

神经病理性疼痛发生机制的研究进展

傅青雯, 尤浩军*, 雷 静*

(延安大学 感觉与运动疾病转化医学研究中心, 中国陕西 延安 716000)

摘要: 神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)作为一种常见、难治的慢性疼痛,由躯体感觉系统的损伤或疾病引起,临床表现以自发痛和诱发痛为主,给患者带来极大困扰。神经病理性疼痛相关机制尚未完全阐明,目前被广泛接受的神经病理性疼痛产生和维持的机制主要是神经损伤引起外周敏化和中枢敏化。引起外周敏化的因素包括交感神经芽生引起相关离子通道改变的异位放电活动、外周炎症反应、非编码 RNA 相关基因转录失调及疼痛信号传导变化等;诱发中枢敏化的因素除了相应炎症反应外,还包括神经胶质细胞异常活化以及中枢神经系统功能变化。本文就神经损伤引起外周敏化和中枢敏化的因素作相应综述,以期对神经病理性疼痛的基础研究及治疗提供新思路。

关键词: 神经病理性疼痛(NP); 外周敏化; 中枢敏化

中图分类号: Q421, R741

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2023)02-0139-08

Research Advances in Mechanisms of Neuropathic Pain

FU Qingwen, YOU Haojun*, LEI Jing*

(Translational Medicine Research Center for Sensory and Motor Diseases, Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi, China)

Abstract: Neuropathic pain (NP), as a common and refractory chronic pain, is caused by damage or diseases of the somatosensory system. The clinical manifestations are mainly spontaneous pain and induced pain, which bring great distress to patients. The mechanisms involved in NP have not been fully elucidated, and it has been widely accepted that peripheral and central sensitization after a nerve injury play critical roles in induction and maintenance of NP. Peripheral sensitization is mainly related to ectopic discharge induced by sympathetic sprouting associated with changes in related ion channels, peripheral inflammatory responses, transcriptional disorders of genes related to non-coding RNAs, and changes in pain signal transduction, while central sensitization is closely related to inflammatory responses, abnormal activation of glial cells and dysfunction of central nervous system. Herein, the mechanisms underlying peripheral and central sensitization resulted from nerve injuries were reviewed, hoping to provide new ideas for basic research on NP and its treatment.

Key words: neuropathic pain (NP); peripheral sensitization; central sensitization

(*Life Science Research*, 2023, 27(2): 139-146)

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)在2011年被国际疼痛研究协会定义为“由躯体感觉系统的损伤或疾病引起的疼痛”。其按损伤部位和类型主要可分为中枢神经病理性疼痛和周围神经病理性疼痛: 中枢神经病理性疼痛是由脊髓或脑的损伤或疾病引起的, 通常见于脑血管疾病和神经退

行性疾病, 以及能够影响中枢躯体感觉通路的疾病, 例如脊髓损伤、脑卒中和多发性硬化等; 周围神经病理性疼痛的产生不仅来源于代谢损伤、毒素、药物及炎症介质对伤害性感受传递相关的外周无髓 C 纤维和有髓 A δ 纤维的刺激, 还和创伤、压迫、缺氧、过度刺激和化学损伤等导致的轴

收稿日期: 2022-07-22; 修回日期: 2022-11-16; 网络首发日期: 2022-12-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82074564, 81860410, 81772451)

作者简介: 傅青雯(1997—), 女, 浙江诸暨人, 硕士研究生; *通信作者: 雷静(1971—), 女, 重庆人, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事疼痛研究, E-mail: jinglei_2000@126.com; 尤浩军(1970—), 男, 北京人, 教授, 博士研究生导师, 主要从事疼痛研究, E-mail: haojunyou@126.com。

突损伤相关,常见的周围神经病理性疼痛包括周围神经病、带状疱疹后遗神经痛、创伤性神经损伤等^[1-3]。NP在临床上常表现为烧灼样、电击样、针刺样的自发痛以及疼痛区域的感觉异常,严重者会出现睡眠障碍,甚至抑郁及焦虑等精神症状^[4-5]。流行病学研究显示,NP在普通人群中具有7%至8%的患病率,占慢性疼痛患者的1/5至1/4,常见于60岁以上的患者,女性多于男性,且疼痛程度比非神经病理性疼痛更严重,临床治疗效果不佳,给患者带来极大的困扰^[6-7]。目前,NP产生及发展的机制尚未完全阐明,其中被广泛接受的机制包括外周敏化和中枢敏化。本文对引起神经系统损伤后外周敏化和中枢敏化的因素作相应综述,以期对NP发生、发展的机制研究提供新的思路。

1 外周敏化机制

外周敏化指伤害性感受神经元对传入信号的敏感性增强,表现为初级传入神经元的过度兴奋及其激活阈值的降低,是组织损伤后由外周神经介导的痛觉过敏的一个重要机制^[8]。研究人员通过对神经病变(疼痛)和小纤维损伤(无痛)的两组患者局部应用辣椒素,发现疼痛患者的轴突反射和血流灌注明显大于无痛患者,表明伤害性C纤维过度兴奋可能导致周围神经病变性疼痛^[9]。另有证据表明,外周敏化和相关的痛敏反应在一定程度上是由降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)启动和维持的,CGRP能兴奋伤害性感受器和初级传入神经元,有助于NP的发展^[10]。此外,众多研究显示,外周敏化的产生还与神经损伤后的异位放电、损伤部位的炎症反应、交感神经的作用、疼痛相关基因的转录失调以及疼痛信号传导的变化等相关。

