

•神经内科疾病专题

脊髓胶质细胞在神经病理性疼痛中的应用

魏延虎, 韩 炜, 赵 琳

(延安大学医学院基础学院, 陕西 延安 716000)

摘要: 神经病理性疼痛的形成机制非常复杂, 主要是由神经元的改变引起, 临床上对神经病理疼痛的治疗也侧重于调节神经元, 但效果不明显。近来的大量的研究证实, 脊髓胶质细胞的激活在神经病理性疼痛的发生发展中起着重要的作用。当脊髓胶质细胞被激活后, 会释放大量的神经活性物质、细胞因子及炎性介质, 这些物质的释放都会引起神经炎症和免疫反应, 最终导致神经功能紊乱, 而脊髓胶质细胞与神经病理性疼痛的发生有着密切的关系。因此, 进行脊髓胶质细胞在神经病理性疼痛中的应用研究, 对治疗神经病理性疼痛有重要意义, 现就脊髓胶质细胞在神经病理性疼痛中的应用作一综述。

关键词: 神经病理性疼痛; 脊髓胶质细胞; 趋化因子

中图分类号: R741.02

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.11.0039.03

神经病理性疼痛属于慢性疼痛的一种, 临床上将其定义为一种由神经损伤或疾病导致的疼痛综合征, 具有持续性、慢性化的特点, 其既代表着一种临床症状, 又代表着神经系统功能紊乱^[1]。大多数神经病理性疼痛患者的神经都曾经受损, 或者发生过癌症、创伤等, 患者会出现自发性疼痛症状, 既对痛觉过敏, 甚至正常刺激也会引发痛觉过敏^[2]。以往研究中认为, 神经病理性疼痛的发生与神经元有关, 但随着研究的不断深入, 发现该病是由于神经元与脊髓胶质细胞双作用下导致的结果^[3]。研究表明, 脊髓胶质细胞是导致神经病理性疼痛的主要影响因素, 在痛觉信号的传递过程中扮演着重要角色^[4]。本文针对脊髓胶质细胞在神经病理性疼痛作用机制作一综述。

1 胶质细胞参与神经病理性疼痛的概述

胶质细胞存在于中枢神经系统中, 其数目多, 远多于神经元, 由少突胶质细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞组成。胶质细胞的结构和功能发生了质的改变引起慢性疼痛。当神经受到损伤后, 胶质细胞快速作出反应, 其数量、形态、功能等发生一定的变化, 而在不同刺激下的胶质细胞的性状改变是不同的。胶质细胞在神经系统受损后会激活多种标志性蛋白, 分泌大量的化学信号分子, 进而激活各自对应的受体, 导致神经功能无法正常运行, 使脊神经产生损伤, 并会伴有持续性疼痛。

胶质细胞于神经细胞来说作用广泛, 具有营养、监视、维持神经系统稳定性及调节神经传导功能等作用。刘远等^[5]研究表明, 正常状态下, 脊髓中的胶质细胞仅发

挥着营养和支持的作用, 而在病理状态下, 胶质细胞被激活, 炎性因子被大量释放, 标志性蛋白的表达性增强, 会触发传导疼痛的作用。在神经系统受到伤害后, 胶质细胞中的小胶质细胞会立刻激活, 但无法维持, 而星形胶质细胞激活时间晚, 但可以持续发挥作用。因此, 在神经病理性疼痛的形成过程中, 胶质细胞引起星形胶质细胞激活, 进而触发了神经病理性疼痛。小胶质细胞抑制剂有预防疼痛的作用, 但其具有无法长期抑制疼痛的局限性; 而星形胶质细胞抑制剂的作用恰恰相反。由此得出, 在神经病理性疼痛的形成过程中, 小胶质细胞参与其中并触发星形胶质细胞被激活, 而星形胶质细胞可能在神经病理性疼痛的产生和维持中起着重要的作用。胶质细胞的激活, 涉及多种参与机制。当神经系统受到损伤后, 感觉神经元传导疼痛, 胶质细胞大量释放神经递质, 尤其是趋化因子家族发挥主要作用, 进而引发胶质细胞的活化, 引发神经病理性疼痛。胶质细胞在神经病理性疼痛发生时被激活, 当神经病理性疼痛发生时, 神经元发出传导疼痛的信号, 并释放大量神经递质, 特别是趋化因子与其受体发挥着激活胶质细胞的作用, 触发神经病理性疼痛, 而单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 与其 CXC 受体趋化因子受体-2 (CXCR2) 在神经病理性疼痛中也有着重要作用, 其主要作用在感觉神经元上, 诱导胶质细胞发生形态变化, 进而引发神经病理性疼痛。除此之外, 多种信号通路都参与神经病理性疼痛的发展过程, 如 Toll 样受体 (TLR)、主要组织相容性复合体及其编码分子 II (MHC II) 类蛋白等。

