

胶质细胞源性神经营养因子对疼痛的调节作用*

李世超¹ 阮怀珍^{2△}

(1 第三军医大学学员旅 17 队 2 第三军医大学神经生物学教研室 神经生物学重庆市市级重点实验室 重庆 400038)

摘要 胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell derived neurotrophic factor, GDNF) 属转化生长因子 β 超家族成员, 其成熟蛋白由 134 个氨基酸残基组成, 而 GDNF 受体广泛分布于外周和中枢神经系统。GDNF 不仅可以促进多巴胺能神经元、运动神经元的存活, 对交感、副交感以及感觉神经元具有营养作用, 还能够影响神经元的发育、分化并对非神经系统的发育也具有重要作用。近年来随着人们对疼痛认识的深入, 疼痛的机制也不再限于神经元功能的改变, 还受胶质细胞活化、多种营养因子、细胞因子及相应受体、离子通道等多方面因素的影响。为此, 本文就近年来 GDNF 参与疼痛调节的相关研究进展做一简要综述。

关键词 胶质细胞源性神经营养因子 炎症性疼痛 神经源性疼痛 文献综述

中图分类号 R441.1, Q517 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273 (2012) 07-1384-04

Regulatory Effect of Glial Cell Derived Neurotrophic Factor on Pain*

LI Shi-chao¹, RUAN Huai-zhen^{2△}

(1 17-team Student Brigade Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; 2 Department of Neurobiology, Chongqing Key Laboratory of Neurobiology, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT: Glial cell derived neurotrophic factor-GDNF belongs to the transforming growth factor- β (TGF- β) superfamily. The mature GDNF protein comprises 134 amino acid residues, and GDNF receptors are widely distributed in peripheral and central nervous system. GDNF is not only a survival factor for dopaminergic neurons and motoneurons, but plays an important role in the trophism of sympathetic neurons, parasympathetic neurons and sensory neurons, as well as the development and differentiation of neurons and nervous system. In these years, with the deepening cognition of pain, the mechanism of pain has not been limited only in the change of functions of neurons, but refers to the activation of glial cells, many trophic factors, cytokines and their corresponding acceptors, ion channels and so on. This article reviews the regulatory effect of GDNF family on inflammatory pain and neuropathic pain according to a variety of evidences on these issues in recent years.

Key words: GDNF; Inflammatory pain; Neuropathic pain; Literature review

Chinese Library Classification(CLC): R441.1, Q517 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)07-1384-04

胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell derived neurotrophic factor, GDNF) 属转化生长因子 β 超家族 (transforming growth factor- β , TGF- β) 成员, 其最早是从大鼠胶质细胞无血清培养液中分离纯化得到的一种新型神经营养因子^[1]。体内 GDNF 的来源广泛, 包括神经系统内存在的大量胶质细胞和非神经系统中的多种组织细胞均可产生 GDNF, 当多种因素 (包括致痛因素) 刺激活化胶质细胞后, 可进一步增加 GDNFs 的合成和释放。成年动物脊髓背根神经节内存在大量 GDNF 免疫反应阳性的神经元, 其表面亦分布有 GDNF 受体, 进一步观察发现这些神经元多为参与痛觉感受、传导的小直径神经元, 提示 GDNF 可能参与了痛觉调节^[2]。越来越多的研究也证实 GDNF 在炎症性疼痛、神经病理痛中均发挥重要的调节作用, 本文将近年来 GDNF 参与疼痛调节的相关研究进展综述如下。

1 GDNF 蛋白结构

成熟的 GDNF 蛋白由 134 个氨基酸残基组成, 包含 7 个半

胱氨酸残基, 而且这些半胱氨酸残基所处空间位置与其他 TGF- β 超家族成员相同。其中 41 和 102、68 和 131、72 和 133 位半胱氨酸残基之间形成 3 对链内二硫键, 101 位的半胱氨酸残基形成链间二硫键, 从而构成 GDNF 的同源二聚体结构^[3]。同源二聚体是 GDNF 的活性形式, 其相对分子质量约为 32 000~42 000。尽管 GDNF 中 7 个半胱氨酸残基所处的空间位置与 TGF- β 超家族成员相同, 但两者氨基酸序列的同源性不到 20%, 因此, GDNF 仅是 TGF- β 家族的一个远系成员。GDNF 在进化上具有相当的保守性, 人与鼠 GDNF 的成熟蛋白质氨基酸序列同源性高达 93%。近年来, 又陆续发现了 GDNF 家族的一些新成员: neurturin (NTN), artemin (ART), persephin (PSP), 其蛋白一级结构与 GDNF 相似, 也具有位置相同的 7 个保守半胱氨酸残基, 全长亦是由信号肽、前体区及成熟蛋白 3 部分组成^[4]。