1.1 异位放电活动

1.1.1 异位放电部位

异位放电指背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)和神经损伤部位的自发放电。早在20世纪就有研究发现异位放电活动源于DRG和神经损伤部位。Wall等^[11]通过结扎并切断大鼠坐骨神经建立了神经瘤模型,发现近端轴突形成的神经瘤有大量自发放电。进一步的研究发现异位放电起源于DRG,这种放电部位的不同似乎与神经损伤模型相关。神经瘤模型中的异位放电多与神经瘤相关,而脊神经结扎模型(spinal nerve ligation, SNL)中的异位放电多起源于DRG^[11-12]。Yatziv等^[12]在大

鼠L5 SNL模型中发现,将0.2%利多卡因注射到L5 DRG可损害细胞膜对钠的通透性,阻碍钠离子内流,选择性地抑制DRG异位放电活动,缓解痛觉过敏,而将利多卡因注射到受损神经末梢和L4 DRG则不影响疼痛行为,表明DRG神经元产生的异位放电是痛觉过敏的主要驱动因素。而Wu等^[13]在横断大鼠L5脊神经后发现,未受损的L4脊神经DRG初级传入纤维亦产生异位放电活动。因此,受损脊神经附近未受损的DRG在NP产生中的作用尚且存在一定争议。

1.1.2 相关离子通道活动

异位放电活动与多种离子通道的活动相关。电压门控钠通道(voltage-gated sodium channel, Nav)与慢性疼痛密切相关,根据其对河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)的敏感性,可分为TTX敏感型和TTX不敏感型两种类型。其中,TTX敏感型通道Nav1.3与Nav1.7均在NP模型大鼠的DRG神经元中表达上调,产生TTX敏感型钠电流,引起细胞去极化,促使损伤神经元过度兴奋并产生异位放电^[14]。相关研究特意考察了Nav1.7在大鼠坐骨神经慢性压迫损伤模型(chronic constriction injury, CCI)和SNL模型中的表达特点,结果显示:在CCI模型中,L4和L5 DRG中的Nav1.7水平显著升高;在L5 SNL模型中,L5 DRG中的Nav1.7水平因L5神经的过度损伤而降低,而未受损的L4 DRG中的Nav1.7表达水平代偿性增加^[15]。另有研究表明,在CCI模型大鼠中观察到的DRG异位放电可能是由TTX不敏感型通道Nav1.8诱导的,其产生TTX不敏感型钠电流,促进Nav1.8通道进入快速失活状态,增强神经元的兴奋性,产生异位放电,从而引起痛觉过敏^[16]。

电压门控钾通道(voltage-gated potassium channel, Kv)和电压门控钙通道(voltage-gated calcium channel, Cav)也与NP的异位放电相关。在SNL模型中,DRG神经元的T型钙通道Cav3.2表达上调,阻断该通道可降低大鼠DRG神经元的过度兴奋,抑制异位放电活动的产生,缓解机械性痛敏^[17]。另有报道称,神经损伤可显著降低DRG大电导Ca²⁺激活的K⁺(big conductance Ca²⁺-activated K⁺, BK)通道的表达,而BK(Ca)电流有助于动作电位复极化,该通道表达降低可以显著增强DRG神经元兴奋性,促进组织损伤后外周敏化的产生^[18]。此外,Bernal等^[19]还在神经瘤模型小鼠中发现,超极化激活的环核苷酸门控离子通道参与

了 DRG 异位放电的调节, 阻断外周超极化激活的环核苷酸门控离子通道能有效缓解自发性疼痛, 而激活该通道则会促进伤害性感受器兴奋, 增强 NP。

1.1.3 异位放电活动与交感神经芽生

交感神经末梢和 DRG 神经元之间形成直接或间接的对合。正常情况下, 交感神经纤维不直接支配 DRG 内的感觉神经元, 仅支配并调节感觉神经元周围伴行的血管。但在神经损伤处, 研究人员发现交感神经纤维数目明显增加, 新生的交感神经纤维弥散分布在 DRG 神经元之间, 并在 DRG 神经元胞体周围形成篮状结构^[20]。相关研究在 CCI 大鼠腹腔注射 K^+ 通道阻滞剂 4-氨基吡啶后发现, 异位放电增加, 相应 DRG 交感神经出芽, 篮状细胞增多, CCI 大鼠热痛敏加重, 提示 DRG 异位放电可能与周围神经损伤诱导交感神经芽生相关^[21]。在 SNL 模型中研究人员亦可见 DRG 内交感神经轴突出芽增生, 而 TTX 敏感型钠通道 Nav1.6 的局部敲除可以抑制交感神经芽生和感觉神经元的异位放电活动, 减少大鼠的疼痛行为^[22]。另有学者通过 DRG 神经元的活体成像发现, 周围神经损伤后, DRG 的周围出现大量交感神经芽生, 交感神经通过释放去甲肾上腺素介导 DRG 神经元在芽生部位出现自发同步簇状激活的独特电活动, 引起自发痛行为^[23]。以上研究证实, DRG 神经元产生的异位放电活动与交感神经芽生有关。

尽管 DRG 神经元的异位放电活动对 NP 的重要影响被广泛认可, 但是有研究发现这种异位放电并不贯穿 NP 全程。在 SNL 术后的前 24 h, 异位放电与触觉异常性疼痛高度相关, 二者均逐渐升至高峰, 但在之后的 14 d, 触觉异常性疼痛并未随着异位放电频率的降低而减弱, 表明异位放电在 NP 的产生中发挥更为重要的作用, 随着时间的推移, 异位放电在 NP 维持中的作用变得局限^[24]。

1.2 外周炎症反应

组织发生损伤后免疫细胞释放的主要炎症介质是促炎细胞因子, 包括白细胞介素(interleukin, IL)- 1β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等, 它们能直接增强痛觉的敏感性。Kwiatkowski 等^[25]研究表明, CCI 术后诱导的痛敏反应不仅与 DRG 中 IL- 1β 的上调有关, 同时也与 IL-6 水平的大幅上调密切相关。相关研究显示, 促炎细胞因子的释放与调节神经炎症的趋化

