

• 综 述 •

从“神经胶质细胞-神经元”互动角度探讨
慢性疼痛的发生与维持机制*王雨岩 孙铭声 刘 路 孙诗琪 胡双元 赵 凌[△]

(成都中医药大学针灸推拿学院, 成都 611137)

摘 要 神经元的可塑性变化是介导痛觉敏化的主要机制之一, 痛觉敏化导致的慢性疼痛持续状态严重影响病人的生活质量。大量研究揭示了神经胶质细胞与神经元之间的密切联系、相互作用、共同参与慢性疼痛的调节。既往的研究多集中于激活的神经元或神经胶质细胞对慢性疼痛的调控作用, 而两种细胞之间的信息传递在之后逐渐受到关注。近年来研究提示, 神经胶质细胞与神经元通过多种神经递质、趋化因子、促炎症细胞因子作用于相应受体参与慢性疼痛的发生与维持。本文以细胞因子为切入点, 对神经胶质细胞-神经元交互参与慢性疼痛的发生与维持机制进行综述, 期望为神经炎症介导慢性疼痛的细胞分子治疗策略提供多角度、全方位理论参考。

关键词 慢性疼痛; 神经炎症; 神经胶质细胞; 神经元; 趋化因子; 促炎症细胞因子

Mechanism of chronic pain development and maintenance from the perspective of "glia-neuron" interaction *WANG Yu-yan, SUN Ming-sheng, LIU Lu, SUN Shi-qi, HU Shuang-yuan, ZHAO Ling [△]

(College of Acupuncture and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

Abstract Plasticity changes in neurons are one of the main mechanisms mediating nociceptive sensitization, and the persistence of chronic pain due to nociceptive sensitization seriously affects patients' quality of life. A large number of studies have revealed the close connection and interaction between glial cells and neurons, which are jointly involved in the regulation of chronic pain. Previous studies have mostly focused on the role of activated neurons or glial cells in the regulation of chronic pain, while the information transfer between the two cells has gradually received attention afterwards. Recent studies suggest that glial cells and neurons are involved in the development and maintenance of chronic pain through the action of various neurotransmitters, chemokines, and pro-inflammatory cytokines on the corresponding receptors. In this paper, we take cytokines as an entry point to review the mechanism of glia-neuron interaction in the development and maintenance of chronic pain, hoping to provide a multi-faceted and all-encompassing theoretical reference for cellular and molecular therapeutic strategies for neuroinflammation-mediated chronic pain.

Keywords chronic pain; neuroinflammation; glial cells; neurons; chemokines; pro-inflammatory cytokines

持续时间超过 3 个月以上的疼痛被定义为慢性疼痛, 其特征为自发性疼痛、痛觉过敏及异常性疼痛, 导致有害刺激反应增强, 伤害感受阈值降低, 并伴随焦虑、抑郁等症状^[1]。研究提示, 慢性疼痛在中国的发病率高达 32%, 不仅降低了病人自身的生活质量, 同时给社会带来了严重的经济负担^[2]。

当前治疗神经炎症介导慢性疼痛的药物主要包括阿片类药物及非甾体抗炎药, 高剂量使用会使病人产生药物依赖性、耐药性, 且并不完全有效。因此, 发病机制的探讨与完善为神经炎症介导慢性疼痛的诊疗提供了必要的理论参考。

慢性疼痛的发生发展机制复杂, 且当前尚不完

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82274664); 国家自然科学基金青年项目(82004486)

[△] 通信作者 赵凌 zhaoling@cdutcm.edu.cn



全清楚。既往研究人员对慢性疼痛发病机制的关注点多停留在神经元的兴奋性增强,以神经元可塑性改变介导中枢敏化。而近三十年来,研究者对神经胶质细胞的认识逐渐深刻^[3]。通过慢性疼痛动物模型的机械和热痛敏的细胞机制进行探讨^[4-8],发现神经胶质细胞表达的受体可以接收邻近神经元分泌的生物活性物质,进而激活神经胶质细胞。同时,神经胶质细胞活化后所释放的炎症介质同样促进了神经炎症的发生,导致神经元可塑性增强,进而导致慢性疼痛的发生及维持。当前神经炎症介导慢性疼痛的发病机制研究以中枢敏化为主,而对围绕外周敏化机制的研究展开不足,如卫星胶质细胞等外周神经系统中的非神经元细胞。既往已有相关报道对围绕神经胶质细胞和神经元在神经炎症调节慢性疼痛的相互作用方面进行综述,但大多仅针对神经递质、趋化因子、促炎症细胞因子中的某一类介质及其受体,并没有对多种介质进行多角度的归纳总结。因此,本文将从多种细胞分子层面着手,对脊髓和背根神经节中的神经胶质细胞与神经元之间的相互作用及分子受体的调控进行综述,以多角度、全方位探讨神经炎症背景下慢性疼痛的发生与维持,以期慢性疼痛的治疗提供新的用药思路 and 方向。

