



• 综 述 •

脊髓小胶质细胞的极化对神经病理性疼痛的影响 *

方 茜 吴 文 唐丹喆[△]

(南方医科大学珠江医院康复医学科, 广州 510000)

摘 要 神经病理性疼痛因病理机制尚不明确、临床治疗效果不佳而成为当今医学难题。越来越多的证据表明脊髓小胶质细胞的激活及其所诱导的促炎反应参与了神经病理性疼痛的发生发展。既往的研究主要集中在抑制小胶质细胞的激活。但近年来, 研究表明小胶质细胞以极化的方式激活形成促炎的 M1 型和抗炎的 M2 型, 不同表型的小胶质细胞在对神经病理性疼痛的调控中可能发挥着不同的作用。本文将对不同表型的小胶质细胞与神经病理性疼痛的关系进行综述, 探讨通过调控小胶质细胞的表型影响神经病理性疼痛的可能性并寻找治疗神经病理性疼痛的新策略。

关键词 神经病理性疼痛; 神经炎症; 小胶质细胞; 极化

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是一种由躯体感觉神经系统的损伤或疾病所引起的慢性疼痛^[1]。自发性疼痛、痛觉过敏、痛觉超敏和行为障碍等为神经病理性疼痛的主要临床表现, 研究表明神经的直接损伤、代谢性疾病、病原体的感染等都是其可能的病因^[2]。据世界卫生组织估计, 每 3 人中就有 1 人遭受急性或慢性疼痛, 在普通人群中, NP 的发生率为 6.9%~10%^[3]。与之相矛盾的是, 面对如此庞大的患病人数, 其临床治疗效果并不理想。病人的生活质量大为下降, 给病人家庭和社会造成了极大的负担。这一现状的形成在一定程度上是由于神经病理性疼痛的发病机制尚未被完全阐明。

越来越多的证据表明神经炎症的持续存在是包括神经病理性疼痛在内的一些神经系统疾病的共同发病机制。作为中枢神经系统固有的免疫细胞, 小胶质细胞已经被证实可以参与神经炎症的调节。机体免疫微环境的改变使静息态的小胶质细胞被激活, 发生形态和功能上的一系列变化。目前有观点认为激活态的小胶质细胞可以分为 M1 型 (促炎表型) 和 M2 型 (抗炎表型), 不同表型的小胶质细胞在神经炎症的调节中发挥着不同的作用^[4]。本文将以小胶质细胞的极化现象作为切入点, 探讨调控脊髓小胶质细胞的极化过程作为神经病理性疼痛新的治疗策略的可能性, 以期更好地理解神经病理性疼痛的病理机制并为该治疗策略提供相关的理论依据。

一、小胶质细胞的极化

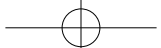
研究显示, 激活态的小胶质细胞其表型并不是单一的, 小胶质细胞可以像巨噬细胞那样以极化的方式活化为经典激活型 (M1 型) 和替代激活型 (M2 型)^[4]。两种表型的小胶质细胞在形态上难以区分, 而在功能上, M1 型小胶质细胞是促炎的, 释放诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等物质促进炎症反应的发生, 其特征是表达 CD16、CD32、CD68 等表面蛋白; 而 M2 型小胶质细胞是抗炎的, 可分泌包括白细胞介素-4 (IL-4) 和白细胞介素-10 (IL-10) 在内的抗炎因子, 抑制炎症反应的发展, 其常见的细胞标志物为精氨酸酶-1 (Arg-1) 和 CD206^[5]。

二、小胶质细胞的极化与神经病理性疼痛的联系

小胶质细胞是神经炎症的调节者, 其促炎表型和抗炎表型之间的平衡对于维持机体促炎反应和抗炎反应之间的平衡至关重要。动物模型表明, 神经病理性疼痛的发生过程中存在着小胶质细胞极化的失衡。坐骨神经慢性压迫损伤 (chronic constriction injury of the sciatic nerve, CCI) 后, Xu 等^[6]观察到在神经损伤的早期, 两种表型的小胶质细胞在大鼠脊髓均有增加, 但随着时间的推移, M1 型/M2 型的比值逐渐增大, 导致在损伤的后期脊髓内的小胶质细胞会趋向于 M1 型的单一表达。这提示 M1 型小胶质