2 GDNF 受体及信号转导

* 基金项目 国家自然科学基金 (30970974)

作者简介 李世超 (1985-), 男, 临床医学八年制在读博士, Tel: 13452996747, E-mail: shichaoli85@163.com.cn

△通讯作者 阮怀珍, 教授, 博士生导师, 电话: 023-68753672, E-mail: hzruan61@yahoo.com

(收稿日期 2011-10-08 接受日期 2011-10-31)

2.1 RET 蛋白依赖途径

GDNF 受体是多种成分构成的复合物,其复合受体由两部分组成,一部分是经细胞膜外层的糖基磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidyl inositol, GPI) 锚定在细胞表面的 GDNF 家族受体 α (GDNF family receptor α , GFR α); 另一部分为原癌基因 c-RET 编码的酪氨酸激酶超家族成员 RET 蛋白,其胞外部分是由四个钙粘蛋白样结构域组成,胞内则是典型的酪氨酸激酶结构域,具备酪氨酸激酶活性。由于 GFR α 是与 GPI 连接的胞外蛋白,缺乏跨膜和胞内结构域,无法单独完成信号传导,因此 GDNF 二聚体与 GFR α 特异结合之后,尚需跨膜蛋白 RET 介导,共同发挥作用。GDNF 二聚体可直接与单亚基或双亚基的 GFR α 结合形成复合物,再与 RET 相互作用,促进 RET 蛋白二聚体化并使其活化,引起自身磷酸化(见图 1)。磷酸化的 RET 蛋白可激活下游数条经典的酪氨酸激酶信号途径,包括 Ras-MAPK、PI-3K、JNK 以及 PLC- γ 等信号转导通路,从而发挥 GDNF 家族的功能^[5]。此外,目前研究表明 GFR α 至少存在四种亚型,即 GFR α 1-4。不同 GDNF 成员与不同亚型 GFR α 结合的亲和力不同。如 GFR α 1 是 GDNF 的高亲和力受体,而 NTN,ART 分别与 GFR α 2,GFR α 3 的亲和力更高。四种 GDNF 受体亚型中 GFR α 1 和 GFR α 2 的同源性最高,而 GFR α 3 与 GFR α 4 的同源性最低^[5,6]。

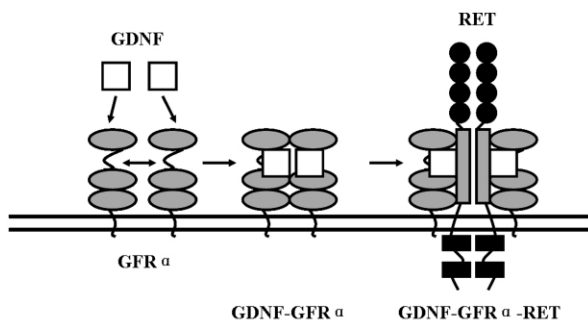


图 1 RET 蛋白依赖的 GDNF 信号途径

Fig.1 RET-dependent GDNF signalling

2.2 RET 蛋白非依赖途径

近来研究发现,在多种不共表达 RET 蛋白的组织中,GDNF 仍可以发挥其正常生理功能,即 GDNF 受体存在 RET 蛋白非依赖途径。神经细胞粘附分子 (neural cell adhesion molecule -NCAM) 是神经系统中一类重要的细胞粘附分子,其 p140 亚基的胞内结构域具有酪氨酸激酶活性,能够启动细胞内下游信号通路。在 GFR α 的辅助下,GDNF 能够以高亲和力同 NCAM 结合并激活 NCAM 的 p140 亚基从而发挥作用^[7,8]。此外,GDNF 与 GFR α 结合后还可以通过活化 Src 蛋白及 Met 受体蛋白酪氨酸激酶,进而发挥作用,且不依赖 RET 蛋白,但 GDNF/GFR 具体活化上述蛋白的机制尚不清楚^[5](如图 2)。

3 GDNF 及其受体在神经系统的表达及分布

研究发现,胚胎发育过程中,GDNF 在中枢神经系统纹状体、海马、苍白球等区域内广泛表达。经 RT-PCR 检测发现,发育中大鼠的皮层、纹状体、中脑、小脑、海马、间脑、脊髓中都有

