

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2020.12.010

炎性小体在神经病理性疼痛中的研究进展*

唐 蓉 张晶玉 刘 伟 王迎斌[△]
(兰州大学第二医院麻醉科, 兰州 730000)

摘 要 神经病理性疼痛是指由影响躯体感觉系统的病变或疾病引起的疼痛, 是最难治疗的神经系统疾病之一, 同时也是全世界主要的公共卫生问题。近年来的研究表明, 炎性小体作为一种先天免疫复合物, 通过开启炎症反应过程参与神经病理性疼痛的发生及发展过程。本文通过查阅经典以及最新的相关文献, 总结了炎性小体结构特点及在多种神经病理性疼痛相关疾病中的作用和相关机制, 以及靶向炎性小体活性在神经病理性疼痛中的治疗, 为神经病理性疼痛的发生机制及治疗前景提供新的思路。

关键词 神经病理性疼痛; 炎性小体; 作用; 机制

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是由躯体感觉神经系统的损伤或疾病造成的疼痛, 属于慢性疼痛之一, 主要表现为自发性疼痛、触诱发性疼痛、烧灼样疼痛和感觉异常等特征。NP 是最难治疗的神经系统疾病之一, 也是全世界主要的公共卫生问题, 流行病学显示, 约有 6.9%~10% 的人口患有 NP, 在我国大约有 9000 万患病人群^[1,2]。糖尿病神经病变、手术、带状疱疹病毒感染、多发性硬化、脊髓损伤和中风都可导致 NP^[3]。其主要特征是自发持续或间歇性灼痛、异常性疼痛和痛觉过敏^[4]。目前 NP 发生发展机制尚未完全阐明, 并缺乏有效的治疗措施。因此, 对于其发病机制的研究, 以及新的靶向 NP 的药物及治疗方法显得极为重要。近年来的研究发现, 炎性小体作为一种多蛋白先天免疫复合物, 通过调节胱天蛋白酶依赖性炎症和细胞凋亡, 在痛风、类风湿关节炎、慢性前列腺炎等疼痛中具有重要作用, 靶向炎性小体活性可能是疼痛相关疾病一种有效的治疗策略。本文总结了炎性小体结构特点及在多种 NP 相关疾病中的作用和相关机制, 以及基于炎性小体活性在 NP 中的治疗, 希望为 NP 的发生发展机制及治疗前景提供新的思路。

一、炎性小体的结构特点

2006 年, Martinon 等^[5]首次发现炎性小体与痛风发展相关, 首次证明炎性小体是一种通过寡聚化和半胱天冬酶-1 活化促进痛风发展的多蛋白复合物。后续研究发现炎性小体是在细胞质中通过细菌、病毒或宿主危险信号与核苷酸结合寡聚域样受体 (NOD-like receptor, NLR) 结合, 随后激活半胱天冬酶-1 而在细胞质中形成的多蛋白复合物, 是产生白细胞介素-1 β 所必需的。通常包含细胞溶质传感

器、衔接蛋白和效应子三个主要的结构域, 细胞溶质传感器是核苷酸结合 NLR, 衔接蛋白是凋亡相关的斑点样蛋白 (apoptotic speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC), 半胱天冬酶 (cysteinyl aspartate-specific protease, Caspase) 是效应子^[6]。

根据所涉及的半胱天冬酶的类型, 炎性小体可分为两组, 一是引发半胱天冬酶 1 直接激活的经典炎性小体; 二是使用其他半胱天冬酶来传递炎症的非经典炎性小体。此外与疼痛相关炎性小体主要是 NALP1 炎性小体、NLRP3 和 NLRC4 炎性小体, 以及 AIM2 和 NALP2 炎性小体^[7]。NALP1 炎性小体主要在免疫系统的细胞和组织以及非造血组织中广泛表达, 大脑皮层和脊髓运动神经元也含有 NLRP1 炎性小体; NALP3 炎性小体分布较广, 主要表达于口咽、食道、子宫颈以及骨髓和内皮细胞; NLRC4 炎性小体含有氨基末端 CARD, 中心 NBD 结构域和 C 末端 LRR, 主要在造血组织中表达; AIM2 炎性小体主要在皮肤和神经组织的细胞质中表达^[8]。

二、炎性小体在神经系统中的功能

在神经系统中, 炎性小体主要在小胶质细胞和巨噬细胞表达, 主要作为感染因子的细胞内传感器以及与神经系统疾病相关的危险信号起作用, 与神经系统中的急性脑感染、神经损伤、慢性无菌性神经炎症相关^[9]。在神经退行性疾病中, 炎性小体的组分如胱天蛋白酶-1, 以及效应物 IL-1 β 和 IL-18, 都可以加重 A β -或 α -突触核蛋白诱导的病理过程。因此, 炎性小体拮抗剂可能是神经退行性疾病治疗的一种潜在策略。同时炎性小体还与 NP 相关, 但与神经退行性疾病无关, 其引起的是神经元的一种