因子(chemokine)相关^[26]。趋化因子常被分为 CC (含有相邻的半胱氨酸残基)、CXC (含有保守的半胱-X-半胱模体)、XC (仅含有 1 对半胱氨酸残基)和 CX3C (含有 1 个半胱-X-X-X-半胱模体) 4 个不同的亚家族。有证据表明, CCL5 (C-C motif chemokine ligand 5)在受损神经中被发现, 并可以通过动员外周血巨噬细胞, 增加受损神经中炎症细胞的浸润和细胞因子的产生, 从而加重周围神经损伤后的痛觉超敏反应^[26]。此外, 有研究报道, 在伤害性传入神经元中表达的 P 物质能作为神经激肽-1 (neurokinin-1, NK-1)受体的配体参与 NP 的机械和热痛觉过敏, 而且同为速激肽家族一员的血激肽-1 (hemokinin-1, HK-1)是 NP 产生的重要介质, 参与了外周敏化引起的痛觉过敏^[27]。

另有研究发现, CCI 模型大鼠神经损伤区可见巨噬细胞和肥大细胞浸润, 这些细胞释放环氧合酶(cyclooxygenase, COX)和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2), 加重神经损伤引起的疼痛; 而减弱巨噬细胞内的 COX-2 活性后, 细胞外的 PGE2 减少, NP 得到缓解^[28]。肥大细胞作为先天免疫系统的关键效应细胞, 不仅可以通过激活巨噬细胞来参与相关炎症反应, 而且其脱颗粒时释放的炎症因子, 如组胺、缓激肽和花生四烯酸代谢物等, 也会敏化伤害感受器并促进 NP 的发生、发展^[29]。

1.3 交感神经作用

在 SNI 和套管压迫坐骨神经损伤的大鼠模型中, 足底皮肤出现交感神经芽生, 行为学显示机械性痛觉过敏和冷痛觉过敏, 且疼痛阈值与真皮中的交感神经支配密度呈负相关^[30]。除了皮肤, 交感神经纤维的芽生还常见于 DRG, 并与其异位放电活动互相作用。此外, 交感神经系统通过激活各类肾上腺素受体来调节树突状细胞, 从而影响免疫功能。研究发现, $\alpha 1$ -肾上腺素受体对树突状细胞的迁移有促进作用, 上调 $\alpha 1$ -肾上腺素受体能增加促炎细胞因子 IL-6 的产生, 诱导痛觉过敏和 NP 的发生; 而 $\beta 2$ -肾上腺素受体与之相反, 其通过减少 IL-12 和增加 IL-10, 抑制树突状细胞的迁移, 导致辅助性 T 细胞-1 的启动减少, 超敏反应减弱^[31-32]。另有研究表明, $\alpha 2$ -肾上腺素受体具有镇痛作用。研究人员在 NP 模型中发现, 交感神经切除术和 $\alpha 2$ -肾上腺素受体激动剂可以抑制神经生长因子的表达和交感神经的活性, 从而缓解疼痛^[33-34]。

1.4 疼痛相关基因转录失调

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 是 NP 的重要调节因子, 在周围神经损伤或伤害性刺激后, ncRNA 大量异常表达, 主要包括血清中或在疼痛传导途径中失调的微 RNA (microRNA, miRNA) 和长非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA), 这些异常表达的 ncRNA 与慢性疼痛发展过程中的 NP 有关^[35]。例如: 神经损伤后, 靶向电压门控钠通道 $\beta 2$ 亚基的 miR-7a, 在 DRG 神经元中表达下调, 诱导伤害性 DRG 神经元过度兴奋^[36]; 在 SNL、背根横断、腹根横断等不同周围神经损伤模型中, 位于 DRG 神经元中的 miR-21 和 miR-31 显著上调, miR-668 和 miR-672 显著下调, 而 lncRNA H19 表达上调, 这种差异表达参与了 NP 的发生^[37-38]。失调的 ncRNA 通过神经炎症、自噬、异常离子通道表达以及调节疼痛相关介质来诱导 NP。此外, 异常的 DNA 甲基化与组蛋白乙酰化也和 NP 的发生发展高度相关。DNA 甲基化由 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 诱导, 其中 DNMT1 和 DNMT3a 通过抑制初级传入神经元中的 *Kcna2* 基因促进外周敏化过程, 诱导 NP 的发生^[39]。在化疗诱导的神经损伤模型中研究人员发现, 组蛋白脱乙酰酶 6 (histone deacetylase 6, HDAC6) 在 DRG 神经元中的活性增加, 损害 DRG 神经元中线粒体的轴突转运, 导致轴突变性和神经元异位放电; 而 HDAC6 抑制剂通过改善 DRG 神经元内线粒体功能, 增加 T 细胞的调节活性, 上调 IL-10 的产生, 最终发挥抑制 NP 发展的作用^[40]。

1.5 疼痛信号传导变化

外周敏化后, 神经系统痛觉信息上行传导功能增强, 慢性神经损伤可引起传入神经元在脊髓投射区结构的改变。在生理条件下, 传递慢性疼痛信号的外周 C 纤维主要投射到脊髓的胶状质, 而传递急性疼痛信号的 A δ 纤维主要投射到脊髓背角 I、III 层; 在 NP 中, 疼痛信号主要通过 C 纤维传递到脊髓背角 II 层的中间神经元, 继而促进脊髓神经元 L 型 Ca²⁺ 通道活动, 并进一步增强神经元兴奋性, 而 A β 纤维向脊髓背角 I、III 层神经元的异常投射可形成痛觉过敏和异常性疼痛的额外神经回路^[41]。外周 C 纤维末梢可以感知来自施万细胞的有害信号, 并将其转化为疼痛样行为: 神经受损引起 DRG 神经元兴奋并发生轴突反射, 兴奋既可传递到脊髓背角, 亦可通过外周分叉的

