

• 学术动态 •

靶向初级运动皮质改善慢性疼痛的感觉-运动-感觉环路机制研究

摘 要 慢性疼痛作为一种慢性疾病,严重危害人类的身心健康。近年来,以初级运动皮质(primary motor cortex, M1)为核心的神经调控技术成为治疗顽固性疼痛的前沿手段,M1也被认为是位于神经系统最高位的疼痛神经调控靶点。然而,感觉系统的痛觉敏化如何影响M1的功能活动,改善M1的功能活动又是否能够调控慢性疼痛,其相关环路及细胞机制却尚未阐明。本研究发现慢性损伤或炎症诱致的慢性疼痛会引起初级感觉皮质(primary sensory cortex, S1)-M1兴奋抑制失衡从而导致M1兴奋性神经元功能活动显著降低,而M1锥体神经元的异常活动进一步通过投射到外侧下丘脑谷氨酸能的Parvalbumin神经元损伤疼痛调控的下行抑制系统,加剧疼痛信息向脊髓不断传入。而通过靶向M1对小鼠进行重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS),结果显示rTMS通过纠正S1-M1兴奋抑制失衡并修复M1锥体神经元的功能异常从而激活了下行抑制系统,产生缓解疼痛的作用。因此,本研究从感觉-运动交互作用的角度阐明了靶向初级运动皮质的感觉-运动-感觉的环路在调控慢性疼痛的作用机制,有望为研发靶向M1治疗慢性疼痛提供重要的理论依据和科学指导。

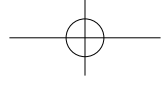
慢性疼痛是临床上常见的慢性疾病,全球发病率达33%,我国的慢性疼痛病人已超3亿,疾病负担严重。更为严重的是,持久不愈的疼痛常与焦虑、抑郁等情感障碍形成共病,导致机制更加复杂,传统药物治疗效果欠佳,使病人“痛”不欲生。因此,研究慢性疼痛的发病机制,探索干预新靶点、新策略已成为神经科学和医学领域的前沿热点问题。

近年来,以初级运动皮质(primary motor cortex, M1)为核心的神经调控技术成为治疗顽固性慢性疼痛的前沿手段,M1被认为是位于神经系统最高位的疼痛神经调控靶点。提示感觉-运动的交互作用在慢性疼痛的调控中具有重要作用。最新的研究报道光遗传激活M1相关环路显著抑制神经病理性疼痛,然而激活M1引起镇痛的根本机制尚不清楚。首先,感觉系统的痛觉敏化如何引起M1活动的改变?目前相关研究主要观察到慢性疼痛病人M1发生灰质密度降低、脑血流降低、皮质脊髓兴奋性降低等改变,然而慢性疼痛状态下M1在细胞及环路水平会发生怎样的可塑性改变并不清楚。慢性疼痛引起的可塑性改变发生在疼痛信息由外周背根神经节、脊髓传递到初级感觉皮质(primary sensory cortex, S1)的各个节点。M1接收来自S1的大量投射,然而慢性疼痛状态下,S1是否对M1可塑性改变产生影响?采用重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)纠正M1的异常

活动是否对疼痛产生影响?这一系列问题都悬而未解。脊髓背角(spinal dorsal horn, SDH)是伤害性信息从外周向中枢传递初级门户,同时脊髓也接受来自高位中枢的下行调控。但M1如何对脊髓水平的伤害性信息进行自上而下的top-down调控,其相关环路及细胞机制又是什么?这些问题一直未被阐明。

