

神经胶质细胞参与吗啡耐受的研究进展*

齐 奇 许 涛 江 伟[△]

(上海交通大学医学院附属第六人民医院麻醉科, 上海 200233)

摘 要 吗啡镇痛效果显著, 常用于慢性或剧烈性疼痛的治疗, 但重复给药会发生镇痛效能降低并进展为吗啡耐受导致治疗中断, 极大限制其临床应用。吗啡耐受的细胞和分子机制复杂。近年来, 胶质细胞的激活和胶质细胞源性炎症介质的释放被发现在这一过程中发挥了重要作用。本文围绕神经胶质细胞参与并调控吗啡耐受的研究进展进行综述并总结新的治疗手段, 为解决吗啡耐受问题或开发新型镇痛药物提供可能的思路与理论依据。

关键词 吗啡耐受; 痛觉过敏; 胶质细胞; 神经炎症; 信号转导

吗啡是经典的阿片类镇痛药, 应用于临床已逾百年历史^[1]。因其镇痛效果显著, 在各类剧烈性或慢性疼痛中被广泛应用, 对中重度癌痛的治疗更是具有无可取代的地位。但吗啡在反复应用后会出现痛觉过敏、药物依赖和耐受等严重的不良反应, 不仅影响病人的身心健康, 也给医疗系统造成巨大的经济负担。阿片类药物依赖及耐受问题已成为全球性的公共卫生危机^[2]。美国仅 2017 年就发生了超过 47,600 例与阿片类药物有关的死亡事件, 并且根据近几十年来的流行病学统计分析, 每年因阿片类药物过量使用导致死亡的人数还在逐年上涨。尽管应用阿片受体拮抗剂(如纳洛酮或抗抑郁药等)辅助用药可在一定程度上缓解吗啡耐受, 但不仅治疗效果十分有限, 还受限于辅助药物带来的不良反应。因此, 明确吗啡耐受的发生机制并源头上杜绝或延缓吗啡耐受的发生对阿片类药物的安全应用具有重大意义。既往研究已证实了啡耐受与神经元及定位于其上的阿片受体的关系, 主要包括阿片受体内存、失敏、神经元可塑性改变、抗阿片类物质表达上调等^[3]。然而目前的假说不能很好解释吗啡耐受现象, 并且针对以上理论基础的调控药物与吗啡合用并不能获得满意的治疗效果, 使得研究者们关注到除神经细胞外的因素也在吗啡耐受中扮演了重要角色。

随着研究的展开, 实验数据显示神经系统的另一主要成分——神经胶质细胞参与了啡耐受过程, 并在其中具有关键性的作用。神经胶质细胞广泛分布于中枢及周围神经系统。在中枢神经系统中, 胶质细胞主要包括星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞; 周围神经系统中则由施万细胞

(schwann cells)、卫星细胞(satellite glial cells, SGC)和肠胶质细胞(enteric glial cells, EGC)构成。传统理论认为这群细胞在神经系统中主要起到为神经元提供营养、支持等辅助性作用。但近年来的研究发现, 神经胶质细胞在多种生物过程中执行功能, 其中就包括阿片类药物诱导的痛觉敏化和耐受^[4], 但具体机制尚未阐明。本文围绕神经胶质细胞在啡耐受中作用的相关研究进展进行综述, 讨论神经胶质细胞有望成为有效治疗啡耐受新的干预靶点。

一、小胶质细胞与吗啡耐受

1. 吗啡耐受激活小胶质细胞

小胶质细胞是常驻中枢神经系统(central nervous system, CNS)内的固有免疫细胞, 在神经系统发生病变时它可以转化为巨噬细胞, 执行吞噬功能清除神经损伤碎片。此外, 小胶质细胞还具有促进神经系统发育和主动调控神经元活动的功能。研究表明, 小胶质细胞参与痛觉的产生与维持过程。吗啡短期急性应用或长期慢性治疗后均可引起小胶质细胞活化。慢性吗啡刺激主要使小胶质细胞释放白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎型细胞因子, 还使得小胶质细胞表面标志物 CD11b、Iba-1、ATP 受体(P2X4R、P2X7R 等)和 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)表达增加, 增强神经炎性反应, 促进啡耐受形成^[5]。然而, 参与啡耐受的小胶质细胞分布区域还存在一定争议。尽管吗啡注射后可以观察到伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)、中脑腹侧被盖区(ventral

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82171262); 上海市科委面上项目(21ZR1448400)

[△] 通信作者 江伟 jiangw@sjtu.edu.cn



tegmental area, VTA) 等痛觉相关区域小胶质细胞激活, 但目前研究认为主要是由脊髓背角区域的小胶质细胞活化介导吗啡耐受^[6]。生物信息学分析发现, 纹状体小胶质细胞中环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 相关基因的翻译在阿片类药物应用后期具有代偿作用, 并可能与小胶质细胞与神经元的相互作用有关^[7]。

