



• 学术动态 •

脊髓中 TRPV4 依赖的神经免疫轴促进神经病理性疼痛

摘要 小胶质细胞是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的驻留巨噬细胞, 对大脑的发育和稳态至关重要, 并参与疾病发生。小胶质细胞的活化和增殖是包含神经病理性疼痛在内的诸多中枢神经系统疾病的标志。然而, 在神经病理性疼痛中控制脊髓神经免疫轴的分子机制仍不完全清楚。该研究发现, 基因敲除或药物阻断瞬时感受器电位香草素受体 4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 可显著减轻坐骨神经分支选择性损伤模型小鼠的神经病理性疼痛样行为。在机制上, 小胶质细胞表达的 TRPV4 介导小胶质活化和增殖, 并促进脂质运载蛋白 2 (lipocalin-2) 释放, 增加脊髓兴奋性神经元的可塑性。该研究揭示, 小胶质细胞的 TRPV4 通道处于脊髓神经免疫轴中心, 将周围神经损伤转化为中枢敏化和神经病理性疼痛, 进而将 TRPV4 确定为治疗慢性疼痛的潜在新靶点。

一、研究背景

急性疼痛是一种防止机体进一步损伤的保护机制, 而慢性疼痛本质上是一种疾病, 影响着全世界数亿人。由组织或神经损伤引起的神经病理性疼痛约占慢性疼痛病例的 1/5。尽管有多种缓解慢性疼痛的药物, 但一线镇痛药, 如非甾体抗炎药、抗抑郁药和阿片类药物都有不良反应严重、依赖性、耐药性及疗效不足的局限, 需要开发更安全、更有效的镇痛方法。此外, 目前对慢性疼痛的治疗主要集中在阻断疼痛通路中的信号传递, 虽然神经损伤会导致小胶质细胞增生, 但慢性疼痛的小胶质细胞靶向治疗策略仍在很大程度上被忽视。

小胶质细胞是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的驻留巨噬细胞, 动态监测微环境以维持组织稳态。当受到病理刺激时, 小胶质细胞会分泌过量促炎细胞因子和活性氧, 导致不适性神经紊乱。例如, 周围神经损伤后, 脊髓中的小胶质细胞转换来自初级感觉神经元的损伤信号, 导致持续的中枢敏化和慢性神经病理性疼痛。尽管这已成为急性疼痛过渡到慢性疼痛状态的重要标志, 但小胶质细胞和传导疼痛的脊髓神经元之间交互的潜在分子机制仍不清楚。具体而言, 有两个关键问题仍有待解决: 周围神经损伤驱动的小胶质细胞增生的分子基础是什么? 小胶质细胞激活如何介导的慢性神经病理性疼痛?

瞬时感受器电位 (transient receptor potential, TRP) 是一类对 Ca^{2+} 通透的非选择性阳离子通道, 对于传导各类躯体感觉刺激 (瘙痒、疼痛、温度、机械感觉) 不可或缺。因此, 它们通常被认为是初级伤害

性感受传入神经元中的分子感受器。但新的发现表明, TRP 通道在非神经元细胞中也有表达, 如巨噬细胞和小胶质细胞表达瞬时感受器电位香草素受体 4 (transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4) 与多种病理生理过程相关。

在该研究中 TRPV4 在脊髓驻留小胶质细胞中有功能表达, 而在坐骨神经分支选择性损伤 (spared nerve injury, SNI) 模型小鼠中, TRPV4 表达增加。基因敲除或药物抑制小胶质细胞的 TRPV4 能有效抑制 SNI 诱发的神经病理性疼痛行为。在机制上, TRPV4 介导小胶质细胞活化和增殖, 以及 SNI 造模后活化的小胶质细胞释放脂质运载蛋白 2 (lipocalin-2, LCN2) 促进兴奋性脊髓神经元的功能和结构可塑性。研究数据确定了 TRPV4 依赖性的神经免疫轴是产生神经病理性疼痛必要条件, 并为慢性神经病理性疼痛的治疗提供了潜在药物靶点, 以减少对阿片类药物的依赖。