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81772430)

[△] 通讯作者 唐丹喆 danntang@163.com



细胞的激活过度或者 M2 型小胶质细胞的激活不足可能是神经病理性疼痛发生以及转为慢性的原因之一。

三、小胶质细胞的极化在神经病理性疼痛治疗中的应用

近年来的研究证实，抑制 M1 型小胶质细胞的激活、促进 M2 型小胶质细胞的激活以及诱导小胶质细胞从 M1 型转变为 M2 型均可对神经病理性疼痛产生有益的影响（见表 1）。

1. 药物类

药物治疗是神经病理性疼痛最常使用的治疗方式，近年来，尤其是中药类药物在小胶质细胞的极化方面展现了显著的调控能力。在 Jin 等^[7]的研究中，钩吻素子的应用缓解了 CCI 诱导的神经病理性疼痛，同时，在细胞实验中，钩吻素子逆转了小鼠小胶质细胞 (BV2) 在脂多糖 (LPS) 刺激后所发生的 M1 型细胞标志物上调的趋势。Popielek-Barczyk 等^[8]研究证实小白菊内酯对神经病理性疼痛的抑制作用也是通过调节小胶质细胞的极化实现的，Western Blot 的结果提示小白菊内酯可以减少 M1 型相关蛋白的水平，促使小胶质细胞向 M2 型极化。而在骨癌性疼痛模型中，小鼠脊髓的小胶质细胞呈现出 M1 型极化增加以及 M2 型极化减少的趋势，同时促炎因子 IL-1 β 的表达上升，抗炎因子 IL-10 的表达下降。在腹腔注射去氢延胡索素后小胶质细胞极化的失衡被恢复，同时观察到脊髓炎症反应的减轻^[9]。临床研究显示 A 型肉毒毒素能有效缓解神经病理性疼痛并且不良反应轻微。最近，Gui 等^[10]研究表明 A 型肉毒毒素的镇痛机制可能是抑制嘌呤能受体 P2X7 在小胶质细胞上的表达进而促进小胶质细胞朝 M2 型极化。吗啡和其他阿片类药物在临床上被

广泛用于治疗各种剧烈疼痛，但长期使用此类药物所导致的药物耐受以及药物诱导的痛觉过敏已经成为非常棘手的问题。在一项使用吗啡诱导痛觉过敏的研究中，流式细胞术的结果显示应用吗啡后，大鼠脊髓中 M2 型小胶质细胞的比例增加。研究人员认为这种变化的出现可以解释为机体为解决长期应用吗啡而诱导的神经炎症所做的努力^[11]。但是调控小胶质细胞的极化是否可以改善吗啡诱导的疼痛还需要更多的研究去证实。

2. 物理疗法

随着康复技术的发展，近年来一些物理疗法也被用于治疗神经病理性疼痛，并且取得了一定的疗效。Gong 等^[12]发现运动作为一种简单且经济的方式可以很好地缓解神经病理性疼痛，其内在机制可能是运动促使脊髓小胶质细胞向抗炎表型激活。实验表明，运动后机体内 IL-10 的含量增加，而 TNF- α 的含量降低，这种变化可以有效地抑制神经炎症的进展。光生物调节疗法也在最近被证实至少在部分上是通过促使脊髓小胶质细胞活化为抗炎表型来降低机械性超敏反应的^[13]。

3. 细胞因子与趋化因子

细胞因子和趋化因子是一类小分子蛋白质，在神经病理性疼痛的调控中扮演着重要的角色。Honjoh 等^[14]的研究显示，相比于野生型小鼠，趋化因子 CCL21 敲除小鼠在脊髓损伤后表现出更轻的神经病理性疼痛的相关症状，同时在损伤处和脊髓腰膨大处 M1 型小胶质细胞的浸润以及促炎因子的含量均显著减少。并且该趋化因子的敲除似乎只影响 M1 型小胶质细胞，因为 M2 型小胶质细胞的细胞标志物 CD11b⁺/CD206⁺ 的含量在两组间并没有显

