

• 综 述 •

背根神经节巨噬细胞介导膝骨关节炎疼痛敏化的研究进展 *

胡恩睿¹ 魏义保¹ 刘德仁¹ 殷松江¹ 廖太阳^{2△} 王培民^{1△}(¹ 南京中医药大学附属医院/江苏省中医院骨伤科, 南京 210029; ² 南京中医药大学第二附属医院骨伤科, 南京 210017)

摘 要 膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种常见的退行性关节疾病, 以慢性疼痛和功能障碍为特征。近年来在针对 KOA 疼痛敏化相关的基础机制、治疗手段和转化医学方面取得了显著进展, 越来越多的证据表明, 背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 在 KOA 疼痛的发生、维持和慢性化过程中扮演关键角色, 其作用机制涉及神经元敏化、伤害性信号传导、神经-免疫交互等多个层面, 是连接 KOA 关节损伤与神经系统感知疼痛的核心枢纽。而 DRG 巨噬细胞作为介导神经病理性疼痛发生和持续的重要因素, 以其独特的神经-免疫调控机制在介导 KOA 疼痛敏感性的过程中发挥着重要作用。如今对 KOA 疼痛的治疗日趋多元化, 单纯的抗炎与镇痛治疗已不再满足大众需求。因此, 对 KOA 疼痛的机制挖掘与对 KOA 相关靶点的精准干预逐渐成为目前研究的关键。本文系统阐述 DRG 巨噬细胞在 KOA 痛觉敏化中的调控作用, 深入解析其通过神经-免疫互作介导外周敏化的分子机制, 并探讨靶向干预 DRG 巨噬细胞对精准治疗 KOA 疼痛的医学价值, 以期早日突破靶向治疗的精准介导技术, 为 KOA 病人提供更全面的医疗选择, 解决 KOA 疼痛这一全球健康挑战。

关键词 膝骨关节炎; 背根神经节巨噬细胞; 疼痛敏感性; 神经炎症; 治疗策略

Progress on the role and mechanism of dorsal root ganglion macrophage-mediated pain sensitization in knee osteoarthritis *HU En-rui¹, WEI Yi-bao¹, LIU De-ren¹, YIN Song-jiang¹, LIAO Tai-yang^{2△}, WANG Pei-min^{1△}(¹ Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; ² Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210017, China)

Abstract Knee osteoarthritis (KOA) is a common degenerative joint disease characterized by chronic pain and dysfunction. Significant progress has been made in recent years in targeting the underlying mechanisms, therapeutic methods and translational medicine related to KOA pain sensitization. Increasing evidence suggests that the dorsal root ganglion (DRG) plays a crucial role in the occurrence, maintenance, and chronicity of pain in knee osteoarthritis (KOA). Its mechanism involves multiple levels such as neuronal sensitization, nociceptive signal transduction, and neuro-immune interaction and is the core hub connecting KOA joint injuries with the perception of pain by the nervous system. Moreover, DRG macrophages, as an important mediator of the initiation and persistence of neuropathic pain, play an important role in the regulation of KOA pain sensitivity. Nowadays, the treatment of KOA pain is becoming more and more diversified, and simple anti-inflammatory and analgesic treatments can no longer meet the needs of the public. Therefore, it has become crucial to explore the mechanism of KOA pain and to precisely intervene in KOA-related targets. In this review, we systematically elucidate the regulatory role of DRG macrophages in KOA nociceptive sensitization, deeply analyze the molecular mechanism

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82274545); 江苏省医学重点学科/实验室建设单位 (JSDW202252); 江苏省中医院中医膝骨关节炎临床医学创新中心 (Y2023zx05)

△ 通信作者 王培民 drwpm@163.com; 廖太阳 drtaiyang@126.com



of peripheral sensitization mediated by neuro-immune interactions, and discuss the medical value of targeted intervention of DRG macrophages for the precise treatment of KOA pain, with the aim of breaking through the precise mediating technology of targeted therapy at an early date, providing more comprehensive medical choices for KOA patients, and solving the global health challenge of KOA pain.

Keywords knee osteoarthritis; DRG macrophages; pain sensitivity; neuroinflammation; therapeutic strategy

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种典型的膝关节疾病, 主要以多组织病理改变为特征, 包括关节软骨进行性退变与破坏、软骨下骨硬化及囊性变、关节囊及韧带结构损伤; 同时伴有滑膜炎反应、髌下脂肪垫炎性浸润、半月板退行性改变; 此外, 病变还涉及关节周围肌肉萎缩与功能异常, 以及进行性关节纤维化与骨赘 (骨刺) 形成等继发性病理改变^[1]。这一系列病理变化共同导致关节结构破坏和功能障碍的进行性发展, 伴随着持续的慢性疼痛, 极大地影响了病人的生活质量, 造成国内、国外严重的公共卫生与经济负担^[1]。在治疗方面, 非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 和阿片类药物是临床治疗中最常用的药物。这类药物具有解热、镇痛和消炎的作用, 但也存在一些不良反应, 尤其是引发胃肠道反应、肝肾功能损伤、心血管疾病风险增加和长期使用后的成瘾问题^[2]。如今疼痛已经成为促使 KOA 病人就诊的最主要因素, 其中疼痛敏感性的异常升高是疼痛发生最直接的原因之一。因此, 了解 KOA 发生与发展进程中疼痛敏感性的作用机制在对 KOA 进行针对性预防和治疗的过程中至关重要。