一、神经胶质细胞在慢性疼痛中的作用

哺乳动物的神经胶质细胞与神经元数量比例为 1:1,且不同的神经胶质细胞在调节疼痛方面具有不同的功能。中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中的星型胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞及周围神经系统 (peripheral nervous system, PNS) 中的卫星神经胶质细胞 (satellite glial cells, SGC) 统称为神经胶质细胞。

1. 星型胶质细胞

星型胶质细胞来源于神经外胚层,是 CNS 中最丰富的神经胶质细胞,占比 20%~40%,在负责慢性疼痛的情绪与记忆的大脑区域发挥重要作用。由于结构上与神经元及突触紧密连接,星型胶质细胞可以直接通过缝隙连接蛋白复合物 (connexin, Cx) 与神经元相互通信,并在突触传递过程中发挥支持和营养神经元的作用,同时调节胞外的化学环境稳态^[9]。星型胶质细胞-神经元的密切联系允许神经递质激活星型胶质细胞上表达的功能性神经递质受体,如 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate-receptor, NMDAR)、代谢型谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptors, mGluR)、嘌呤能受体,继而激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路,产生炎症因子肿瘤坏死

因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 以及前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等,诱导中枢敏化。在生理条件下,细胞突触间隙内谷氨酸水平维持稳态,这依赖于谷氨酸转运体对突触外过量谷氨酸的再摄取及细胞内谷氨酰胺合成酶的作用。活化的星型胶质细胞对谷氨酸-天冬氨酸转运蛋白 (glutamate/aspartate transporter, GLAST) 及谷氨酸转运蛋白-1 (glutamate transporter-1, GLT-1) 进行下调,诱发谷氨酸再摄取能力障碍,间接导致谷氨酸在突触间隙中异常聚集,并持续作用于神经元 NMDAR,导致感觉神经元异常兴奋^[10],表明活化的星型胶质细胞内信号分子的表达变化在慢性疼痛中发挥重要作用。

2. 小胶质细胞

小胶质细胞为特化的巨噬细胞,是唯一来源于中胚层的神经细胞,占 CNS 总细胞的 5%~10%。在发育过程中,小胶质细胞被认为除了修剪凋亡及多余的神经元外,可促进神经元的增殖及分化,并具有支持、保护及滋养神经元的作用^[11]。小胶质细胞同时也是通过识别、隔离及处理抗原作为抵御病原体入侵的第一道防线,是面对中枢神经系统疾病最先反应的非神经元细胞。当检测到神经元及其他胶质细胞存在任何异常潜在刺激时,小胶质细胞被激活并极化成经典活化的小胶质细胞,破坏 M1/M2 表型的平衡并向 M1 倾斜,伴随疼痛症状的出现。与星型胶质细胞一样,小胶质细胞被认为是炎症介质的主要来源,是神经炎症诱发过程中的主要参与者。然而不同于星型胶质细胞,小胶质细胞对于伤害性刺激的反应速度更快,反应持续时间较短印证了具有分泌炎症介质特点,而不同类型神经胶质细胞对疼痛的作用方式并不完全相同的理论。

3. 卫星胶质细胞

卫星胶质细胞来源于神经嵴细胞,与星型胶质细胞在发育上相似,为神经元提供结构支持,调节神经元周围环境保持化学平衡,但相比较 CNS 星型胶质细胞而言,PNS 卫星胶质细胞参与血脑屏障的作用并不突出。此外,在对神经损伤的反应速度上,SGC 数小时至数天即迅速发生反应,而同侧背角星型胶质细胞往往需要数日至数周后才表现变化。缝隙连接 (gap junctions, GJ) 是连接相邻细胞的微小通道,在两个细胞之间形成细胞间通信通道或与细胞外环境形成半通道,执行维持小分子稳态的关键功能。连接蛋白为 GJ 的组成部分,是整合膜蛋白家族的成员,为细胞之间的电和代谢耦合提供了途径^[12]。



SGC 及星型胶质细胞都可以通过缝隙连接蛋白直接通信,神经损伤后将 ATP 及谷氨酸释放到细胞外环境中,通过直接与神经元相互作用来调节突触传递,进一步导致疼痛^[13]。当神经元释放 ATP、谷氨酸时,它们充当神经胶质细胞的刺激源。反之,神经胶质细胞释放谷氨酸及 ATP,也会导致神经元与附近其他的神经胶质细胞进一步激活。

二、神经胶质细胞-神经元参与慢性疼痛的发生与维持

研究提示,外周神经、背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 及脊髓中的促炎症细胞因子、趋化因子、生长因子等炎性介质在慢性疼痛的发生与维持中具有重要作用。神经胶质细胞可通过分泌神经递质、趋化因子、促炎症细胞因子作用于对应受体,导致躯体感觉神经元异常兴奋,同时伴有突触可塑性的增强,从而诱发中枢敏化现象。

