

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2017.08.009

• 综 述 •

神经胶质细胞活化在神经病理性疼痛中的作用研究进展 *

王伍超¹ 郭晓丽^{1△} 胡理^{2△}(¹ 第三军医大学大坪医院野战外科研究所疼痛科, 重庆 400042; ² 重庆西南大学心理学部, 认知与人格教育部重点实验室, 重庆 400715)

摘 要 神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是一种慢性顽固性疼痛综合征, 发病率高, 其持续存在严重影响病人的生活质量。目前 NP 的病理机制尚不完全明确, 对神经元 - 神经胶质细胞的交互作用的基础研究日益受到重视。本文详述了神经胶质细胞的活化在调节 NP 中的可能机制, 并总结了神经元与神经胶质细胞间的信息交流, 以及具有痛觉调制作用的神经趋化因子、促肾上腺皮质激素释放激素以及肿瘤坏死因子 - α 在 NP 过程中的作用。总之, 本文既能加深我们对 NP 病理发生机制的认识, 也能为临床诊治 NP 寻找新的干预靶点提供理论指导。

关键词 神经胶质细胞; 神经元; 神经病理性疼痛

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 往往是由于损伤或疾病影响周围或中枢躯体感觉系统所引起的^[1]。常见的 NP 包括糖尿病痛性神经病变、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛与脑卒中后神经痛等。临床上, NP 主要表现为自发痛、持续痛或爆发痛, 以及由伤害性刺激或非伤害性刺激诱发的放大的疼痛。其普通人群的发病率高达 7% ~ 8%^[1], 在我国有近 9 000 万病患遭受困扰。但是, 目前有关 NP 的发病机制仍不明确。不断增加的证据显示, NP 与神经胶质细胞的活化和局部神经炎症反应所诱导的神经元敏化、尤其是脊髓背角神经元通路的突触可塑性改变密切相关^[2,3]。

然而, 最近研究发现, 免疫系统与感觉神经系统的相互作用是疼痛持续存在的机制之一, 由于机体存在异常免疫反应, 导致过度的周围或中枢神经系统炎症, 从而引起 NP 且持续存在。为此, 神经胶质细胞 - 神经元交互作用日益受到重视。但是, 不同来源的证据又提示, 神经系统内的两种不同类型的胶质细胞, 即星形胶质细胞 (astrocyte) 和小胶质细胞 (microglia) 在 NP 的病理过程中所起的作用可能不尽相同。有关两种胶质细胞如何相互影响并如何调控神经元的关系、在 NP 的病理发生过程中所扮演的角色还不太清楚。

1. 神经胶质细胞活化增生与 NP

神经胶质细胞是神经系统内数量最多的一大类细胞, 其中包括星形胶质细胞 (astrocyte)、小胶质细胞 (microglia) 和少突胶质细胞 (oligodendrocyte)。其中星形胶质细胞在中枢神经系统中体积最大, 数量最多, 且分布最广。小胶质细胞则相对体积较小且数量较少, 其来源于进入血液循环的骨髓单核巨噬细胞。星形胶质细胞不仅是神经元的重要营养支持细胞和神经传导功能的调节者, 同时还与小胶质细胞一起参与神经炎症反应和多种神经病理生理的信号传导过程。研究显示, 脊髓背角的星形胶质细胞与小胶质细胞在受到感染、炎症介质刺激、缺血、细胞凋亡以及机械压迫或损伤的情况下被激活, 继而释放大量活性物质包括炎症细胞因子、神经生长 / 营养因子、神经递质, 包括谷氨酸、P 物质 (substance P, SP)、白细胞介素 (interleukin, IL) - 1β 、IL-6 等、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factors, TNF) - α 等等^[4]。在 NP 的病理发生过程中, 受刺激的背角神经元通过诱导表达和释放的 fractalkine (CX3CL1) 在神经元 - 神经胶质细胞相互作用中, 调节突触传递和可塑性、增强突触和网络成熟; 促进神经性疼痛电路的建立^[5]。Garrison 等发现星形胶质细胞活化程度的标志分子胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic

* 基金资助: 国家自然科学基金面上项目 (31471082); 重庆市基础科学与前沿技术研究 (一般) 项目 (cstc2015jcyjA0817)

[△] 通讯作者 郭晓丽 1214710410@qq.com; 胡理 huli@swu.edu.cn

protein, GFAP) 的免疫反应活性与痛觉敏化成正比^[6]。另一方面, 抑制星形胶质细胞的活化则可以减轻抑或消除 NP 对吗啡的耐受性而增强其镇痛效果^[7]。应用特异性的拮抗剂阻断分泌的炎症反应细胞因子亦可明显抑制或减轻 NP 的临床症状^[8]。

小胶质细胞在数量上约占胶质细胞的 20% 和总神经细胞数量的 10% 左右。当外周神经受到损伤后, 相关的损伤信号即迅速刺激小胶质细胞相关受体表达, 诱导脊髓小胶质细胞体积增大、突触变短、分裂增生而转变成反应性小胶质细胞, 同时释放多种细胞因子和神经元 / 胶质细胞兴奋性物质包括前列腺素、一氧化氮 (nitric oxide, NO)、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)、脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF), 直接或间接活化痛觉传导神经元, 致使中枢敏化^[9]。活化的小胶质细胞其表面的多种特异性分子包括 OX-42、CD68 等的表达显著增加^[10], 同时增加的其它特征性表面受体或者分泌物质还包括主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) I 和 II、ATP 受体 P2X4^[11]、趋化因子 Fractalkine 受体 CX3CR1、CCR2 等^[12]。CX3CR1 缺失则可抑制小鼠小胶质细胞的活化, 药物阻断这些受体同样减缓 NP 的疼痛症状^[13]。对坐骨神经分支选择性损伤、坐骨神经缩窄性损伤等神经损伤模型中脊髓小胶质细胞的状态发生变化: 由静息的分支状转变成活化的变形虫状, 同时引起多种细胞表面分子表达上调, 抗体 OX-42 及各种促炎因子表达显著增加^[14], 进而发挥免疫效应。因此, 脊髓小胶质细胞的形态、数量及细胞表面蛋白的变化均表明外周神经损伤后脊髓小胶质细胞被激活。炎症反应作用于邻近的神经元, 增强突触前初级传入神经末梢伤害性神经递质的释放以及突触后痛觉传递神经元敏感性和反应性, 亦可以进一步活化胶质细胞释放更多的细胞因子, 形成正反馈效应, 导致自发性激活, 这可能是 NP 长期维持的重要原因。

2. 神经元与神经胶质细胞间的信息交流

最近研究发现, 外周神经损伤能够破坏血 - 脊髓屏障, 使周围免疫细胞在脊髓部位大量集聚, 从而产生中枢神经炎症反应。外周神经损伤后, 脊髓背角内的神经终末释放如 SP、ATP 以及 BDNF 等与痛觉相关的神经递质。脊髓的小胶质细胞表型、功能发生了改变, 活化的小胶质细胞建立起神经元与胶质细胞之间、胶质细胞与胶质细胞之间双向的信息交流通路。动物实验中, 二甲胺四环素通过抑制小胶质细胞作用表型改变, 从而减少损伤引起的

感觉敏感性增加, 但是在化疗引起的神经病理性疼痛中没有作用。此外, 外周神经损伤后, 中枢星形胶质细胞形态增大, GFAP 表达增加, 持续时间较长, 提示神经病理性疼痛持续状态与星形胶质细胞活化密切相关。初级传入神经纤维在脊髓背角汇聚。伤害性感觉 C 纤维终止在脊丘束神经元, 非伤害性感觉 A 纤维终止在脊髓背角深层。次级上行神经元主要属于广运动范围 (wide dynamic range, WDR) 神经元类型, 它可接受来自伤害性感受器末梢的突触传入信号以及来自有髓 A 纤维的多重突触信号传入。小胶质细胞与之相互作用, 以促进突触传递。然而, γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能中间神经元以及下行性抑制系统往往可以对 WDR 神经元起到抑制作用。抑制性的中间神经元以及下行抑制神经元的功能受到神经病变的影响导致脊髓背角神经元的去抑制甚或促进作用, 进而导致中枢敏化^[15]。