近期研究逐渐将缓解外周疼痛的中心聚焦于对背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 的调控, DRG 作为初级感觉神经元聚集的枢纽, 不仅参与伤害性信号的传递, 还因其独特具备的神经-免疫交互微环境在 KOA 疼痛敏化中发挥着关键作用, 研究结果同样表明靶向 DRG 神经元的治疗在缓解外周疼痛方面有明显的效果^[3]。巨噬细胞是介导神经炎症与疼痛敏感性的重要效应细胞, 是干预 KOA 滑膜纤维化与疼痛的潜在靶点^[4]。近期研究强调了靶向治疗 DRG 中巨噬细胞在 KOA 疼痛敏感性调节中的价值, 结果表明 DRG 巨噬细胞不仅能减轻 KOA 模型中的痛觉过敏和异常性疼痛, 还可延缓外周与中枢敏化进程^[5]。本文对 DRG 巨噬细胞介导 KOA 痛觉敏化研究进展进行综述, 强调了 KOA 痛敏的神经免疫调控的重要性, 不仅进一步揭示了 KOA 疼痛发生与发展的机制, 还构建提出靶向 DRG 巨噬细胞的神经-免疫干预策略, 为针对 KOA 疼痛精准治疗的研究提供了潜在的新方向。尽管 DRG 巨

噬细胞在介导 KOA 痛敏中的基本作用机制已得到初步确认, 但其在临床治疗中的应用仍存在一定的知识缺口。未来研究应更加聚焦于基础研究挖掘与临床成果的转化, 为 KOA 病人提供更全面的医疗选择。

一、KOA 进程中的 DRG 巨噬细胞

近期研究发现, 在 KOA 的进程中, 软骨下骨病变是导致疼痛发生的主要原因, 瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)、瞬时受体电位锚蛋白 1 (transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1) 等与骨重塑密切相关的特异性神经元细胞体可以通过改变感觉神经支配模式, 在 KOA 病人软骨下骨中发挥重要的痛觉调控作用^[6]。这些支配软骨下骨的初级感觉神经元细胞体位于 DRG 中, 是 KOA 进程中软骨下骨病变导致疼痛发生的根本因素^[3]。DRG 主要由感觉神经元、支持细胞和免疫细胞组成, 其中感觉神经元是 DRG 的核心, 负责将外周痛觉、温度、触觉等感觉信息传递至中枢神经系统; 卫星胶质细胞、施万细胞等支持细胞维持神经元周围的离子平衡、提供代谢支持与结构支持、形成保护神经元的物理屏障; 巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞和 T 细胞等免疫细胞, 通过释放促炎介质介导神经敏化或上调抗炎介质表达进行神经保护的神经-免疫作用调控疼痛敏感性的变化。当前对 KOA 进程中免疫细胞作用的研究主要集中在膝关节滑膜巨噬细胞, 但越来越多的证据表明, 巨噬细胞在 KOA 不同解剖部位的分布和功能分化对疾病进展具有多维度调控作用^[7]。近期研究表明, 相较于损伤部位的巨噬细胞, DRG 巨噬细胞对神经病理性疼痛的诱发与维持具有更为直接的调控作用^[4,8]。值得注意的是, 选择性耗竭 DRG 巨噬细胞或激活 DRG 巨噬细胞抗炎的手段同样被证实可以有效阻止神经损伤诱导的机械性异常性疼痛与 KOA 模型小鼠关节疼痛^[8]。

1. DRG 巨噬细胞的来源与亚群

作为介导 KOA 外周痛敏神经-免疫作用的关键一环^[7], DRG 巨噬细胞以其不同的定位和功能被分为常驻巨噬细胞和浸润性巨噬细胞。常驻巨噬细胞分布于 DRG 神经元周围, 与神经元和卫星胶质细



胞紧密接触,在KOA的进程中直接发挥抑制过度炎症、参与神经元营养支持的作用。浸润性巨噬细胞由循环中的单核细胞分化而来,在KOA损伤发生或炎症进展时,DRG神经元与卫星胶质细胞释放趋化因子,将循环中的巡逻性单核细胞与炎症性单核细胞募集至DRG,最终分化为浸润性巨噬细胞参与痛觉敏感性调控^[7]。

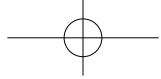
DRG巨噬细胞在免疫细胞家族中的可塑性极为突出,无论是常驻巨噬细胞或是浸润性巨噬细胞都具有在KOA复杂的病理演变进程中依据微环境信号重塑自身表型的能力。DRG巨噬细胞根据微环境的变化,在静息型巨噬细胞(M0)、经典型活化促炎型巨噬细胞(M1)以及替代性活化组织修复型巨噬细胞(M2)三种表型状态之间相互转换,以维持动态平衡:M0型巨噬细胞指未极化状态下的巨噬细胞,在异常环境下会被细胞因子极化成为M1型或M2型巨噬细胞^[9,10]。M1型巨噬细胞也称为经典活化的巨噬细胞,通过合成肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)等促炎介质,结合核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)、核因子 κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)等调节因子后激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)等促炎信号轴诱导炎症的发生,同时介导突触重构,调控TRPV1/TRPA1等伤害性离子通道的表达和分布,显著增强神经元兴奋性^[9]。而M2型巨噬细胞分泌白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)等抗炎介质和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等具备抗炎功能的调节因子,抑制炎症的进展并促进损伤愈合^[10]。基于M1型与M2型巨噬细胞的功能极化特性,DRG巨噬细胞在介导KOA炎症发生、损伤愈合、缓解外周痛觉敏感性等方面发挥着双重作用^[11]。

