

• 综 述 •

神经-免疫通信在疼痛中的作用研究进展*

沈源昊¹ 张宇宸¹ 肖彬¹ 张静¹ 房敏^{2,3,△} 姚重界^{1,2,△}

(¹上海中医药大学针灸推拿学院, 上海 201203; ²上海中医药大学附属曙光医院康复科, 上海 201203;

³上海市中医药研究院推拿研究所, 上海 200437)

摘 要 疼痛是临床最常见的综合征之一, 其发生机制复杂, 严重影响病人生活质量。近年来, 研究发现疼痛的产生与免疫细胞释放的炎性物质, 以及外周和中枢神经元敏化密切相关。进一步的研究表明, 神经系统与免疫系统之间密切关联、相互作用, 形成了对疼痛的感知与调节环路, 共同参与疼痛的发生发展。本文旨在对疼痛中免疫细胞和伤害性感受神经元之间的双向调控进行综述, 以期揭示疼痛背后的神经-免疫机制, 并为探索防治疼痛的新型靶点提供理论依据。

关键词 神经-免疫; 疼痛; 炎症; 免疫细胞; 伤害感受器

疼痛的发生机制复杂, 是临床最普遍、治疗最困难的综合征之一, 造成了巨大的社会经济负担^[1]。《中国疼痛医学发展报告(2020)》显示, 我国慢性疼痛病人数量超过3亿, 并正以每年1000万至2000万的速度增长, 防治疼痛已成为当前亟待解决的难题之一^[2]。疼痛由躯体感觉神经元中的伤害感受神经元(nociceptor)激活引起, 当组织发生损伤时, 伤害感受神经元上的离子通道被激活, 产生动作电位并传导至背根神经节(dorsal root ganglion, DRG), 进而经脊髓、下丘脑投射至边缘系统和大脑皮质, 经过中枢整合后产生疼痛^[3]。疼痛不仅是组织损伤与炎症反应的基本标志, 也与免疫调节有关。目前研究发现^[4], 神经系统和免疫系统之间的双向调节对疼痛的发展与维持起重要作用: 在疼痛信号的传递过程中, 感觉神经元末梢释放神经递质, 作用于免疫细胞, 免疫细胞被活化后合成并释放炎性介质, 作用于传入神经末梢, 引起神经元兴奋性变化, 形成神经-免疫双向通信(见图1)。随着相关研究的日益深入, 通过干预神经-免疫有望为疼痛的防治提供更为有效的新型靶点。因此, 本文总结了神经-免疫在疼痛中作用的国内外最新研究进展, 以期为疼痛的机制研究和临床治疗提供参照。

一、伤害感受神经元对免疫细胞的调节

发生感染或损伤时, 伤害感受神经元在有害刺激达到阈值时被激活, 进而将刺激转化成疼痛信号,

传递至位于DRG中的初级感觉神经元, 活化的神经元胞体内合成多种神经肽与趋化因子, 并由轴突末梢释放至周围组织, 作用于免疫细胞表面的相关受体, 通过趋化聚集和信号转导, 引起免疫细胞释放多种炎性介质, 从而与神经元之间产生相互作用^[4]。

1. 巨噬细胞

巨噬细胞因其吞噬性质而得名, 其存在于几乎所有组织中, 并具有形态结构和功能多样性。巨噬细胞可被神经元释放的趋化因子募集, 趋化因子是一类特殊的细胞因子, 可分为4个不同的亚家族, 其中CC和CX3C亚家族可由伤害感受神经元分泌。趋化因子CC配体2(CC ligand 2, CCL2)作用于巨噬细胞表面的受体CCR2, 引起巨噬细胞的活化和局部浸润, 并诱导促炎介质的释放, 促炎介质与伤害感受神经元上的受体结合后, 激活瞬时感受器电位香草酸受体1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)通道, 引起痛觉敏化^[5]。在神经源性炎症或损伤引起的疼痛中, 趋化因子配体1(CX3C motif chemokine ligand 1, CX3CL1)以及其特异性受体CX3C趋化因子受体1(CX3C motif chemokine receptor 1, CX3CR1)介导巨噬细胞的趋化和黏附, 激活核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)信号通路, 导致DRG中CX3CL1的表达水平上调, 引起趋化巨噬细胞在DRG内的浸润和促炎因子的释放, 加剧疼痛感受^[6]。

* 基金项目: 国家自然科学基金(82305423); 中国博士后科学基金面上资助项目(2023M732338); 上海市“超级博士后”资助项目(2022515); 上海市“科技创新行动计划”启明星项目扬帆专项(23YF1447600); 上海市申康中心示范性研究型病房建设(SHDC-2022CRW010); 上海市申康中心医企融合创新协同专项(SHDC2022CRT018)

△ 通信作者 房敏 fm-tn0510@shutcm.edu.cn; 姚重界 goodluckyaoyao@shutcm.edu.cn

巨噬细胞也表达多种神经肽受体,并受到伤害感受神经元分泌的神经肽调节。降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)通过环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)通路促进巨噬细胞分泌抗炎细胞因子 IL-10,同时抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的释放^[7]。血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)则通过cAMP通路抑制巨噬细胞产生促炎细胞因子(包括 TNF- α 和 IL-6 等),缓解疼痛并阻止局部炎症的

扩散^[8]。P 物质(substance P, SP)与巨噬细胞表达的神经激肽-1(neurokinin-1 receptor, NK-1)受体结合,通过磷酸化 p38 丝裂原活化激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路促进炎症因子(包括 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)的释放,引起炎症与疼痛^[9]。

