



- neuralgia[J]. *Pain Pract*, 2015, 15:595-603.
- [7] 王成龙, 宋涛. 高电压长时程脉冲射频治疗阴部神经痛的疗效观察[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(8):597-601.
- [8] Tang YZ, Wu BS, Yang LQ, *et al*. The longterm effective rate of different branches of idiopathic trigeminal neuralgia after single radiofrequency thermocoagulation: a cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(45): e1994.
- [9] Morfeld M, Bullinger M, Nantke J, *et al*. The version 2.0 of the SF-36 Health Survey: Results of a population-representative study[J]. *Soz Präventivmed*, 2019, 50: 292-300.
- [10] Leung L, Cahill CM. TNFalpha and neuropathic pain review[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 7(2):27.
- [11] Tagliafico A, Perez MM, Martinoli C. High-Resolution ultrasound of the pudendal nerve: Normal anatomy[J]. *Muscle Nerve*, 2013, 47:403-408.
- [12] Yabuta C. Topical FK962 facilitates axonal regeneration and recovery of corneal sensitivity after flap surgery in rabbits[J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153(4):651-660.

• 国际译文 •

背根神经节 Toll 样受体 4 信号通路参与奥沙利铂诱导的周围神经病变

化疗诱发的周围神经病变 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 是化疗药物临床应用中的棘手问题, 病人表现出持续刺痛、针刺感、深部痛和烧灼痛等各种症状。随着肿瘤治疗技术的进步和肿瘤病人生存期的延长, CIPN 对肿瘤病人生活质量的影响日益突出。由于化疗药物不能通过血脑屏障, 因此外周感觉神经元——背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 被认为是化疗药物诱发 CIPN 的主要部位。既往研究表明, DRG 组织 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 激活参与紫杉醇诱导 CIPN。但作为结直肠癌治疗的一线药物——奥沙利铂是否也通过类似的机制诱导 CIPN? 2021 年 9 月, 美国德克萨斯大学 MD Anderson 癌症中心的 Patrick M. Dougherty 教授团队发表在 *Pain* 杂志的研究表明, DRG 中 TLR4 激活同样参与奥沙利铂诱导 CIPN 的产生, 并且可作为 CIPN 治疗的药物靶点。研究发现, 腹腔注射奥沙利铂造成的 CIPN 模型大鼠比生理盐水注射组具有更低的机械痛阈。免疫蛋白印迹和免疫荧光染色的结果均表明, 注射奥沙利铂后 TLR4 及其经典的下游信号分子 MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) 和 TRIF (toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter-inducing interferon- β) 的表达显著上调, 并且这些变化可被鞘内注射 TLR4 的拮抗剂 LPS-RS (lipopolysaccharide derived from *Rhodobacter sphaeroides*) 或腹腔内注射免疫抑制剂——二甲胺四环素 (minocycline) 所逆转。以上结果表明, 抑制 TLR4 或其信号通路可显著减缓奥沙利铂诱导的痛阈下降及相关信号分子的变化。之后, 通过免疫荧光双标实验证实, TLR4 及其下游分子在 DRG 的 CGRP 阳性肽能和 IB4 阳性非肽能神经元中富集表达。由于这些小直径神经元被认为是伤害性感受神经元, 因此 TLR4 信号通路可直接影响外周感觉神经元介导的伤害性信息传递。此外, 还观察了奥沙利铂诱导的 CIPN 是否具有性别二态性的特点。发现雌、雄大鼠在注射奥沙利铂后的机械痛敏行为、TLR4 及其下游分子的表达上调均非常接近, 从而否认了奥沙利铂诱导 CIPN 的性别二态性。那么, 化疗药物如何激活 DRG 神经元 TLR4 信号通路? 综合本研究及既往研究的结果, 研究人员解释为奥沙利铂导致肠道微生物死亡, 内毒素释放, 激活巨噬细胞 TLR4 信号通路。这些激活的巨噬细胞可渗透至 DRG 局部, 并释放促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 、趋化因子 CCL2 等。在这些细胞因子以及化疗药物导致的线粒体损伤的共同作用下, DRG 神经元的氧化应激损伤加剧。而由此产生的氧自由基反过来又激活巨噬细胞或 DRG 神经元中的 TLR4 信号通路, 从而形成信号闭环, 自我维持。这个假说很好地解释了临床上当化疗药物被清除后, CIPN 仍持续存在的现象。此外, 铂类化疗药物导致的 DNA 损伤诱导热休克蛋白 70/90 (heat shock protein 70, HSP70/90) 释放, 也可能激活 TLR4 信号通路。综上所述, 该研究表明 DRG 神经元中的 TLR4 表达上调及其相关信号通路的激活是奥沙利铂诱导 CIPN 产生的一个重要机制, 即奥沙利铂具有与紫杉醇类似的, 通过 TLR4 信号通路介导的 CIPN 产生机制。靶向 TLR4 的小分子药物 (如 Resatorvid) 未来可能用于 CIPN 的治疗。

(Illias AM, Yu KJ, Hwang SH, *et al*. Dorsal root ganglion toll-like receptor 4 signaling contributes to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Pain*, 2021. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002454. 北京大学神经科学研究所, 陈博译 张瑛校)