2. KOA中DRG巨噬细胞的活化诱因

DRG巨噬细胞的活化是其调控KOA疼痛级联反应的关键起始,其中趋化因子介导的定向迁移机制与外周促炎因子介导的神经元-巨噬细胞信号调控DRG巨噬细胞激活在KOA进程中同时进行,共同发挥对DRG巨噬细胞活化的核心调控作用。近期研究表明,经谷氨酸激活后的大鼠红核会通过刺激TNF- α 与IL-1 β 的表达,诱导神经病理性疼痛的发生^[12]。而既往研究证明,TNF- α 与IL-1 β 分别

作用于DMM动物骨关节炎模型与人或牛的原代软骨细胞后,会通过诱导神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 表达的异常升高,最终导致KOA疼痛加剧^[13,14]。这些结果表明,包括TNF- α 与IL-1 β 在内的促炎因子很有可能通过调控巨噬细胞的招募与激活介导KOA疼痛,而通过减少促炎因子产生、抑制其传递或调控其对伤害性感受器的刺激,逐渐成为有效抑制巨噬细胞的招募、激活,最终控制KOA疼痛发生与发展的潜在治疗方法。

(1) DRG巨噬细胞的招募:趋化因子被认为是有趋化能力的细胞因子,在炎症与肿瘤领域被广泛研究。由于不同的形态功能,目前已知的趋化因子主要被分为CC (C-C motif chemokine) 家族、CXC (C-X-C motif chemokine) 家族、CX3C (C-X3-C motif chemokine) 家族与XC (X-C motif chemokine) 家族^[15]。在KOA的炎症环境下,膝关节受损的软骨与滑膜组织通过病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 或损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMP) 触发炎症小体,炎症小体被激活后释放TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子,通过神经通路或外周体液循环传递至DRG组织,并与DRG神经元上的肿瘤坏死因子受体1 (TNF receptor type 1, TNFR1)、白细胞介素-1受体 (interleukin-1 receptor, IL-1R)等相关受体结合,激活CC家族与CX3C家族趋化因子表达,最终介导DRG巨噬细胞向受损或过度活跃的DRG神经元定向移动^[16]。其中CC家族趋化因子2 (C-C motif ligand 2, CCL2) 与其靶向受体2 (C-C motif chemokine receptor 2, CCR2) 组成的CCL2/CCR2信号轴特异性激活其下游的磷脂酰肌醇-3-激酶 γ (phosphatidylinositol 3-kinase γ , PI3K γ),活化的PI3K γ 迅速将胞质中ATP的 γ -磷酸基团转移到位于细胞膜上的磷脂酰肌醇二磷酸 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2) 的肌醇环3位羟基,从而催化细胞膜上的PIP2转化为磷脂酰肌醇三磷酸 (phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3) 形成脂质信号分子浓度差异,最终诱导肌动蛋白 (F-actin) 聚合、应力纤维形成、伪足延伸和细胞极性建立,驱动被激活的DRG巨噬细胞向受损或过度活跃的DRG神经元定向移动;配体CX3C趋化因子配体1 (C-X3-C motif chemokine ligand 1, CX3CL1) 与CX3C趋化因子受体1 (C-X3-C motif chemokine receptor 1, CX3CR1) 结合,激活CX3CL1/CX3CR1下游细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 信号轴,通过机械力感应、炎症因子调控等多层次分子机制提升巨噬细胞



的黏附能力^[17,18]。

与此同时, KOA 进程中 C 纤维 (C-fibers)、A δ 纤维 (A-delta fibers) 等痛觉感受器释放 P 物质、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 等伤害性神经肽, 进一步促进巨噬细胞的招募和聚集^[19]。由 KOA 炎症引发的血管通透性增加为巨噬细胞迁移到损伤部位提供了有利的条件, 在血管通透性增加的条件下, 趋化因子、伤害性神经肽的释放使 DRG 巨噬细胞被招募的效率显著提升, 最终促使疼痛信号传递^[20]。

(2) DRG 巨噬细胞的激活: 在 KOA 损伤和炎症发生后, IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子被滑膜组织与关节液中的常驻巨噬细胞释放, 炎症反应与氧化应激从多个层面干扰骨骼系统的正常生理功能, 导致骨关节组织微环境稳态遭到破坏。而经释放的 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子联合机械应力信号传导引发包括外周神经系统、DRG、中枢神经系统在内的多层次神经系统反应。进一步研究发现, KOA 中的炎症反应与氧化应激存在显著的相互促进作用。一方面, 氧化应激通过多靶点干扰骨骼系统的生理功能; 另一方面, 局部炎症微环境导致抗氧化酶水平下降, 这种双重作用可显著增强 DRG 巨噬细胞的活化状态^[8]。值得注意的是, DRG 巨噬细胞的激活在 DRG 神经损伤、炎症和疼痛传导过程中扮演关键角色^[21]。