二、研究结果

1. TRPV4 在脊髓小胶质细胞中的功能表达

既往认为 TRPV4 由初级痛觉感受器功能表达, 但 $\text{Trpv4}^{\text{eGFP}}:\text{Trpv1}^{\text{Cre/+}}:\text{tdTomato}$ 小鼠脊髓 TRPV1^+ 初级传入末梢不表达 TRPV4-eGFP。相反, TRPV4-eGFP 信号主要存在于 $\text{IBA1}^+/\text{Tmem119}^+$ 小胶质细胞和 CD31^+ 内皮细胞中, 而在脊髓 NeuN^+ 神经元和 GFAP^+ 星形胶质细胞中不存在, 暗示 TRPV4 可能通过免疫源性而非直接的神经源性机制参与疼痛信号的传导。

鉴于 TRPV4 是 Ca^{2+} 通透的离子通道, 通过 Ca^{2+} 成像对脊髓小胶质细胞中 TRPV4 的表达进行功能验证。首先对从新生 $\text{Trpv4}^{-/-}$ 的 WT C57BL/6J 小



鼠分离培养的原代脊髓小胶质细胞进行了体外 Ca^{2+} 成像, 使用选择性 TRPV4 激动剂 GSK1016790A (GSK101) 灌流可引起细胞内强劲的 Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 反应, 该反应被 TRPV4 拮抗剂 GSK2193874 (GSK219) 有效抑制。GSK101 没有在 *Trpv4*^{-/-} 脊髓小胶质细胞中引起 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 反应, 而阳性对照离子霉素 (ionomycin) 能够在所有被测细胞中引起强烈 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 反应。为排除与细胞发育和培养条件相关的潜在问题, 在急性制备的成年 *Cx3cr1*^{CreER/+}:tdTomato:GCaMP6s 小鼠脊髓切片中进行体外 Ca^{2+} 成像。GSK101 灌流诱发脊髓背角 tdTomato⁺ 细胞产生大幅 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 瞬变, 联用 GSK219 可抑制该反应。此外, 利用全细胞膜片钳, 在离体脊髓背角小胶质细胞中直接记录到 GSK101 激活的全细胞电流。急性灌流 GSK101 在成年 *Cx3cr1*^{GFP/+} 小鼠和 *Cx3cr1*^{CreER/+}:tdTomato 小鼠的脊髓小胶质细胞中均能诱发大幅外向整流 TRPV4 样电流, 并能被 GSK219 抑制。在成年 *Cx3cr1*^{GFP/+}:*Trpv4*^{-/-} 小鼠和 *Cx3cr1*^{CreER/+}:tdTomato:*Trpv4*^{fl/fl} 小鼠的脊髓小胶质细胞中, 没有记录到 GSK101 诱发的 TRPV4 样电流。综上所述, 小胶质细胞表达的 TRPV4 是 GSK101 诱导反应的唯一介质。