1. ATP/嘌呤受体

ATP 在细胞内是细胞能量代谢所必需的嘌呤化合物,在细胞外则作为一种广泛分布于神经系统的神经递质,发生炎症时浓度增加,通过激活离子型 P2XR 及代谢性 P2YR 参与疼痛的产生与调节^[14]。P2XR 是阳离子选择性通道,分为七个亚型 (P2X1R-P2X7R),它们主要在造血谱系的细胞上表达,包括巨噬细胞、小胶质细胞及淋巴细胞亚型。P2XR 的上调与神经元超敏反应关系密切^[15],其中, P2X3R 在 DRG 中表达, P2X4R、P2X7R 在脊髓小胶质细胞中表达,参与慢性疼痛的神经元-神经胶质细胞通讯。

研究认为 ATP 从交感神经释放作用于 DRG 神经元的 P2XR^[16]。P2X3R 在 DRG 中选择性地高水平表达,导致神经元的突触可塑性增强,参与疼痛信号的传递及神经元兴奋性的调节^[17]。研究印证了降低 P2X3R 的表达可以抑制神经病理性疼痛,例如,电针治疗坐骨神经慢性缩窄性损伤 (chronic constrictive injury, CCI) 大鼠模型后, P2X3R 表达下调,疼痛反应减弱^[4]。电针通过抑制大鼠 DRG 中的 P2X3R 上调来缓解糖尿病性神经病理性疼痛 (diabetic peripheral neuropathic pain, DPNP)^[15]。

在周围神经损伤 (peripheral nerve injury, PNI) 后,脊髓背角神经元以囊泡核苷酸转运蛋白依赖的方式释放细胞外 ATP,小胶质细胞的 P2X4R 上调并合成、释放脑源性神经营养因子诱发神经病理性疼痛^[18,19]。P2X7R 由胞外 ATP 持续激活后可形成可逆的质膜孔,对促炎症细胞因子的释放至关重要。坐骨神经分支选择性结扎 (spared nerve injury, SNI)

后,胞外 ATP 激活脊髓背角小胶质细胞的 P2X7R 进而释放 IL-1 β 作用于神经元,诱导疼痛超敏反应,而鞘内注射 P2X7R 拮抗剂 A-438079 则阻断了机械性超敏反应的发展^[20,21]。

虽然抑制 P2X7R 活性通常被认为是减轻疼痛的有效策略,但仍有研究证明,卫星细胞中的 P2X7R 活化后释放 ATP,反向刺激神经元 P2Y1R 从而抑制 P2X3R 的上调。若直接阻断 P2X7R 则会介导 P2X3R 上调,增加感觉神经元对疼痛刺激的反应,并不是缓解疼痛的最佳治疗策略^[22]。以上研究为 P2X3R 与 P2X7R 相互作用以介导疼痛的发展提供了支持。

2. 趋化因子/趋化因子受体

大多数趋化因子激活多个受体,单个受体也可以被不同的趋化因子激活。本文将重点关注参与慢性疼痛的趋化因子及其主要受体^[23]。

(1) CXCL13/CXCR5: 趋化因子 C-X-C 基序配体 13 (C-X-C motif chemokine ligand 13, CXCL13), 又称 B 细胞趋化因子-1 (B-lymphocyte chemical attractants-1, BCA-1), 最初在 B 细胞卵泡的基质细胞中被检测到,通过作用于受体 CXCR5 来调节 B 细胞迁移及淋巴发育^[24]。在脊神经结扎 (spinal nerve ligation, SNL) 后,脊髓神经元的 CXCL13 表达上调,而 CXCR5 在脊髓星型胶质细胞中表达,印证了 CXCL13/CXCR5 在脊髓中通过神经元-神经胶质细胞串扰激活星型胶质细胞以促进神经炎症,诱导神经病理性疼痛的发生。此外,鞘内注射 CXCL13 可以诱发小鼠的热痛觉过敏、机械性痛觉超敏,而 CXCR5 KO 小鼠的上述疼痛行为减少^[6]。

(2) CXCL1/CXCR2: CXCL1 属于 CXC 趋化因子家族成员之一,也被称为生长相关致癌基因 (growth regulation oncogene, GRO) 或细胞因子诱导的中性粒细胞趋化因子-1 (cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1, CINC-1)。在外周组织中, CXCL1 表达于巨噬细胞、内皮细胞、中性粒细胞,在炎症早期具有中性粒细胞趋化活性,其释放受到 Cx43 控制。CXCR2 是 CXCL1 的主要受体,但同时也可识别 CXCL2、CXCL3、CXCL5、CXCL6、CXCL7 及 CXCL8。在 SNL, CXCL1 主要在脊髓星型胶质细胞中诱导表达, CXCR2 在背角神经元上调。鞘内注射 CXCL1 中和抗体、CXCR2 拮抗剂 SB225002 或椎管内注射 CXCL1 shRNA 慢病毒载体可以抑制 CXCL1/CXCR2 信号,持续减轻 SNL 诱导的痛觉过敏^[7]。说明 CXCL1/CXCR2 通过脊髓星型胶质细胞-神经元相互作用参与神经病理性疼痛。