DRG 巨噬细胞在 KOA 进程的激活依赖于多种内源性或外源性刺激调控。在 KOA 的进程中, 损伤部位释放的 TNF- α 、IL-1 β 等外周炎症因子可通过感觉神经元轴突的逆向运输直接抵达 DRG, 通过与 TRPV1 等内源性感觉转导信号轴相互作用, 或介导 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 信号通路、NF- κ B 通路与 MAPK 通路等关键炎症识别信号途径, 最终激活周围巨噬细胞^[21]; 同时, KOA 病变区域释放的 DAMP 经血液循环或神经周围扩散至 DRG, 通过与巨噬细胞表面的模式识别受体结合, 触发其活化; C 纤维、A δ 纤维等受损关节的痛觉感受器在接受机械刺激、热刺激或炎症因子的激活后, 产生起始于外周神经末梢的膜电位去极化, 并通过电压门控钠通道触发沿轴突传导的动作电位, 最终将疼痛信号传递到 DRG, 进一步激活巨噬细胞^[22]; 此外, KOA 损伤部位关节机械负荷的异常增加还会通过激活机械敏感离子通道 2 (piezo-type mechanosensitive ion channel, Piezo2) 等神经元机械敏感通道将机械应力信号传递至 DRG, 间接促进巨噬细胞的激活^[23]。这些机制共同导致了 DRG 巨噬细胞在 KOA 发生与发展过程中的激活。

二、DRG 巨噬细胞介导 KOA 疼痛敏感性机制

DRG 巨噬细胞作为神经-免疫交互的关键介质, 在其被激活后对疼痛敏感性的直接调控是介导 KOA 疼痛的核心环节。在 DRG 巨噬细胞发生表型极化后, 神经炎症、神经可塑性调节与神经-免疫相互作用等多种机制被同时激活, 共同参与疼痛信号的调控。系统性理解 DRG 巨噬细胞通过以上机制调控疼痛敏感性的研究进展, 有助于挖掘潜在治疗靶点的转化价值, 为 KOA 疼痛的靶向治疗提供新思路。

1. DRG 巨噬细胞介导神经炎症

神经炎症是对损伤或感染的自然反应, 在 KOA 的进程中, 神经炎症起修复损伤和引发疼痛的双重作用^[24]。一方面, KOA 神经炎症有利于清除损伤组织并启动修复过程; 另一方面, 神经性炎症反应在产生疼痛的同时, 会通过外周循环或神经-免疫轴传导促炎因子与趋化因子, 进而反向加剧膝关节局部组织炎症反应, 形成恶性循环, 最终加剧软骨基质降解, 导致膝关节功能障碍^[24]。在 KOA 神经炎症发生早期, DRG 中 M1 型巨噬细胞占据主体地位, 其上调 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎因子与 CCL2、CX3CL1 等趋化因子, 通过血液循环至损伤关节局部组织, 加剧局部炎症的发生并高度表达蛋白水解酶, 最终导致关节炎症、变性与功能障碍的发生, 进一步加剧 KOA 进程^[17,18]。但随着 KOA 炎症的进展, DRG 中的 M1 与 M2 巨噬细胞的比例随微环境的变化而发生适应性极化, 其中 M2 型巨噬细胞通过释放 IL-10、IL-1R α 等抗炎调节细胞因子帮助修复受损的关节软骨^[25]。除此之外, M2 型 DRG 巨噬细胞分泌的 TGF- β 、胰岛素样生长因子 -1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)、IL-10 等具备促软骨形成功能的细胞因子分别介导 Smad2/3 与 PI3K/ 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 等信号轴, 促进软骨细胞增殖并合成 II 型胶原, 共同修复炎症进程中损坏的软组织, 延缓 KOA 炎症反应的进一步发展^[26]。

2. DRG 巨噬细胞引发神经-免疫相互作用

DRG 作为感觉神经系统的关键枢纽, 不仅传递外周伤害性信号, 还与免疫系统密切相关, 共同调控神经炎症、疼痛和组织修复。越来越多的证据表明, DRG 巨噬细胞与神经元、胶质细胞之间存在着密切联系, 他们共同构成了神经-免疫相互作用的核心环节。在炎症损伤初期, M1 型 DRG 巨噬细胞释放促炎因子 TNF- α 直接作用于神经元上的肿瘤



坏死因子受体 1 (TNF receptor type 1, TNFR1), 激活 MAPK 信号轴和 NF- κ B 信号轴, 联合上调 Na⁺ 通道表达, 降低神经元兴奋阈值, 并诱导神经元释放 ATP; 与此同时, M1 型 DRG 巨噬细胞释放的促炎因子 IL-1 β 直接作用于 IL-1R, 通过髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)/IL-1R 相关激酶 4 (interleukin-1 receptor associated kinase 4, IRAK4) 信号轴激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK), 从而诱导巨噬细胞集落刺激因子 1 (macrophage-stimulating factor1, M-CSF1)、CCL2、CX3CL 和蛋白酶的合成与释放, 最终促进小胶质细胞的趋化与激活^[27]。星形胶质细胞被小胶质细胞激活后, 释放 IL-6、TNF- α 等促炎因子与 D-丝氨酸、ATP 等介质, 将小胶质细胞受到的疼痛信号向 DRG 神经元放大, 最终直接改变外周神经元的兴奋性^[27]。除此之外, 被激活后的 DRG 巨噬细胞通过释放 P 物质、CGRP 和 NGF 等多种疼痛介质, 与局部微环境中的 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子形成神经-免疫协同作用^[20]。结合后的分子通过 TNFR1、IL-1R、原肌球蛋白受体激酶 A (tropomyosin receptor kinase A, TrKA) 等痛觉神经元受体触发下游信号通路, 或通过 MAPK 与 TRPV1 等信号轴增强神经元兴奋性, 促进 Ca²⁺ 通道表达, 最终降低痛觉感受器 C 纤维和 A δ 纤维兴奋阈值, 介导 KOA 痛觉敏化^[19,22]。

