

神经病理性疼痛与长时程增强

巩克瑞 李菁锦*

[关键词] 神经病理性疼痛;长时程增强;综述

中图分类号: 文献标识码: A 文章编号: 1006-9771(2005)12-0994-02

[本文著录格式] 巩克瑞,李菁锦.神经病理性疼痛与长时程增强[J].中国康复理论与实践,2005,11(12):994-995.

以往被认为是临床症状的神经病理性疼痛(neuropathic pain)目前已被作为一种疾病加以对待^[1],但其发生、发展机理尚不完全清楚,有研究显示,长时程增强(long-term potentiation, LTP)可能起着重要的作用^[2]。

1 神经病理性疼痛动物模型

按照病因学,神经病理性疼痛可分为外伤性、缺血损伤性、感染/炎症性、癌性、药物性、压迫性,以及不明原因性等几类,其病理生理学表现主要为痛觉高反应性及自发性疼痛,并以痛觉过敏和痛觉超敏为特征。从1979年起,人们先后建立了系列动物模型。Wall等首先用丝线结扎并切断坐骨神经建立坐骨神经完全切断模型^[3],但因易引起动物自残而限制了应用。1988年,Bennett和谢益宽建立了坐骨神经慢性压迫模型(chronic constriction injury, CCI)^[4],即用铬肠线环绕大鼠一侧坐骨神经干并做轻度结扎后,动物可发生自发痛、热痛敏和冷痛敏,并在10~14 d达到高峰。Seltzer、Kim和Deleo等研究者也陆续建立和报道了坐骨神经选择性结扎、脊神经选择性结扎、坐骨神经冰冻损伤等引起自发痛和冷热痛过敏的动物模型^[5-7]。Li等报道了L₅腹侧神经根切断模型,大鼠术后出现双侧长期强烈的机械性自发痛、冷自发痛和短期热痛觉过敏^[8]。中枢性疼痛动物模型建立在脊髓损伤的基础上,如Xu等经静脉注射一种光敏染料后,用激光照射脊髓的某个节段,建立血管梗死缺血性损伤模型。术后动物相应体感区出现强烈的机械性和冷痛觉超敏,但热刺激感受正常。此后,Yezierski等人将微量的兴奋性毒素,如使君子酸或红藻氨酸注射到大鼠脊髓内,建立脊髓的化学损伤性模型^[9]。

2 神经病理性疼痛的机制研究

近年来,神经病理性疼痛的机制研究取得了长足进展。1989年,Devor等首次发现,神经干或纤维受到损伤后,轴突的损伤区及背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元胞膜上的Na⁺通道密度发生改变,导致外周传入纤维的兴奋模式和传导特性发生变化,产生异常冲动。用河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)可以将Na⁺通道粗略划分为TTX敏感型(TTX-sensitive, TTX-s)和TTX抵抗型(TTX-resistant, TTX-r)。作为TTX-s型的一种,神经损伤后Na_v1.3通道重新表达,这种钠离子通道在失活后的快速恢复,造成神经元在低阈值情况下的重复放电,导致神经元自发放电增加和异位放电^[10]。应用反义核糖核酸阻断一种TTX-r型Na⁺通道Na_v1.8在坐骨神经的重分布,可有效逆转脊神经结扎(spinal nerve ligation, SNL)模

型大鼠的痛反应^[11]。外周神经损伤后,A β 纤维从脊髓背角III层向浅层发芽,且其细胞表型也发生改变,开始合成兴奋性神经递质。Coggeshall发现,切断坐骨神经后可以引起脊髓背角I、II和III板层的中间神经元凋亡^[12],这或许是持续性疼痛的原因之一。药物Triflavin通过抑制交感神经向DRG神经元的长入而抑制SNL模型大鼠的机械痛过敏和热痛觉过敏^[13]。外周神经损伤常伴有神经干的局部炎症反应。在正常大鼠体内,缓激肽(bradykinin, BK)通过 β_2 受体起作用,但在神经病理性疼痛动物模型中,BK通过 β_1 受体起作用。[Lys-des-Arg-9]-BK是 β_1 受体激动剂,仅在大鼠神经受损时激活细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulate kinase, ERK),这种作用可被 β_1 受体的反义寡核糖酸完全阻断,因此BK拮抗剂可能在治疗神经病理性疼痛中起作用^[14]。此外,神经损伤后,C纤维末端可释放谷氨酸等兴奋性氨基酸,激活脊髓背角N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体,使Ca²⁺通道开放,细胞内的Ca²⁺浓度增加,后者可以激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)发生膜转位,NMDA受体磷酸化,使受体的功能进一步上调,提高突触后神经元的兴奋性。PKC激活后又可以激活ERK,从而调节转录后途径参与中枢敏感化的形成^[15]。细胞内Ca²⁺浓度的增加激活了c-fos、c-jun等转录因子,并进一步激活下游基因,这些都有可能使细胞表面受体发生改变^[16]。抑制PKC激活可有效减轻神经损伤大鼠的痛过敏程度。最近的研究表明,神经损伤后糖皮质激素受体通过PKC调节脊髓NMDA受体的表达^[17]。