(3) CX3CL1/CX3CR1: Fractalkine (chemokine C-X3-C ligand 1, CX3CL1) 是 CX3C 亚家族唯一的成员, 它的唯一已知受体是 CX3CR1, 且该趋化因子受体仅结合 CX3CL1。外周神经损伤后, 激活的脊髓背角小胶质细胞分泌组织蛋白酶 S, 从而促进背角神经元释放 CX3CL1, 有利于慢性疼痛的发展与维持。研究发现 CX3CR1 mRNA 主要表达在脊髓小胶质细胞及 DRG 卫星胶质细胞上^[25]。在坐骨神经炎性病变 (sciatic inflammatory neuropathy, SIN) 或 CCI 后, Fractalkine 的结构域被裂解从而吸引表达 CX3CR1 的小胶质细胞到正在发生病变的部位。此外, 鞘内注射 CX3CL1 中和抗体可以抑制 SNL 后诱导的机械性痛觉过敏及痛觉超敏^[26]。坐骨神经结扎 (partial sciatic nerve ligation, PSNL) 后, CX3CR1 KO 小鼠的脊髓小胶质细胞活化减少, 炎性疼痛及神经病理性疼痛反应减少^[27]。在化疗药物硫酸长春新碱 (vincristine sulfate, VCR) 诱导的小鼠模型中, CX3CL1 激活 CX3CR1 单核细胞产生活性氧, 进而激活感觉神经元中的瞬时受体电位通道蛋白 1 (transient receptor potential ankyrin-1, TRPA1), 导致异常性疼痛的发生^[28]。因此 CX3CL1-CX3CR1 信号通路在脊髓中通过神经元-小胶质细胞相互作用介导神经病理性疼痛的发生与维持。

(4) CCL2/CCR2: CCL2 也被称为单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1), 可以激活 CCR2、CCR11, 其中 CCR2 是其主要受体。除了 CCL2, CCR2 也可以由 CCL7、CCL8、CCL13 激活, 但 CCR2 结合 CCL2 的亲合力最强。在 SNL 后, CCL2 在脊髓背角星型胶质细胞中表达, 而 CCR2 在脊髓神经元中表达持续增加^[29], 说明 CCL2、CCR2 介导脊髓中的星型胶质细胞-神经元相互作用。然而, CCR2 也存在于部分 PSNL 后活化的小胶质细胞中^[30], 在神经病理性疼痛条件下, CCL2 通过 CCR2 参与脊髓中的小胶质细胞激活。此外, Imai 等^[31]利用 PSNL 模型研究 CCL7, 又称单核细胞趋化蛋白 3 (monocyte chemoattractant protein-3, MCP-3)、CCR2 在神经病理性疼痛中的作用, 证明脊髓小胶质细胞中的 CCR2 被脊髓星型胶质细胞产生的 CCL7 作用, 诱导脊髓小胶质细胞活化。

(5) CCL21/CXCR3: CCL21 (exodus-2) 又被称为次级淋巴组织趋化因子 (secondary lymphoid-tissue chemokine, SLC), 属于 CC 趋化因子家族的一种小细胞因子。CCL21 可以通过趋化因子受体 CCR7、CXCR3 发挥作用。在坐骨神经损伤后, 小鼠 DRG 中的 CCL21 表达, 并立即转运至脊髓背角神经元激

活小胶质细胞中的 CXCR3, 介导神经元-神经胶质细胞的相互作用, 出现痛觉过敏, 但 CCL21 敲除小鼠没有出现神经损伤诱发的疼痛^[32]。此外, 鞘内注射 CCL21 中和抗体后, CCI 小鼠机械刺激及热刺激的痛觉超敏反应减少^[33]。因此, CCL21-CXCR3 信号传导在神经性疼痛的发展与维持发挥着重要作用。

以阿片类药物为主的镇痛药物反复使用会产生药物依赖性、耐药性, 还可以激活神经胶质细胞, 诱发神经炎症产生疼痛。而许多神经病理性疼痛模型研究指出, 趋化因子受体拮抗剂能诱发镇痛并增强阿片类药物的镇痛效果, 如 CCR1 拮抗剂 J113863、CCR2 拮抗剂 RS504393、CCR3 拮抗剂 SB328437、CCR4 拮抗剂 C021、CCR5 拮抗剂 maraviroc/AZD5672/TAK-220、CXCR2 拮抗剂 NVPCXCR220/SB225002、CXCR3 拮抗剂 NBI-74330/AMG487、CXCR4 拮抗剂 AMD3100/AMD3465、XCR1 拮抗剂 vMIP-II^[34]。在多靶点趋化因子受体拮抗剂的研究中, RAP-103 能阻断四种趋化因子受体 (CCR2、CCR5、CCR8、CXCR4), 减少小胶质细胞的活化、单核细胞的浸润以及炎症因子的表达从而发挥镇痛作用^[35], 同时还可以减少大鼠因阿片类药物衍生的呼吸抑制、躯体依赖等不良反应。