大量研究表明星形胶质细胞 - 神经元交互作用还表现在对胶质细胞的成熟以及突触传递效率具有重要作用。在细胞生理学层面上星形胶质细胞通过由缝隙连接与神经元所形成的功能型合胞体, 一方面直接进行细胞间的物质交换, 另一方面亦通过胞内钙离子浓度的变化、腺苷酸环化酶 - cAMP (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 传递系统以及细胞间的远程信号转导方式整合调控神经突触的可塑性和神经元的活动, 包含有 Connexin36 链接素的类似缝隙连接亦是小胶质细胞与神经元的相互整合连接方式^[16]。正常条件下, 处于静止状态的带有突触的小胶质细胞与神经元的轴突突触密切相连, 并借助其吞噬功能对突触和轴突进行修剪, 从而保证轴突及突触的正常发育, 反之若小胶质细胞的突触修剪功能不正常, 则将直接导致未成熟的树突突触密度的明显增加。体外共培养的实验结果亦显示星形胶质细胞明显抑制小胶质细胞的吞噬活性^[17]。除分别直接与神经元相互联系之外, 两种胶质细胞之间虽然不存在 Connexin 介导的直接连接, 但是相互之间仍然密切联系和相互调节影响。研究显示, 在 NP 发生过程中, 小胶质细胞先于星形胶质细胞活化, 继而激活星形胶质细胞, 然后活化的星形胶质细胞再负反馈抑制小胶质细胞的活性以及 NO、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和 TNF- α 的产生^[18]。脊髓水平的胶质细胞活化可通过释放炎症因子和内源性吗啡肽直接影响神经元的可塑性^[16]。

3. 神经元 - 神经胶质细胞交互作用的分子机制

外周神经损伤后, 伤害感受性刺激能够引起脊髓背角传入神经终末释放腺苷、嘌呤以及谷氨

酸、SP、促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH) 等与痛觉密切相关的神经递质, 在脊髓不仅作用于感觉神经元, 而且在神经胶质细胞上也存在这些递质的相应受体, 且神经胶质细胞激活后又可释放递质诱发痛觉, 调节痛觉信号的传递。

神经系统由神经元和神经胶质细胞两种细胞组成, 其中胶质细胞主要扮演支撑、供给营养、维持环境及提供绝缘的角色。针对突变的微环境, 神经胶质细胞的激活有其有益的一面, 但是持续地激活只能导致进一步神经元的损伤, 导致痛觉敏化。然而, 神经损伤后神经元释放哪些信号分子激活胶质细胞的以及小胶质细胞如何调制神经元可塑性改变的均尚不清楚。

(1) 神经趋化因子

研究表明, 在小胶质细胞调控 NP 过程中, 受损神经元 Wallerian 变性, 神经趋化因子表达上调可能发挥着重要的作用。从神经元释放的 CX3CL1 介导神经元对小胶质细胞的信号, 激活脊髓小胶质细胞表达的受体, 继而导致小胶质细胞 p38 MAP 激酶的磷酸化。

在脊神经结扎 NP 小鼠模型上, 脊髓神经元 CXCL13 持续表达上调, 通过 CXCR5 导致脊髓星形胶质细胞活化。如通过 shRNA 抑制过度降低脊髓 CXCL13 的表达, 可以缓解神经性疼痛, 如 CXCR5^{-/-} 小鼠模型上无法诱导 NP。因而证实神经-星形胶质细胞的相互作用在脊髓的神经元产生的 CXCL13 激活星形胶质细胞 CXCR5 诱发 NP^[19]。因此, CXCL13/CXCR5 信号作为神经胶质细胞与神经元之间的通讯介质可以开发一种新的战略目标特定的药物设计。