表 1 小胶质细胞的极化在神经病理性疼痛治疗中的应用

分类	名称	对小胶质细胞极化的影响	对 NP 的影响	涉及的分子
药物	钩吻素子	抑制 M1 型	减轻	TSPO（线粒体膜蛋白）
	小白菊内酯	抑制 M1 型，促进 M2 型	减轻	
	去氢延胡索素	抑制 M1 型，促进 M2 型	减轻	
	A 型肉毒毒素	促进 M2 型	减轻	P2X7 受体
物理疗法	运动	促进 M2 型	减轻	JAK2/ STAT6
	光生物调节疗法	促进 M2 型	减轻	
细胞因子与趋化因子	CCL21	促进 M1 型	加重	
	IL-35	促进 M2 型	减轻	P38
MicroRNA	miR-128	抑制 M1 型，促进 M2 型	减轻	
	miR-155	促进 M1 型，抑制 M2 型	加重	GDNF、PI3K/AKT
其他	Arg-2	抑制 M1 型，促进 M2 型	减轻	
	骨髓间充质干细胞	促进 M1 型转为 M2 型	减轻	
	Resolvin D1	促进 M2 型	减轻	



著性差异。另外,在细胞因子白细胞介素-35 (IL-35)的研究中,重组 IL-35 的应用使糖尿病性神经痛大鼠体内 Iba-1 (离子钙结合衔接分子-1)⁺CD68⁺ (M1 型)的细胞数以及 iNOS 的信使 RNA (mRNA) 表达量显著降低,而 Iba-1⁺CD206⁺ (M2 型)的细胞数和 Arg-1 的 mRNA 表达量则显著增加,提示小胶质细胞极化的改变在一定程度上解释了重组 IL-35 的镇痛机制^[15]。

4. MicroRNA (miRNA)

miRNA 是一类非编码的单链 RNA,近年来被广泛关注。miRNA 与小胶质细胞的联系密切,可以影响小胶质细胞的功能。研究发现,过表达 miR-128 可以显著降低 M1 型细胞标志物 CD86 和 CD32 在 BV2 细胞上的表达,并且增加 M2 型细胞标志物 Arg-1 和 CD206 的表达^[16]。而抑制 miR-155 也被证实是通过诱导小胶质细胞从 M1 型转化为 M2 型来缓解神经病理性疼痛的^[17]。

5. 其他

精氨酸酶-2 (Arg-2) 是 Arg-1 的同源亚型。Yin 等^[18]发现与野生型小鼠相比,Arg-2 敲除小鼠在外周神经损伤后,脊髓内小胶质细胞的增殖、促炎因子的上调以及抗炎因子的下调都表现得更为明显,这提示 Arg-2 在神经病理性疼痛中具有保护作用,同时这种保护作用可能与小胶质细胞的极化有关。骨髓间充质干细胞由于具有调节神经炎症的能力而被用于治疗神经病理性疼痛。Zhong 等^[19]的研究进一步表明骨髓间充质干细胞的镇痛作用可能是通过分泌胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF) 抑制小胶质细胞的 M1 型激活并促进小胶质细胞的 M2 型激活达到的。另外,在糖尿病性神经痛模型中发现消退素 D1 (Resolvin D1) 可以缓解 2 型糖尿病大鼠的神经痛。同时,相比于对照组,Resolvin D1 治疗组大鼠脊髓中 Arg-1 的表达上调,而 iNOS 的表达下调^[20]。