2. TRPV4 是 SNI 造模后疼痛相关行为所必需的

为验证中枢 TRPV4 参与神经病理性疼痛, 分别在 *Trpv4*^{-/-} (全身性 *Trpv4* 敲除) 和同源 WT C57BL/6J 小鼠中构建了 SNI 模型。与 WT 小鼠相比, SNI 造模后, 无论雌雄, *Trpv4*^{-/-} 小鼠的缩足阈值 (机械异常疼痛的标志) 均显著提高。作为对基因敲除研究的补充, 自 SNI 后第 1 天开始, 每日给 WT 小鼠腹腔 (i.p.) 注射 1 次 TRPV4 拮抗剂 GSK219, 连续 7 天, 观察到缩足阈值发生显著增加, 且呈剂量和时间依赖性。此外, 在 SNI 后第 7 天通过单次鞘内 (i.t.) 注射 GSK219, 也能使 SNI 引起的缩足阈值下降发生时间和剂量依赖性衰减, 说明神经病理性疼痛的起始和维持均涉及脊髓 TRPV4。然而, 单独腹腔或鞘内注射 GSK219 对缩足阈值无明显影响。使用经他莫西芬诱导的 *Cx3cr1*^{CreER/+}:*Trpv4*^{fl/fl} (小胶质细胞特异性 *Trpv4* 敲除) 小鼠, 检测脊髓驻留小胶质细胞中 TRPV4 的表达是否与神经病理性疼痛有关。与 *Trpv4*^{fl/fl} 对照同胞鼠相比, SNI 诱导的机械异常疼痛在雌、雄 *Cx3cr1*^{CreER/+}:*Trpv4*^{fl/fl} 小鼠中亦均有减弱。而在 CDH5⁺ 内皮细胞 (*Cdh5*^{Cre/+}:*Trpv4*^{fl/fl} 小鼠)、TRPV1⁺ 原代感觉神经元 (*Trpv1*^{Cre/+}:*Trpv4*^{fl/fl} 小鼠)、CCR2⁺ 血源性单核细胞 (*Ccr2*^{CreER/+}:*Trpv4*^{fl/fl} 小鼠) 中敲除 TRPV4, SNI 诱导的机械异常疼痛均未见明显变化。

为研究功能性 TRPV4 在脊髓神经元中缺失带

来的影响, 向 *Trpv4*^{fl/fl}:tdTomato 小鼠脊髓内注射 AAV-hSyn-EGFP-Cre 病毒载体, 选择性地敲低脊髓神经元中 TRPV4 功能。AAV-hSyn-EGFP 作为对照载体。注射病毒 3 周后, 脊髓背角 NeuN⁺ 神经元表达 EGFP 和 tdTomato 信号, 但 IBA1⁺ 小胶质细胞、CD31⁺ 内皮细胞、GFAP⁺ 星形胶质细胞不表达, 证明 hSyn 启动子的特异性和 Cre 重组的有效性。然而, 神经元特异性 *Trpv4* 敲低没有影响小鼠的感觉运动行为和 SNI 后机械超敏性。这排除了脊髓神经元中 TRPV4 在 SNI 诱导的痛觉超敏中的直接作用。

另外, 对 SNI 小鼠进行了步态分析 (catwalk gait analysis), 以疼痛和运动障碍引起的行走参数变化, 评估动物模型中的非反射性疼痛行为。SNI 后第 7 天, 摆动期 (catwalk-swing) 增加, 而支撑期 (catwalk-single stance) 和占空比 (catwalk-duty cycle) 均下降, 这可以从承重和四肢使用方面来评定疼痛。类似于反射性疼痛相关行为, SNI 诱导的步态改变在 *Trpv4*^{-/-} 小鼠、*Cx3cr1*^{CreER/+}:*Trpv4*^{fl/fl} 小鼠、多次腹腔注射 GSK219 的 WT 小鼠中也均有显著改善, 且 *Trpv4*^{-/-} 和 *Cx3cr1*^{CreER/+}:*Trpv4*^{fl/fl} 小鼠的感觉运动功能未见改变。使用树脂毒素 (resiniferatoxin, RTX) 化学消融 TRPV1⁺ 初级感觉神经元作阳性对照, SNI 后第 7 天小鼠机械异常疼痛和步态异常明显减轻, 进一步证实了伤害感受器参与 SNI 小鼠步态异常的产生。综上所述, 脊髓小胶质细胞 TRPV4 可能是神经病理性疼痛产生的关键因素。