作者简介: 魏延虎, 2018 级在读硕士生, 研究方向: 脊髓损伤、修复与再生。

通信作者: 赵琳, 硕士研究生, 副教授, 研究方向: 脊髓损伤、修复与再生。

2 胶质细胞参与调节神经病理性疼痛的佐证

杜仁峰等^[6]研究发现,胶质细胞参与调节神经病理性疼痛过程,但整个过程中有胶质细胞的受体参与,并进行疼痛的传导,致使发生痛敏反应。胶质细胞受体的种类具有多样性,只有少部分受体参与了神经病理性疼痛的发展过程。胶质细胞中的 P_2X_4 受体是影响神经病理性疼痛的主要原因。当神经损伤后, P_2X_4 受体触诱发痛,并维持疼痛。

胶质细胞通过丝裂原活化蛋白激酶参与神经病理性疼痛,在外界刺激下传递刺激信号,并进行相关基因的转录,致使细胞发生生物学反应,而丝裂原活化蛋白激酶的信号传导途径具有多样性的特征,可存在于不同部位,但大部分位于脊髓内。胶质细胞活化与触诱发痛受p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)的影响,而注射相关抑制剂则可以抑制其活化与触诱发痛,故而可以判断P38MAPK可以直接导致患者产生神经病理性疼痛。也有专家研究发现,神经损伤可致使脊髓内胶质细胞的活化,但并不会维持活化^[7]。

近年来,大部分专家发现胶质细胞被激活时存在顺序性,而细胞外调节蛋白激酶(ERK)可影响胶质细胞的激活^[8-9]。朱东望等^[10]选择神经损伤模型进行实验研究,发现中枢神经系统中的活化受ERK的影响,而ERK的激活是具有顺序性的,在术后10 min内与术后6 d内短暂活化,其余时间均大量活化,而在术后1~3 d会出现峰值。因此,针对ERK引起的神经病理性疼痛应合适的时间注射抑制剂,可大大减少胶质细胞引发的触诱发痛。ERK传导的神经病理性疼痛受活化时间与细胞介质的影响,而ERK作用在胶质细胞上,是通过顺序性方式激活,这说明神经病理性疼痛患者在不同时间段的临床表现的疼痛不同,这对于抑制疼痛具有重要意义。

李思海等^[11]研究表明,胶质细胞存在诸多表达分子,神经病理性疼痛的发展过程同样扮演着重要角色。相关报道称,胶质细胞中的趋化因子受体-2(CR2)是一种表达蛋白,该表达蛋白在神经系统受损后数量发生明显改变,而有专家通过小鼠进行CR2是否参与神经病理性疼痛的发展过程展开研究,发现小鼠存在基因突变,脊髓内CR2水平不足,因此当神经系统受损后,并不会出现触诱发痛,从基因学理论上进一步证实CR2参与神经病理性疼痛的发展过程^[12]。

胶质细胞上存在一种Toll样受体4(TLR4)表达受体,其在神经受损后影响着胶质细胞的激活。体内缺少TLR4表达受体的模型出现触诱发痛的情况不太严重,仅是轻微疼痛。通过鞘内注射TLR4反义寡核苷酸,不仅可以抑制TLR4表达,还能抑制痛觉敏化与胶质细胞的激活,这与

胶质细胞内部分标记物被抑制有关。因此,当神经系统受到损伤后,胶质细胞被激活,而TLR4在此过程中可以起到调节的作用,使TLR4水平显著升高^[13]。

贾子普等^[14]研究证实,在神经病理性疼痛传导过程中,胶质细胞的CB2受体起着传导疼痛的作用。神经系统受到损伤后,胶质细胞出现CB2受体,最终引起神经病理性疼痛,而通过注射CB2受体抑制剂,可有效抑制神经病理性疼痛。在抑制神经病理性疼痛这一过程中,通过全身给药的方式,可通过中枢神经系统发挥作用,也可能是外周神经发挥作用,但可以证实的是胶质细胞的CB2受体参与了神经病理性疼痛的发展过程。