2. 小胶质细胞参与吗啡耐受的机制

近来有研究显示小胶质细胞激活主要参与吗啡耐受形成阶段。小胶质细胞的活化和随后产生的促炎细胞因子能够影响神经元兴奋性, 促进神经炎症; 还能通过细胞因子、趋化因子、生长因子等介质影响脊髓突触传递, 在吗啡耐受中发挥关键作用。

(1) TLR4-NLRP3 信号通路

TLR4 是主要表达在小胶质细胞上的模式识别受体, 参与固有免疫过程。TLR 信号通路可激活并调节 TGF- β -活化激酶 1 (TGF- β -activated kinase 1, TAK1) 进而调控促炎因子的分泌。TAK1 是丝裂原活化蛋白激酶家族成员, 能够激活 nod 样受体蛋白 3 (nod-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体, 后者主要参与伤害性信号转导, 在多种类型的疼痛中发挥作用。在小胶质细胞中降低 NLRP3 炎性小体的激活可减轻吗啡耐受。研究人员在实验动物中反复使用吗啡后观察到脊髓水平 TLR4、TAK1 和 NLRP3 的总表达量增加, 免疫荧光结果显示它们与小胶质细胞标记物 Iba-1 存在共定位, 且 TAK1 的磷酸化水平增加。TLR4 敲除或使用 TLR4 抑制剂能够抑制吗啡介导的 NLRP3 表达和 TAK1 的磷酸化, 减轻吗啡耐受^[8]。

TCF7L2 是 Wingless/in-integrated (WNT) 信号通路中重要的转录因子, 在神经性疼痛中表达上调, 还参与调节慢性吗啡诱导的小胶质细胞活化。长期应用吗啡后, 在脊髓组织观察到 TCF7L2 表达上调, 并且与小胶质细胞标志物 Iba-1 共标。进一步研究发现, 脊髓上的小胶质细胞内 TCF7L2 表达增加激活了 TLR4/NF- κ B/NLRP3 通路, 促进了炎症相关信号传导。敲低 TCF7L2 可显著减轻重复吗啡注射引起的耐受症状, 同时能够缓解由此引起的痛觉超敏反应^[9]。不过, 研究人员在 TLR4 缺失的模型动物中并未观察到吗啡耐受表型的改变^[10], 提示 TLR4 是否为这一过程的必需靶点有待进一步确认。

(2) p38 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 指的是一组丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 它包括 p38、JNK、ERK1/2、ERK5 四个亚家族。MAPK 可被多种细胞外刺激激活, 通过不同的

级联通路对神经元可塑性、细胞凋亡和炎症反应等过程进行调控。TLR 激活可以引起 Pellino 1 (Pel1) 在小胶质细胞中过度表达, 它属于 E3 泛素连接酶家族, 在进化上高度保守。研究显示, Pel1 是 MAPK 通路和核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 激活的关键整合分子, 能够特异性调控小胶质细胞, 是吗啡耐受建立阶段的必需分子^[11]。组织蛋白酶 S (cathepsin S, CatS) 是一种溶酶体半胱氨酸蛋白酶, 经水解加工成为成熟形式后裂解神经元膜结合趋化因子 CX3CL1, 该趋化因子仅作用于小胶质细胞表达的 CX3CR1 受体, 从而介导神经元-小胶质细胞相互作用。近来疼痛相关研究认为 CatS 是痛觉传递过程中放大伤害性信号的重要介质。研究人员观察到慢性吗啡治疗后仅在脊髓小胶质细胞中出现 CatS 上调, 而抑制 CatS 可减轻脊髓小胶质细胞的激活和 p38 MAPK 磷酸化, 延长吗啡的镇痛疗效^[12]。此外, 吗啡预处理的 BV-2 细胞的 CD11b 表达量呈现剂量和时间依赖性增加, 并且观察到表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2) 的磷酸化水平增加、IL-1 β 和 TNF α 的表达量显著上升^[13]。应用拮抗剂阻断 EGFR 信号后能够减轻促炎细胞因子的激活、迁移和生成, 缓解吗啡耐受。

(3) AMPK 信号通路

单磷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是细胞能量状态的主要传感器^[14]。哺乳动物细胞能量不足时会出现 AMP/ATP 和 ADP/ATP 比值升高, 由此激活 AMPK 通路。研究发现, AMPK 的激动剂二甲双胍可通过抑制吗啡诱导的小胶质细胞活化减轻吗啡耐受^[15]。同时, 有证据表明 AMPK 介导的抗炎作用与细胞因子信号转导抑制因子 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 的上调有关。SOCS 是由 8 个成员组成的细胞内蛋白家族, 负责调节固有免疫和适应性免疫, 其中 SOCS3 是神经炎症中重要的负性调节因子。进行生物信息学分析发现, miRNA-30a-5p 是吗啡耐受的关键靶点并直接靶向 SOCS3。二甲双胍经腹腔注射后, 通过自噬途径降解 RNA 内切酶 DICER 和 AGO2, 特异性抑制小胶质细胞中 miRNA-30a-5p 的加工和成熟过程, 在脊髓背角可以观察到小胶质细胞内的 IL-1 β 和 TNF- α 表达被抑制, 行为学测试也显示小鼠耐受性行为学得到显著改善^[16]。