3. SNI 上调了脊髓驻留小胶质细胞中 TRPV4 的表达

接下来, 研究 SNI 如何影响脊髓中 TRPV4 的表达。与未处理 (naive) 或假手术 (sham) 小鼠相比, 在 SNI 后第 1 天内同侧脊髓背角中 *Trpv4* 的 mRNA 转录物开始显著上调, 并至少持续 14 天。RNAscope 表明, SNI 后第 7 天, *Cx3cr1*^{CreER/+}:tdTomato 小鼠脊髓中的 CX3CR1⁺ 小胶质细胞内存在 *Trpv4* 的 mRNA 转录物。此外, 使用 *Trpv4*^{eGFP} 小鼠按照 CD11b⁺CD45⁺ 门控策略的流式细胞术分析显示, 与对侧相比, SNI 后第 7 天, 在同侧脊髓中明显增多的是 TRPV4-eGFP⁺ CX3CR1⁺ 细胞而非 TRPV4-eGFP⁺CCR2⁺ 细胞。免疫荧光显示, 在 SNI 后第 7 天同侧脊髓中同时表达 IBA1 或 CD31 的 TRPV4-eGFP⁺ 细胞数量显著增加。但是, TRPV4-eGFP 信号仅在 IBA1⁺ 小胶质细胞中上升, 在 CD31⁺ 内皮细胞中不变。将 *Trpv4*^{eGFP} 小鼠分别与 *Cx3cr1*^{CreER/+}:tdTomato 和 *Tmem119*^{CreER/+}:tdTomato 小鼠杂交, 证实 SNI 后所有 TRPV4-eGFP 信号均由 tdTomato⁺/IBA1⁺ 驻留小胶质细胞表达。



TRPV4-eGFP⁺ 细胞均不表达 CCR2, 说明 TRPV4-eGFP⁺ 细胞属于脊髓驻留小胶质细胞的亚群, 而非浸润性血源性单核细胞。鉴于浸润性单核细胞对神经损伤诱导的小胶质细胞增生的作用仍有争议, 为验证脊髓背角是否存在响应 SNI 表达 TRPV4 的血源性单核细胞浸润。首先, 将双转基因的 *Trpv4*^{eGFP}:*Ccr2*^{RFP/+} 品系小鼠和带有 eGFP 标记 TRPV4⁺ 细胞及 tdTomato 标记 CCR2⁺ 单核细胞的 *Trpv4*^{eGFP}:*Ccr2*^{CreER/+}:tdTomato 品系小鼠杂交, SNI 后第 7 天, 在脊髓背角中未见 CCR2⁺/IBA1⁺ 单核细胞浸润和 CCR2⁺/TRPV4⁺ 细胞。此外, 为排除响应周围神经损伤而在脊髓产生 CX3CR1⁺ 单核细胞浸润, 用他莫西芬处理 *Cx3cr1*^{CreER/+}:tdTomato 小鼠, 标记所有 CX3CR1⁺ 髓系细胞群, 包括脊髓驻留小胶质细胞和血源性单核细胞。由于驻留的小胶质细胞和血源性单核细胞的细胞更新率不同, SNI 手术在他莫西芬处理后 4 周进行, 以允许血源性而非驻留的 tdTomato 标记的细胞再增殖。此时, tdTomato⁺/IBA1⁺ 细胞代表浸润性单核细胞; tdTomato⁺/IBA1⁺ 细胞代表驻留小胶质细胞, 因其更新率要慢得多。SNI 后第 7 天, 脊髓背角无 tdTomato⁺/IBA1⁺ 单核细胞。

接下来, 对 SNI 术后 *Trpv4*^{eGFP} 小鼠腹腔注射 5-乙炔基-2'-脱氧尿苷 (EdU)。SNI 后第 7 天脊髓背角同侧 EdU⁺ 小胶质细胞大部分为 eGFP⁺。综上所述, SNI 后脊髓背角同侧 TRPV4-eGFP⁺ 细胞的数量增加是由于驻留小胶质细胞增殖, 而非血源性单核细胞浸润。