2. 肥大细胞

肥大细胞是固有免疫系统中的重要组成部分,其分布于结缔组织中周围神经末梢的附近,是感觉神经激活后最早响应的免疫细胞之一。肥大细胞胞

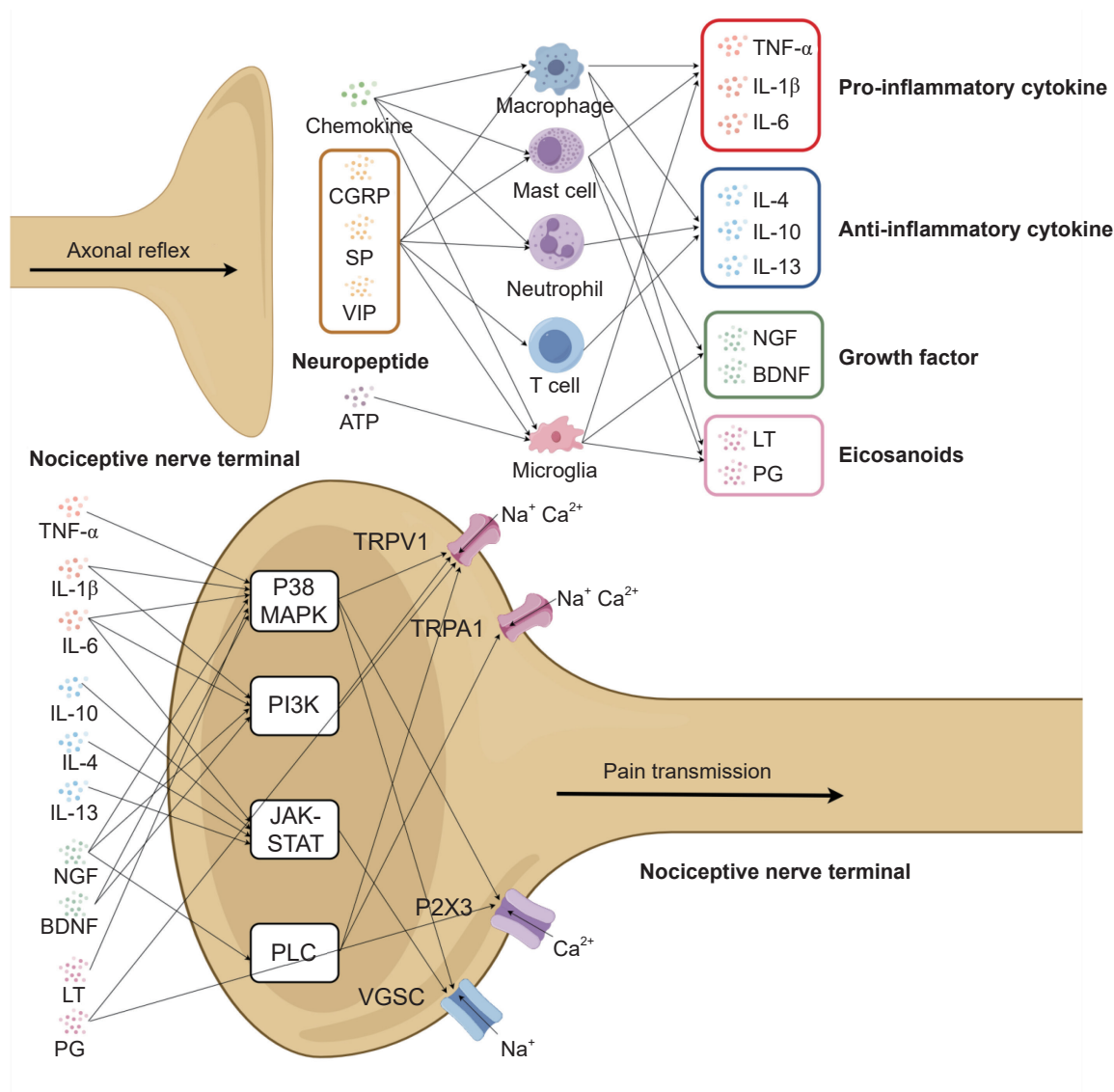
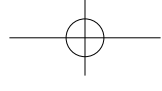


图1 神经-免疫参与疼痛调节机制图(本图由Figdraw绘制, ID:YYIPI248f2)

Nociceptive nerve terminal: 伤害感受神经末梢; Chemokine: 趋化因子; CGRP: 降钙素基因相关肽; SP: P 物质; VIP: 血管活性肠肽; Neuropeptide: 神经肽; ATP: 三磷酸腺苷; Macrophage: 巨噬细胞; Mast cell: 肥大细胞; Neutrophil: 中性粒细胞; T cell: T 细胞; Microglia: 小胶质细胞; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-1 β /4/6/10/13: 白介素 1 β /4/6/10/13; NGF: 神经生长因子; BDNF: 脑源性神经营养因子; Growth factor: 生长因子; LT: 白三烯; PG: 前列腺素; Eicosanoids: 类花生酸类物质; P38 MAPK: 磷酸化 p38 丝裂原活化激酶; PI3K: 磷脂酰肌醇 3-激酶; JAK: Janus 激酶; STAT: 磷酸化信号传导和转录激活因子; PLC: 磷脂酶 C; TRPV1: 瞬时感受器电位香草酸受体 1; TRPA1: 瞬时受体电位锚蛋白 1; VGSC: 电压门控钠通道