侧支逆向传导至外周纤维末梢, 并使轴突末端释放炎症物质, 该兴奋活动参与外周敏化过程^[42]。神经损伤后, 除了信号传导的方式发生改变外, 神经传导的速度也发生了改变。研究显示, CCI 模型大鼠出现神经功能受损, 包括: 神经元轴突变性、伤害性感受器敏化、传入神经元异位放电活动, 以及神经元脱髓鞘导致神经传导速度明显减慢, 这些变化均与 NP 的发生和维持相关^[43]。

2 中枢敏化机制

中枢敏化机制的主要特征是突触传递的可塑性变化。外周伤害性刺激引发的中枢神经可塑性改变, 不仅常见于脊髓, 还涉及不同的大脑区域, 包括内侧前额叶皮质、伏隔核、前扣带回皮质、脑岛、杏仁核、穹隆周围灰质、蓝斑和延髓^[8]。在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠中, 研究人员检测到机械痛阈值的降低, 其伴随着趋化因子受体 CXCR4 和 TNF- α 表达的持续显著增加, 表明脊髓背角的中枢敏化可能是由持续的外周敏化导致的^[44]。有研究显示, 持续性外周伤害性刺激输入导致脊髓释放的兴奋性神经递质 (包括 P 物质、血管活性肠肽、兴奋性氨基酸及 ATP 等) 增加, 并通过信号传导在脊髓和大脑中促使神经元过度兴奋, 产生中枢敏化^[45]。该研究还发现, 在慢性疼痛状态下, 脊髓背角抑制性中间神经元的活动减弱, 导致脊髓背角广动力域神经元的兴奋性增强, 从而诱发痛敏现象。神经损伤引起的痛觉下行调控作用紊乱, 包括下行易化作用增强及下行抑制作用减弱, 均通过影响脊髓背角神经元的功能使机体产生痛敏。此外, 脊髓的神经炎症也可通过炎症介质的扩散来调节 DRG 初级感觉神经元的基因表达^[46]。因此, 中枢敏化不仅继发于外周敏化, 也可以增强外周敏化; 而脊髓环路作为整合外周感觉信息和诱导机械性痛敏反应的关键, 在敏化机制中不可或缺^[47-48]。

2.1 胶质细胞激活

神经胶质细胞过度活化可分泌多种物质促进中间神经元致敏, 脊髓及脑内小胶质细胞和星形胶质细胞的异常激活参与了 NP 的诱导和维持^[49]。神经损伤引起小胶质细胞和星形胶质细胞中胞外信号调节激酶的连续激活, 其中脊髓小胶质细胞反应迅速, 常见于疼痛早期, 而脊髓星形胶质细胞反应更持久, 主要发生在 NP 晚期疼痛更剧烈的情况下^[46]。众多研究显示, 神经损伤后脊髓小胶

质细胞转变为反应性胶质细胞增生状态,不仅能够激活 p38 的磷酸化,上调 P2X7 受体的表达,还能合成和释放 IL-18、IL-1 β 、TNF- α 等炎性因子以及趋化因子、活性氧和一氧化氮,促使外周免疫细胞浸润和星形胶质细胞增生,从而诱导 NP 的产生^[25, 50-51]。周围神经损伤已被证明可促进脊髓星形胶质细胞的增殖,其释放多种炎症介质和代谢物,以增强神经元自发兴奋性突触后电流并减少抑制性中间神经元活动,促使中枢敏化产生^[41]。

小胶质细胞激活在慢性疼痛相关的情感障碍中也起到重要作用^[52]。有证据表明,小胶质细胞-神经元信号传导在 NP 发生过程中存在性别差异。Sorge 等^[53]研究发现,小胶质细胞的激活是雄性小鼠发生机械性疼痛超敏反应所必需的;而在雌性啮齿类动物中, T 淋巴细胞在 NP 的产生中发挥作用。此外,小胶质细胞的激活还与细胞外 ATP 门控的非选择性阳离子通道 P2X (P2X1~7)受体相关。例如: P2X4 受体通过干扰素调节因子 8 (interferon regulatory factor 8, IRF8)-IRF5 转录轴,参与神经损伤后小胶质细胞的激活,并导致触觉刺激诱发痛的产生^[54];活化的 P2X7 受体可促进小胶质细胞激活,进而刺激促炎细胞因子的释放,参与痛觉敏化的产生^[55]。

2.2 中枢炎性反应

研究发现,脊髓背角的小胶质细胞以及神经元活化后产生的促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 和趋化因子 CXCL1 等能够介导中枢敏化,从而诱发 NP 的痛觉异常和痛觉过敏^[56]。Park 等^[57]在电生理研究中发现, TNF- α 可上调瞬时感受器电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid subfamily 1, TRPV1)的表达,促进谷氨酸的释放,增强脊髓背角 II 层神经元的兴奋性突触后电流,并与 I 层投射神经元构成突触,形成疼痛回路,增强痛觉信息传递。Pilat 等^[58]发现,周围神经损伤后 NP 的发生还与脊髓 IL-18 受体 mRNA、IL-18 及其特异性受体的蛋白质水平上调有关。Manjavachi 等^[59]研究发现,小鼠神经损伤后脊髓中趋化因子 CXCL1 的 mRNA 和蛋白质水平升高, IL-1 β 、IL-6 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)上调,引起持久的机械性痛觉过敏。此外,有研究发现,一类特殊的环状 RNA——ciRS-7,通过与 miR-135a-5p 接触上调 CCI 模型大鼠中自噬和炎症的水平,其在大鼠脊髓背角中的表达水平与炎症反应和 NP 的进展