4. TRPV4 在 SNI 诱导的小胶质细胞活化和增殖中起重要作用

TRPV4 在自我更新的驻留小胶质细胞中功能性表达, 暗示其可能介导神经病理性疼痛中小胶质细胞的活化和增殖。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素 (ILs)、组织蛋白酶 S (CatS) 等炎症介质主要由小胶质细胞释放, 并作为小胶质细胞活化的标志。相较于 sham 组, SNI 造模组小鼠体内这些炎症细胞因子的 mRNA 显著增多, 而这种 SNI 诱导的小胶质细胞来源的细胞因子表达上调可因 *Trpv4* 缺失显著减弱。但是, IL-18 和 BDNF 的表达水平没有改变, 尽管两者都被报道参与慢性疼痛。所以, TRPV4 的功能对 SNI 诱导脊髓小胶质细胞活化至关重要。

为研究 TRPV4 是否参与 SNI 诱导小胶质细胞活化和增殖, 从 SNI 后第 1 天开始连续 3 天腹腔注射 EdU。SNI 后第 7 天, 在 *Cx3cr1*^{GFP/+} 小鼠和 *Cx3cr1*^{CreER/+}:tdTomato 小鼠同侧背角, GFP 和 tdTomato 信号都反映 CX3CR1 细胞大幅增多。SNI 诱导的小胶质细胞增生在 *Cx3cr1*^{GFP/+}:*Trpv4*^{-/-} 小鼠和 *Cx3cr1*^{CreER/+}:tdTomato:

Trpv4^{fl/fl} 小鼠中均显著减少, 经 GSK219 处理的 *Tmem119*^{CreER/+}:tdTomato 小鼠也是如此。同样, SNI 诱导的 IBA1 荧光强度和 IBA1⁺ 小胶质细胞数量的增加, 也在全身性 *Trpv4* 敲除小鼠和小胶质细胞特异性 *Trpv4* 敲除小鼠中减少。进一步测试化学激活 TRPV4 是否足以促进小胶质细胞活化和增殖, 对 *Cx3cr1*^{GFP/+} 小鼠连续 3 天鞘内注射 GSK101 联合腹腔注射 EdU, 导致脊髓背角中 CX3CR1-GFP 荧光强度和 EdU⁺/CX3CR1⁺ 细胞数量明显增加。提示 TRPV4 的激活足以引起小胶质细胞的活化和增殖。

5. TRPV4 的脊髓激活足以促进兴奋性神经元过度活跃并引起急性机械性疼痛

单次鞘内注射 GSK101 显著降低了缩足阈值, 且可被联合应用 GSK219 逆转。此外, GSK101 诱导的机械异常疼痛在全身性 *Trpv4* 敲除小鼠和小胶质细胞特异性 *Trpv4* 敲除小鼠中明显消失, 但在内皮细胞特异性或神经元特异性的 *Trpv4* 敲除小鼠中则不是。鞘内注射 GSK101 诱导的机械超敏在注射后 24~48 h 内是可逆的, 暗示脊髓中的疼痛传递神经元可被急性且可逆地激活和敏化。

利用 Cre 诱导型 Ca²⁺ 指示剂 GCaMP6s (AAV-DIO-GCaMP6s-tdTomato) 的病毒介导表达, 监测 *Vgult2*^{Cre/+} naive 小鼠脊髓 *Vgult2*⁺ 神经元内 [Ca²⁺]_i 水平, 检测 GSK101 给药后脊髓兴奋性神经元的活动。利用在体双光子成像, 鞘内注射 GSK101 引起脊髓 *Vgult2*⁺ 中间神经元内 [Ca²⁺]_i 瞬变的升高, 该现象可被 GSK219 预处理消除。此外, 利用体外膜片钳记录来自 *Vgult2*^{Cre/+}:tdTomato naive 小鼠脊髓背角 IIo 层的 *Vgult2*⁺ 中间神经元, 采用斜坡 (ramp) 和步阶 (step) 去极化电流刺激程序。与基线相比, 急性灌流 GSK101 可显著降低基强度, 提升静息膜电位 (RMP)、动作电位 (AP) 阈值、发放频率, 也能被 GSK219 预处理消除。在小胶质细胞特异性 *Trpv4* 敲除小鼠的脊髓背角 IIo 层中间神经元中未检测到 GSK101 诱导的 AP 发放增多。说明, 激活脊髓小胶质细胞表达的 TRPV4 足以引起兴奋性神经元过度活跃, 并驱动急性机械超敏反应。