质中的颗粒含有多种生物活性分子,包括组胺、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和蛋白酶等,同时肥大细胞也合成多种细胞因子,包括TNF- α 、前列腺素(prostaglandin, PG)和白三烯(leukotrienes, LT)等。生理状态下,炎症介质以无活性的形式存在于胞质中,当机体受到各种刺激时,感觉神经释放的神经肽激活肥大细胞,肥大细胞以脱颗粒的形式释放炎症介质和趋化因子,引起炎症级联反应和痛觉敏化。

伤害感受神经元释放的神经肽(包括SP、VIP和CGRP)能够引起肥大细胞的活化和浸润,在此过程中Mas基因相关G蛋白偶联受体(Mas-related G-protein coupled receptor member, Mrgpr)起重要作用,Mrgpr家族中的MrgprX2和MrgprB2均表达于肥大细胞,参与炎症性与神经源性疼痛的形成^[10]。SP和VIP通过激活MrgprX2导致肥大细胞脱颗粒释放TNF- α 、集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)、IL-8和CCL2等促炎介质,引起炎症与疼痛^[11]。MrgprB2是驱动免疫细胞募集的重要受体,SP通常通过NK-1受体作用于肥大细胞,然而NK-1^{-/-}小鼠在SP诱导后募集的免疫细胞数量无显著减少,表明MrgprB2是参与SP诱导先天免疫细胞募集的主要受体^[11,12],或许可成为治疗肥大细胞引起的炎症性疼痛的靶点。CGRP能够募集肠道黏膜和硬脑膜中的肥大细胞,并促进肥大细胞脱颗粒释放炎症介质,与胃肠道疾病和偏头痛关联密切。

3. 中性粒细胞

中性粒细胞是人体最多的白细胞,也是外周组织损伤中最先到达炎症部位的效应细胞,当发生损伤与感染时,中性粒细胞被募集至损伤部位,发挥清除细胞碎片和招募其他免疫细胞的作用。

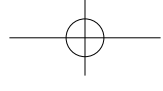
伤害感受神经元通过释放趋化因子CXCL1和神经肽,包括SP、胃泌素释放肽(gastrin-releasing peptide, GRP)和CGRP,调节中性粒细胞的活性。CXCL1作用于中性粒细胞表面的受体CXCR1,从而诱导中性粒细胞迁移到损伤部位,抗中性粒细胞抗体或CXCR1拮抗剂可减少中性粒细胞在损伤部位的浸润^[13]。SP与NK-1受体结合后,募集、活化中性粒细胞,并促进呼吸爆发,在中性粒细胞胞质内产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),激活DRG中的瞬时受体电位锚蛋白1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)通道导致疼痛和组织坏死,ROS还通过激活NF- κ B通路调节细胞因子和CX3CL1的表达,进一步促进免疫细胞的募集^[14]。此外,SP能够刺激中性粒细胞产生IL-8,IL-8是中性粒细胞的重要趋化因子之一,能够加剧中性

粒细胞在炎症部位的募集。GRP结合中性粒细胞表达的胃泌素释放肽受体(gastrin-releasing peptide receptor, GRPR),通过磷酸脂酶C β (phospholipase C β , PLC β)、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)、p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,促进中性粒细胞募集。值得关注的是,GRP诱导的中性粒细胞募集与肥大细胞分泌的TNF- α 密切相关,耗竭肥大细胞或阻断TNF- α 几乎完全抑制了GRP诱导的中性粒细胞募集,并且GRP能够引起肥大细胞释放TNF- α 和趋化因子,因此在疼痛中,GRP对肥大细胞、中性粒细胞均起调节作用。CGRP会降低中性粒细胞的募集和灭菌活性,从而抑制局部免疫反应。研究表明^[15],分泌链球菌溶血素直接激活伤害感受神经元引起疼痛,同时伤害感受神经元分泌CGRP,CGRP激活中性粒细胞表达的特异性受体,从而抑制其募集,并减少包括TNF- α 在内的多种促炎细胞因子的释放,最终抑制免疫反应。

4. T淋巴细胞

T淋巴细胞根据细胞表面分化抗原的不同,分为CD4⁺和CD8⁺细胞两大亚群:CD4⁺T细胞活化后主要分化为辅助性T细胞(helper T cells, Th),具有辅助B细胞产生抗体和辅助其他T淋巴细胞亚群的功能,初始CD4⁺T细胞(Th0)分化为Th1、Th2、Th17和调节性T淋巴细胞(regulatory T cells, Tregs)等;CD8⁺T活化后主要分化为细胞毒性T细胞(cytotoxic T cell, CTL),对其他淋巴细胞有抑制作用。

T淋巴细胞受伤害感受神经元释放的神经肽(包括CGRP、SP、VIP)调节,影响T淋巴细胞介导适应性免疫应答。CGRP抑制Th1细胞的激活,同时促进Th2细胞的活化,CGRP还促进CD4⁺T淋巴细胞分化为Treg细胞,Th2细胞与Treg细胞均具有负性免疫调节功能,通过分泌抗炎细胞因子(包括IL-4、IL-10等),抑制T细胞及抗原呈递细胞功能,发挥维持免疫耐受作用^[16]。此外,CGRP促进真皮树突状细胞产生IL-23,IL-23能够促进Th17细胞产生IL-17,促进炎症反应。SP促进单核细胞分泌IL-1 β 、IL-23和TNF- α 炎症细胞因子,同时SP作用于CD4⁺T淋巴细胞表面的NK-1受体,SP与促炎因子协同诱导CD4⁺T淋巴细胞分化为Th17细胞,Th17细胞可直接分泌IL-17,诱导IL-6、TNF- α 表达,导致局部组织炎症浸润和损伤。VIP作用于Th2细胞表面受体(vasoactive intestinal peptide receptor type 2, VPAC2),并刺激Th2细胞产生IL-5和IL-13,引起嗜酸性粒细胞和肥大细胞脱颗粒释放炎症因子,