既往研究证实吗啡耐受的发生机制与血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II receptor type 1, AT1R) 密切相关。AT1R 属于血管紧张素转换酶 (angioten-



sin-converting enzyme, ACE)-血管紧张素 II (angiotensin, Ang II)-血管紧张素 II 1 型受体 (AT1R) 轴, 后者可以激活肾素-血管紧张素系统 (renin angiotensin system, RAS), 调节人体血压、维持水、电解质平衡、促进细胞生长迁移。体外研究证实, AT1R 在小胶质细胞中有表达, 且吗啡诱导后 AT1R 的表达水平显著升高。Ang II 通过 AT1R 激活小胶质细胞的 NADPH 氧化酶复合物, 导致神经炎症反应增强^[17]。AT1R 阻滞剂坎地沙坦与 BV-2 细胞共孵育可抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)/AMPK 信号通路的激活, 进而减少吗啡诱导的炎症反应并抑制小胶质细胞激活^[18], 对缓解吗啡耐受产生积极影响。

3. 靶向小胶质细胞干预吗啡耐受

小胶质细胞活化介导的炎症反应在吗啡耐受中发挥重要作用。小胶质细胞选择性抑制剂米诺环素通过抑制脊髓上小胶质细胞 p38 MAPK 的表达减轻外周炎症诱导的痛觉过敏, 并且延缓吗啡耐受的发生。但它对已经建立的吗啡耐受并没有逆转的效果^[19]。许多降糖药物如格列苯本脲^[20]、吡格列酮^[21]、二甲双胍均通过影响小胶质细胞的激活来治疗痛觉过敏和吗啡耐受。一些天然药物及其提取物通过不同的信号通路作用于小胶质细胞, 抑制其活化。例如, 松皮素主要抑制信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcript 3, STAT3)^[22]、芍药苷抑制 p38 MAPK 磷酸化、NF- κ B 转位和促炎细胞因子表达, 增强吗啡急性镇痛作用, 降低慢性耐受性^[23]。

多模式镇痛策略中吗啡的配伍用药可以减少吗啡使用剂量, 协同镇痛的同时避免吗啡剂量增加带来的不良反应, 从机制上讲正是因为这部分药物可作用于小胶质细胞, 抑制其活化带来的神经炎症。例如, 利多卡因可以降低 p38 MAPK 的磷酸化水平, 下调炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α , 同时通过钙依赖性蛋白激酶 β (calcium-dependent protein kinase kinase β , CaMKK β) 途径增强 AMPK 磷酸化, 上调炎症反应负性调节因子 SOCS3^[24]。此外, 咪唑啉-2 受体 (imidazoline-2 receptor, I₂R) 与配体结合后和阿片系统之间具有相互作用, 选择性 I₂R 配体 CR4056 被发现与吗啡合用能够起到协同镇痛的效果, 并能够抑制小胶质细胞活化, 延缓或逆转吗啡耐受, 有望成为多模式镇痛策略中的新型配伍用药^[25]。

miRNA 在耐受进展通路中具有靶向作用, 因此化学修饰的核酸药物是一种有效的治疗策略。研究数据显示, 将作用于小胶质细胞内 miRNA-30a-5p 通路的抑制剂作为核酸试剂可以抑制神经炎症, 延长

吗啡的作用时间, 并在很大程度上缓解吗啡耐受^[16]。miR-873a-5p、miR-219-5p 和 miR-365^[26,27] 通过抑制 CaMKII/N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 通路, 降低 NMDAR 亚基 1 (NR1) 的表达, 其中 miR-365 能够靶向 β -arrestin 2 降低 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-18 水平, 并通过抑制 ERK/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (cyclic adenosine monophosphate-response element-binding protein, CREB) 信号通路的激活降低吗啡诱导的镇痛耐受 (见表 1)。

二、星形胶质细胞与吗啡耐受

1. 吗啡耐受激活星形胶质细胞

星形胶质细胞是 CNS 内分布最广泛的一类细胞, 它能够调控内皮细胞从而维护血脑屏障完整性、调节脑血流量、为神经元提供营养并维持细胞内外离子平衡。研究表明, 长期接受吗啡治疗会引发星形胶质细胞表面标志物胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 表达增加, 它是星形胶质细胞活化的标志。星形胶质细胞表面存在 NMDA 受体等多种与吗啡作用相关的受体, 与小胶质细胞一样是 CNS 中与阿片类药物耐受相关的细胞因子的主要来源。星形胶质细胞与神经元之间的相互作用促进吗啡耐受的形成与进展, 抑制星形胶质细胞活化能够减轻吗啡耐受。