呈正相关^[60]。

2.3 中枢神经系统功能变化

2.3.1 突触传递的可塑性变化

痛觉过敏的突触假说认为,痛觉过敏是由脊髓中的活性依赖性长时程增强(long-term potentiation, LTP)诱导的。Ikeda 等^[61]通过全细胞膜片钳记录发现,在脊髓背角 I 层中,作用于背根的高频刺激仅在脊髓投射到臂旁核的神经元中诱导兴奋性突触后电流产生 LTP;相反,在中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray matter, PAG)至脊髓的投射神经元以及未向上投射的脊髓神经元中, LTP 未被 C 纤维刺激诱发,证明了伤害性通路中特定突触的可塑性具有高度的特异性。另有研究发现,神经损伤后前扣带回皮质中的树突棘突触后 Ca²⁺内流增加,诱导扣带回突触传递的 LTP,这一突触变化同腺苷酸环化酶 1 (adenylate cyclase 1, AC1)息息相关,当 AC1 抑制剂直接注射到前扣带回皮质时,神经损伤大鼠的异常性疼痛有所缓解^[62]。

中枢神经系统中的兴奋性突触传递主要由谷氨酸介导, N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体是一种谷氨酸受体亚型,其激活能增强突触效能,引起 Ca²⁺内流,进而激活能够启动和维持中枢敏化的细胞内信号通路。Me-deiros 等^[63]发现,在 CCI 模型大鼠中, NMDA 受体激动剂或能阻断突触活动的氯化钴的处理,均可减轻 NP 的机械性超敏反应,证实了 NMDA 受体的激活和突触活动的增强在 NP 形成中的重要作用。另有研究表明, Kv3.4 通道在突触前作为脊髓伤害性感受通路中谷氨酸能突触信号的重要调节器发挥作用,其可以通过改变突触前膜电位,影响谷氨酸能纤维的传递,使机体产生痛敏^[64]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是参与中枢神经系统功能的基本神经营养因子,在坐骨神经损伤的大鼠中,其通过激活 NMDA 受体,诱导脊髓产生 LTP,促进 NP 的发生和进展^[65]。此外,研究发现,痛觉信息传入中枢后,与疼痛情绪变化相关的杏仁核神经元的突触功能增强可能也是中枢敏化的脊髓以上水平的机制之一^[66]。

2.3.2 痛觉下行调控系统功能紊乱

目前研究人员普遍认为,痛觉内源性下行调控系统包括下行易化和下行抑制。相关报道^[8]指出,神经损伤可导致伤害性感受的下行抑制和下行易化的平衡失调,其中下行易化作用增强,下行抑制作用减弱,个体出现痛敏现象。近期研究

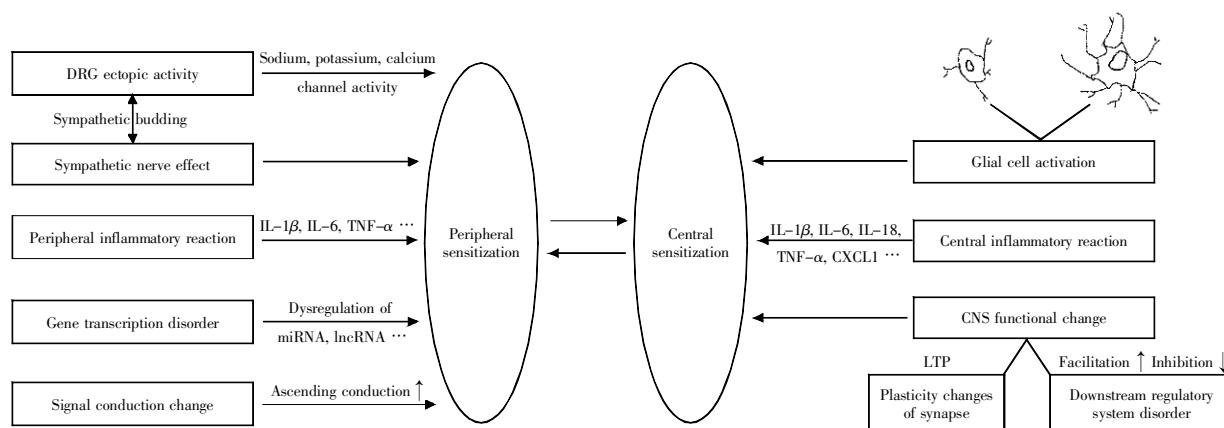


图1 NP的外周敏化与中枢敏化机制

外周敏化和中枢敏化作为NP的主要产生和维持机制,与多种因素相关,且二者相互影响。DRG:背根神经节;IL:白细胞介素;TNF- α :肿瘤坏死因子- α ;miRNA:微RNA;lncRNA:长非编码RNA;LTP:长时程增强;CNS:中枢神经系统。

Fig.1 Mechanisms of peripheral sensitization and central sensitization in NP

Peripheral sensitization and central sensitization, as the main production and maintenance mechanisms of NP, are associated with multiple factors, and they interact with each other. DRG: Dorsal root ganglion; IL: Interleukin; TNF- α : Tumor necrosis factor- α ; miRNA: MicroRNA; lncRNA: Long non-coding RNA; LTP: Long-term potentiation; CNS: Central nervous system.