加剧疼痛^[17]。此外,神经肽能够引起 CD8⁺T 淋巴细胞在 DRG 中募集,与 Treg 细胞和巨噬细胞相似,CD8⁺T 淋巴细胞分泌 IL-10 减轻炎症与疼痛^[18]。

5. 小胶质细胞

小胶质细胞主要存在于中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中,对 CNS 微环境改变非常敏感。在正常情况下,小胶质细胞处于静息状态,而在疼痛中,伤害感觉神经释放趋化因子和神经肽激活小胶质细胞,诱导其释放多种致痛因子,引起神经元敏化并放大伤害信号。

小胶质细胞的表面表达 CX3CR1,组织损伤后感觉神经元释放 CX3CL1,并与 CX3CR1 特异性结合,通过 p38 MAPK 信号通路诱导痛觉敏化。小胶质细胞表面还表达 CCR2、CCR7 和 CXCR4 等趋化因子受体,通过与神经元释放的 CCL2、CCL21 和 CXCL12 等趋化因子特异性结合,引起小胶质细胞的活化^[19]。

小胶质细胞表面的离子型嘌呤受体 4 (P2X4R) 也是参与疼痛发生的重要受体。神经元损伤后释放的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 与 P2X4R 结合,P2X4R 被激活后,释放 SP 等炎性介质,作用于小胶质细胞并激活 p38 MAPK 信号通路,引起大量炎性细胞因子和神经活性物质的合成与分泌,其中包括 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NGF、一氧化氮 (nitric oxide, NO)、ROS 和 PG 等,最终加剧疼痛。此外,小胶质细胞表达的 Toll 样受体 4 与受损神经元释放的饱和脂肪酸、热休克蛋白结合而被激活,进而通过细胞内的 NF- κ B 信号通路,产生并释放多种促炎因子,导致疼痛信号的放大^[20]。

活化的小胶质细胞释放的炎症因子可以与星形胶质细胞上的相应受体结合,激活胞内信号通路,促进下游炎症因子的形成与释放,形成级联扩大炎症反应。脊髓损伤可上调小胶质细胞上 IL-18R,并促进小胶质细胞释放炎症因子 IL-18,IL-18 可结合星形胶质细胞膜上高度表达的 IL-18R 激活 NF- κ B 通路,引起 CNS 中星形胶质细胞激活后发生肥大及增殖,并促进星形胶质细胞释放炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6,增强初级感觉神经元在痛觉传导通路中对伤害传入信号的持续反应,并在损伤中心周围形成致密胶质瘢痕阻碍神经修复。

二、免疫细胞对伤害感受神经元的调节

免疫细胞活化后所释放的炎性介质能够直接影响敏化或被激活的初级感觉神经元,亦可在免疫细胞之间相互作用,引起炎性介质的合成与释放,并调节伤害感受神经元,最终改变疼痛信号的传递。

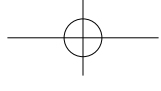
炎性介质在免疫细胞调节伤害性感受的过程中起关键作用,主要的炎性介质包括细胞因子、生长因子和类花生酸类物质等^[4]。

1. 细胞因子

细胞因子是免疫细胞释放的小分子蛋白,其可直接作用于伤害感受神经末梢,调节机体对疼痛的感知。根据细胞因子是否加剧炎症反应,可将其分为促炎细胞因子和抗炎细胞因子。

免疫细胞产生的促炎细胞因子有 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6,其加剧炎症反应,并作用于伤害感受神经元,引起疼痛。IL-1 β 主要由炎症小体合成与释放,炎症小体是一类位于细胞质的蛋白复合体,其中表达核苷酸寡聚化结构域样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3) 的炎症小体与 IL-1 β 密切相关^[21]。NLRP3 被有害刺激激活后,活化 IL-1 β 前体,产生成熟的 IL-1 β 并分泌至胞外,IL-1 β 可直接作用于初级感觉神经元,并通过 p38 MAPK 信号通路活化 Nav1.8、Nav1.9 离子通道,引起外周敏化,并促进促炎介质 PGE2 和 SP 的分泌,加剧疼痛。此外,IL-1 β 能够活化 CNS 中的神经胶质细胞,促进多种炎性因子的合成与释放,引起炎症信号的级联放大,导致中枢致敏^[22]。TNF- α 主要由巨噬细胞、肥大细胞和活化的 NK 淋巴细胞产生,其结合 TNFR1 和 TNFR2 两种受体。TNF- α 与 TNFR1 结合后,通过 p38 MAPK 信号通路,活化伤害感受神经元上的 Nav1.8 离子通道,引起痛觉敏化;TNFR2 与 TNF- α 结合后能够促进具有抗炎作用的 Treg 细胞生成,从而缓解外周和中枢炎症,并减少神经元损伤^[23]。除了直接作用于伤害感受神经元,TNF- α 还可通过 NF- κ B 和 PI3K 等信号通路,促进 IL-1 β 、IL-6 和 PGE2 等促炎介质的表达,间接加剧炎性疼痛。在 CNS 中,神经胶质细胞也释放 TNF- α ,TNF- α 能够上调脊髓背角的兴奋性突触后电流频率和突触传递,并引起丘脑和躯体感觉皮质中涉及疼痛感知的伤害性信号变化^[4]。IL-6 与细胞膜 IL-6 受体 (membrane-bound IL-6 receptor, mIL-6R) 结合形成复合物,随后该复合物与信号转导膜蛋白 gp130 结合形成二聚体,进而激活 Janus 激酶 (Janus-activated kinase, JAK) 和转录因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT)、p38 MAPK 以及 PI3K 通路,上调伤害感受神经元 TRPA1 通道的表达导致敏化^[24]。此外,抑制脊髓中 gp130 的表达可下调 IL-6,进而抑制中枢敏化^[4]。