2. 星形胶质细胞参与吗啡耐受的机制

(1) 星形胶质细胞来源的囊泡运输与初级纤毛信号

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 包括微囊泡和外泌体。微囊泡运载并释放包括核酸、蛋白质、脂质等物质用于完成细胞间的通信。研究报道星形胶质细胞来源的细胞外囊泡 (astrocyte-derived extracellular vesicles, ADEs) 中释放的 miRNA 能够引发神经元损伤和小胶质细胞稳态失调^[28]。与生理盐水组小鼠相比, 吗啡注射组的小鼠的纹状体星形胶质细胞中观察到初级纤毛 (primary cilium) 生成和音猬因子 (sonic hedgehog, SHH) 蛋白表达上调。初级纤毛是一种表达在星形胶质细胞和神经元表面的细胞器, 能检测细胞外信号并转导至细胞内完成信号通路的调节。生理状态下, 初级纤毛的长度与比率受到严格的时空控制, 在多种病理情况下均发现初级纤毛生成异常。SHH 是一种分泌性信号蛋白, 在阿片类药物诱导的痛觉过敏和耐受动物模型中均在脊髓背角和背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 中观察到 SHH 的显著激活, 药理和遗传学方法抑制 SHH 信号可预防吗啡耐受的形成。数据分析显示, 慢性吗啡刺激后初级纤毛长度和纹状体区域纤毛星形细胞百分比增加, 证明 ADEs 诱导了初



级纤毛的产生并激活星形胶质细胞中的 SHH 信号通路, 促进吗啡耐受发展, 抑制 ADEs 释放或初级纤毛生成可显著减轻小鼠吗啡耐受^[29]。

(2) MAPK-Notch 信号通路

Notch 信号通路基于相邻细胞的相互作用开放 Notch 胞内结构域 (notch intracellular domain, NICD), NICD 转移到细胞核调节基因转录, 参与许多生理和病理过程。研究报道 Notch 信号通路影响神经病理性疼痛的发生发展。吗啡重复作用于 μ 阿片受体 (Mu opioid receptor, MOR) 后, 定位在神经元上的 Notch-1 受体与定位于邻近星形胶质细胞表面的配体 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 相互作用触发 Notch-1 信号通路激活。Notch-1 激活后特异性降低组蛋白去乙酰化酶 HDAC-1 (histone deacetylase, HDAC-1) 的表达, 导致蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和 ERK 的过度磷酸化, 促进了 MOR 的磷酸化和内化。通过药物阻断脊髓 Notch-1 可抑制这一过程并缓解 MOR 内化和急性慢性镇痛耐受^[30]。

(3) 细胞因子与趋化因子

细胞因子对于吗啡耐受的发生发展非常重要。白介素-33 (interleukin-33, IL-33) 属于 IL-1 蛋白家族, 从脊髓少突胶质细胞和星形胶质细胞中分泌释放后, 通过与 ST2 (也被称为 IL-1RL1) 和 IL-1R 附属蛋白 (IL-1R accessory protein, IL-1RAcp) 组成的特异性受体复合物结合发挥作用。ST2 主要表达于脊髓星形胶质细胞, 并通过激活星形胶质细胞 Janus 激酶 2-信号转导器 (janus kinase 2-signal transducer, JAK2) 和 STAT3 级联调节信号通路参与神经性疼痛。研究人员在小鼠皮下反复注射吗啡, 观察到脊髓背角的星形细胞中表达的 IL-33 和 ST2 随时间迁移而增加^[31], 行为学结果证实两者的上调与吗啡诱导的热痛觉过敏和镇痛耐受反应相关。使用拮抗剂或基因敲除方法抑制脊髓中 IL-33 或 ST2 信号可以减弱星形胶质细胞激活和兴奋性突触传递, 使痛觉过敏和镇痛耐受症状减轻。此外, 有研究进一步明确由星形胶质细胞中的肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6) 和 JNK 介导的信号通路 (TRAF6-JNK) 通过促进脊髓中趋化因子 CXCL12 的释放和下游 CXCR4 受体的激活来促进 IL-33 介导的痛觉过敏和耐受, 在星形胶质细胞中特异性敲低 TRAF6 表达也可以起到缓解作用^[32]。