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金 (18JR3RA310)

[△] 通讯作者 wangyingbin@163.com

急性无菌性炎症,而后者是小胶质细胞和巨噬细胞引起的慢性无菌性炎症。

三、与炎性小体相关的神经病理性疼痛

炎性小体作为免疫调控的重要参与者,通过感知病原体相关分子和损伤相关分子的刺激参与多种炎症级联反应,同时,激活的炎性小体通过活化炎症因子引起急慢性炎症和疼痛。近年来的研究发现,炎性小体在多种 NP 发生及发展中具有重要作用,靶向炎性小体活性可能是 NP 相关疾病有效的治疗策略。

1. 神经损伤性疼痛

神经损伤性疼痛是一项复杂的临床挑战,慢性神经退行性疾病、脊髓损伤和创伤性脑损伤、周围神经损伤都可引起 NP。近期的研究发现,炎性小体与脊髓损伤、创伤性脑损伤及周围神经损伤引起的 NP 相关。Li 等^[10]在大鼠坐骨神经慢性压迫损伤 (chronic constriction injury, CCI) 模型中发现 NALP1 炎性小体在脊髓星形胶质细胞和神经元中表达,同时使用阿司匹林诱生型 15 差向异构体脂氧素 A4 (Aspirin-Trigger-15-epimer-Lipoxin A4, ATL) 鞘内注射显著减弱 CCI 诱导的疼痛,进一步研究证实 ATL 可明显抑制 NALP1 炎性小体的激活,导致胱天蛋白酶-1 裂解和 IL-1 β 成熟障碍。此外, Liu 等^[11]也证实在神经损伤引起的 NP 模型中,反复腹腔注射姜黄素可以通过抑制星形胶质细胞中 NALP1 炎性小体的聚集和 JAK2-STAT3 通路的激活,剂量依赖性改善神经损伤诱导的机械性和冷触觉疼痛,并抑制脊髓中成熟 IL-1 β 蛋白的表达。

另外研究发现 NLRP3 炎性小体也与 CCI 引起的 NP 相关。通过过表达 CCI 小鼠脊髓中 miR-34c,则明显抑制了 NLRP3 炎性小体表达及 caspase-1, IL-1 β 和 IL-18 的蛋白质水平,同时极大的缓解了 CCI 诱导的 NP 和脊髓梗死^[12]。Qian 等^[13]的研究也证实 NLRP3 炎性小体的激活参与了脊髓损伤引起的 NP。通过用外源性 D- β -羟基丁酸酯 (DBHB) 治疗 SCI 的小鼠,发现显著改善了运动功能并减轻了 SCI 诱导的对机械和热刺激的过敏反应,进一步研究发现主要是 DBHB 抑制 SCI 诱导的 NLRP3 炎性小体活化并降低 IL-1 β 和 IL-18 的蛋白质表达。

2. 化疗引起的疼痛

化疗引起的 NP 是一种由于广泛使用化疗药物产生的神经毒性,这种神经毒性的进一步发展会导致化疗疗效的减弱,并极大地影响病人的生活质量。奥沙利铂作为结直肠癌化疗的一线用药,可导致约 60% 的病人产生 NP,其主要机制可能与化疗引起的神经炎症的失调相关^[14]。Wahlman 等^[15]的研究

发现在奥沙利铂引起的 NP 动物模型中,奥沙利铂通过激活 NLRP3/IL-1 β 途径引起脊髓神经炎症,导致星形胶质细胞中腺苷激酶表达失调和细胞外腺苷信号传导减少,最终导致 NP 的发生。当用选择性脊髓内 A3AR 亚型腺苷信号转导激动剂恢复腺苷信号传导并阻断了 NLRP3/IL-1 β 途径时,则明显减弱了奥沙利铂引起 NP 的发展。

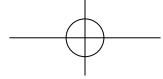
另外研究发现 NLRP3 炎性小体的激活也与紫杉醇引起的外周 NP 相关。Jia 等^[16]研究表明,在紫杉醇诱导的 NP 发展中,紫杉醇引起的线粒体损伤和活性氧的产生会导致外周神经中 NLRP3 炎性小体的激活,引起 caspase-1 和白细胞介素-1 β 活化片段的表达,进一步导致 NP 的发生。而使用非特异性活性氧清除剂苯基-N-叔丁基硝酮抑制 NLRP3 炎性小体的活化,则明显减轻了紫杉醇诱导的 NP。这些证据表明,靶向 NLRP3 炎性小体的活化可能是减弱化疗导致 NP 的一个重要方向。