发现,神经损伤小鼠的脊髓氯化物失调,导致被激活的局部脊髓抑制性中间神经元介导的下行抑制回路转变为下行易化,这种转变促进了NP的发生^[67]。

研究人员发现,在早期帕金森病模型大鼠中痛觉下行调节系统功能紊乱,表现为下行易化增强和下行抑制减弱,这可能是帕金森病患者疼痛发生较早,疼痛发生率较高的机制之一^[68]。Segerdahl等^[69]通过功能性磁共振成像发现,糖尿病周围神经病变患者的PAG腹外侧区的功能连接性增强,并与痛敏反应呈正相关,该研究证实PAG与前扣带回、杏仁核、下丘脑共同介导了NP患者痛敏的产生。另有研究表明,SNI模型小鼠的痛敏现象是由于内源性大麻素信号减少,增强了杏仁核对于前额叶皮质的抑制性中间神经元的突触输入,介导了从前额叶到PAG及其下游靶点投射的前馈抑制,从而降低了投射活性,减弱了痛觉下行抑制作用^[70]。此外,相关研究发现,BDNF参与了上述的一系列变化。神经受损后,BDNF可以减慢抑制性神经元动作电位的放电速率,降低脊髓背角的自发抑制性突触后电流的频率,进而抑制下行抑制作用;通过减少或抑制BDNF的表达可降低NP的程度^[71]。

3 总结与展望

NP作为慢性疼痛中的一大顽疾,是世界医学领域的一大挑战,其高发、难治的问题亟待解决。

目前,NP的潜在机制尚未完全阐明,被广泛接受的NP产生和维持的机制包括神经损伤引起的外周敏化和中枢敏化,而神经损伤后出现的异位放电、相关炎症反应、交感神经作用、疼痛相关基因转录失调、疼痛信号传导变化、胶质细胞激活以及中枢神经系统功能变化等均参与外周和中枢敏化的形成,这些因素通过一系列复杂变化互相影响(图1)。综上可知,对NP机制的相关研究不仅要着眼于宏观的敏化机制,还应探索敏化机制中潜在的影响因素和相互影响的连接点,进而从微观小分子入手,寻找可以从多个途径减弱痛觉敏化、加强疗效的新靶点。

参考文献(References):

- [1] COLLOCA L, LUDMAN T, BOUHASSIRA D, *et al.* Neuropathic pain[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2017, 3: 17002.
- [2] JENSEN T S, BARON R, HAANPÄÄ M, *et al.* A new definition of neuropathic pain[J]. Pain, 2011, 152(10): 2204-2205.
- [3] MEACHAM K, SHEPHERD A, MOHAPATRA D P, *et al.* Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms[J]. Current Pain and Headache Reports, 2017, 21(6): 28.
- [4] BATES D, SCHULTHEIS B C, HANES M C, *et al.* A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain[J]. Pain Medicine, 2019, 20(Suppl. 1): S2-S12.
- [5] MITSIKOSTAS D D, MOKA E, ORRILLO E, *et al.* Neuropathic pain in neurologic disorders: a narrative review[J]. Cureus, 2022, 14(2): e22419.
- [6] BOUHASSIRA D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology[J]. Revue Neurologique, 2019, 175(1/2): 16-25.
- [7] ELZAHAF R A, JOHNSON M I, TASHANI O A. The epidemiology of chronic pain in Libya: a cross-sectional telephone survey[J]. BMC Public Health, 2016, 16: 776.