三、靶向星形胶质细胞干预吗啡耐受

星形胶质细胞活化介导的神经炎症是吗啡耐受形成和维持的另一主要机制。因此, 与靶向小胶

质细胞手段类似的, 利用临床药物干预上述靶点, 抑制星形胶质细胞活化, 可有效缓解吗啡耐受。一些从天然药用植物中提取的化合物往往对神经系统疾病具有积极作用。例如, 青藤碱在分子和蛋白水平广泛参与体内核激活因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)、CREB 和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 等介导的信号转导过程, 并能影响 NMDAR 和 γ -氨基丁酸 A 型受体 (γ -aminobutyric acid type A receptor, GABA_AR) 介导的膜电流。它通过抑制体内氧化应激、星形胶质细胞 (或小胶质细胞) 激活介导的神经炎症以及神经元凋亡反应发挥神经保护作用, 改善吗啡耐受和依赖症状^[33]。富氢盐水则是通过其主要的活性成分——氢气, 剂量依赖性地抑制神经炎症、抑制星形胶质细胞中谷氨酸转运体-1 (glutamate transporter-1, GLT-1)、谷氨酰胺合成酶 (glutamine synthetase, GS) 的硝化作用, 降低 NMDAR 在脊髓中的过度表达和膜转运效率来改善谷氨酸在突触间隙的过度积累, 从而减轻吗啡耐受^[34]。传统用于降低胆固醇的他汀类药物还具有抗炎作用。例如, 瑞舒伐他汀^[35]通过减少 ERK42/44 活化及 TNF- α 、IL-1 β 表达抑制脊髓星形胶质细胞活化, 与吗啡合用可起到延缓耐受的效果 (见表 1)。

四、少突胶质细胞与吗啡耐受

少突胶质细胞分布于中枢神经系统, 主要负责包绕神经元轴突形成髓鞘, 髓鞘结构的绝缘性使得电信号在有髓神经纤维上跳跃式的高效传递。此外, 同其他胶质细胞一样, 少突胶质细胞也为神经元提供必要的营养和支持功能。少突胶质细胞异常会导致中枢神经系统脱髓鞘病变, 进而引发神经元损伤、肿瘤或精神类疾病。研究发现, 少突胶质细胞原发性缺失会引起致机体伤害性感受失衡导致疼痛, 在神经源性的慢性疼痛中存在少突胶质细胞的持续激活^[36]。如前所述, 少突胶质细胞分泌的 IL-33 通过 MAPK 和 NF- κ B 参与了痛觉超敏反应; 通过 IL-33-ST2 通路与星形胶质细胞相互作用介导星形胶质细胞激活, 参与吗啡耐受过程。靶向抑制该通路可以使阿片类药物产生持续的镇痛效应, 延缓吗啡耐受。此外, 有研究发现小胶质细胞的抑制剂和淋巴细胞浸润抑制剂均未影响少突胶质细胞缺失导致的伤害性超敏反应的发生或维持^[37], 提示了在疼痛治疗中除免疫疗法外, 靶向少突胶质细胞功能和轴突病理亦可能是潜在的重要方向。

五、周围神经系统中的胶质细胞与吗啡耐受

慢性阿片类药物治疗导致脊髓小胶质细胞中



表 1 吗啡耐受的治疗药物

药物类型	药物名称	作用机制	文献
临床用药	二甲双胍	抑制 p38 MAPK 通路、促炎因子释放及 TLR4 表达上调	[15]
	坎地沙坦	抑制 PPAR- γ /AMPK 信号通路和小胶质细胞激活	[18]
	米诺环素	抑制脊髓小胶质细胞 p38 MAPK 表达、减轻外周炎症	[19]
	格列本脲	抑制 HSP70 释放介导的炎症反应	[20]
	吡格列酮	抑制脑皮质促炎因子和 NF- κ B 活性	[21]
	利多卡因	抑制脊髓 p38MAPK 氧化磷酸化、上调 SOCS3 表达	[24]
	瑞舒伐他汀	抑制 ERK42/44 活化及 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子表达	[35]
	加巴喷丁	减少促炎因子释放、增加抗炎因子 IL-10 表达	[43]
	氯胺酮	抑制星形胶质细胞膜上的 NMDAR 激活	[44]
天然药物提取物	松皮素	抑制 STAT3 介导的小胶质细胞活化和神经炎症	[22]
	芍药苷	抑制 p38 MAPK 信号通路、下调促炎性因子	[23]
	青藤碱	抑制体内氧化应激、胶质细胞激活及神经元凋亡反应	[33]
	白藜芦醇	下调 NR1、NR2 的表达、抑制神经炎症	[45]
	丹参酮 IIA	调节 JNK/c-Jun 信号通路、降低促炎因子表达	[46]
	姜黄素	抑制脊髓内 TLR4 表达及 MAPK 磷酸化	[47]
生物化合物	CR4056	靶向 I2R 抑制小胶质细胞活化	[25]
	褪黑素	降低脊髓 NR1 和 PKC γ 表达	[48]
	脂氧素 LXA4ME	抑制炎症反应及 CNS 胶质细胞活化	[49]
化学修饰的核酸药物	miRNA-30a-5p	上调 SOCS3 表达、抑制神经炎症	[16]
	miR-873a-5p miR-219-5p	抑制 CaMKII/NMDAR 通路、降低 NR1 表达	[26]
	miR-365	抑制 ERK/CREB 信号通路及促炎因子释放	[27]