3. 多发性硬化症

多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 是中枢神经系统的脱髓鞘疾病,也是引起 NP 的一种常见病因。在 MS 病人中, NP 的常见形式包括中枢 NP、前核间型眼肌麻痹综合征和三叉神经痛^[17]。研究发现炎症和免疫反应的异常可能是多发性硬化发生及发展的重要机制,同时多项研究表明在多发性硬化发展中,炎性小体的活化与 T 细胞致病性增强、细胞向中枢神经系统浸润以及神经变性相关^[18]。另外,多项研究证实通过靶向抑制 NLRP3 炎性小体的活性,在多发性硬化症动物模型中显现出了很好的疗效^[19]。Khan 等^[20]在 MS 相关的中枢 NP 小鼠模型中发现,通过给小鼠连续 21 天注射 NLRP3 炎性小体的小分子抑制剂 MCC950,期间逐渐逆转了小鼠双侧后爪中的机械性异常性疼痛,同时减弱了 MS 相关中枢 NP 的复发,表明抑制 NLRP3 炎性小体活化可能是减弱 MS 相关中枢 NP 的潜在治疗方法。

4. 其他

腰椎间盘突出症 (lumbar disc herniation, LDH) 是引起 NP 的一个重要原因,但其潜在的机制尚不完全清楚,近年来的研究表明局部炎症可能是 LDH 引起 NP 的重要病理过程。Zhang 等^[21]研究发现,在大鼠 LDH 模型中,术后第 1 天背根神经节神经元中 NLRP3、ASC、caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 表达明显上调,而使用 Bay11-7082 抑制 NLRP3 炎性小体的活化,则出现 caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的下调,同时减轻了机械性异常性疼痛和热痛觉过敏。表明 NLRP3 炎性小体参与维持腰椎间盘突出症引起的 NP。



骨性关节炎疼痛是由周围神经末梢敏化引起的疼痛,包括关节痛觉受器的改变以及脊髓、脑干和丘脑皮质系统痛觉过程的激活,也是引起NP的一种重要病因^[22]。近期的研究表明在NLRP3炎性小体通过产生促炎细胞因子和降解酶如IL-1 β ,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)驱动软骨退化和滑膜炎,参与OA的慢性疼痛过程,可能是治疗骨性关节炎的潜在新型生物标志物^[23]。

手术后疼痛引起的NP是由免疫细胞释放的介质通过直接作用于损伤部位的外周神经末梢来驱动损伤后感觉神经元的致敏所导致的,其中NLRP3炎性小体是参与致敏信号传导的重要组成元素。Cowie等^[24]研究发现,缺乏NLRP3炎性小体的雄性小鼠在手术后引起的NP恢复更快,同时较少出现手术部位炎症。并且在雄性小鼠中,NLRP3在非神经元细胞和潜在的感觉神经元中表达,从而导致术后疼痛,而在雌性中,只有在感觉神经元中表达NLRP3才会导致术后疼痛。

四、炎性小体参与神经病理性疼痛的机制

炎性小体是炎症和NP中先天免疫系统激活的重要分子,当病原体相关分子和损伤相关分子刺激时,炎性小体经过引发、活化和释放炎症因子参与并诱导促炎级联的启动,导致机体产生神经性和炎性疼痛。

1. 炎性小体的引发

炎性小体主要由淋巴器官和组织中的免疫细胞表达,外周和中枢神经系统中的肥大细胞、嗜中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞、树突细胞和神经元也可产生。在NP初期,病原体相关分子和损伤相关分子与先天性免疫细胞,如肥大细胞、中性粒细胞、单核和巨噬细胞,以及感觉神经元上的toll样受体结合。其中TLR4被刺激会导致转录因子NF- κ B通路的激活和促炎细胞因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)合成上调,继而引发NLRP3炎性小体的转录^[25]。proIL-1 β 和未激活的NLRP3炎性小体缺乏活性,继续与胱天蛋白酶-1和凋亡相关的斑点样蛋白形成支架参与炎性小体的组装及活化过程^[26]。