四、小胶质细胞极化的优势与局限

小胶质细胞是中枢神经系统固有的巨噬细胞,具有很强的吞噬能力,能够清除中枢神经系统在发育过程中和疾病发生过程中产生的凋亡细胞和组织碎片,对机体的发育和疾病的转归具有重大的意义。长期以来,小胶质细胞激活一直被视为神经病理性疼痛的促进因素。但事实上,在急性损伤中阻断小胶质细胞的激活或是完全消除小胶质细胞的存在很少会产生有益的结果。Mao 等^[21]的研究表明激活 G 蛋白偶联受体 40 (GPR40) 可通过上调脊髓小胶质细胞的 IL-10/ β -内啡肽通路发挥镇痛作用,但是这种镇痛作用在鞘内注射米诺环素 (小胶质细胞激活

的抑制剂)后被完全阻断。极化概念的提出让我们对小胶质细胞在神经病理性疼痛中的调控作用有了新的认识。相比于抑制小胶质细胞的激活,逆转小胶质细胞极化过程的失衡,恢复机体促炎反应和抗炎反应之间的平衡似乎是更具优势的神经病理性疼痛的治疗策略^[8]。

目前,小胶质细胞发生极化现象的内在机制还不清楚,有观点认为可能与小胶质细胞所处的环境有关。体外研究表明,LPS 和干扰素- γ (IFN- γ) 等物质可以诱导小胶质细胞极化为 M1 型,而 IL-4 和 IL-10 等细胞因子则会诱导小胶质细胞极化为 M2 型^[22]。同时,研究也提示某些受体可能参与了此过程。在一项正电子发射计算机断层显像 (positron emission tomography, PET) 的研究中,P2X7 受体被认为可能是 M1 型小胶质细胞的细胞特异标志物^[23]。上调 P2X7 受体已经被证实可以促进小胶质细胞向 M1 型极化^[10]。另外,JAK/STAT 信号通路在小胶质细胞的极化机制中也被提及。在 He 等^[24]的研究中,发现 IL-4 诱导 BV2 细胞向 M2 型极化至少在部分上是由 JAK1/STAT6 信号通路介导的。有趣的是,研究人员发现婴儿时期几乎不会发生神经病理性疼痛。在以大鼠幼崽作为实验对象的研究中,外周神经损伤后,脊髓小胶质细胞会立刻极化为 M2 型并释放大量的抗炎因子 IL-10,这与在成年大鼠模型中观察到的情况完全不同,推测这种差异可能部分归因于促炎系统在婴儿时期尚未发育成熟,但具体原因还不清楚^[12,25]。

另外,我们必须指出在神经病理性疼痛的相关动物研究中,研究者会倾向于选择雄性动物作为实验对象以避免雌性动物发情周期对实验的影响,但有数据表明相比于男性,女性在疼痛类疾病中具有更高的患病率^[26]。而最近,有学者证实小胶质细胞对神经病理性疼痛的调控存在性别差异。在 CCI 诱导的疼痛模型中,米诺环素通过抑制小胶质细胞缓解了机械性痛觉超敏,但是该效果仅在雄性小鼠中被观察到^[27]。同时,也有研究指出在对神经炎症的调节中,男性主要由小胶质细胞参与,而女性则更倾向于由外周的免疫细胞驱动。当前,导致这种差异的具体机制还不清楚,可能与遗传、激素等有关^[28]。而这种性别差异在小胶质细胞的极化应用于神经病理性疼痛的治疗中是否也存在,目前还没有相关的报道,需要未来进一步的研究去验证。