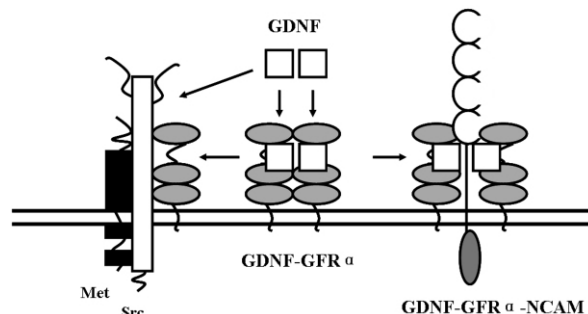


图 2 RET 蛋白非依赖的 GDNF 信号途径

Fig.2 RET-independent GDNF signalling

GDNF 存在,而出生后 GDNF 的表达则不断下降,至成年表达很少。采用原位杂交方法检测发现,GDNF mRNA 在成年大鼠中主要表达于皮层、海马、纹状体、丘脑、中脑黑质、小脑及脊髓内的神经元。成年小鼠中枢神经系统中的前脑皮质、嗅结节、纹状体、中脑黑质、海马、小脑颗粒细胞层及蒲肯野细胞层、丘脑、下丘脑、脊髓中都有 GDNF 及受体的 mRNA 表达。另外,编码 RET 蛋白的 mRNA 则主要表达于脊髓神经元及胶质细胞。出生后,脊髓背根神经节 (the dorsal root ganglions, DRG) 内有将近一半的神经元会发生依赖性从神经生长因子到 GDNF 的转变,成年动物脊髓 DRG 内存在大量 GDNF 免疫反应阳性的神经元,且表面分布有 GDNF 受体^[9-10]。

4 GDNFs 对炎症性疼痛的调节

4.1 炎症性疼痛引起 GDNFs 及其受体表达的变化

电、热、化学及机械性伤害刺激或某些疾病导致机体损伤并引发炎症反应同时伴随的疼痛及痛过敏称为炎症性疼痛。实验动物皮下注射弗氏佐剂诱导局部炎症或关节腔内注射弗氏佐剂诱发关节炎后,检测发现 GDNFs 家族成员 ART、NTN 的表达水平均有不同程度上,GDNF 在皮肤和 DRG 内的表达量也显著增加,同时 GFR α 在 DRG 内的表达水平也明显提高^[11,12]。

4.2 GDNFs 及其受体表达变化对炎症性疼痛的影响

通过对炎症性疼痛动物模型的观察和检测发现,皮下直接注射 ART、NTN 即可以产生一定程度的热痛过敏,但潜伏期较长^[13]。通过转基因技术使动物皮肤过表达 GDNF 后,其机械刺激阈值降低,而热刺激阈值保持不变^[14],提示 GDNF 家族不同成员可以调节不同伤害刺激的反应阈值,而 GDNF 特异性抗体能缓解疼痛过敏^[11,15,16]。经过转基因处理而过表达 ART 的动物表现为热痛阈值降低,对伤害性冷、热刺激的感受增强^[17]。另外,敲除 GDNFs 受体如 GFR α 2 基因的动物在皮下注射福尔马林后,炎症反应的程度和前期急性期不受影响,而急性期过后的疼痛持续期则显著缩短^[18],这些实验结果支持了改变 GDNFs 及其受体的表达能够促进炎症性疼痛的产生和维持。

4.3 GDNFs 调节炎症性疼痛的可能机制

各种伤害性刺激作用于机体,引起组织损伤,导致炎症反应,引起多种炎症细胞活化,释放多种炎症因子,如缓激肽、P 物质、降钙素基因相关肽、多种细胞因子及 ATP 等。这些炎症介质可以激活伤害性感受器即初级感觉神经元外周末梢上分布的特殊受体,最终导致炎症性疼痛及痛过敏。大量实验研究