该研究采用特异性Cre小鼠,结合光遗传、病毒示踪、行为学、电生理、光纤记录、双光子钙成像、稀疏标记等方法,发现神经损伤或组织炎症诱致的慢性疼痛会引起S1-M1兴奋抑制失衡从而导致M1兴奋性神经元功能活动显著降低,而M1锥体神经元的异常活动进一步通过投射到外侧下丘脑(lateral hypothalamus, LH)谷氨酸能的Parvalbumin神经元损伤疼痛的下行抑制系统,加剧疼痛信息向脊髓不断传入。并进一步通过靶向M1对小鼠进行rTMS,结果显示rTMS通过纠正S1-M1兴奋抑制失衡并修复M1锥体神经元的功能异常从而激活了下行抑制系统,产生了缓解疼痛的作用。因此本研究探究了痛觉信息如何引起M1可塑性的改变,反之,纠正M1的功能异常又如何对疼痛产生调控的环路及细胞机制。

为了观察痛觉敏化会引起M1锥体神经元产生怎样的可塑性改变,研究者采用电生理技术对M1谷氨酸能锥体神经元(M1^{Glu})进行记录,结果显示在坐骨神经分支选择性损伤(spared nerve injury, SNI)模型



14 天后或炎性痛模型 5 天后, 2/3 层和 5 层 M1^{Glu} 神经元表现出兴奋性降低和兴奋性突触传递下降的可塑性改变。进一步采用在体光纤记录和双光子钙成像分别在群体神经元水平和单个神经元水平上对 M1^{Glu} 神经元的钙活动进行检测, 结果发现与对照组相比, M1^{Glu} 锥体神经元钙活动显著降低。以上结果提示, 在慢性疼痛状态下, M1^{Glu} 神经元的功能可塑性显著降低。与功能可塑性变化一致的是 M1^{Glu} 锥体神经元的树突棘密度降低。上述结果表明, 慢性疼痛导致 M1 锥体神经元功能活动减少和树突棘结构可塑性异常。

那么疼痛敏化是怎样导致 M1^{Glu} 锥体神经元可塑性降低的? 研究发现 M1 接收作为整合疼痛信息高级中枢的 S1 大量投射, 然而疼痛状态下, S1 是否影响 M1 的可塑性改变并不清楚。本研究结果发现, S1^{Glu} 神经元在结构和功能上分别与 M1^{Glu} 和 M1^{PV} 神经元形成单突触联系, 即 S1^{Glu} → M1^{PV} → Glu 微环路。采用光遗传结合电生理的方法对 S1-M1 微环路功能的改变进行了检测, 结果显示在慢性疼痛状态下, S1^{Glu} 神经元兴奋性显著升高, M1^{PV} 神经元放电增加导致对 M1^{Glu} 神经元的前馈抑制增强从而导致 M1^{Glu} 神经元可塑性的降低。进一步采用 mGrasp 的方法从结构层面对 S1-M1 突触联系进行检测, 发现慢性疼痛导致 S1^{Glu}-M1^{Glu} 突触形成个数显著降低, 而 S1^{Glu}-M1^{PV} 突触形成个数显著升高。以上结果提示, 在慢性疼痛状态下 S1 与 M1 的兴奋-抑制失衡导致 M1^{Glu} 产生了功能可塑性的降低。

S1-M1 微环路对疼痛的调控作用是怎样的? 研究者采用光遗传结合行为学的方法发现, 在正常生理状态下, 光遗传抑制 M1^{Glu} 神经元, 光遗传兴奋 M1^{PV} 神经元或 S1^{Glu} 神经元, 小鼠产生显著的痛觉过敏。而在慢性疼痛状态下, 光遗传兴奋 M1^{Glu} 神经元, 光遗传抑制 M1^{PV} 神经元或 S1^{Glu} 神经元显著抑制疼痛。

研究者进一步采用 rTMS 的方法激活 M1, 发现高频经颅磁刺激可以显著缓解 SNI 诱致的神经病理性疼痛和 CFA 诱致的炎性痛。鉴于 rTMS 产生的磁场可能会扩散到 M1 邻近的脑区, 使用化学遗传学方法抑制 M1^{Glu} 神经元的活动可以显著抑制 rTMS 产生的抑痛作用, 提示 M1^{Glu} 神经元在高频 rTMS 镇痛中的重要作用。进一步细胞机制的结果发现, 在慢性疼痛状态下, 高频 rTMS 可显著反转 SNI 诱致的 M1^{Glu} 神经元兴奋性的降低以及 M1^{PV} 神经元兴奋性的升高; S1^{Glu} 神经元的超兴奋也被显著抑制。以上结果提示, rTMS 通过纠正 S1-M1 微环路的兴奋-抑制失衡从而产生缓解疼痛的效果。