MHC II分子在神经病理性疼痛的发展过程中也起着传导疼痛的作用。有专家选择大鼠进行实验,发现基因突变的大鼠体内缺乏MHC II分子,当脊神经受损伤后,会引发触诱发痛,但表现症状较轻^[15]。通常情况下,神经系统受损后,第7天便已出现触诱发痛,但MHC II分子的表达存在局限性,仅对于激活的胶质细胞发挥作用。因此,MHC II分子呈阳性的胶质细胞可维持神经病理性疼痛。神经系统受损后,脊髓中会聚集大量中性粒细胞,而能参与神经病理性疼痛过程的主要是T淋巴细胞,胶质细胞被激活后T淋巴细胞在MHC II分子的作用下产生一些列反应,通过产生和释放相应神经递质因子,触发神经病理性疼痛。

胶质细胞体内的酶类有调节神经病理性疼痛的作用,而半胱氨酸蛋白酶起到至关重要的作用。神经系统受损后,胶质细胞中的半胱氨酸蛋白酶明显增多,该情况可持续到2周后。鞘内注射半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可有效抑制触诱发痛及胶质细胞活化,而鞘内注射体外重组合成的半胱氨酸蛋白酶不仅可以起到同样的作用,还能引起胶质细胞内P38MAPK活化。半胱氨酸蛋白酶中含有跨膜趋化因子,能抑制神经元内的抗体产生,防止出现半胱氨酸蛋白酶触诱发痛和P38MAPK活化。研究显示,鞘内注射半胱氨酸蛋白酶抑制剂,对于存在CX3CR1基因突变的小鼠无法产生神经病理性疼痛的作用^[16]。当遭受外界伤害刺激时,胶质细胞的半胱氨酸蛋白酶发生活化,直接作用在神经元中,导致FKN解散,进而作用于CX3CR1上,引起胶质细胞内P38MAPK活化,进一步将疼痛信号传递,引发神经病理性疼痛。

src族激酶类在神经病理性疼痛的形成过程中具有重要意义。马益梅等^[17]研究表明,在神经系统损伤后,脊髓中的胶质细胞中的src族激酶类被激活,触诱发痛,通过鞘内注射src族激酶类抑制剂可以减轻一定的疼痛,也可以扭转ERK活化,但无法改变P38MAPK活化,在神经元中,并未发现src族激酶类活化,因此,神经元突触

电位的变化不受 src 族激酶类抑制剂的影响。神经病理性疼痛的调节过程中,脊髓中的胶质细胞所含有的 src 族激酶类发挥着重要作用,为临床治疗神经病理性疼痛拓宽了思路。

3 胶质细胞参与神经病理性疼痛调制的有关机制

神经外周损伤导致神经出现炎症,紧接着胶质细胞被激活后,出现多种标志性蛋白,进而触发细胞内外开始信号传递的过程,各种化学因子、炎症因子均出现对应的受体,导致神经炎症反应的出现,扰乱患者正常的神经功能,使患者出现神经病理性疼痛,而胶质细胞受多种因素影响,导致其激活状态存在差异,因此,被激活的胶质细胞参与神经病理性疼痛的发展过程不同。

胶质细胞被激活后,其出现的受体直接作用在受损神经元上,因此受损神经元存在多种信号分子,这些信号分子大都由神经生长因子、细胞因子和神经递质组成。胶质细胞的激活受神经元影响,尤其是其分泌的化学因子是主要影响因素,通过直接作用在胶质细胞的受体上发挥作用。高龙飞等^[18]研究表明,神经系统受损后,胶质细胞受体数量开始增多,于第 3 天出现最高峰值,并可持续 10 d。而胶质细胞的活化受其分泌的受体影响,鞘内注射受体不仅可以抑制触诱发痛,同时也能抑制胶质细胞的活化。

周海娇等^[19]研究表明,胶质细胞还可以产生泌脑源性神经营养因子,在脊神经传导下引发神经病理性疼痛。另外,神经元也能产生脑源性神经营养因子,但只能抑制炎症痛敏,而无法抑制神经病理性疼痛。

4 脊神经损伤后胶质细胞的激活的不一致性的

胶质细胞激活的时期不同,导致其标志蛋白的类型和数目出现差异,而这本质的差别来源于外界刺激类型。冯舒等^[20]研究发现,在不同疼痛类型的刺激下,中枢神经系统环境所出现的差异,影响着胶质细胞的形态和表达,这充分说明不一致性胶质细胞对于神经刺激的不一致性。