P2X4 和 P2X7 受体等嘌呤能信号上调，肠胶质细胞中也观察到类似改变。长期吗啡治疗增强了肠胶质细胞的嘌呤能活性，增加了 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎细胞因子表达与释放，同时还通过肠胶质细胞上表达的 TLR4 和 Cx-43 活性机制引发屏障功能障碍，共同促进了慢性吗啡暴露后耐受性的发生^[38]。应用拮抗剂阻断 TLR4 信号通路可显著改善大鼠的痛觉过敏和耐受现象。敲除 TLR4 后的小鼠在慢性吗啡治疗后不再发生阿片类药物诱导的肠功能障碍。也有研究发现长期使用吗啡后会导致肠道菌群失调^[39]，增加肠道黏膜渗透性及细菌转位。肠道细菌产物通过 TLR2 激活外周巨噬细胞，巨噬细胞浸润 DRG 引发炎症介质释放，导致 DRG 神经元兴奋性增加，最终导致吗啡耐受^[40]。

作为固有免疫系统的白细胞，巨噬细胞遍布全身，吞噬和消化病原体，保护宿主免受感染和损伤。小胶质细胞被认为是位于中枢神经系统中的巨噬细胞。研究证明，吗啡影响体液免疫与细胞免疫过程。急性使用吗啡能够显著降低巨噬细胞的网状内皮系统活性及吞噬功能，使巨噬细胞分泌 IL-10 和 IL-12 减少。吗啡的免疫抑制作用与其加重感染的现象密切相关。但慢性吗啡暴露后对巨噬细胞功能的影响有限，抑制作用在治疗后数天消失并逐渐恢复正常

功能。

施万细胞在周围神经系统中沿神经元突起分布，包裹神经纤维形成髓鞘。有髓神经纤维和无髓神经纤维的施万细胞的形态和功能有所差异。在伤害性信号传导通路中，包裹有髓非伤害性 A β 纤维、伤害性 A δ 纤维和非髓鞘性伤害性 C 纤维的施万细胞已被证明对外周损伤有反应。吗啡诱导的施万细胞激活可能导致髓鞘发生改变，进而使伤害性纤维的传导特性改变。其次，施万细胞释放蛋白酶可能引发血-神经屏障的破坏，使体循环中的免疫细胞浸润神经并发挥促进伤害感受的作用^[41]。

卫星细胞包围在 DRG 和三叉神经节 (trigeminal ganglia, TGs) 内的感觉神经元周围，能够调节伤害性感受信息传导，并且维持神经元稳态。SGC 与星形胶质细胞存在诸多相似之处，在外周组织损伤、神经损伤以及化疗引发的痛觉过敏等疼痛模型中，可以观察到 SGC 中的 GFAP 表达显著上调，且卫星细胞中的 TNF- α 表达增加与 DRG 感觉神经元中的 TNF- α 受体上调存在平行关系^[42]。这些结果提示了施万细胞和卫星胶质细胞激活在吗啡应用过程中诱导的中枢敏化和耐受性进展存在显著的相关性，未来需要更深入的研究来明确其在阿片类药物诱导的耐受性中的作用方式。