- [8] VON HEHN C A, BARON R, WOOLF C J. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms[J]. *Neuron*, 2012, 73(4): 638–652.
- [9] FORSTENPOINTNER J, NALESCHINSKI D, WASNER G, *et al.* Sensitized vasoactive C–nociceptors: key fibers in peripheral neuropathic pain[J]. *Pain Reports*, 2019, 4(1): e709.
- [10] IYENGAR S, OSSIPOV M H, JOHNSON K W. The role of calcitonin gene–related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine[J]. *Pain*, 2017, 158(4): 543–559.
- [11] WALL P D, GUTNICK M. Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma[J]. *Nature*, 1974, 248(5451): 740–743.
- [12] YATZIV S L, DEVOR M. Suppression of neuropathic pain by selective silencing of dorsal root ganglion ectopia using non–blocking concentrations of lidocaine[J]. *Pain*, 2019, 160(9): 2105–2114.
- [13] WU G, RINGKAMP M, MURINSON B B, *et al.* Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C–fiber afferents[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2002, 22(17): 7746–7753.
- [14] TAN A M, SAMAD O A, DIB–HAJJ S D, *et al.* Virus–mediated knockdown of Nav1.3 in dorsal root ganglia of STZ–induced diabetic rats alleviates tactile allodynia[J]. *Molecular Medicine*, 2015, 21(1): 544–552.
- [15] LI M, ZHANG S J, YANG L, *et al.* Voltage–gated sodium channel 1.7 expression decreases in dorsal root ganglia in a spinal nerve ligation neuropathic pain model[J]. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2019, 35(8): 493–500.
- [16] LI G X, LIU X F, DU J N, *et al.* Positive shift of Nav1.8 current inactivation curve in injured neurons causes neuropathic pain following chronic constriction injury[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 12(3): 3583–3590.
- [17] LIU Q Y, CHEN W, FAN X C, *et al.* Upregulation of interleukin–6 on Cav3.2 T–type calcium channels in dorsal root ganglion neurons contributes to neuropathic pain in rats with spinal nerve ligation[J]. *Experimental Neurology*, 2019, 317: 226–243.
- [18] CAO X H, CHEN S R, LI L, *et al.* Nerve injury increases brain–derived neurotrophic factor levels to suppress BK channel activity in primary sensory neurons[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2012, 121(6): 944–953.
- [19] BERNAL L, ROZA C. Hyperpolarization–activated channels shape temporal patterns of ectopic spontaneous discharge in C–nociceptors after peripheral nerve injury[J]. *European Journal of Pain*, 2018, 22(8): 1377–1387.
- [20] XIE W R, STRONG J A, ZHANG J M. Localized sympathectomy reduces peripheral nerve regeneration and pain behaviors in 2 rat neuropathic pain models[J]. *Pain*, 2020, 161(8): 1925–1936.
- [21] DONG C H, XIE Z L, FAN J Y, *et al.* Ectopic discharges trigger sympathetic sprouting in rat dorsal root ganglia following peripheral nerve injury[J]. *Science in China. Series C, Life Sciences*, 2002, 45(2): 191–200.
- [22] XIE W, STRONG J A, ZHANG J M. Local knockdown of the Nav1.6 sodium channel reduces pain behaviors, sensory neuron excitability, and sympathetic sprouting in rat models of neuropathic pain[J]. *Neuroscience*, 2015, 291: 317–330.
- [23] ZHENG Q, XIE W R, LÜCKENEYER D D, *et al.* Synchronized cluster firing, a distinct form of sensory neuron activation, drives spontaneous pain[J]. *Neuron*, 2022, 110(2): 209–220.e6.
- [24] SUN Q, TU H Y, XING G G, *et al.* Ectopic discharges from injured nerve fibers are highly correlated with tactile allodynia only in early, but not late, stage in rats with spinal nerve ligation[J]. *Experimental Neurology*, 2005, 191(1): 128–136.
- [25] KWIATKOWSKI K, PIOTROWSKA A, ROJEWSKA E, *et al.* The RS504393 influences the level of nociceptive factors and enhances opioid analgesic potency in neuropathic rats[J]. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2017, 12(3): 402–419.
- [26] LIOU J T, MAO C C, CHING–WAH SUM D, *et al.* Peritoneal administration of Met–RANTES attenuates inflammatory and nociceptive responses in a murine neuropathic pain model[J]. *Journal of Pain*, 2013, 14(1): 24–35.
- [27] HUNYADY Á, HAJNA Z, GUBÁNYI T, *et al.* Hemokinin–1 is an important mediator of pain in mouse models of neuropathic and inflammatory mechanisms[J]. *Brain Research Bulletin*, 2019, 147: 165–173.
- [28] SALEEM M, DEAL B, NEHL E, *et al.* Nanomedicine–driven neuropathic pain relief in a rat model is associated with macrophage polarity and mast cell activation[J]. *Acta Neuropathologica Communications*, 2019, 7: 108.
- [29] AICH A, AFRIN L B, GUPTA K. Mast cell–mediated mechanisms of nociception[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16(12): 29069–29092.
- [30] NASCIMENTO F P, MAGNUSSEN C, YOUSEFPOUR N, *et al.* Sympathetic fibre sprouting in the skin contributes to pain–related behaviour in spared nerve injury and cuff models of neuropathic pain[J]. *Molecular Pain*, 2015, 11: 59.
- [31] DRUMMOND P D. Neuronal changes resulting in up–regulation of alpha–1 adrenoceptors after peripheral nerve injury[J]. *Neural Regeneration Research*, 2014, 9(14): 1337–1340.
- [32] MAESTRONI G J M. Sympathetic nervous system influence on the innate immune response[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006, 1069: 195–207.
- [33] OGON I, TAKEBAYASHI T, IWASE T, *et al.* Sympathectomy and sympathetic blockade reduce pain behavior via alpha–2 adrenoceptor of the dorsal root ganglion neurons in a lumbar radiculopathy model[J]. *Spine*, 2015, 40(24): E1269–E1275.
- [34] WU J R, CHEN H, YAO Y Y, *et al.* Local injection to sciatic nerve of dexmedetomidine reduces pain behaviors, SGCs activation, NGF expression and sympathetic sprouting in CCI rats[J]. *Brain Research Bulletin*, 2017, 132: 118–128.
- [35] JIANG M, WANG Y L, WANG J, *et al.* The etiological roles of miRNAs, lncRNAs, and circRNAs in neuropathic pain: a narrative review[J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2022, 36(8): e24592.
- [36] YANG F R, CHEN J, YI H, *et al.* MicroRNA–7a ameliorates neuropathic pain in a rat model of spinal nerve ligation via the neurofilament light polypeptide–dependent signal transducer and activator of transcription signaling pathway[J]. *Molecular Pain*, 2019, 15: 1744806919842464.
- [37] CHANG H L, WANG H C, CHUNAG Y T, *et al.* miRNA expression change in dorsal root ganglia after peripheral nerve injury[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2017, 61(2): 169–177.
- [38] IWASAKI H, SAKAI A, MARUYAMA M, *et al.* Increased H19 long non–coding RNA expression in Schwann cells in peripheral neuropathic pain[J]. *Journal of Nippon Medical School*, 2019, 86(4): 215–221.
- [39] TAN Y, WANG Z J, LIU T, *et al.* RNA interference–mediated silencing of DNA methyltransferase 1 attenuates neuropathic pain by accelerating microglia M2 polarization[J]. *BMC Neurology*, 2022, 22: 376.
- [40] MA J C, TRINH R T, MAHANT I D, *et al.* Cell–specific role of histone deacetylase 6 in chemotherapy–induced mechanical allodynia and loss of intraepidermal nerve fibers[J]. *Pain*, 2019, 160(12): 2877–2890.