小胶质细胞的极化,即将激活态的小胶质细胞划分为 M1 型 (促炎型) 和 M2 型 (抗炎型),这一概念被广泛地应用于与神经炎症相关的研究中,但此概



念也存在其局限性。小胶质细胞的极化这一概念最初是借鉴于外周的巨噬细胞,但研究表明小胶质细胞在表达谱、功能、存活率和超微结构特征等方面都与单核细胞源性的巨噬细胞存在显著的差异^[29]。单纯的使用促炎型或抗炎型来描述小胶质细胞的功能可能是一种限制。事实上,促炎和抗炎可能仅代表小胶质细胞功能上的两个极端,机体中可能存在着更多的小胶质细胞表型,例如M2型小胶质细胞就被认为可以进一步分为3种或4种细胞亚型^[5]。而小胶质细胞所处的特征环境可能在不同表型细胞的诱导中发挥着关键的作用。单细胞测序等技术的发展将帮助我们更好地理解和完善这一概念。但是现阶段,以促炎型和抗炎型来概括小胶质细胞的功能对于研究脊髓小胶质细胞在神经病理性疼痛中的作用依然具有参考性。另外,需要说明的是,将M1型定义为促炎型,M2型定义为抗炎型是基于神经炎症这一背景下,在其他疾病中其命名方式可能会不同,例如在Xu等^[30]关于脉络丛新生血管的研究中,M1型被定义为抗血管生成型,而M2型被定义为促血管生成型。

五、结论

M1型小胶质细胞的激活及其介导的促炎反应是神经病理性疼痛病程中的关键步骤,靶向于脊髓小胶质细胞的极化过程,重新恢复机体促炎反应和抗炎反应之间的平衡是治疗神经病理性疼痛的新策略。相信随着脊髓小胶质细胞极化机制的不断阐明,该策略在神经病理性疼痛的治疗中将有着更大地应用前景。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 曹伯旭,林夏清,吴莹,等.慢性疼痛分类目录和定义[J].中国疼痛医学杂志,2021,27(1):2-8.
- [2] Austin PJ, Moalem-Taylor G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines[J]. J Neuroimmunol, 2010, 229(1-2):26-50.
- [3] 杜涛,袁文茜,曹伯旭,等.慢性神经病理性疼痛[J].中国疼痛医学杂志,2021,27(7):481-485.
- [4] Zhang L, Zhang J, You Z. Switching of the microglial activation phenotype is a possible treatment for depression disorder[J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12:306.
- [5] Franco R, Fernandez-Suarez D. Alternatively activated microglia and macrophages in the central nervous system[J]. Prog Neurobiol, 2015, 131:65-86.
- [6] Xu F, Huang J, He Z, et al. Microglial polarization dynamics in dorsal spinal cord in the early stages following chronic sciatic nerve damage[J]. Neurosci Lett, 2016, 617:6-13.
- [7] Jin GL, He SD, Lin SM, et al. Koumine attenuates neuroglia activation and inflammatory response to neuropathic pain[J]. Neural Plast, 2018, 2018:9347696.
- [8] Popielek-Barczyk K, Kolosowska N, Piotrowska A, et al. Parthenolide relieves pain and promotes M2 microglia/macrophage polarization in rat model of neuropathy[J]. Neural Plast, 2015, 2015:676473.
- [9] Huo W, Zhang Y, Liu Y, et al. Dehydrocorydaline attenuates bone cancer pain by shifting microglial M1/M2 polarization toward the M2 phenotype[J]. Mol Pain, 2018, 14:2070381787.
- [10] Gui X, Wang H, Wu L, et al. Botulinum toxin type A promotes microglial M2 polarization and suppresses chronic constriction injury-induced neuropathic pain through the P2X7 receptor[J]. Cell Biosci, 2020, 10:45.
- [11] Jokinen V, Sidorova Y, Viisanen H, et al. Differential spinal and supraspinal activation of glia in a rat model of morphine tolerance[J]. Neuroscience, 2018, 375:10-24.
- [12] Gong X, Chen Y, Fu B, et al. Infant nerve injury induces delayed microglial polarization to the M1 phenotype, and exercise reduces delayed neuropathic pain by modulating microglial activity[J]. Neuroscience, 2017, 349:76-86.
- [13] Kobiela KA, Byrnes KR, Grunberg NE, et al. Characterization of macrophage/microglial activation and effect of photobiomodulation in the spared nerve injury model of neuropathic pain[J]. Pain Med, 2017, 18(5):932-946.
- [14] Honjoh K, Nakajima H, Hirai T, et al. Relationship of inflammatory cytokines from M1-Type microglia/macrophages at the injured site and lumbar enlargement with neuropathic pain after spinal cord injury in the CCL21 knockout (plt) mouse[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13:525.
- [15] Jiang Y, Wang J, Li H, et al. IL-35 promotes microglial M2 polarization in a rat model of diabetic neuropathic pain[J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 685:108330.
- [16] Yang Z, Xu J, Zhu R, et al. Down-regulation of miRNA-128 contributes to neuropathic pain following spinal cord injury via activation of P38[J]. Med Sci Monit, 2017, 23:405-411.
- [17] Zhang Y, Chen Q, Nai Y, et al. Suppression of miR-155 attenuates neuropathic pain by inducing an M1 to M2 switch in microglia[J]. Folia Neuropathol, 2020, 58(1):70-82.
- [18] Yin Y, Pham TL, Shin J, et al. Arginase 2 deficiency promotes neuroinflammation and pain behaviors following nerve injury in mice[J]. J Clin Med, 2020, 9(2):305.