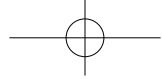
六、总结

吗啡耐受的机制非常复杂,研究角度也从既往的神经元进一步扩展到神经胶质细胞,并且涉及多个胶质细胞亚群和神经解剖部位。每条信号通路各自识别又相互影响,共同介导阿片类药物从镇痛至产生不良反应的过程。探索并阐明吗啡耐受机制将帮助我们源头上提高阿片类药物临床疗效,减轻甚至是规避其不良反应。现有研究已发现针对神经胶质细胞及其信号转导的抑制剂或激动剂,它们能够在基因和蛋白层面通过细胞内途径调节胶质细胞活化,阻断相关信号转导来干预吗啡耐受发生。这些抑制剂或激动剂将是阿片类药物应用中潜在的配伍选择。但除一些现有临床用药外,大部分试剂的应用从动物模型到临床应用仍然颇具挑战,其生物安全性还需结合大量随机对照临床试验进行进一步的测试与验证。随着研究的深入,未来有望开发靶向神经胶质细胞的更加安全高效的镇痛药物,解决临床疼痛治疗中的复杂难题。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Wicks C, Hudlicky T, Rinner U. Morphine alkaloids: history, biology, and synthesis[J]. *Alkaloids Chem Biol*, 2021, 86:145-342.
- [2] Crow JM. Biomedicine: move over, morphine[J]. *Nature*, 2016, 535(7611):S4-S6.
- [3] 吕庆琴,陈霆隽,洪炎国. μ 阿片受体的内吞抑制吗啡耐受的形成[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(10):1185-1190.
- [4] 高永静,纪如荣. 星形胶质细胞调节慢性疼痛的分子机制[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2013, 19(9):545-552.
- [5] Ferrini F, Trang T, Mattioli TM, *et al.* Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal Cl^- homeostasis[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(2):183-192.
- [6] 薛松,孙涛. 小胶质细胞介导脊髓损伤后神经病理性疼痛机制研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(3):165-172.
- [7] Coffey KR, Lesiak AJ, Marx RG, *et al.* A cAMP-related gene network in microglia is inversely regulated by morphine tolerance and withdrawal[J]. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*, 2022, 2(2):180-189.
- [8] Wang H, Huang M, Wang W, *et al.* Microglial TLR4-induced TAK1 phosphorylation and NLRP3 activation mediates neuroinflammation and contributes to chronic morphine-induced antinociceptive tolerance[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165:105482.
- [9] Chen J, Wang G, Sun T, *et al.* Involvement of TCF7L2 in generation of morphine-induced antinociceptive tolerance and hyperalgesia by modulating TLR4/NF- κ B/NLRP3 in microglia[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 416:115458.
- [10] Mattioli TA, Leduc-Pessah H, Skelthorne-Gross G, *et al.* Toll-like receptor 4 mutant and null mice retain morphine-induced tolerance, hyperalgesia, and physical dependence[J]. *PloS One*, 2014, 9(5):e97361.
- [11] Wang L, Yin C, Xu X, *et al.* Pellino1 contributes to morphine tolerance by microglia activation via mapk signaling in the spinal cord of mice[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(7):1117-1131.
- [12] Xiao L, Han X, Wang X, *et al.* Cathepsin S in the spinal microglia facilitates morphine-induced antinociceptive tolerance in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 690:225-231.
- [13] Yang Y, Sun Y, Hu R, *et al.* Morphine promotes microglial activation by upregulating the EGFR/ERK signaling pathway[J]. *PloS One*, 2021, 16(9):e256870.
- [14] Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2):121-135.
- [15] Pan Y, Sun X, Jiang L, *et al.* Metformin reduces morphine tolerance by inhibiting microglial-mediated neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):294.
- [16] Wan L, Jia R, Ji L, *et al.* AMPK-autophagy-mediated inhibition of microRNA-30a-5p alleviates morphine tolerance via SOCS3-dependent neuroinflammation suppression[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):25.
- [17] Rodriguez-Perez AI, Borrajo A, Rodriguez-Pallares J, *et al.* Interaction between NADPH-oxidase and Rho-kinase in angiotensin II-induced microglial activation[J]. *Glia*, 2015, 63(3):466-482.
- [18] Zhao W, Shen F, Yao J, *et al.* Angiotensin II receptor type 1 blocker candesartan improves morphine tolerance by reducing morphine-induced inflammatory response and cellular activation of BV2 cells via the PPAR γ /AMPK signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(4):318.
- [19] Cui Y, Liao X, Liu W, *et al.* A novel role of minocycline: attenuating morphine antinociceptive tolerance by inhibition of p38 MAPK in the activated spinal microglia[J]. *Brain Behav Immun*, 2008, 22(1):114-123.
- [20] Qu J, Tao X, Teng P, *et al.* Blocking ATP-sensitive potassium channel alleviates morphine tolerance by inhibiting HSP70-TLR4-NLRP3-mediated neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):228.
- [21] Ghavimi H, Charkhpour M, Ghasemi S, *et al.* Pioglitazone prevents morphine antinociceptive tolerance via ameliorating neuroinflammation in rat cerebral cortex[J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(1):78-84.
- [22] Han D, Dong W, Jiang W. Pinocembrin alleviates chronic morphine-induced analgesic tolerance and hy-