M1 通过怎样的神经环路调控疼痛信息呢? 研究者对 M1 输出脑区进行了全脑筛查。其中, LH 作为参与多种生理功能调控作用的脑区引起了研究者的注意。通过病毒示踪、免疫荧光、光遗传结合电生理的方法进行检测, 结果发现 M1^{Glu} 和 LH^{PV} 神经元之间形成单突触联系。有趣的是, 这些 LH^{PV} 神经元虽表现出典型的 GABA 能神经元的快速放电特征, 但荧光原位杂交染色结果显示其仅与 vglut2 高度共定位, 但与 GAD67 不共存, 提示 LH^{PV} 神经元为兴奋性的谷氨酸能神经元。在慢性疼痛状态下, LH^{PV} 的功能及结构可塑性均显著降低。采用光遗传兴奋 LH^{PV} 神经元以及 M1^{Glu}-LH^{PV} 环路可显著抑制 SNI 或 CFA 诱致的机械及热痛敏现象。

M1^{Glu}-LH^{PV} 环路是通过怎样的 top-down 通路实现疼痛的调控呢? 本研究发现 M1-LH^{PV} 环路与 vIPAG^{Glu} 神经元形成单突触联系。化学遗传学抑制 LH-vIPAG 环路显著反转光遗传激活 M1^{Glu}-LH^{PV} 环路产生的抗伤害效应。以上结果提示, M1^{Glu}-LH^{PV}-vIPAG^{Glu} 通路在调节慢性伤害感受性超敏反应中的关键作用。药理学实验结合行为学的结果发现鞘内置管给予 5-羟色胺受体拮抗剂甲麦角林可显著反转光遗传激活 LH^{PV}-vIPAG^{Glu} 环路产生的镇痛作用。进一步采用光遗传学结合活体脊髓光纤记录检测调控 M1-LH-vIPAG 环路是否对脊髓痛信息的传入产生影响作用。结果显示在慢性疼痛状态下, 光遗传激活 M1^{Glu}-LH^{PV} 或 LH^{PV}-vIPAG^{Glu} 环路可以显著抑制外周刺激诱发的脊髓钙信号的增强, 而抑制 M1^{Glu}-LH^{PV} 或 LH^{PV}-vIPAG^{Glu} 环路导致生理状态下脊髓痛信息的传入显著增强。以上结果表明 M1-LH 环路通过 PAG-RVM-SDH 产生疼痛下行调控作用。

综上所述, 本研究主要发现病理状态下, 持续涌入的痛信息诱致 S1-M1 微环路出现兴奋-抑制稳态失衡, 引发 M1 传出活动减少, 致使其通过 LH^{PV} 神经元启动 PAG 下行抑制系统的能力减弱, 加剧痛敏。而通过 rTMS 靶向刺激 M1 则可有效逆转这一兴奋-抑制失衡状态, 修复 M1 锥体神经元的功能异常, 从而恢复启动下行抑制系统的能力, 达到缓解疼痛的效果。本研究提出了 M1 调控慢性疼痛的非运动功能新思路, 揭示了其下行调控痛感觉的环路新机制, 为研发和优化靶向运动皮质治疗顽固性慢性疼痛的神经调控方案提供了重要科学依据和理论指导。

(Wang F, Tian ZC, Ding H, *et al.* A sensory-motor-sensory circuit underlies antinociception ignited by primary motor cortex in mice. *Neuron*, 2025, Apr 15:S0896-6273(25)00246-6. 空军军医大学神经生物学教研室, 王菲 译, 罗层 校)