3. 炎症因子/炎症因子受体

促炎症细胞因子白细胞介素 17 (interleukin-17, IL-17)、IL-6 在慢性疼痛发病机制中发挥重要作用。研究证明, 神经胶质细胞通过产生促炎症细胞因子作用于神经元-神经胶质细胞的相应受体, 从而在慢性疼痛的发生发展中发挥着重要作用。

(1) IL-17/IL-17R: IL-17 是由 Th17 细胞或脊髓星型胶质细胞衍生的促炎症细胞因子, 但仅在星型胶质细胞中具有免疫反应性。在化疗药物诱导的周围神经病变 (cisplatin-induced peripheral neuropathy, CIPN) 中, 激活的脊髓星型胶质细胞产生 IL-17 可以分别与位于脊髓或 DRG 中神经元的 IL-17R 作用, 通过中枢敏化及外周敏化来调节神经病理性疼痛。因此, IL-17/IL-17R 信号传导可以通过 CNS、PNS 中的神经元-神经胶质细胞相互作用促进痛觉敏化。研究者证实, 该实验中小鼠的 DRG 卫星胶质细胞也可能释放 IL-17 以增强神经元兴奋性, 促进神经病理性疼痛^[8]。

(2) IL-6/sIL-6R: IL-6 是一种典型的多效性促炎症细胞因子, 与 IL-6R、糖蛋白 130 组成的六聚体复合物通过激活信号机制来执行各种生化功能。在大鼠膝关节炎症疼痛模型中, 脊髓释放的 IL-6 有

助于诱导中枢致敏, 诱导广泛痛觉过敏^[36]。TNF- α 刺激后, 脊髓背角神经元释放 IL-6, 并募集小胶质细胞以脱落可溶性白细胞介素 6 受体 (soluble interleukin-6 receptor, sIL-6R), 形成 IL-6/sIL-6R 复合物, 进而通过 IL-6 反式信号传导诱发神经元的过度兴奋^[37]。

三、总结与展望

目前研究提示, 神经胶质细胞-神经元的相互作用诱发痛觉敏化, 诱导慢性疼痛, 其中神经递质、趋化因子、促炎症细胞因子在介导痛觉过敏过程中发挥重要作用。本文综述了星型胶质细胞、小胶质细胞、卫星胶质细胞与神经元交互在慢性疼痛的发生与维持机制中的作用。星型胶质细胞分泌 CXCL1、CCL2、IL-17、IL-1 β 分别作用于脊髓神经元上的 CXCR2、CCR2、IL-17R、IL-1 β R, 脊髓神经元释放 CXCL13 也可作用于星型胶质细胞的 CXCR5; 小胶质细胞经胞外 ATP 激活 P2X7R 后活化, 释放 IL-1 β 刺激 CNS 中的神经元, 脊髓背角神

经元同样也可以分泌 IL-6、CX3CL1 反过来作用于小胶质细胞; PNS 中激活的卫星胶质细胞通过分泌 ATP 与 DRG 中 P2X3R、P2Y1R 相结合, 诱发痛觉过敏。值得注意的是, 介质-介质受体为神经元-神经胶质细胞之间存在很强的关联提供了证据, 神经元释放的介质可以作为神经胶质细胞的刺激源。反之, 神经胶质细胞释放的介质也会导致神经元与相邻其他神经胶质细胞进一步活化。

神经炎症介导的慢性疼痛病理机制复杂, 尚无完全有效的治疗方案, 探索该疾病治疗方法是一个亟待解决的关键问题。因此, 本文重点描述了神经胶质细胞-神经元基于细胞因子及相应受体参与神经炎症介导慢性疼痛的调控机制 (见图 1), 期待为慢性疼痛的治疗提供更多新思路。

大多数研究证明趋化因子受体的多靶标拮抗剂的镇痛作用比单靶标拮抗剂的更强^[34,35]。但 Pawlik 等^[38]最新研究发现, CCR1、CCR3 的双重拮抗剂