(2) CRH

CRH 是由下丘脑分泌的对下丘脑-垂体-肾上腺皮质 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴调节的最主要的神经激素。其作为一种神经内分泌-免疫系统的信号分子, 还广泛表达在中枢神经系统其他部位以及外周组织器官, 免疫细胞等, 参与应答应激刺激, 调节自主神经、免疫和情绪、记忆, 疼痛等行为反应。研究证实 CRH 及其受体在脊髓背角均有大量分布, 其中 CRH 免疫阳性神经纤维和胞体主要分布在脊髓背角浅层, 其中腰髓 CRH 受体主要分布在 Lamina I 与 II 层, Lamina X 层最少^[20]。因此, CRH/CRH 受体系统在脊髓背角的解剖分布提示其可能在机体内源性疼痛感知的信号传导和调节中起着重要作用。脑室内注入

CRH 也可通过 CRHR1 激活 PKC, 抑制海马 CA1 和 CA2 区的兴奋性突触电位长时程增强 (Long-term potentiation, LTP) 效应早期的形成及维持, 实现对痛觉的调制^[21]。

CRH 分布来源包括免疫细胞合成分泌以及神经元轴突运输而来。星形胶质细胞和小胶质细胞都有 CRH 受体^[22]。在中枢神经系统中 CRH 能够激活神经胶质细胞上的 CRH 受体, 可以导致胶质细胞的增殖活化^[22]。CRHR1 缺失小鼠在大脑缺血模型中的炎症损伤明显减轻, 提示 CRH 可能通过作用于神经胶质细胞调节中枢神经系统的炎症反应^[23,24]。

然而, 就机体系统范围而言, CRH 作为一种神经肽同时也是外周系统重要的促炎症反应因子, 那么在由神经胶质细胞所介导的神经炎症反应所主导的 NP 的病理发生与发展过程中, CRH 及其信号传导究竟是具有直接镇痛作用还是促进局部神经炎症反应反而加重加快 NP 的发生和发展却亟待进一步的研究阐明。

(3) TNF- α

由激活巨噬细胞产生的肿瘤坏死因子 TNF- α , 作为一种炎症细胞因子参与疼痛发生与维持, 同神经营养因子一样可以在神经轴突内逆行或顺行运输。在脊神经根切断、坐骨神经部分结扎或冷冻等外周神经损伤性神经病理性疼痛模型中, 均发现背根神经节 (DRG) 和脊髓的星形胶质细胞、神经元细胞中 TNF- α 表达明显上调^[25,26]。在病理条件下, 神经系统有多种细胞均可产生 TNF- α , 包括雪旺氏细胞、神经元细胞和小胶质细胞, 通过其受体改变钠通道活性, 并激活炎症反应, 在疼痛的产生和维持起到关键作用^[27]。

4. 展望

有效的治疗策略的发展需要更好地了解 NP 的发病的分子和细胞机制。目前人们已越来越认识到脊髓胶质细胞如小胶质细胞和星形胶质细胞与神经元的交互调节在诱导和维持神经性疼痛过程中发挥关键作用。综上所述, 本文总结了神经胶质细胞的活化在调节神经兴奋性, 导致 NP 的过程中可能机制, 这为加深对 NP 病理发生机制的认识, 有助于寻找确定 NP 的治疗性干预的新目标。

参 考 文 献

- [1] Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, *et al.* Neuropathic pain in the community: more undertreated than refractory? *Pain*, 2013, 154(5): 690 ~ 699.