胶质细胞被激活的标志是其受体数目的增加,胶质细胞激活时受体存在不一致性,部分受体有抑制痛觉敏化的作用,另一部分受体并不受影响,但都参与神经传导疼痛的过程。这种不一致性由外界刺激类型决定,导致激活后出现数量、功能、状态上的差异。

5 小结与展望

脊髓胶质细胞在神经系统损伤过程中起着传导疼痛信号的作用,脊髓胶质细胞被激活后,在多重因素的影响下发生了质的改变,表现出不一致性。目前神经病理性疼痛的发生机制尚未完全明确,但值得肯定的是,脊髓胶质细胞在神经病理性疼痛的发展过程中起着重要作用,这对治疗神经病理性疼痛有积极意义,而对于脊髓胶质细胞的研究则成为当前治疗神经病理性疼痛的新方向。

参考文献

- [1] 李盼盼,王冬梅.脊髓小胶质细胞在糖尿病神经病理性疼痛中的研究进展[J].神经解剖学杂志,2019,35(1):99-103.
- [2] 韩晓阁,杨晓秋.重复经颅磁刺激治疗神经病理性疼痛研究进展[J].中国康复理论与实践,2016,22(7):809-812.
- [3] 王振鹏,王开强.星形胶质细胞和小胶质细胞介导的神经病理性疼痛研究进展[J].现代中西医结合杂志,2017,26(10):1134-1137.
- [4] 张志军.脊髓中趋化因子在神经病理性疼痛中的作用研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2018,39(9):862-871,887.
- [5] 刘远,叶云,李明超,等.NG2 胶质细胞在中枢神经系统病变中作用的研究进展[J].神经解剖学杂志,2019,35(2):2424-2430.
- [6] 杜仁峰,郭朝晖.胶质细胞介导的神经炎性反应与神经病理性疼痛研究进展[J].疑难病杂志,2018,17(1):91-94,100.
- [7] 钱程,薛庆生,于布为,等.Toll 样受体 4 在神经病理性疼痛发病机制中的作用[J].国际麻醉学与复苏杂志,2015,36(10):929-932.
- [8] 石英,崔剑.乌司他丁的神经保护作用及神经病理性疼痛应用研究进展[J].中国疼痛医学杂志,2020,26(2):133-136.
- [9] 葛晓光,左中夫.星形胶质细胞在糖皮质激素诱发糖尿病神经病理性痛中的作用[J].解剖科学进展,2015,21(4):358-360.
- [10] 朱东望,刘洪臣.与小胶质细胞相关的趋化因子在慢性疼痛中的作用[J].中华老年口腔医学杂志,2010,8(2):114-116.
- [11] 李思海,杨军,魏娅.地佐辛对神经病理性疼痛大鼠的镇痛作用及对 Toll 样受体 4/核转录因子- κ B 信号通路的影响[J].新乡医学院学报,2019,36(4):309-314.
- [12] 苏林,王国林.胶质细胞源性神经营养因子家族在疼痛发生机制中作用的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2018,39(8):779-783.
- [13] 李芳,周谋望.脊髓损伤后介导少突胶质前体细胞迁移,增殖和分化的分子机制研究进展[J].中国康复,2018,33(3):242-245.
- [14] 贾子普,罗芳.脉冲射频治疗外周神经病理性疼痛模型的研究进展[J].中国疼痛医学杂志,2015,21(4):293-296.
- [15] 牛春晓,谭超,韩文娟,等.神经病理痛状态下大鼠背根节神经元对痛信息传递的 A-C 交叉兴奋效应研究[J].神经解剖学杂志,2016,32(3):307-313.
- [16] 杨梅,李建,杨蕊,等.半胱氨酸蛋白酶参与调节 ephrinBs/EphBs 信号通路活化诱发神经病理性疼痛研究[J].海军医学杂志,2016,37(3):209-213,217.
- [17] 马益梅,李军,曹红.小胶质细胞极化与神经病理性疼痛的关系[J].国际麻醉学与复苏杂志,2015,36(10):925-928.
- [18] 高龙飞,曹贵君,孟纯阳.小胶质细胞极化在神经病理性疼痛中的作用研究进展[J].中国疼痛医学杂志,2018,24(2):130-134.
- [19] 周海娇,石翊飒,李珺.抑制病理性疼痛相关胶质细胞活化药物的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2015,36(4):369-373.
- [20] 冯舒,张析哲.CX3CL1/CX3CR1 在神经病理性疼痛中调节作用的研究进展[J].实用疼痛学杂志,2019,15(4):298-302.