3. DRG 巨噬细胞调节神经元可塑性

DRG 作为初级感觉神经元的重要聚集区, 不仅负责传递外周感觉信息, 还在神经损伤、炎症或 KOA 慢性疼痛的条件下表现出显著的神经元可塑性变化。而在 KOA 的发展进程中, DRG 巨噬细胞发挥着调控神经元可塑性的关键作用, 在外周和中枢神经系统两个层面同时介导痛觉敏化^[28]。DRG 巨噬细胞释放的脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 激活感觉神经元上的原肌球蛋白受体激酶 B (neurotrophin receptor kinase B, TrkB), BDNF/TrkB 信号轴被激活后上调多种 Na⁺ 通道的表达, 并抑制 K⁺ 通道作用, 降低动作电位阈值, 导致痛觉感受器功能重塑; 与此同时, BDNF 通过激活 ras 同源物基因家族成员 A (ras homolog gene family, member A, RhoA)/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 (Rho-associated coiled-coil forming protein kinase, ROCK) 或 mTOR 通路, 促进 DRG 神经元异常轴突出芽, 导致外周-中枢突触重组, 导致痛觉感受器结构重塑, 最终引发持续性神经疼痛^[29]。在 KOA 的进程中, 痛觉感受器招募并激活 DRG 巨噬细胞, 经 DRG 巨噬细胞介导, 被小胶质细胞与星

形胶质细胞增强的疼痛信号通过 DRG 神经元由脊神经根持续传递到脊髓和大脑, 由此导致中枢神经系统的敏化, 最终形成 KOA 慢性疼痛^[30]。

三、调控 DRG 巨噬细胞对 KOA 疼痛的治疗意义

疼痛是 KOA 最直接且最典型的症状之一, 其发生机制的研究为疾病治疗提供了新的靶点。随着对 KOA 疼痛机制的深入探索, 调控 DRG 巨噬细胞治疗 KOA 疼痛的策略展现出重要的临床价值, 这一发现不仅拓展了我们对 KOA 疼痛机制的认识, 也为开发新型镇痛疗法提供了理论依据。可能的治疗策略包括抑制 DRG 巨噬细胞的激活与招募, 调节 DRG 巨噬细胞极化, 最终降低外周神经系统和中枢神经系统的痛觉敏感性。近期有研究表明, 在阻断巨噬细胞激活和招募的起始过程中, 使用抗炎药物抑制 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子, 可以从根源上减少巨噬细胞的招募、激活与活化^[31], 最终使 KOA 疼痛的发生与进展得到缓解^[21]。而在相同的阶段靶向抑制 CCL2 或 CX3CL1 等趋化因子, 通过减少巨噬细胞的招募, 从根源上抑制巨噬细胞对炎症反应的介导^[32], 最终改善 KOA 炎症反应与损伤的发生, 为靶向干预 DRG 巨噬细胞抑制 KOA 疼痛奠定了基础^[33]。鉴于直接抑制炎症因子或趋化因子可能对损伤部位组织的修复过程造成影响, 靶向 TLR4/NF- κ B 信号轴促进 DRG 巨噬细胞向 M2 型修复表型极化, 或使用 IL-4、IL-13 或信号转导及转录激活蛋白 6 (signal transducer and activator of transcription 6, STAT6) 激动剂, 抑制 DRG 巨噬细胞向 M1 型促炎表型极化等靶向巨噬细胞极化的策略逐渐成为治疗 KOA 疼痛的重要手段^[34]。近期已有相关研究团队通过多种细胞因子、生长因子以及中草药外治法等干预巨噬细胞极化, 以缓解 KOA 滑膜炎症、软骨细胞变性和细胞外基质降解的方法达到缓解疼痛并延缓 KOA 进展的目的^[11]。而在疼痛敏化的终末环节, 靶向调控巨噬细胞的活化状态同样被证实有显著改善 KOA 的疼痛信号传导的潜质, 这可能与靶向巨噬细胞的治疗有效抑制了 DRG 神经元中 TRPA1 通道的开放, 或抑制了 cGAS/STING 信号通路的传导有关^[35,36]。这些研究拓展了我们对 KOA 疼痛机制的认识, 调控 DRG 巨噬细胞对 KOA 慢性疼痛的治疗, 通过调控巨噬细胞极化、阻断炎症介质释放、促进修复等策略, 为 KOA 中产生的慢性疼痛、神经损伤等直接症状提供了潜在治疗手段。