接下来, 探究 TRPV4 的激活是否也会导致抑制性中间神经元的去抑制。体外膜片钳记录来自 *Vgat*^{Cre/+}:tdTomato naive 小鼠脊髓背角 II 层的 *Vgat*⁺ 抑制性中间神经元, 采用 ramp 和 step 去极化电流刺激, 相较于基线, GSK101 对基强度、RMP、AP 阈值、发放频率均无显著影响。GSK219 对 SNI 后第 7 天的 *Vgat*^{Cre/+}:tdTomato 小鼠抑制性中间神经元的 AP 发放无影响, 说明脊髓小胶质细胞中 TRPV4



的激活选择性地促进脊髓兴奋性神经元的兴奋性增加,而与脊髓抑制性神经元的去抑制无关。

6. 小胶质细胞表达的 TRPV4 对 SNI 诱导的脊髓兴奋性神经元功能和结构可塑性是必要的

躯体感觉疼痛回路中的功能可塑性与急性疼痛向慢性疼痛的转变密切相关。为测试神经病理性疼痛情况下,阻断小胶质细胞 TRPV4 是否足以抑制脊髓突触可塑性,通过检测脊髓背角 Ilo 层中间神经元的自发兴奋性突触后电流 (sEPSCs) 和 AP 发放来测量脊髓兴奋性突触传递和膜兴奋性。与 sham 组相比, SNI 组小鼠在 SNI 后第 7 天表现出更高的 sEPSCs 频率和幅值、AP 发放频率。相较于对照,全身性 *Trpv4* 敲除和小胶质细胞特异性 *Trpv4* 敲除小鼠,以及 GSK219 处理后的小鼠,在 SNI 后 sEPSCs 频率和幅值、AP 发放频率均显著降低。此外,急性灌流 GSK219 可立刻降低 SNI 后第 7 天的 V_{gult}^{2+} 神经元中 sEPSCs 的频率和幅值及 AP 发放频率。综上所述,小胶质细胞表达的 TRPV4,能够在周围神经损伤后,介导脊髓兴奋性突触传递,并促进脊髓兴奋性。

慢性疼痛状态下中枢敏化也依赖于脊髓神经元的结构可塑性。显微注射生物素染色,与 sham 小鼠相比, SNI 后第 7 天脊髓背角 Ilo 层神经元树突棘密度显著增加。与对照相比, SNI 诱导的树突棘密度增加,在全身性 *Trpv4* 敲除小鼠、小胶质细胞特异性 *Trpv4* 敲除小鼠、SNI 后连续 7 天腹腔注射 GSK219 的小鼠中均下降。因此,脊髓疼痛回路中突触增强到结构改变的转变依赖于小胶质细胞 TRPV4 的功能,这可能是慢性疼痛的基础。