发现,GDNF 家族诱导炎性痛敏及延长疼痛维持时间并非直接发挥作用,而是通过调节上述痛相关炎性介质的合成、释放及受体表达实现的。其中已经研究证实的如:①辣椒素受体(transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1) 为非选择性阳离子通道,直接决定机体对热刺激的感受阈值,参与热痛过敏的产生。离体神经元培养实验发现,GDNF 可以明显增加 DRG 神经元中 TRPV1 的表达,缺乏 TRPV1 的实验动物不会产生炎性热痛过敏。不同 GDNFs 家族成员可以不同程度地激活 TRPV1 并增加 DRG 内 TRPV1 阳性神经元的数量,且 GFR α 与 TRPV1 共同表达于 DRG 神经元^[13,15-17,19]。另外 GDNFs 的抗体能够降低 GDNF 诱导的 TRPV1 上调及疼痛过敏的加重^[11,15,16];②缓激肽可以刺激伤害性感受器而直接引发疼痛,其受体分 B1 和 B2 两种亚型。研究发现 GDNF 可以上调 DRG、脊髓背角神经元上 B2 的表达,也能够上调伤害性感受神经元表达功能性 B1 受体^[20-21];③致痛物质 ATP 的一种离子型受体亚型 P2X3 已被证实存在于脊髓背根、DRG 内 GDNF 阳性神经元上有所表达。同时其表达水平可被 GDNF 上调^[22];④致痛神经肽在脊髓、DRG 感觉神经元的表达也可被 GDNFs 上调,并且对 GDNFs 具有浓度依赖性,如 P 物质和降钙素基因相关肽^[23-25]等。由此可见,GDNF 家族对炎性痛的调节并非仅通过对某一种受体或物质的调节发挥的,而是对多种痛相关因素综合调控的结果。

5 GDNFs 对神经病理痛的调节

5.1 神经病理痛引起 GDNFs 及其受体表达的变化

神经病理性疼痛是因神经系统受损而产生的强烈、持久的疼痛,伴有疼痛过敏和触诱发痛且传统镇痛效果不佳。研究发现,坐骨神经慢性狭窄性损伤(chronic constriction injury CCI)处理的大鼠在伤侧脊髓背角浅层和 DRG 内发现 GDNF、GFR α 1 的 mRNA 水平以及 GDNF 阳性神经元数量有所增加,而健侧无明显变化^[26,27]。具有镇痛效果的电针疗法也能进一步上调伤侧 DRG 内 GDNF 及其受体的表达,尽管已有研究表明电针疗法可以通过调节单胺类、阿片类等多种内源镇痛物质表达、释放而发挥镇痛效果,但其对 GDNF 的调节可能是其发挥镇痛作用的另一种机制^[28]。

5.2 GDNFs 及其受体的表达对神经病理痛的影响

多项研究表明 GDNFs 在神经病理性疼痛中起镇痛、抗痛敏的作用。外源性给予 GDNF 或通过转基因技术使动物体内高表达 GDNF 都对神经痛有较好的缓解作用。结扎坐骨神经的鼠疼痛模型中鞘内给与 GDNF 后,可暂时逆转实验动物因神经损伤而致的痛阈降低,但这一逆转作用仅可维持 2 周,随后痛觉过敏将再次出现。说明 GDNF 对神经病理痛有一定的镇痛效果,但这一镇痛效果是可逆的^[2,29]。进一步研究发现,GDNF 是通过作用于未损伤侧 DRG 神经元的中枢端而发挥作用的^[30]。而针对 GDNF 受体的反义核酸能显著降低 GFR α 1 在 DRG 内的表达,缩短疼痛反应的潜伏期,加重疼痛状态,并减弱电针疗法的镇痛效果^[28,31]。用慢病毒、单纯疱疹病毒等作为载体在体内大量、持久的表达 GDNF 具有良好的镇痛效果,可以降低疼痛过敏和触诱发痛^[30,32]。另外,NCAM 也参与了 GDNF 的镇痛过程,针对 NCAM 的寡聚脱氧核苷酸能够阻断 GDNF

的镇痛效果,而 NCAM 的一种拟似物则可以部分程度上缓解疼痛^[8]。

5.3 GDNFs 调节神经病理痛的可能机制

GDNF 家族作为神经营养因子不仅对神经细胞、神经纤维具有营养、支持、保护和促进存活的功能,同时还具有缓解神经病理痛的功能,根据近年来的实验研究结果,GDNF 主要通过以下几种途径发挥这一作用。① GDNF 可以通过 Ser 蛋白激酶促进轴突生长,抑制 A 型纤维向脊髓背角浅层长入而一定程度上缓解神经源性痛^[33];② GDNF 能够逆转神经损伤后河豚毒敏感 III 型钠离子通道 α 亚基的上调,进而降低神经损伤所致的感觉神经元的异常放电^[2];③ GDNF 家族还可以激活内源性镇痛神经肽生长抑素系统。生长抑素能够拮抗 P 物质而引起镇痛作用,其合成、释放均受到 GDNF 的调节^[34]。进一步的研究还发现,GDNF 能够通过 MAPk 和 ERK 两条细胞内信号途径增加脊髓、DRG 内分泌生长抑素的神经元的数量^[34-35];④ GDNF 能够抑制神经损伤后 DRG 内大直径神经元合成分泌的神经肽 Y,从而抑制痛觉过敏的发生^[36]。

