9 in painful neuropathy[J]. Brain, 2014, 137 (Pt 6): 1627-1642
- [26] Liang J, Liu X, Zheng J, et al. Effect of amitriptyline on tetrodotoxin-resistant Nav1.9 currents in nociceptive trigeminal neurons [J]. Mol Pain, 2013, 9: 31

(上接第 7048 页)

- [20] Meng BX, Zheng Y, Yang Y, et al. Impact of third-party bone marrow mesenchymal stem cells on allogeneic skin transplantation[J]. Chinese Journal of Plastic Surgery, 2010, 26(2): 120-125
- [21] Close DM, Xu T, Saylor GS, et al. In vivo bioluminescent imaging (BLI): noninvasive visualization and interrogation of biological processes in livanimals[J]. Sensors (Basel), 2011, 11(1): 180-206
- [22] Jenkins DE, Oei Y, Hornig YS, et al. Bioluminescent imaging (BLI) to improve and refine traditional murine models of tumor growth and metastasis[J]. Clin Exp Metastasis, 2003, 20(8): 733-744
- [23] Pichler A, Prior JL, Luker GD, et al. Generation of a highly inducible Gal4 $\rightarrow$ Fluc universal reporter mouse for in vivo bioluminescence imaging[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(41): 15932-15937