2. 炎性小体的组装、活化和促炎因子的产生

炎性小体的组装及活化主要是在三磷酸腺苷、活性氧和低pH刺激下,嘌呤能受体P2X4被激活,导致钾离子外流,并引起pannexin-1附近细胞外钾离子浓度增加。细胞外增加的钾离子导致pannexin-1活化,进一步与P2X7和炎性小体形成蛋白质-蛋白质相互作用。同时,形成的蛋白质复合物继续与胱天蛋白酶-1和凋亡相关的斑点样蛋白结合组装成炎性小体。另一方面,嘌呤能受体P2X4在氧化

应激状态下被激活,引起钾离子外流,同时细胞内钾离子的减少可使IMA相关激酶7 (NEK7)被激活,与邻接的炎性小体亚基桥接,介导炎性小体的激活^[27]。

炎性小体激活后,X连锁凋亡抑制蛋白被切割,从而降低了对Caspase-1的抑制作用。同时Caspase-1和ASC在胞质溶胶中形成朊病毒样细丝,导致Caspase-1的活化和pro-IL1 β 和pro-IL-18的加工。活化的caspase-1进一步将pro-IL切割成成熟的IL-1 β ,从细胞中释放,随后导致疼痛和炎症^[28]。

3. 靶向炎性小体活性与神经病理性疼痛的治疗

目前随着病人对镇痛药物敏感性的降低以及成瘾性的增加,使得NP的治疗充满挑战性,因此对于发现新的治疗靶点显得极为重要。多项研究证实,抑制炎性小体活性在复杂的局部疼痛综合征、痛风、类风湿性关节炎、炎性疼痛等多种疼痛相关疾病的治疗中具有潜在的疗效^[29]。同时近期的研究发现在NP的病理过程中,炎性小体是先天免疫系统激活的重要参与者,同时先天免疫系统的激活又驱动疼痛和致敏,因此靶向抑制炎性小体的活性可能是NP治疗的一个潜在策略。Chen等^[30]在癌症诱发骨痛的大鼠模型中发现通过给大鼠持续使用NLRP3炎性小体抑制剂MCC950,明显减弱了相关的异常性疼痛。另外在脊髓损伤和奥沙利铂及紫杉醇引起的NP小鼠模型中,也发现小鼠鞘内注射IL-1 β 能够靶向抑制NLRP3炎性小体活性及caspase-1和IL-1 β 的表达来减轻机械性疼痛^[31]。同时使用阿司匹林诱导型15差向异构体脂氧素A4 (ATL)鞘内注射可通过抑制NALP1炎性小体的激活,导致胱天蛋白酶-1裂解和IL-1 β 成熟障碍来减弱CCI诱导的疼痛^[10]。这些证据表明靶向抑制炎性小体活性可以直接抑制中间炎症介质的表达,是NP治疗的潜在靶点。

五、总结与展望

NP是由影响躯体感觉系统的病变或疾病引起的疼痛,疼痛敏感性和自发性疼痛是其主要特点。炎性小体作为一种多蛋白复合物,通过炎性小体的引发、组装及活化机制开启炎症反应过程和促进炎症因子的分泌,在神经损伤、化疗、多发性硬化等疾病引起的NP发生及发展的病理过程中扮演重要作用,是NP治疗的一个重要的潜在靶点。同时仍有许多问题需要在将来进一步探索。首先,在动物疼痛模型证明许多炎性小体调节胱天蛋白酶-1活性,但疼痛病人中炎性小体激活的精确生理机制仍然模糊不清。其次,未来需要更进一步探索其他炎性小体亚型在NP中的作用,为靶向治疗NP做好理论基础。最后,目前缺乏靶向抑制炎性小体在NP治疗中的临床研究,需要进一步探索其临床价值。