- [2] Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*, 2014,13(7):533 ~ 548.
- [3] Ellis A, Bennett DL. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *Br J Anaesth*, 2013, 111(1):26 ~ 37.
- [4] Clark AK, Old EA, Malcangio M. Neuropathic pain and cytokines: current perspectives. *J Pain Res*, 2013, 21(6):803 ~ 814.
- [5] Limatola C, Ransohoff RM. Modulating neurotoxicity through CX3CL1/CX3CR1 signaling. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8:229.
- [6] Garrison CJ, Dougherty PM, Kajander KC, *et al*. Staining of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in lumbar spinal cord increases following a sciatic nerve constriction injury. *Brain Res*, 1991, 565(1):1 ~ 7.
- [7] Wen YR, Tan PH, Cheng JK, *et al*. Microglia: a promising target for treating neuropathic and postoperative pain, and morphine tolerance. *J Formos Med Assoc*, 2011, 110(8):487 ~ 494.
- [8] 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. *Pain*, 2013, 154(10):2185 ~ 2197.
- [9] Zhuo M, Wu G, Wu LJ. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. *Mol Brain*, 2011, 4:31.
- [10] Hald A, Nedergaard S, Hansen RR, *et al*. Differential activation of spinal cord glial cells in murine models of neuropathic and cancer pain. *Eur J Pain*, 2009, 13(2): 138 ~ 145.
- [11] Inoue K, Tsuda M. P2X4 receptors of microglia in neuropathic pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2012, 11(6):699 ~ 704.
- [12] Clark AK, Malcangio M. Fractalkine/CX3CR1 signaling during neuropathic pain. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8:121.
- [13] Tang Z, Gan Y, Liu Q, *et al*. CX3CR1 deficiency suppresses activation and neurotoxicity of microglia/macrophage in experimental ischemic stroke. *J Neuroinflammation*, 2014, 11:26.
- [14] Miller TR, Wetter JB, Jarvis MF, *et al*. Spinal microglial activation in rat models of neuropathic and osteoarthritic pain: An autoradiographic study using [3H] PK11195. *Eur J Pain*, 2013, 17(5), 692 ~ 703.
- [15] Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*, 2010, 9(8):807 ~ 819.
- [16] Cui C, Grandison L, Noronha A. Neural-Immune Interaction in Brain Function and Alcohol Related Disorders, 2013:31 ~ 64.
- [17] DeWitt DA, Perry G, Cohen M, *et al*. Astrocytes regulate microglial phagocytosis of senile plaque cores of Alzheimer's disease. *Exp Neurol*, 1998, 149(2):329 ~ 340.
- [18] Tichauer J, Saud K, von Bernhardt R. Modulation by astrocytes of microglial cell-mediated neuroinflammation: effect on the activation of microglial signaling pathways. *Neuroimmunomodulation*, 2007, 14(3-4):168 ~ 174.
- [19] Jiang BC, Cao DL, Zhang X, *et al*. CXCL13 drives spinal astrocyte activation and neuropathic pain via CXCR5. *J Clin Invest*, 2016, 126(2):745 ~ 761.
- [20] Korosi A, Kozicz T, Richter J, *et al*. Corticotropin-releasing factor, urocortin 1, and their receptors in the mouse spinal cord. *J Comp Neurol*, 2007, 502(6):973 ~ 989.
- [21] Fu Y, Pollandt S, Liu J, *et al*. Long-term potentiation (LTP) in the central amygdala (CeA) is enhanced after prolonged withdrawal from chronic cocaine and requires CRF1 receptors. *J Neurophysiol*, 2007, 97(1):937 ~ 941.
- [22] Lariviere R, Melzack WR. The role of corticotropin-releasing factor in pain and analgesia. *Pain*, 2000, 84:1 ~ 12.
- [23] Ock J, Lee H, Kim S, *et al*. Induction of microglial apoptosis by corticotropin-releasing hormone. *J Neurochem*, 2006, 98(3):962 ~ 972.
- [24] Wang W, Ji P, Riopelle RJ, *et al*. Functional expression of corticotropin-releasing hormone (CRH) receptor 1 in cultured rat microglia. *J Neurochem*, 2002, 80(2):287 ~ 294.
- [25] Schäfers M, Sommer C, Geis C, *et al*. Selective stimulation of either tumor necrosis factor receptor differentially induces pain behavior in vivo and ectopic activity in sensory neurons in vitro. *Neuroscience*, 2008, 157(2):414 ~ 423.
- [26] 南兴东, 冯艺, 张利萍. TNF- α 在坐骨神经冷冻致神经病理性疼痛模型大鼠脊髓的表达. *中国疼痛医学杂志*, 2012, 18(1): 38 ~ 45.
- [27] Olmos G, Lladó J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity. *Mediators of inflammation*, 2014, 2014:861231.