四、结论和展望

综上所述, KOA 作为一种慢性退行性疾病,

其疼痛症状的产生不仅与关节软骨退变、滑膜炎等局部病理改变相关,还与 DRG 巨噬细胞的调控密切相关。作为神经-免疫交互的关键媒介, DRG 巨噬细胞在 KOA 的进程中受 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子的关节炎微环境激活,向 M1 型促炎 DRG 巨噬细胞极化,通过释放 BDNF、CCL2、IL-6 等介质敏化 DRG 伤害性神经元,最终导致外周敏化。而损伤关节局部组织释放的 NGF、CGRP、P 物质等疼痛介质进一步激活 DRG 感觉神经元,进一步招募并激活 DRG 巨噬细胞,不断循环放大 KOA 慢性疼痛(见图 1)。针对 DRG 巨噬细胞介导神经炎症、调控神经-免疫相互作用以及影响神经元可塑性这三个导致 KOA 慢性疼痛的关键环节,靶向 DRG 巨噬细胞的治疗策略通过精准干预 KOA 病理进程中的炎症级联反应和痛觉信号传递通路,展现出显著的临床转化价值和应用前景,尤其是将靶向 DRG 巨噬细胞的治疗与滑膜巨噬细胞、关节腔中的组织驻留巨噬细胞的多靶点全身免疫相联合将是未来研究的重点。

在 KOA 进程中,巨噬细胞的激活呈现出明确的时空差异与功能分工。局部关节组织中的常驻巨噬细胞作为炎症反应的始动者,在损伤初期即分泌

IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子,以通过轴突运输或体液循环抵达 DRG,并激活 DRG 巨噬细胞。DRG 巨噬细胞被激活后进一步释放 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子,通过促进神经炎症、引发神经-免疫相互作用、调节神经元可塑性等机制调控 DRG 神经元兴奋性,最终介导慢性疼痛的发生、发展与维持。因此, KOA 损伤关节组织中的常驻巨噬细胞对损伤识别并释放促炎因子是 KOA 疼痛的始动环节;而 DRG 巨噬细胞识别促炎因子并进一步释放 IL-1 β 和 TNF- α 则是痛觉敏化的中心环节。局部关节组织中的常驻巨噬细胞与 DRG 巨噬细胞在空间上分别介导局部与外周疼痛敏化,在时序上相继激活,释放炎症介质,共同构成从局部关节组织炎症到外周神经敏化的完整神经-免疫信号轴。针对 KOA 不同阶段和部位的巨噬细胞进行干预,有望为 KOA 疼痛治疗提供新策略。

尽管 DRG 巨噬细胞在 KOA 疼痛调控中的关键作用已得到初步证实,目前研究仍存在一定的局限,其中包括现有动物模型难以完全模拟人类 KOA 的慢性进展特征;靶向治疗的精准递送技术尚未突破,难以实现 DRG 巨噬细胞特异性药物递送等关键难点。但综合现有研究,靶向 DRG 巨噬细胞的 KOA 慢性疼痛治疗策略将为今后开发新型 KOA 镇痛策

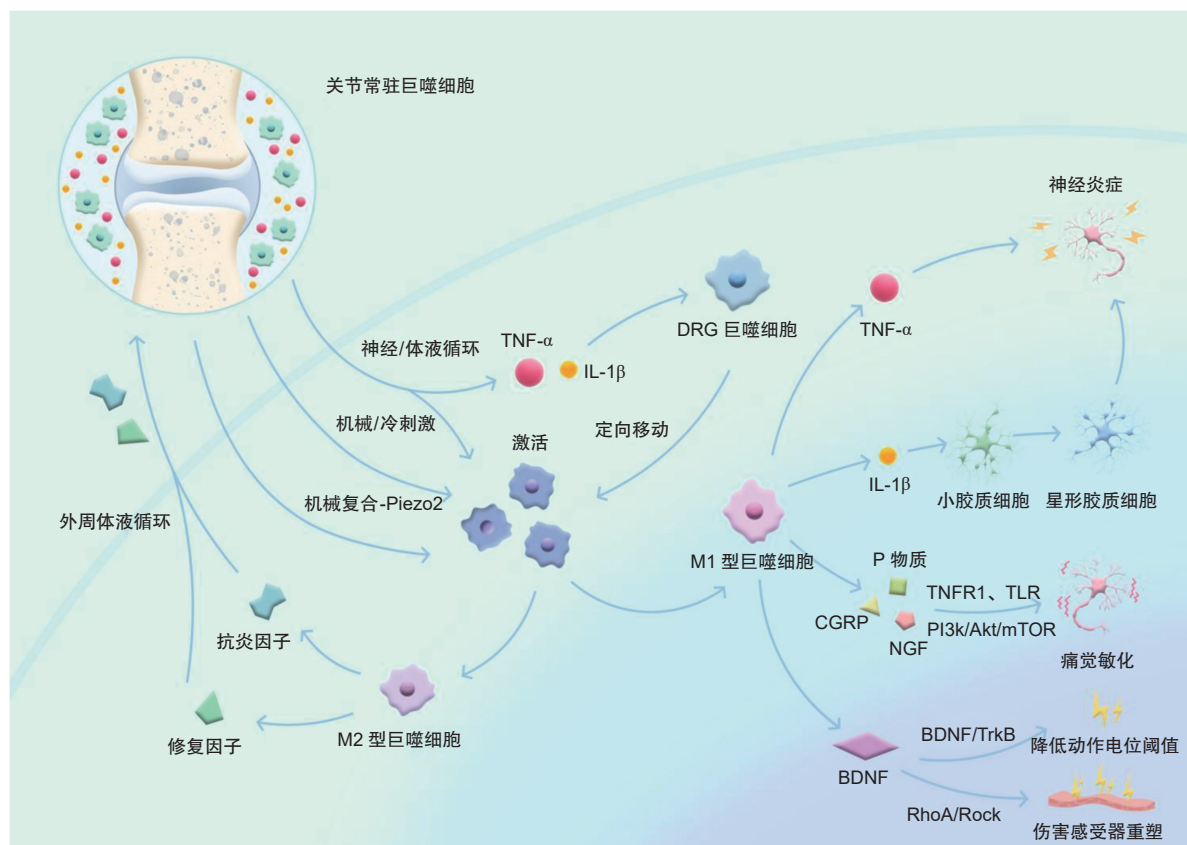
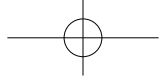