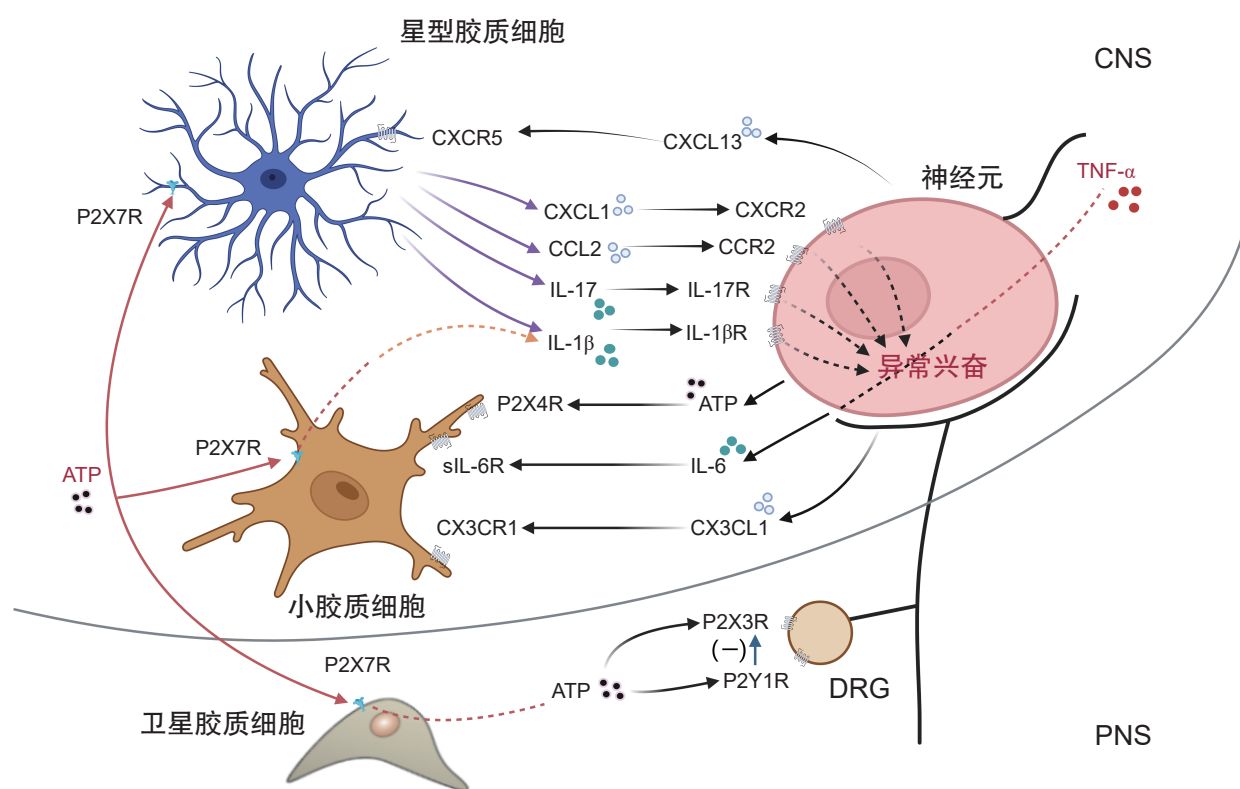


图 1 神经胶质细胞-神经元释放介质: 诱导胶质细胞活化、脊髓或背根神经节神经元异常兴奋

CNS: 中枢神经系统; PNS: 周围神经系统; DRG: 背根神经节; ATP: 三磷酸腺苷; P2X7R: P2X7 嘌呤受体; CXCL13: 趋化因子 CXC 配体 13; CXCR5: 趋化因子 CXC 受体 5; CXCL1: 趋化因子 CXC 配体 1; CXCR2: 趋化因子 CXC 受体 2; CCL2: CC 趋化因子配体 2; CCR2: CC 趋化因子受体 2; IL-17: 白细胞介素 17; IL-17R: 白细胞介素 17 受体; IL-1 β : 白细胞介素 1 β ; IL-1 β R: 白细胞介素 1 β 受体; P2X4R: P2X4 嘌呤受体; IL-6: 白细胞介素 6; sIL-6R: 可溶性白细胞介素 6 受体; CX3CL1: 趋化因子 C-X3-C-基元配体 1; CX3CR1: 趋化因子 C-X3-C-基元受体 1; P2X3R: P2X3 嘌呤受体; P2Y1R: P2Y1 嘌呤受体; TNF- α : 肿瘤坏死因子 α

UCB35625 对超敏反应作用不如同剂量共同给药单一拮抗剂 J113863、SB328437 的降幅明显。此研究得出的结果令人反思,为了研发镇痛效果更好的多靶点工具药,能供选择的多种趋化因子受体除了需要考虑结构特点外,密切的功能联系是否也应该成为被关注的重点。在信号传导上联系密切的神经胶质细胞-神经元的各个趋化因子及其受体,是否能相互积极影响成为多靶点拮抗剂的选择靶点,为研发神经炎症介导慢性疼痛的治疗药物提供一种新的方案,还需要进一步的临床试验研究。另外,前文指出,若在 DRG 给予 P2X7R 拮抗剂会介导神经元中原本被抑制的 P2X3R 出现上调,增加神经元兴奋性,疼痛的抑制作用减弱^[22]。而当前已有研究证明,微囊化神经干细胞 (MC-NSC) 移植后,坐骨神经损伤大鼠的 P2XR7 表达水平明显降低,疼痛明显被抑制^[39]。

由此可见,明确神经炎症介导慢性疼痛的发病机制可为研发具有镇痛作用的多靶点药物提供新思路,并淘汰作用靶点单一且疗效不佳的药物,减少药物不良反应,增强药物对疼痛的抑制。另外,未来临床研究需要继续监测神经系统中促炎症细胞因子在慢性疼痛中的作用,且积极观察各种抗炎症细胞因子在慢性疼痛中参与的调控机制,开发更多作用于有效靶点且能够显著镇痛的抑制剂及激动剂。另外,关注细胞移植等新型治疗方法,拓宽慢性疼痛治疗方案的范围。