免疫细胞产生的抗炎症细胞因子包括 IL-4、IL-13 和 IL-10。IL-4 和 IL-13 主要由活化的 Th2 细胞、



中性粒细胞和巨噬细胞产生。IL-4 与 I 型 (IL-4R-I) 和 II 型 (IL-4R-II) 两种受体结合, I 型受体由 IL-4R- α 链与常见细胞因子受体 γ 链 (γc) 组成, 主要由免疫细胞表达, 而 II 型由 IL-4R- α 与 IL-13R- $\alpha 1$ 组成, 由平滑肌和上皮细胞表达, IL-13 通过与 IL-13R- $\alpha 1$ 结合激活 IL-4R-II^[25]。IL-4 与 IL-13 通过 JAK-STAT 通路产生生物学效应, IL-4 与 IL-4R-I 结合时, 激活 JAK1 和 JAK3; 当 IL-4 或 IL-13 与 II 型受体结合时, 分别激活 JAK1、JAK2 以及酪氨酸激酶 2 (tyrosine kinase 2, TYK2)。上述信号通路激活后, 均活化下游转录因子 STAT6, 最终抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 PGE2 等促炎介质的合成与释放。在 CNS 中, IL-4 通过激活 PPAR- γ 信号通路, 促进少突胶质前体细胞的分化成熟与髓鞘形成, 有助于促进中枢神经功能损伤修复。IL-10 由巨噬细胞和 Treg 淋巴细胞产生, 通过与受体 IL-10R 上的不同亚基结合, IL-10 活化 JAK1 和 TYK2, 进而激活下游转录因子 STAT3, 减少促炎细胞因子的表达, 缓解炎性疼痛, 并下调电压门控钠通道 (voltage gated sodium channel, VGSC) 的表达, 抑制外周敏化^[4]。

2. 生长因子

生长因子主要由活化的免疫细胞释放, 包括神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), 生长因子能够调节炎症反应与疼痛信号转导。

NGF 主要由巨噬细胞和肥大细胞分泌, 其通过结合特异性高亲和力受体原肌球蛋白受体激酶 A (tropomyosin receptor kinase, TrkA), 形成 NGF-TrkA 复合物, 该复合物通过 PI3K、PLC 和 p38 MAPK 第二信使体系的传导, 启动级联反应, 引起外周致敏^[4,26]。NGF-TrkA 复合物刺激肥大细胞合成并释放组胺、5-HT 以及 NGF, 同时上调感觉神经元与 DRG 中 TRPV1 和 P2X3 等离子通道的表达, 引起末梢神经敏化, 敏化的神经元又分泌促炎因子, 最终形成炎性循环^[27]。

BDNF 主要由小胶质细胞分泌。研究发现周围神经损伤后脊髓和 DRG 中的 BDNF 表达显著上调。进一步的研究表明^[28], 神经损伤促进 CNS 中的小胶质细胞释放 BDNF 并与 TrkB 受体结合, 随后激活 p38 MAPK、PI3K 等下游信号通路, 继而激活转录因子环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB), 抑制细胞膜上的钾氯共转运体-2 (potassium-chloride co-transporter 2, KCC2) 的表达, 导致细胞内 Cl⁻ 浓度增加并降低 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 对中

枢神经元的抑制作用, 导致神经元异常兴奋, 引起中枢敏化。

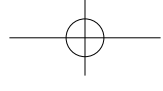
3. 类花生酸类物质

PGE2 由细胞膜磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 或者磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 催化膜磷脂分解为 AA, 而后经环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 酶促代谢产生, COX 分为 COX-1 和 COX-2 两种亚型, COX-2 主要参与调节 PGE2 的合成。伤害性刺激巨噬细胞、肥大细胞等免疫细胞大量分泌 PGE2, 巨噬细胞同时又作为 PGE2 的受体细胞发挥自分泌作用, 同时伤害性刺激能够上调 PLA2 和 COX-2 的表达, 并抑制分解 PG 的前列腺素-15-羟基前列腺素脱氢酶活性^[29]。PGE2 作用于 EP1、EP2、EP3、EP4 四种受体, 产生不同的生理学效应: PGE2 与 EP1 和 EP4 结合后, 直接激活 TRPV1 通道、河豚毒素不敏感型钠离子通道 (tetrodotoxin-resistant sodium channels, TTX-R) 和 P2X3 受体离子通道, 并抑制电压门控钾离子通道, 从而引起外周敏化; PGE2 与 EP2 结合能够上调细胞内 cAMP 浓度, 上调兴奋性神经递质 Glu、SP 和 CGRP 在 CNS 中的表达, 引起中枢敏化^[30]; PGE2 与肥大细胞表达的 EP3 结合, 激活下游 PI3K 信号通路, 并在 ATP 的协同作用下, 促进受抗原刺激的肥大细胞脱颗粒释放多种促炎介质, 加剧炎性疼痛^[31]。