图 1 炎症因子、趋化因子和信号通路相关作用机制图



略提供重要理论基础。未来研究应聚焦于精准递送、动态调控及临床转化,以实现更有效的神经-免疫干预,让 KOA 病人的治疗选择更加丰富,也为今后针对 KOA 开发新型镇痛疗法提供新的思路与进展。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 章晓云,曾浩,孟林. 膝关节炎疼痛机制及治疗研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(1):50-58.
- [2] Honvo G, Lengelé L, Alokail M, *et al.* Safety of anti-osteoarthritis medications: a systematic literature review of post-marketing surveillance studies[J]. *Drugs*, 2025, 85(4):505-555.
- [3] Liao MF, Yeh SR, Lu KT, *et al.* Interactions between autophagy, proinflammatory cytokines, and apoptosis in neuropathic pain: granulocyte colony stimulating factor as a multipotent therapy in rats with chronic constriction injury[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(5):542.
- [4] Van Den Bosch MHJ. Osteoarthritis year in review 2020: biology[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(2): 143-150.
- [5] Tong SH, Liu DL, Liao P, *et al.* Emerging role of macrophages in neuropathic pain[J]. *J Orthop Translat*, 2025, 51:227-41.
- [6] Hu W, Chen Y, Dou C, *et al.* Microenvironment in subchondral bone: predominant regulator for the treatment of osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(4): 413-422.
- [7] Konnova EA, Deftu AF, Chu Sin Chung P, *et al.* Potassium channel modulation in macrophages sensitizes dorsal root ganglion neurons after nerve injury[J]. *Glia*, 2024, 72(4):677-691.
- [8] Oggero S, Voisin MB, Picco F, *et al.* Activation of pro-resolving macrophages in dorsal root ganglia attenuates persistent arthritis pain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122(11):e2416343122.
- [9] Zhao Y, Zhang J, Yan W, *et al.* Folium Hibisci Mutabilis extract suppresses M1 macrophage polarization through mitochondrial function enhancement in murine acute gouty arthritis[J]. *Chinese Med*, 2025, 20(1):28.
- [10] Chen M, Wang J, Zhang P, *et al.* Low molecular weight fucoidan induces M2 macrophage polarization to attenuate inflammation through activation of the AMPK/mTOR autophagy pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 986:177134.
- [11] 廖太阳,马振源,杨楠,等. “易层”贴敷调控巨噬细胞 M2 型极化促进 DRG 神经元自噬缓解 KOA 冷痛敏的机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(3):758-765.
- [12] Tian X, Wang WT, Zhang MM, *et al.* Red nucleus mGluR1 and mGluR5 facilitate the development of neuropathic pain through stimulating the expressions of TNF- α and IL-1 β [J]. *Neurochem Int*, 2024, 178: 105786.
- [13] Blaney Davidson EN, van Caam AP, Vitters EL, *et al.* TGF- β is a potent inducer of Nerve Growth Factor in articular cartilage via the ALK5-Smad2/3 pathway. Potential role in OA related pain?[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(3):478-486.
- [14] McNamee KE, Burleigh A, Gompels LL, *et al.* Treatment of murine osteoarthritis with TrkAd5 reveals a pivotal role for nerve growth factor in non-inflammatory joint pain[J]. *Pain*, 2010, 149(2):386-392.
- [15] Yang J, Lu H, Li L. Chemokines: orchestration of the tumor microenvironment and control of hepatocellular carcinoma progression[J]. *Cancer Med*, 2025, 14(7): e70789.
- [16] Hwang SM, Roh J, Go EJ, *et al.* The LRP1-SHP2 pathway regulates TRPV1 sensitivity in the peripheral nervous system: Insights from amyloid beta 1-42 modulation[J]. *J Adv Res*, 2025: S2090-1232(25)00146-8.
- [17] Pozzi S, Satchi-Fainaro R. The role of CCL2/CCR2 axis in cancer and inflammation: the next frontier in nanomedicine[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2024, 209: 115318.
- [18] Subbarayan MS, Joly-Amado A, Bickford PC, *et al.* CX3CL1/CX3CR1 signaling targets for the treatment of neurodegenerative diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 231:107989.
- [19] Banoriya GK, Singh VK, Maurya R, *et al.* Neuro-immuno-endocrine regulation of bone homeostasis[J]. *Discov Med*, 2025, 37(194):464-85.
- [20] Damerau A, Nguyen DHD, Lubahn C, *et al.* Microphysiological system-generated physiological shear forces reduce TNF- α -mediated cartilage damage in a 3D model of arthritis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(7): e2412010.
- [21] Raoof R, Martin Gil C, Lafeber FPJG, *et al.* Dorsal root ganglia macrophages maintain osteoarthritis pain[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(39):8249-8261.
- [22] Li N, Tan P, Dong G, *et al.* The relationship between central sensitization and activity limitation in patients with knee osteoarthritis: the mediating role of pain catastrophizing[J]. *Musculoskelet Sci Pract*, 2025, 77: 103318.
- [23] Xie W, Lückemeyer DD, Qualls KA, *et al.* Vascular motion in the dorsal root ganglion sensed by Piezo2 in sensory neurons triggers episodic pain[J]. *Neuron*, 2025, 113(11):1774-1788.e5.
- [24] 李明超,张力,时孝晴,等. 温经活血外治法通过抑制 NGF/TrKA 信号通路改善膝关节炎外周痛敏的机制研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(7):693-701.