- peralgesia by inhibiting microglial activation[J]. *Neurol Res*, 2022, 44(10):946-955.
- [23] Jiang C, Xu L, Chen L, *et al*. Selective suppression of microglial activation by paeoniflorin attenuates morphine tolerance[J]. *Eur J Pain*, 2015, 19(7):908-919.
- [24] Zhang Y, Tao G, Hu L, *et al*. Lidocaine alleviates morphine tolerance via AMPK-SOCS3-dependent neuroinflammation suppression in the spinal cord[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):211.
- [25] Sala E, Ferrari F, Lanza M, *et al*. Improved efficacy, tolerance, safety, and abuse liability profile of the combination of CR4056 and morphine over morphine alone in rodent models[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(14):3291-3308.
- [26] Weng Y, Wu J, Li L, *et al*. Circular RNA expression profile in the spinal cord of morphine tolerated rats and screen of putative key circRNAs[J]. *Mol Brain*, 2019, 12(1):79.
- [27] Wang J, Xu W, Zhong T, *et al*. miR-365 targets β -arrestin 2 to reverse morphine tolerance in rats[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:38285.
- [28] Liao K, Niu F, Hu G, *et al*. Morphine-mediated release of miR-138 in astrocyte-derived extracellular vesicles promotes microglial activation[J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 10(1):e12027.
- [29] Ma R, Kutchy NA, Hu G. Astrocyte-derived extracellular vesicle-mediated activation of primary ciliary signaling contributes to the development of morphine tolerance[J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90(8):575-585.
- [30] Sanna MD, Borgonetti V, Galeotti N. μ opioid receptor-triggered notch-1 activation contributes to morphine tolerance: role of neuron-glia communication[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(1):331-345.
- [31] Vainchtein ID, Chin G, Cho FS, *et al*. Astrocyte-derived interleukin-33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development[J]. *Science*, 2018, 359(6381):1269-1273.
- [32] Hu X, Yang W, Zhang M, *et al*. Glial IL-33 signaling through an ST2-to-CXCL12 pathway in the spinal cord contributes to morphine-induced hyperalgesia and tolerance[J]. *Sci Signal*, 2021, 14(699):eabe3773.
- [33] Hong H, Lu X, Lu Q, *et al*. Potential therapeutic effects and pharmacological evidence of sinomenine in central nervous system disorders[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1015035.
- [34] Li Q, Zhang H, Jia Z, *et al*. Hydrogen enriched saline alleviates morphine tolerance via inhibiting neuroinflammation, GLT-1, GS nitration and NMDA receptor trafficking and functioning in the spinal cord of rats[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 755:135847.
- [35] Li Y, Shu Y, Ji Q, *et al*. Attenuation of morphine analgesic tolerance by rosuvastatin in naïve and morphine tolerance rats[J]. *Inflammation*, 2015, 38(1):134-141.
- [36] Liu Z, Song Z, Guo S, *et al*. CXCL12/CXCR4 signaling contributes to neuropathic pain via central sensitization mechanisms in a rat spinal nerve ligation model[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(9):922-936.
- [37] Gritsch S, Lu J, Thilemann S, *et al*. Oligodendrocyte ablation triggers central pain independently of innate or adaptive immune responses in mice[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:5472.
- [38] Hutchinson MR, Coats BD, Lewis SS, *et al*. Proinflammatory cytokines oppose opioid-induced acute and chronic analgesia[J]. *Brain Behav Immun*, 2008, 22(8):1178-1189.
- [39] Zhang L, Meng J, Ban Y, *et al*. 傅青岳, 富丹妮 (译). 肠道微生态失衡与吗啡耐受: 吗啡耐受在无菌小鼠中减弱并能被益生菌所逆转 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(9):645-648.
- [40] 郭然. 肠道菌群调控背根神经节炎症反应介导吗啡耐受的作用及机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [41] Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(11):1361-1368.
- [42] Miyagi M, Ohtori S, Ishikawa T, *et al*. Up-regulation of TNF- α in DRG satellite cells following lumbar facet joint injury in rats[J]. *Eur Spine J*, 2006, 15(6):953-958.
- [43] Bao Y, Zhou Q, Chen R, *et al*. Gabapentin attenuates morphine tolerance through interleukin-10[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(2):71-76.
- [44] 项红兵, 田玉科, 孙怡. 氯胺酮对吗啡耐受小鼠脊髓星形胶质细胞的影响 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2004, 24(4):50-53.
- [45] Tsai R, Chou K, Shen C, *et al*. Resveratrol regulates N-methyl-D-aspartate receptor expression and suppresses neuroinflammation in morphine-tolerant rats[J]. *Anesth Analg*, 2012, 115(4):944-952.
- [46] 汪佳梦. 丹参酮 IIA 调控 JNK/c-Jun 信号通路缓解吗啡耐受的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [47] 高菲, 郑少东, 李轶聪, 等. 姜黄素对大鼠脊髓 Toll 样受体 4 活化及吗啡镇痛耐受的影响 [J]. *解放军医学杂志*, 2017, 42(12):1056-1060.
- [48] Song L, Wu C, Zuo Y. Melatonin prevents morphine-induced hyperalgesia and tolerance in rats: role of protein kinase C and N-methyl-D-aspartate receptors[J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15:12.
- [49] Jin H, Li YH, Xu JS, *et al*. Lipoxin A4 analog attenuates morphine antinociceptive tolerance, withdrawal-induced hyperalgesia, and glial reaction and cytokine expression in the spinal cord of rat[J]. *Neuroscience*, 2012, 208:1-10.