LT 由 AA 通过脂质氧化酶合成, 包括 LTB4、LTC4、LTD4 和 LTE4, LTC4、LTD4 和 LTE4 又称为半胱氨酸白三烯 (CysLT), LT 可以与多种受体结合, 包括 BLT1、BLT2、CysLT1 和 CysLT2。BLT1 在脊髓神经元中表达, LTB4 与之结合后, 经 NF- κB 信号通路促进炎性细胞因子和 ROS 的释放, 并降低伤害感受神经元的阈值, 同时促进中性粒细胞的募集和 TNF- α 、IL- β 的释放, 诱发疼痛^[32]。CysLT1 在脊髓小胶质细胞中的表达, 参与引起小胶质细胞的活化, 并导致中枢敏化; CysLT2 存在于表达 TRPV1 通道和 P2X3 受体的伤害感受神经元上, CysLT2 被激活后, 通过 p38 MAPK 途径提高 TRPV1 和 P2X3 受体通道的兴奋性, 引起外周与中枢敏化^[33]。

三、神经-免疫与疼痛相关疾病

疼痛是多种疾病的特征性症状之一, 严重影响病人生活质量, 加重了病人及其家庭乃至整个社会的医疗负担。现有研究已证实, 神经-免疫在疼痛的发生和持续过程中发挥重要的调节作用。疼痛信号的产生、传递和调控依赖于神经元和免疫细胞表达的配体及其相应的受体, 两者共同表达的生物化学分子构成了调节疼痛的物质基础。通过调节这些共



同表达的生物化学分子从而干预神经-免疫, 可为多种疾病中的慢性疼痛提供新型治疗靶点。

1. 神经病理性疼痛

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 由躯体感觉神经系统的损伤或疾病而引起, 表现为自发性疼痛和痛觉超敏等。NP 可分为慢性周围神经病理性疼痛 (包括三叉神经痛、痛性神经根病变、带状疱疹后神经痛等) 与中枢性神经病理性疼痛 (包括与脑和脊髓损伤相关的中枢神经病理性疼痛、慢性卒中后中枢性疼痛等)。

在外周层面, 损伤组织周围均存在多种炎细胞浸润, 产生的多种炎性因子敏化感觉神经元并激活神经免疫引起 NP。在腰椎间盘突出症中, 肥大细胞分泌趋化因子, 募集肥大细胞到椎间盘中, 与椎间盘细胞相互作用脱颗粒释放炎性因子, 促进自身活化并大量释放血管活性介质和促炎性介质 (如 TNF- α 、NGF 等), 不断刺激神经根诱发 NP^[34]。巨噬细胞、肥大细胞等释放的细胞因子会加重三叉神经痛中神经元脱髓鞘的发生发展。带状疱疹后神经痛中, 病变部位神经节中的 T 淋巴细胞, 尤其是 Th 亚群及其分泌的细胞因子导致 NP 的发生与维持, 其中 Th17 分泌的 IL-17 还通过促进 CNS 中星状胶质细胞的增殖和炎性因子的分泌引起中枢敏化^[35]。

在中枢层面, 神经炎症导致中枢敏化诱发 NP。神经胶质细胞在形成中枢敏化的过程中发挥重要作用, 其中小胶质细胞、星状胶质细胞等在此过程中不但发生形态上的改变, 而且出现胞内信号激酶的激活以及炎症介质的释放增多, 从而引起 CNS 中兴奋性氨基酸释放增加, 诱导中枢敏化。在脑与脊髓损伤中, 小胶质细胞增强了初级感觉神经元在痛觉传导通路中对伤害传入信号的持续反应; 星形胶质细胞-神经元接触可以通过神经传递促进细胞因子和趋化因子合成, 导致中枢致敏^[36,37]。

2. 慢性肌肉骨骼疼痛

慢性肌肉骨骼疼痛 (chronic musculoskeletal pain, CMSP) 由关节、骨骼、肌肉等相关软组织的持续伤害感受性刺激引起, 软组织损伤、骨关节炎以及自身免疫性疾病等均可诱发 CMSP^[36,38]。

CMSP 的外周机制涉及局部免疫系统改变, 引起炎性微环境, 从而激活伤害感受器, 导致关节损伤和持续的痛觉敏化。另一方面, 伤害感受器合成 SP 和 CGRP 等物质, 作用于免疫细胞, 进一步加剧炎症与疼痛^[39]。骨关节炎中, 滑膜表层组织中存在脱颗粒的肥大细胞, 在关节液中存在组胺等肥大细胞衍生因子, 且数量与滑膜炎程度和滑膜关节的

结构损伤密切相关^[40]。类风湿关节炎中, TNF- α 活化滑膜中的成纤维细胞, 导致组织蛋白酶的过度表达, 随之引起胶原蛋白和蛋白聚糖的分解, 加剧组织关节损伤。股骨头坏死病人病变部位 IL-6、PGE2 等促炎因子表达上调, 其中 IL-6 可促进破骨细胞的活动^[24], 同时病人外周血中具有免疫抑制作用的 Treg 细胞数量减少, 导致骨免疫失调与慢性炎症。

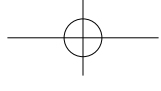
外周炎症和组织损伤会引起免疫细胞在脊髓背角浸润引起炎症, 炎症信号沿脊髓-丘脑束向上到达皮质中心进行处理, 导致 CNS 痛觉环路长时间兴奋, 并激活小胶质细胞和星形胶质细胞, 引起持续的中枢敏化。CMSP 也涉及 CNS 的可塑性变化, 郑洁等^[40]报道, 骨关节炎病人普遍存在中枢下行抑制减弱, 以及脑形态学和脑功能的改变, 包括脑灰质含量的减少、抑制性神经递质 GABA 的减少和脑区神经活动增强等。林璐璐等^[36]研究发现, 膝骨关节炎病人在疼痛相关脑区有点状痛觉过敏, 与功能磁共振检测到的脑干中更多的激活区域有关。