- [19] Zhong Z, Chen A, Fa Z, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells upregulate PI3K/AKT pathway and down-regulate NF- κ B pathway by secreting glial cell-derived neurotrophic factors to regulate microglial polarization and alleviate deafferentation pain in rats[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 143:104945.
- [20] Ma YM, Li CD, Zhu YB, *et al.* The mechanism of RvD1 alleviates type 2 diabetic neuropathic pain by influencing microglia polarization in rats[J]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 2017, 33(3):277-281.
- [21] Mao XF, Wu HY, Tang XQ, *et al.* Activation of GPR40 produces mechanical antiallodynia via the spinal glial interleukin-10/beta-endorphin pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):84.
- [22] 高龙飞, 曹贵君, 孟纯阳. 小胶质细胞极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*, 2018, 24(2):130-134.
- [23] Tronel C, Largeau B, Santiago RM, *et al.* Molecular targets for PET imaging of activated microglia: the current situation and future expectations[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4):802.
- [24] He Y, Gao Y, Zhang Q, *et al.* IL-4 Switches Microglia/macrophage M1/M2 polarization and alleviates neurological damage by modulating the JAK1/STAT6 pathway following ICH[J]. *Neuroscience*, 2020, 437:161-171.
- [25] McKelvey R, Berta T, Old E, *et al.* Neuropathic pain is constitutively suppressed in early life by anti-inflammatory neuroimmune regulation[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(2):457-466.
- [26] Mapplebeck JC, Beggs S, Salter MW. Molecules in pain and sex: a developing story[J]. *Mol Brain*, 2017, 10(1):9.
- [27] Chen G, Luo X, Qadri MY, *et al.* Sex-dependent glial signaling in pathological pain: distinct roles of spinal microglia and astrocytes[J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(1):98-108.
- [28] Coraggio V, Guida F, Boccella S, *et al.* Neuroimmune-driven neuropathic pain establishment: a focus on gender differences[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1):281.
- [29] Ransohoff RM. A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist?[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(8):987-991.
- [30] Xu Y, Cui K, Li J, *et al.* Melatonin attenuates choroidal neovascularization by regulating macrophage/microglia polarization via inhibition of RhoA/ROCK signaling pathway[J]. *J Pineal Res*, 2020, 69(1):e12660.

• 读者 • 作者 • 编者 •

不良反应和副作用

凡与用药目的无关, 并为病人带来不适或痛苦的反应统称为药物的不良反应 (untoward reaction)。多数不良反应是药物的固有效应, 在一般情况下是可以预知的, 但不一定能够避免。少数较严重的不良反应较难恢复, 称为药源性疾病, 常见的不良反应包括: 副反应、毒性反应、停药反应、变态反应、特异质反应和后遗症等。

副作用 (side effect): 由于药物的选择性低, 药理效应涉及多个器官, 当某一效应用作治疗目的时其他效应就成为该药物的副反应。副反应是在治疗剂量下发生的, 是药物本身所固有的作用。