现研究的证据大多数由动物实验提供,虽然啮齿类动物及人的神经胶质细胞在慢性疼痛的调节机制中具有相似性,但人来源的神经胶质细胞在慢性疼痛的发生与维持机制更为复杂。另一方面,啮齿类动物与人的疼痛评价指标完全不同,啮齿类动物大多通过测量热痛阈及机械痛阈来反映疼痛,人通常使用疼痛评定量表进行疼痛评估。病人主观的疼痛评分数据在实现疼痛量化、个体间可比性时还存在弊端,而可靠的疼痛评估方法能促进慢性疼痛机制研究的发展。值得关注的是,Shirvalkar 等^[40]通过脑植入系统 (Medtronic Activa PC + S) 将电极植入慢性疼痛病人颅内,首次长期测量了大脑中慢性疼痛相关神经元活动,发现眶额皮层 (orbitofrontal cortex, OFC) 信号可以用于预测病人的自发性慢性疼痛状态。客观的慢性疼痛生物标志物能促进疼痛机制的研究,提供准确的诊断以及预测疾病的进程。

今后仍然需要更多的临床及基础研究来阐明慢性疼痛的发病机制,并进一步补充周围敏化机制,增加对其他神经胶质细胞 (如少突胶质细胞、卫星

细胞、施万细胞等非神经元细胞) 在慢性疼痛调控机制作用的关注,继续探讨不同神经胶质细胞之间的串扰进而加深对神经胶质细胞与神经元信号环路的认识,为未来开发新的治疗药物提供新思路。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Corder G, Ahanonu B, Grewe BF, *et al.* An amygdalar neural ensemble that encodes the unpleasantness of pain[J]. *Science*, 2019, 363(6424):276-281.
- [2] Zheng YJ, Zhang TJ, Yang XQ, *et al.* A survey of chronic pain in China[J]. *Libyan J Med*, 2020, 15(1):1730550.
- [3] 陈菲,魏思琪,张琪,等. 胶质细胞在慢性应激诱发疼痛中的作用[J]. *生理科学进展*, 2023, 54(5):390-396.
- [4] Wang W, Tu W, Cheng R, *et al.* Electroacupuncture and A-317491 depress the transmission of pain on primary afferent mediated by the p2x3 receptor in rats with chronic neuropathic pain states[J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92(12):1703-1713.
- [5] Fei X, He X, Tai Z, *et al.* Electroacupuncture alleviates diabetic neuropathic pain in rats by suppressing P2X3 receptor expression in dorsal root ganglia[J]. *Purinergic Signal*, 2020, 16(4):491-502.
- [6] Jiang BC, Cao DL, Zhang X, *et al.* CXCL13 drives spinal astrocyte activation and neuropathic pain via CXCR5[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(2):745-761.
- [7] Zhang ZJ, Cao DL, Zhang X, *et al.* Chemokine contribution to neuropathic pain: respective induction of CXCL1 and CXCR2 in spinal cord astrocytes and neurons[J]. *Pain*, 2013, 154(10):2185-2197.
- [8] Luo H, Liu HZ, Zhang WW, *et al.* Interleukin-17 regulates neuron-glia communications, synaptic transmission, and neuropathic pain after chemotherapy[J]. *Cell Rep*, 2019, 29(8):2384-2397.e5.
- [9] Lu HJ, Gao YJ. Astrocytes in chronic pain: cellular and molecular mechanisms[J]. *Neurosci Bull*, 2022, 39(3):425-439.
- [10] Weng HR, Chen JH, Cata JP. Inhibition of glutamate uptake in the spinal cord induces hyperalgesia and increased responses of spinal dorsal horn neurons to peripheral afferent stimulation[J]. *Neuroscience*, 2006, 138(4):1351-1360.
- [11] Wang MJ, Jing XY, Wang YZ, *et al.* Exercise, Spinal microglia and neuropathic pain: potential molecular mechanisms[J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(1):29-37.
- [12] Fasciani I, Pluta P, González-Nieto D, *et al.* Directional coupling of oligodendrocyte connexin-47 and astrocyte connexin-43 gap junctions[J]. *Glia*, 2018, 66(11):2340-2352.