3. 慢性内脏疼痛

慢性内脏疼痛 (chronic visceral pain, CVP) 是临床常见的慢性疼痛, 与多种疾病相关, 包括急慢性胰腺炎、胆囊结石、急性阑尾炎和肠道疾病等。其中, 肠道疾病是驱动 CVP 的重要因素之一, 包括炎症性肠病 (inflammatory bowel disorder, IBD)、肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 等^[41]。本节以肠道疾病为例, 综述 CVP 中的神经-免疫机制。

在肠道疾病中, 内脏高敏是引发 CVP 的重要病理生理基础, 而内脏高敏与肥大细胞密切相关。研究发现^[42], 肠道中 70% 的肥大细胞与肠神经系统 (enteric nervous system, ENS) 末梢神经直接接触, 它们在激活时诱导快速脱颗粒以释放组胺、5-HT 和类胰蛋白酶等炎症介质, 从而使驱动 CVP; 另一方面, 感觉神经元产生神经肽, 包括 SP、CGRP 和 VIP 等, 促进肥大细胞活化^[43]。IBS 病人肠黏膜上清液中的肥大细胞含量, 以及组胺、类胰蛋白酶均高于正常水平^[42]。值得关注的是, IBD 中肥大细胞还通过极化 M1/M2 型巨噬细胞, 降低促炎作用的 M1 型巨噬细胞, 并募集抗感染作用的 M2 型巨噬细胞, 缓解内脏高敏并促进组织修复。此外, 先天样淋巴细胞-神经元相互作用、Treg/Th 细胞的失衡也是影响 CVP 发展的重要因素^[43]。

CNS 与 ENS 之间的双向作用通路, 即脑-肠轴, 也对 CVP 起关键调节作用, 其中主要与两条调节通路有关: 下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic pituitary adrenal axis, HPA) 和下丘脑-自主神经



系统轴 (hypothalamic autonomic nervous system axis, HANS)。当大脑皮质受慢性外源性应激刺激时可引起大脑部分区域异常激活, 同时激活 HANS, 从而导致神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 释放, NPY 能够激活肥大细胞释放 IL-1、IL-6 和 TNF- α , 进而产生肠道低度炎症, 导致 CVP。另一方面, 伤害性刺激上调肠道中 SP、CGRP 和 5-HT 的表达, 并通过 HANS 引起痛觉上行传导通路中各级中枢内突触传递效率的长时程增强, 加剧中枢敏化^[44]。

四、总结与展望

近年来随着研究的不断深入, 对神经-免疫在疼痛中的作用研究取得了较大进展。研究明确了组织损伤引起的炎症反应是疼痛的驱动因素, 伤害感受神经元激活引起外周和中枢敏化是疼痛传导和维持的重要条件, 神经-免疫双向通信对炎症与疼痛起关键的调节作用。与此同时, 相关领域仍存有诸多未知: ①疼痛涉及额叶、顶叶、颞叶、岛叶和边缘系统等多个脑区, 存在广泛且与疼痛相关的静态和动态的脑功能连接, 多层次的脑功能变化参与了对疼痛的调节, 但其确切机制目前还未形成统一认识。因此, 未来研究可聚焦于参与疼痛调节的相关脑区, 更全面地揭示神经-免疫网络。②神经-免疫的临床转化也亟待探索。当前尽管已经进行了许多神经-免疫分子的临床研究, 并证实了一些药物可通过调节炎症因子的释放以缓解疼痛, 然而由于存在不良反应且疗效有限, 相关药物在疼痛防治方面的应用仍待发掘。

综上所述, 未来应当从多层次、多水平、多靶点认识神经-免疫相互作用, 揭示疼痛的发生发展机制, 从而为深入研究疼痛的防治提供理论依据和解决方案。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 姚重界, 孔令军, 朱清广, 等. 推拿干预腰椎间盘突出症相关疼痛的机制探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4):2143-2147.
- [2] 艾琳, 韩奕, 季然, 等. 疼痛治疗及镇痛靶点的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(7):484-494.
- [3] 陈莉, 雷静, 尤浩军. 脊髓损伤后病理性疼痛发生机制及治疗研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(11):843-848.
- [4] Baral P, Udit S, Chiu IM. Pain and immunity: implications for host defence[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(7):433-447.
- [5] 郑翊君, 刘怀存, 王君. 单核巨噬细胞系统参与化疗引起的周围神经病理性疼痛的机制研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(2):89-97.
- [6] Huang ZZ, Li D, Liu CC, *et al.* CX3CL1-mediated macrophage activation contributed to paclitaxel-induced DRG neuronal apoptosis and painful peripheral neuropathy[J]. Brain Behav Immun, 2014, 40: 155-165.
- [7] Hanč P, Messou MA, Wang Y, *et al.* Control of myeloid cell functions by nociceptors[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1127571.
- [8] Guan L, Yu D, Wu GH, *et al.* Vasoactive intestinal peptide is required in the maintenance of immune regulatory competency of immune regulatory monocytes[J]. Clin Exp Immunol, 2019, 196(2):276-286.
- [9] Pannell M, Labuz D, Celik M, *et al.* Adoptive transfer of M2 macrophages reduces neuropathic pain via opioid peptides[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1):262.
- [10] 朱婵, 王媚媛, 唐宗湘. Mrgprs 家族蛋白在疼痛形成中的作用和特点 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(2):98-104.
- [11] Green, 陈晓曦 (译). 肥大细胞特异性受体介导神经源性炎症和疼痛 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(3):171.
- [12] Green DP, Limjunyawong N, Gour N, *et al.* A mast-cell-specific receptor mediates neurogenic inflammation and pain[J]. Neuron, 2019, 101(3):412-420.e3.
- [13] Lopes AH, Brandolini L, Aramini A, *et al.* DF2755A, a novel non-competitive allosteric inhibitor of CXCR1/2, reduces inflammatory and post-operative pain[J]. Pharmacol Res, 2016, 103:69-79.
- [14] Yin C, Liu B, Li Y, *et al.* IL-33/ST2 induces neutrophil-dependent reactive oxygen species production and mediates gout pain[J]. Theranostics, 2020, 10(26):12189-12203.
- [15] Pinho-Ribeiro FA, Baddal B, Haarsma R, *et al.* Blocking neuronal signaling to immune cells treats streptococcal invasive infection[J]. Cell, 2018, 173(5):1083-1097.e22.
- [16] Lees JG, Duffy SS, Perera CJ, *et al.* Depletion of Foxp3⁺ regulatory T cells increases severity of mechanical allodynia and significantly alters systemic cytokine levels following peripheral nerve injury[J]. Cytokine, 2015, 71(2):207-214.
- [17] Pinho-Ribeiro FA, Verri WA Jr, Chiu IM. Nociceptor sensory neuron-immune interactions in pain and inflammation[J]. Trends Immunol, 2017, 38(1):5-19.
- [18] Bethea JR, Fischer R. Role of peripheral immune cells for development and recovery of chronic pain[J]. Front Immunol, 2021, 12:641588.
- [19] Zhang ZJ, Jiang BC, Gao YJ. Chemokines in neuron-glial cell interaction and pathogenesis of neuropathic pain[J]. Cell Mol Life Sci, 2017, 74(18):3275-3291.