6 结语

GDNF 家族不仅是一种神经营养因子,其在各种原因所致的疼痛的发生、发展中亦起着重要调节作用。这一作用涉及到重多疼痛相关物质和受体,研究 GDNF 家族对疼痛的调节有助于加深我们对疼痛机制的认识以及为开发镇痛新药指明新方向。

参考文献(References)

- [1] Patel NK, Gill SS. GDNF delivery for Parkinson's disease [J]. Acta Neurochir Suppl, 2007, 97 (Pt2):135-154
- [2] Boucher TJ, Okuse K, Bennett DL, et al. Potent Analgesic Effects of GDNF in Neuropathic Pain States[J]. SCIENCE,2000, 290: 124-127
- [3] Ernsberger U. The role of GDNF family ligand signaling in the differentiation of sympathetic and dorsal root ganglion neurons [J]. Cell Tissue Res, 2008, 333 (3): 353-371
- [4] Airaksinen MS, Holm L, Hatinen T. Evolution of the GDNF family ligands and receptors[J]. B rain Behav Evol, 2006, 68 (3): 181-190
- [5] Sariola H, Saarma M. Novel functions and signalling pathways for GDNF[J]. J Cell Sci, 2003,116 (19): 3855-3862
- [6] Bsepalov MM, Saarma M. GDNF family receptor complexes are emerging drug targets[J]. Trends Pharmacol Sci, 2007,28(2): 68-74
- [7] Paratcha G, Ledda F, Ibáñez CF. The Neural Cell Adhesion Molecule NCAM Is an Alternative Signaling Receptor for GDNF Family Ligands[J]. Cell, 2003,113(7): 867-879
- [8] Sakai A, Asada M, Seno N, et al. Involvement of neural cell adhesion molecule signaling in glial cell line-derived neurotrophic factor-induced analgesia in a rat model of neuropathic pain [J]. Pain, 2008,137: 378-388
- [9] Golden JP, Baloh RH, Kotzbauer PT, et al. Expression of neurturin, GDNF, and their receptors in the adult mouse CNS [J]. J Comp Neurol, 1998, 398 (1) : 139-150
- [10] Golden JP, DeMaro JA, Osborne PA, et al . Expression of neurturin, GDNF, and GDNF family-receptor mRNA in the developing and mature mouse[J]. Exp Neurol, 1999, 158 (2): 5042-528