7. 小胶质细胞表达的 TRPV4 通过 LCN2 介导脊髓兴奋性神经元的功能和结构可塑性

小胶质细胞 TRPV4 的激活显著上调了 LCN2 的生成,这是调节 CNS 神经兴奋性的分泌蛋白。此外,在脊髓神经结扎引起的慢性神经病理性疼痛小鼠模型中, LCN2 的表达显著上调。LCN2 的表达和功能与 CNS 中特定区域的棘密度和膜兴奋性密切相关,可以假设 LCN2 参与 TRPV4 介导的脊髓突触可塑性和神经病理性疼痛。SNI 后, LCN2 特异性表达于脊髓背角 CX3CR1⁺ 小胶质细胞,但在全身性 *Lcn2* 敲除 (*Lcn2*^{-/-}) 小鼠和小胶质细胞特异性 *Lcn2* 敲除 (*Cx3cr1*^{CreER/+};*Lcn2*^{fl/fl}) 小鼠中则没有。SNI 组脊髓背角 *Lcn2* 的 mRNA 表达显著高于 Sham 组,而其上调在全身性 *Trpv4* 敲除小鼠和小胶质细胞特异性 *Trpv4* 敲除小鼠中均大幅降低。GSK101 持续 48 h 激活 TRPV4 可诱导体外培养的脊髓小胶质细胞中 *Lcn2* 的 mRNA 表达上调,并促进细胞培养上

清中 LCN2 蛋白的释放,且可被 GSK219 抑制。此外,全身性 *Lcn2* 敲除小鼠和小胶质细胞特异性 *Lcn2* 敲除小鼠在 SNI 后的机械异常疼痛和步态异常均有所改善,说明以 TRPV4 依赖性的方式产生 SNI 诱导的机械性疼痛超敏反应需要脊髓 LCN2 的参与。

Lcn2 的全身性和小胶质细胞特异性敲除都能降低术后第 7 天 SNI 诱导的 sEPSCs 频率和幅值、AP 发放频率、树突棘密度增加。连续 3 天鞘内注射重组 LCN2 足以增加 sEPSCs 的频率和幅值、AP 发放频率、树突棘密度。此外, *Lcn2* 缺失可有效降低连续 3 天鞘内注射 GSK101 带来的 sEPSCs 频率和幅值、AP 发放频率、树突棘密度增加。总的来说, LCN2 是小胶质细胞 TRPV4 信号转导的关键下游介质,促进脊髓突触可塑性和神经病理性疼痛。

三、讨论

初级痛觉感受器表达的痛觉 TRP 通道是炎症和神经病理性疼痛的关键介质,其表达和功能往往受到组织炎症和神经损伤调控。然而,中枢表达的 TRP 通道在神经病理性疼痛中的作用还有待研究。该研究为神经免疫轴中脊髓小胶质细胞表达的 TRPV4 通道,在导致神经病理性疼痛中起到的关键作用,提供了多项证据。第一,使用 SNI 诱导的神经病理性疼痛模型,发现全身性和小胶质细胞特异性的 TRPV4 功能消融对雌、雄小鼠均能显著减轻机械性疼痛。系统性或脊髓注射 TRPV4 特异性拮抗剂 GSK219 均可缓解机械性疼痛,说明阻断 TRPV4 对慢性神经病理性疼痛有潜在的治疗作用。第二, SNI 诱导的小胶质细胞活化和增殖需要自身 TRPV4 的功能。第三, SNI 诱导的脊髓背角 Ilo 层神经元兴奋性增强和树突棘密度增加是由 TRPV4 介导的,而 TRPV4 通过小胶质细胞来源的 LCN2 促进脊髓的神经可塑性。综上所述,该研究重新阐释了神经病理性疼痛背后的脊髓细胞和分子机制,并确定 TRPV4 可作为治疗慢性神经病理性疼痛的分子靶点。脊髓驻留小胶质细胞表达的 TRPV4 在将周围神经损伤转化为脊髓中枢敏感化和神经病理性疼痛中起关键作用。该研究证明,脊髓 TRPV4 通过 LCN2 的释放介导小胶质细胞的活化和增殖,促进兴奋性神经元的突触传递和可塑性,确定了一条在慢性疼痛中依赖 TRPV4 功能的完整的神经免疫轴, TRPV4 作为治疗慢性神经病理性疼痛的分子靶点崭露头角。

(Hu XM, Du LX, Liu SB, *et al.* A TRPV4-dependent neuro-immune axis in the spinal cord promotes neuropathic pain. *J Clin Invest*, 2023,133(5):e161507. 南京中医药大学·整合医学院,沈周阳译,唐宗湘校)