- [20] 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.
- [21] Yi YS. Caspase-11 Noncanonical inflammasome: a novel key player in murine models of neuroinflammation and multiple sclerosis[J]. Neuroimmunomodulation, 2021, 28(4):195-203.
- [22] Mendiola AS, Cardona AE. The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases[J]. J Neural Transm (Vienna), 2018, 125(5):781-795.
- [23] Fischer R, Sendetski M, Del Rivero T, *et al.* TNFR2 promotes Treg-mediated recovery from neuropathic pain across sexes[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(34):17045-17050.
- [24] Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, *et al.* Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1):141.
- [25] Wills-Karp M, Finkelman FD. Untangling the complex web of IL-4- and IL-13- mediated signaling pathways[J]. Sci Signal, 2008, 1(51):pe55.
- [26] Mizumura K, Murase S. Role of nerve growth factor in pain[J]. Handb Exp Pharmacol, 2015, 227:57-77.
- [27] Shang X, Wang Z, Tao H. Mechanism and therapeutic effectiveness of nerve growth factor in osteoarthritis pain[J]. Ther Clin Risk Manag, 2017, 13:951-956.
- [28] Li S, Cai J, Feng ZB, *et al.* BDNF contributes to spinal long-term potentiation and mechanical hypersensitivity via fyn-mediated phosphorylation of NMDA receptor GluN2B subunit at tyrosine 1472 in rats following spinal nerve ligation[J]. Neurochem Res, 2017, 42(10):2712-2729.
- [29] 王建华, 宋华. 前列腺素 E2 与创伤性骨折研究进展 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2016, 31(9):1006-1008.
- [30] Chen L, Yang G, Grosser T. Prostanoids and inflammatory pain[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2013, 104-105:58-66.
- [31] Yoshida K, Tajima M, Nagano T, *et al.* Co-stimulation of purinergic P2X4 and prostanoid EP3 receptors triggers synergistic degranulation in murine mast cells[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20).
- [32] Zheng LX, Li KX, Hong FF, *et al.* Pain and bone damage in rheumatoid arthritis: role of leukotriene B4[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(5):872-878.
- [33] Okubo M, Yamanaka H, Kobayashi K, *et al.* Leukotriene synthases and the receptors induced by peripheral nerve injury in the spinal cord contribute to the generation of neuropathic pain[J]. Glia, 2010, 58(5):599-610.
- [34] 温爽, 孙涛. 根性神经痛免疫学研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(7):483-487.
- [35] 周海鸥, 杨旖欣, 郭雪娇, 等. T 细胞免疫在带状疱疹神经痛机制中的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(3):215-219.
- [36] 林璐璐, 石广霞, 屠建锋, 等. 膝关节关节炎疼痛机制研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(6):454-459.
- [37] Satoh T, Akira S. Toll-like receptor signaling and its inducible proteins[J]. Microbiol Spectr, 2016, 4(6).
- [38] 毛鹏, 林夏清, 李怡帆, 等. 慢性继发性肌肉骨骼疼痛 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(5):323-326.
- [39] 姚重界, 孔令军, 程艳彬, 等. 骨关节疾病中“聚沫”致病说刍议 [J]. 中医杂志, 2022, 63(8):706-709.
- [40] 郑洁, 袁普卫, 康武林, 等. 骨性关节炎慢性疼痛的神经机制研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(6):447-450.
- [41] 胡永生, 林夏清, 赵倬翎, 等. 慢性继发性内脏痛 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(6):401-405.
- [42] 张小雨, 高源, 齐云. 肥大细胞在肠易激综合征中的作用研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(2):149-153.
- [43] Jacobson A, Yang D, Vella M, *et al.* The intestinal neuro-immune axis: crosstalk between neurons, immune cells, and microbes[J]. Mucosal Immunol, 2021, 14(3):555-565.
- [44] 徐心田, 徐丹华, 陆为民. 神经-内分泌-免疫系统调控异常与肠易激综合征相关性的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(26):3369-3374.