- [13] Charvériat M, Mouthon F, Rein W, *et al.* Connexins as therapeutic targets in neurological and neuropsychiatric disorders[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(5):166098.
- [14] Kennedy C. The P2Y/P2X divide: how it began[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 187:114408.
- [15] Xu GY, Huang LYM. Peripheral inflammation sensitizes P2X receptor-mediated responses in rat dorsal root ganglion neurons[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(1):93-102.
- [16] Dunn PM, Zhong Y, Burnstock G. P2X receptors in peripheral neurons[J]. *Prog Neurobiol*, 2001, 65(2):107-134.
- [17] Fabbretti E. ATP P2X3 receptors and neuronal sensitization[J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7:236.
- [18] Masuda T, Ozono Y, Mikuriya S, *et al.* Dorsal horn neurons release extracellular ATP in a VNUT-dependent manner that underlies neuropathic pain[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12529.
- [19] Ulmann L, Hatcher JP, Hughes JP, *et al.* Up-regulation of P2X4 receptors in spinal microglia after peripheral nerve injury mediates BDNF release and neuropathic pain[J]. *J Int Soc Sports Nutr*, 2008, 28(44):11263-11268.
- [20] Kobayashi K, Takahashi E, Miyagawa Y, *et al.* Induction of the P2X7 receptor in spinal microglia in a neuropathic pain model[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 504(1):57-61.
- [21] Ferrari D, Pizzirani C, Adinolfi E, *et al.* The P2X7 receptor: a key player in IL-1 processing and release[J]. *J Immunol*, 2006, 176(7):3877-3883.
- [22] Chen Y, Zhang X, Wang C, *et al.* Activation of P2X7 receptors in glial satellite cells reduces pain through downregulation of P2X3 receptors in nociceptive neurons[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(43):16773-16778.
- [23] 姜保春, 高永静. 趋化因子及其受体: 神经病理性疼痛的潜在治疗靶点 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(11):805-813.
- [24] 张敏, 曹德利, 姜保春, 等. CXCL13 通过 CXCR5 激活星形胶质细胞中 JNK 参与痛觉过敏 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(3):174-181.
- [25] Verge GM, Milligan ED, Maier SF, *et al.* Fractalkine (CX3CL1) and fractalkine receptor (CX3CR1) distribution in spinal cord and dorsal root ganglia under basal and neuropathic pain conditions[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(5):1150-1160.
- [26] Clark AK, Yip PK, Grist J, *et al.* Inhibition of spinal microglial cathepsin S for the reversal of neuropathic pain[J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 104(25):10655-10660.
- [27] Staniland AA, Clark AK, Wodarski R, *et al.* Reduced inflammatory and neuropathic pain and decreased spinal microglial response in fractalkine receptor (CX3CR1) knockout mice[J]. *J Neurochem*, 2010, 114(4):1143-1157.
- [28] Old EA, Nadkarni S, Grist J, *et al.* Monocytes expressing CX3CR1 orchestrate the development of vincristine-induced pain[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(5):2023-2036.
- [29] Gao YJ, Zhang L, Samad OA, *et al.* JNK-induced MCP-1 production in spinal cord astrocytes contributes to central sensitization and neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(13):4096-4108.
- [30] Zhang J, Shi XQ, Echeverry S, *et al.* Expression of CCR2 in both resident and bone marrow-derived microglia plays a critical role in neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(45):12396-12406.
- [31] Imai S, Ikegami D, Yamashita A, *et al.* Epigenetic transcriptional activation of monocyte chemotactic protein 3 contributes to long-lasting neuropathic pain[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 3):828-843.
- [32] Schmitz K, Pickert G, Wijnvoord N, *et al.* Dichotomy of CCL21 and CXCR3 in nerve injury-evoked and autoimmunity-evoked hyperalgesia[J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 32: 186-200.
- [33] Piotrowska A, Rojewska E, Pawlik K, *et al.* Pharmacological blockade of CXCR3 by (±)-NBI-74330 reduces neuropathic pain and enhances opioid effectiveness-evidence from in vivo and in vitro Studies[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(10):3418-3437.
- [34] Pawlik K, Mika J. Targeting members of the chemokine family as a novel approach to treating neuropathic pain[J]. *Molecules*, 2023, 28(15):5766.
- [35] Noda M, Tomonaga D, Kitazono K, *et al.* Neuropathic pain inhibitor, RAP-103, is a potent inhibitor of microglial CCL1/CCR8[J]. *Neurochem Int*, 2018, 119: 184-189.
- [36] Vazquez E, Kahlenbach J, Segond von Banchet G, *et al.* Spinal interleukin-6 is an amplifier of arthritic pain in the rat[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(7):2233-2242.
- [37] König C, Morch E, Eitner A, *et al.* Involvement of spinal IL-6 trans-signaling in the induction of hyperexcitability of deep dorsal horn neurons by spinal tumor necrosis factor- α [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(38):9782-9791.
- [38] Pawlik K, Ciapała K, Ciechanowska A, *et al.* Pharmacological evidence of the important roles of CCR1 and CCR3 and their endogenous ligands CCL2/7/8 in hypersensitivity based on a murine model of neuropathic pain[J]. *Cells*, 2022, 12(1):98.
- [39] Zhang WJ, Zhu JF, Zhu ZM. Transplantation of microencapsulated neural stem cells inhibits neuropathic pain mediated by P2X7 receptor overexpression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(4):1219-1225.
- [40] Shirvalkar P, Prosky J, Chin G, *et al.* First-in-human prediction of chronic pain state using intracranial neural biomarkers[J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(6):1090-1099.