- [11] Fang M, Wang Y, He QH, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor contributes to delayed inflammatory hyperalgesia in adjuvant rat pain model[J]. *Neuroscience*, 2003, 117(3): 503-512
- [12] Chien CC, Fu WM, Huang HI, et al. Expression of neurotrophic factors in neonatal rats after peripheral inflammation[J]. *J Pain*, 2007, 8(2): 161-167
- [13] Malin SA, Molliver DC, Koerber HR, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor family members sensitize nociceptors in vitro and produce thermal hyperalgesia in vivo [J]. *Neurosci*, 2006, 26(33): 8588-8599
- [14] Albers KM, Woodbury CJ, Ritter AM, et al. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Expression in Skin Alters the Mechanical Sensitivity of Cutaneous Nociceptors [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(11): 2981-2990
- [15] Breese NM, George AC, Pauers LE, et al. Peripheral inflammation selectively increases TRPV1 function in IB4-positive sensory neurons from adult mouse[J]. *Pain*, 2005, 115: 37-49
- [16] Amaya F, Shimosato G, Nagano M, et al. NGF and GDNF differentially regulate TRPV1 expression that contributes to development of inflammatory thermal hyperalgesia [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(9): 2303-2310
- [17] Elitt CM, McIlwrath SL, Lawson JJ, et al. Artemin overexpression in skin enhances expression of TRPV1 and TRPA1 in cutaneous sensory neurons and leads to behavioral sensitivity to heat and cold [J]. *Neurosci*, 2006, 26(33): 8578-8587
- [18] Lindfors PH, V?ikar V, Rossi J, et al. Deficient nonpeptidergic epidermis innervation and reduced inflammatory pain in glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor alpha2 knock-out mice[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(7): 1953-1960
- [19] Anand U, Otto WR, Casula MA, et al. The effect of neurotrophic factors on morphology, TRPV1 expression and capsaicin responses of cultured human DRG sensory neurons [J]. *Neurosci Lett*, 2006, 399(1-2): 51-56
- [20] Lee YJ, Zachrisson O, Tonge DA, et al. Upregulation of bradykinin B2 receptor expression by neurotrophic factors and nerve injury in mouse sensory neurons[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2002, 19(2):186-200
- [21] Vellani V, Zachrisson O, McNaughton PA. Functional bradykinin B1 receptors are expressed in nociceptive neurones and are upregulated by the neurotrophin GDNF[J]. *J Physiol*, 2004, 560(2): 391-401
- [22] Ramer MS, Bradbury EJ, McMahon SB. Nerve growth factor induces P2X(3) expression in sensory neurons[J]. *J Neurochem*, 2001, 77(3): 864-875
- [23] Skoff AM, Resta CS, Wamydas M, et al. Nerve Growth Factor (NGF) and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) Regulate Substance P Release in Adult Spinal Sensory Neurons[J]. *Neurochem Res*, 2003, 28(6): 847-854
- [24] Ramer MS, Bradbury EJ, Michael GJ, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor increases calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in sensory and motoneurons in vivo [J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 18(10): 2713-2721
- [25] Schmutzler BS, Roy S, Hingtgen CM. Glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands enhance capsaicin-stimulated release of calcitonin gene-related peptide from sensory neurons [J]. *Neuroscience*, 2009, 161:148-156
- [26] Dong ZQ, Ma F, Xie H, et al. Changes of expression of glial cell line-derived neurotrophic factor and its receptor in dorsal root ganglions and spinal dorsal horn during electroacupuncture treatment in neuropathic pain rats[J]. *Neurosci Lett*, 2005, 376(2): 143-148
- [27] Höke A, Cheng C, Zochodne DW. Expression of glial cell line-derived neurotrophic factor family of growth factors in peripheral nerve injury in rats[J]. *Neuroreport*, 2003, 11(8):1651-1654
- [28] Dong ZQ, Ma F, Xie H, et al. Down-regulation of GFRalpha-1 expression by antisense oligodeoxynucleotide attenuates electroacupuncture analgesia on heat hyperalgesia in a rat model of neuropathic pain[J]. *Brain Res Bull*, 2006, 69(1): 30-36
- [29] Yin SJ, Sheung LG, Feng LL. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Gene Transfer Exerts Protective Effect on Axons in Sciatic Nerve Following Constriction-Induced Peripheral Nerve Injury [J]. *Human Gene Therapy*, 2011, 22(6): 721-731
- [30] Takasu K, Sakai A, Hanawa H, et al. Overexpression of GDNF in the Uninjured DRG Exerts Analgesic Effects on Neuropathic Pain Following Segmental Spinal Nerve Ligation in Mice [J]. *The Journal of Pain*, 2011, 12(11):1130-1139
- [31] Dong ZQ, Wang YQ, Ma F, et al. Down-regulation of GFRalpha-1 expression by antisense oligodeoxynucleotide aggravates thermal hyperalgesia in a rat model of neuropathic pain [J]. *Neuropharmacology*, 2006, 50(4): 393-403
- [32] Pezet S, Krzyzanowska A, Wong LF, et al. Reversal of neurochemical changes and pain-related behavior in a model of neuropathic pain using modified lentiviral vectors expressing GDNF [J]. *Mol Ther*, 2006, 13(6): 1101-1109
- [33] Paveliev M, Airaksinen MS, Saarma M. GDNF family ligands activate multiple events during axonal growth in mature sensory neurons [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2004, 25: 453-459
- [34] Malcangio M. GDNF and somatostatin in sensory neurons [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2003, 3(1): 41-45
- [35] Adler JE, Nico L, VandeVord P, et al. Modulation of Neuropathic Pain by a Glial-Derived Factor[J]. *Pain Med*, 2009, 10(7): 1229-1236
- [36] Taylor AM, Alfredo RS. GDNF levels in the lower lip skin in a rat model of trigeminal neuropathic pain: Implications for nonpeptidergic fiber reinnervation and parasympathetic sprouting [J]. *PAIN*, 2011, 152(7): 1502-1510