参 考 文 献

- [1] Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, *et al.* Neuropathic pain: Central vs. peripheral mechanisms[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2017, 21(6):28.
- [2] 王伍超, 郭晓丽, 胡理. 神经胶质细胞活化在神经病理性疼痛中的作用研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(8):594-597.
- [3] Bouhassira D, Attal N. The multiple challenges of neuropathic pain[J]. *Neuroscience Letters*, 2019, 702:6-10.
- [4] 王焕玲, 赵美一, 刘金锋. 抗抑郁药在治疗神经病理性疼痛的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(7):537-540.
- [5] Martinon F, Petrilli V, Mayor A, *et al.* Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome[J]. *Nature*, 2006, 440(7081):237-241.
- [6] Broz P, Dixit VM. Inflammasomes: Mechanism of assembly, regulation and signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(7):407-420.
- [7] Amin J, Boche D, Rakic S. What do we know about the inflammasome in humans?[J]. *Brain Pathology*, 2017, 27(2):192-204.
- [8] Mortezaee K, Khanlarkhani N, Beyer C, *et al.* Inflammasome: Its role in traumatic brain and spinal cord injury[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7):5160-5169.
- [9] Walsh JG, Muruve DA, Power C. Inflammasomes in the CNS[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(2):84-97.
- [10] Li Q, Tian Y, Wang ZF, *et al.* Involvement of the spinal NALP1 inflammasome in neuropathic pain and aspirin-triggered-15-epi-lipoxin A4 induced analgesia[J]. *Neuroscience*, 2013, 254:230-240.
- [11] Liu S, Li Q, Zhang MT, *et al.* Curcumin ameliorates neuropathic pain by down-regulating spinal IL-1beta via suppressing astroglial NALP1 inflammasome and JAK2-STAT3 signalling[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6:28956.
- [12] Xu L, Wang Q, Jiang W, *et al.* MiR-34c ameliorates neuropathic pain by targeting NLRP3 in a mouse model of chronic constriction Injury[J]. *Neuroscience*, 2019, 399:125-134.
- [13] Qian J, Zhu W, Lu M, *et al.* D-beta-hydroxybutyrate promotes functional recovery and relieves pain hypersensitivity in mice with spinal cord injury[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(13):1961-1971.
- [14] Briani C, Argyriou AA, Izquierdo C, *et al.* Long-term course of oxaliplatin-induced polyneuropathy: A prospective 2-year follow-up study[J]. *JPNS*, 2014, 19(4):299-306.
- [15] Wahlman C, Doyle TM, Little JW, *et al.* Chemotherapy-induced pain is promoted by enhanced spinal adenosine kinase levels through astrocyte-dependent mechanisms[J]. *Pain*, 2018, 159(6):1025-1034.
- [16] Jia M, Wu C, Gao F, *et al.* Activation of NLRP3 inflammasome in peripheral nerve contributes to paclitaxel-induced neuropathic pain[J]. *Mol Pain*, 2017, 13:1744806917719804.
- [17] Duffy SS, Lees JG, Perera CJ, *et al.* Managing neuropathic pain in multiple sclerosis: Pharmacological interventions[J]. *Med Chem*, 2018, 14(2):106-119.
- [18] Barclay W, Shinohara ML. Inflammasome activation in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)[J]. *Brain Pathol*, 2017, 27(2):213-219.
- [19] Shao BZ, Cao Q, Liu C. Targeting NLRP3 inflammasome in the treatment of CNS diseases[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11:320.
- [20] Khan N, Kuo A, Brockman DA, *et al.* Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome as a potential target for multiple sclerosis induced central neuropathic pain[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(1):77-86.
- [21] Zhang A, Wang K, Ding L, *et al.* Bay11-7082 attenuates neuropathic pain via inhibition of nuclear factor-kappa B and nucleotide-binding domain-like receptor protein 3 inflammasome activation in dorsal root ganglions in a rat model of lumbar disc herniation[J]. *J Pain Res*, 2017, 10:375-382.
- [22] Dimitroulas T, Duarte RV, Behura A, *et al.* Neuropathic pain in osteoarthritis: A review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 44(2):145-154.
- [23] McAllister MJ, Chemaly M, Eakin AJ, *et al.* NLRP3 as a potentially novel biomarker for the management of osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(5):612-619.
- [24] Cowie AM, Menzel AD, O'Hara C, *et al.* NOD-like receptor protein 3 inflammasome drives postoperative mechanical pain in a sex-dependent manner[J]. *Pain*, 2019, 20(4):S28-S29.
- [25] Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: The convergence of multiple signalling pathways on ROS production?[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(3):210-215.
- [26] Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: Guardians of the body[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27:229-265.
- [27] Sharif H, Wang L, Wang WL, *et al.* Structural mechanism for NEK7-licensed activation of NLRP3 inflammasome[J]. *Nature*, 2019, 570(7761):338-343.
- [28] de Rivero Vaccari JP, Dietrich WD, Keane RW. Therapeutics targeting the inflammasome after central nervous system injury[J]. *Transl Res*, 2016, 167(1):35-45.
- [29] Zhang H, Li F, Li WW, *et al.* The inflammasome as a target for pain therapy[J]. *Br J Anaesth*, 2016, 117(6):693-707.
- [30] Chen SP, Zhou YQ, Wang XM, *et al.* Pharmacological inhibition of the NLRP3 in inflammasome as a potential target for cancer-induced bone pain[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 147:104339.
- [31] Tonkin RS, Bowles C, Perera CJ, *et al.* Attenuation of mechanical pain hypersensitivity by treatment with peptide5, a connexin-43 mimetic peptide, involves inhibition of NLRP3 inflammasome in nerve-injured mice[J]. *Exp Neurol*, 2018, 300:1-12.