- [25] Paolucci T, Pino V, Elsallabi O, *et al.* Quantum molecular resonance inhibits NLRP3 inflammasome/nitrosative stress and promotes M1 to M2 macrophage polarization: potential therapeutic effect in osteoarthritis model in vitro[J]. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 2023, 12(7):1358.
- [26] Cao N, Wang D, Liu B, *et al.* Silencing of STUB1 relieves osteoarthritis via inducing NRF2-mediated M2 macrophage polarization[J]. *Mol Immunol*, 2023, 164:112-22.
- [27] Van Hove H, De Feo D, Greter M, *et al.* Central nervous system macrophages in health and disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2025, 43(1):589-613.
- [28] Liang TZ, Jin ZY, Lin YJ, *et al.* Targeting the central and peripheral nervous system to regulate bone homeostasis: mechanisms and potential therapies[J]. *Mil Med Res*, 2025, 12(1):13.
- [29] Lei M, Liu Q, Nie J, *et al.* Impact and mechanisms of action of BDNF on neurological disorders, cancer, and cardiovascular diseases[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(12):e70138.
- [30] Liu R, Zhu T, Chu X, *et al.* Transcranial direct current stimulation alleviates chronic pain in knee osteoarthritis by modulating microglial and astrocytic polarization and neuroinflammation[J]. *Life Sci*, 2025, 376:123753.
- [31] Shi S, Jiang H, Ma W, *et al.* Preclinical studies of natural flavonoids in inflammatory bowel disease based on macrophages: a systematic review with meta-analysis and network pharmacology[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2025, 398(3):2293-2318.
- [32] Schloesser L, Klose SM, Mauschitz MM, *et al.* The role of immune modulators in age-related macular degeneration[J]. *Surv Ophthalmol*, 2024, 69(6):851-869.
- [33] Mo H, Hou Y, He J, *et al.* Inhibiting the expression of GPR43 in macrophages can alleviate osteoarthritis by suppressing the M1 polarization and suppressing ROS production[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 162: 115096.
- [34] Martins RA, Costa FR, Pires L, *et al.* Regenerative inflammation: the mechanism explained from the perspective of buffy-coat protagonism and macrophage polarization[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(20):11329.
- [35] Hu Y, Chen Y, Liu T, *et al.* The bidirectional roles of the cGAS-STING pathway in pain processing: cellular and molecular mechanisms[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163:114869.
- [36] 田伟, 苏山春, 徐雪琴, 等. 巨噬细胞在慢性疼痛中的作用机制和研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(3):205-209.

· 消 息 ·

2026 年《中国疼痛医学杂志》征稿与征订

《中国疼痛医学杂志》是由中华人民共和国教育部主管，北京大学和中华医学会疼痛学分会共同主办的专业性学术期刊。报道有关疼痛学科领域基础研究和临床诊疗具有原创性和前沿性重要研究成果的综合性学术刊物。现收录于中文核心期刊（北京大学图书馆）、中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库 (CSCD) 来源期刊、世界期刊影响力指数 (WJCI) 报告、中国科协“高质量科技期刊分级目录”等数据库。《中国疼痛医学杂志》诚邀您投稿、订阅。

投稿：来稿可在杂志官网在线投稿 <http://casp.ijournals.cn>，请署真实姓名、工作单位、职称，附单位介绍信（信中须注明未“一稿两投”、署名无争议、对文章内容的真实性负责、无泄密内容）。投稿时请注明通信作者、提供伦理审查批号及证明、基金资助信息，以及详细的通信地址、邮编、联系电话、E-mail 等。衷心希望《中国疼痛医学杂志》成为您了解疼痛医学发展和发表科研成果的平台之一。

订购：邮发代号：82-832，本刊为月刊，大 16 开本，80 页，每册定价 32.00 元，全年 12 期，共 384.00 元。欢迎在当地邮局订阅或联系编辑部订阅。

编辑部地址：北京市海淀区学院路 38 号，《中国疼痛医学杂志》编辑部

杂志官网：<http://casp.ijournals.cn>

联系电话：010-82801712；010-82801705

电子邮箱：pain1712@126.com

联系人：赵磊