- [41] KONG E L, LI Y C, DENG M Q, *et al.* Glycometabolism re-programming of glial cells in central nervous system: novel target for neuropathic pain[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 861290.
- [42] CUI X, LIU K, GAO X Y, *et al.* Advancing the understanding of acupoint sensitization and plasticity through cutaneous C-nociceptors[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2022, 16: 822436.
- [43] CHEN S M, WANG M H, SOUNG H S, *et al.* Neuroprotective effect of l-theanine in a rat model of chronic constriction injury of sciatic nerve-induced neuropathic pain[J]. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2022, 121(4): 802-814.
- [44] ZHU D, FAN T T, HUO X Y, *et al.* Progressive increase of inflammatory CXCR4 and TNF- α in the dorsal root ganglia and spinal cord maintains peripheral and central sensitization to diabetic neuropathic pain in rats[J]. *Mediators of Inflammation*, 2019, 2019: 4856156.
- [45] LEEM J W, GWAK Y S, LEE E H, *et al.* Effects of iontophoretically applied substance P, calcitonin gene-related peptide on excitability of dorsal horn neurons in rats[J]. *Yonsei Medical Journal*, 2001, 42(1): 74-83.
- [46] JI R R, NACKLEY A, HUH Y, *et al.* Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain[J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(2): 343-366.
- [47] PEIRS C, WILLIAMS S P G, ZHAO X Y, *et al.* Mechanical allodynia circuitry in the dorsal horn is defined by the nature of the injury[J]. *Neuron*, 2021, 109(1): 73-90.e7.
- [48] ARTOLA A, VOISIN D, DALLEL R. PKC γ interneurons, a gateway to pathological pain in the dorsal horn[J]. *Journal of Neural Transmission*, 2020, 127(4): 527-540.
- [49] LIU Q Q, LI R, YANG W, *et al.* Role of neuroglia in neuropathic pain and depression[J]. *Pharmacological Research*, 2021, 174: 105957.
- [50] GRACE P M, HUTCHINSON M R, MAIER S F, *et al.* Pathological pain and the neuroimmune interface[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2014, 14(4): 217-231.
- [51] YANG Y, LI H, LI T T, *et al.* Delayed activation of spinal microglia contributes to the maintenance of bone cancer pain in female Wistar rats via P2X7 receptor and IL-18[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2015, 35(20): 7950-7963.
- [52] BARCELON E E, CHO W H, JUN S B, *et al.* Brain microglial activation in chronic pain-associated affective disorder[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13: 213.
- [53] SORGE R E, MAPPLEBECK J C S, ROSEN S, *et al.* Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice[J]. *Nature Neuroscience*, 2015, 18(8): 1081-1083.
- [54] MASUDA T, IWAMOTO S, YOSHINAGA R, *et al.* Transcription factor IRF5 drives P2X4R⁺-reactive microglia gating neuropathic pain[J]. *Nature Communications*, 2014, 5: 3771.
- [55] KASUYA G, YAMAURA T, MA X B, *et al.* Structural insights into the competitive inhibition of the ATP-gated P2X receptor channel[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 876.
- [56] ROJEWSKA E, POPIOLEK-BARCZYK K, JURGA A M, *et al.* Involvement of pro- and antinociceptive factors in minocycline analgesia in rat neuropathic pain model[J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2014, 277(1/2): 57-66.
- [57] PARK C K, LÜ N, XU Z Z, *et al.* Resolving TRPV1- and TNF- α -mediated spinal cord synaptic plasticity and inflammatory pain with neuroprotectin D1[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2011, 31(42): 15072-15085.
- [58] PILAT D, PIOTROWSKA A, ROJEWSKA E, *et al.* Blockade of IL-18 signaling diminished neuropathic pain and enhanced the efficacy of morphine and buprenorphine[J]. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 2016, 71: 114-124.
- [59] MANJAVACHI M N, COSTA R, QUINTÃO N L, *et al.* The role of keratinocyte-derived chemokine (KC) on hyperalgesia caused by peripheral nerve injury in mice[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 79: 17-27.
- [60] CAI W, ZHANG Y, SU Z. ciRS-7 targeting miR-135a-5p promotes neuropathic pain in CCI rats via inflammation and autophagy[J]. *Gene*, 2020, 736: 144386.
- [61] IKEDA H, STARK J, FISCHER H, *et al.* Synaptic amplifier of inflammatory pain in the spinal dorsal horn[J]. *Science*, 2006, 312(5780): 1659-1662.
- [62] WANG H S, XU H, WU L J, *et al.* Identification of an adenylyl cyclase inhibitor for treating neuropathic and inflammatory pain[J]. *Science Translational Medicine*, 2011, 3(65): 65ra3.
- [63] MEDEIROS P, NEGRINI-FERRARI S E, PALAZZO E, *et al.* N-methyl-D-aspartate receptors in the prelimbic cortex are critical for the maintenance of neuropathic pain[J]. *Neurochemical Research*, 2019, 44(9): 2068-2080.
- [64] MUQEEM T, GHOSH B, PINTO V, *et al.* Regulation of nociceptive glutamatergic signaling by presynaptic Kv3.4 channels in the rat spinal dorsal horn[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2018, 38(15): 3729-3740.
- [65] DING X, CAI J, LI S, *et al.* BDNF contributes to the development of neuropathic pain by induction of spinal long-term potentiation via SHP2 associated GluN2B-containing NMDA receptors activation in rats with spinal nerve ligation[J]. *Neurobiology of Disease*, 2015, 73: 428-451.
- [66] CHENG S J, CHEN C C, YANG H W, *et al.* Role of extracellular signal-regulated kinase in synaptic transmission and plasticity of a nociceptive input on capsular central amygdaloid neurons in normal and acid-induced muscle pain mice[J]. *Journal of Neuroscience*, 2011, 31(6): 2258-2270.
- [67] ABY F, LORENZO L E, GRIVET Z, *et al.* Switch of serotonergic descending inhibition into facilitation by a spinal chloride imbalance in neuropathic pain[J]. *Science Advances*, 2022, 8(30): eabo0689.
- [68] LEI J, YE G, PERTOVAARA A, *et al.* Effects of heating-needle stimulation in restoration of weakened descending inhibition of nociception in a rat model of Parkinson's disease[J]. *Neuroscience*, 2020, 440: 249-266.
- [69] SEGERDAHL A R, THEMISTOCLEOUS A C, FIDO D, *et al.* A brain-based pain facilitation mechanism contributes to painful diabetic polyneuropathy[J]. *Brain*, 2018, 141(2): 357-364.
- [70] HUANG J T, GADOTTI V M, CHEN L N, *et al.* A neuronal circuit for activating descending modulation of neuropathic pain[J]. *Nature Neuroscience*, 2019, 22(10): 1659-1668.
- [71] LU V B, COLMERS W F, SMITH P A. Long-term effects of brain-derived neurotrophic factor on the frequency of inhibitory synaptic events in the rat superficial dorsal horn[J]. *Neuroscience*, 2009, 161(4): 1135-1143.