1973年,Bliss和Lomo首先通过麻醉家兔发现单突触重复刺激或两组突触以协同方式共同活化可产生兴奋性突触后反应增强的现象,并将其称为LTP;随后发现NMDA受体对于LTP的诱导是必要的。一定强度和频率的刺激使突触后膜的兴奋性突触后电位(excitatory postsynaptic potential, EPSP)产生叠加效应,使位于NMDA受体通道内的Mg²⁺移开,胞内Ca²⁺浓度升高,导致钙/钙调素依赖的蛋白激酶II(calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII)自身磷酸化,发生自身激活。激活后的CaMKII主要通过磷酸化突触前后的靶蛋白 α -氨基羟甲基恶唑丙酸(α -aminohydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)、突触素I(synapsin I)和微管相关蛋白2(microtubule associated protein 2, MAP2)参与LTP的诱导和维持^[18]。细胞内Ca²⁺的增加还可以激活PKC,促进Ca²⁺依赖性谷氨酸盐的释放,提高突触后膜对递质的敏感性。

Woolf于1983年首先报道了中枢神经系统参与损伤后疼痛反应性增高的过程。外周神经损伤后,初级感觉神经元并未发生改变,提示中枢敏感化可能是脊髓产生LTP的结果。Vikman等发现,在单侧关节炎模型大鼠中,刺激C初级传入纤维可以记录到相对稳定的LTP反应,但在正常大鼠却极少出现这种现象^[19]。邢国刚等则发现,应用高频、低强度的条件电刺激神经病理性疼痛模型大鼠的坐骨神经,可诱导脊髓背角C纤

基金项目:1.北京市教育委员会科技发展项目(No. KM200410025004);2.北京市中医药科技发展基金资助项目(No. J-5)。

作者单位:100054北京市,首都医科大学基础医学院神经生物学系疼痛医学研究所。作者简介:巩克瑞(1982-),男,山东新泰市人,硕士研究生,主要研究方向:疼痛机制研究。*通讯作者:李菁锦,首都医科大学基础医学院神经生物学系疼痛医学研究所。

维诱发电位^[20]。然而同样的刺激却不能诱导出假手术对照组大鼠的 LTP,只有当高频、高强度的电刺激作用于坐骨神经才可产生上述结果。在神经损伤情况下,脊髓背角更容易诱导出 C 纤维诱发的 LTP,使脊髓伤害性感觉神经元产生“超敏变化”。在培养的 DRG 神经元上也可记录到 LTP 和 wind up 现象。LTP 作为信息储存的一种机制,其本身应当可以被长时程抑制(long-term depression, LTD)所抑制。在神经病理性疼痛动物模型中所记录的 LTP 应当有同样的特点。Gjerstad 等在脊髓腰骶段 DRG 的广动力范围(wide dynamic range)神经元进行细胞外记录时发现,高频电刺激所诱导的 LTP 可以被下行抑制系统所抑制^[21]。

Miletic 等发现,在 CCI 模型大鼠中, γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的转运体减少,应用 GABA 拮抗剂 muscimol 可抑制脊髓背角的 LTP^[227]。此外, CaMK II、PKC、蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 等在海马的 LTP 诱导中也起着关键作用。在强直刺激前 30 min 和刺激后的 1 h 内, CaMK II 抑制剂可抑制脊髓 LTP 的形成,但 3 h 后不再起作用。同样, PKA 和 PKC 抑制剂在刺激前和刺激后的 30 min 内起作用,但在更长时间内无抑制作用。因此, CaMK II、PKC 和 PKA 可能在 LTP 诱导的早期阶段起着重要的作用,但却不参与后期的维持^[23]。蛋白合成抑制剂茴香霉素或放线菌酮可选择性抑制脊髓晚期 LTP 的维持^[24],提示晚期 LTP 的维持需要新的蛋白质合成,具有翻译依赖性特点。此外,蛋白激酶 G I (protein kinase G I, PKGI) 也参与了脊髓背角敏感性的形成和维持^[25]。利用海兔做模型研究疼痛机理时发现,蛋白激酶 G α (α protein kinase G, α PKG) 在损伤的神经内部活化,随后被逆行转运到胞体,活化丝裂原蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)。应用 α PKG 抑制剂可以阻止海兔的长时程敏感化的出现^[26]。近年来的研究显示,在 SNL 模型大鼠中,脊髓胶质细胞和 DRG 中 p38 的活化引起外周神经轴突损伤后神经细胞内 Jun 的长期活化,激活 cAMP 反应结合蛋白(cAMP-response element-binding protein, CREB)。CREB 诱导的信号转导在神经可塑性改变中起着重要的作用。电刺激 C 纤维可以通过 PKA 和 PKC 引起 CREB 磷酸化的增加,有可能通过转录调节作用参与脊髓中枢敏感化的形成^[27]。这也可作为电刺激 C 纤维可以引发脊髓 LTP 的解释之一。Ikeda 等利用注射一种可随电压改变而变化的染料,观察大鼠脊髓突触前 LTP 样改变,发现给予串刺激后,突触前兴奋性明显增加,且原来的静息区域也发生兴奋^[28]。进一步的研究显示,胶质细胞通过活化代谢型谷氨酸受体促进一氧化氮的释放参与这一过程。

综上所述, LTP 与神经病理性疼痛有着密切的关系,相信随着研究的不断深入,将最终解开神经病理性疼痛发生、发展机制的奥秘。

[参考文献]

- [1] Twillman RK. Report from the 10th World Congress on Pain[J]. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2003, 17(2): 83—88.
- [2] Rygh LJ, Svendsen F, Hole K, et al. Natural noxious stimulation can induce long-term increase of spinal nociceptive responses[J]. Pain, 1999, 82: 305—310.
- [3] Wall, PD, Gutnick M. Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma[J]. Nature, 1974, 248: 740—743.
- [4] Bennett, GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man[J]. Pain, 1988, 33(1): 87—107.
- [5] Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavior model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury[J]. Pain, 1990, 43: 205—218.
- [6] Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat[J]. Pain, 1992, 50(3): 355—363.
- [7] DeLeo JA, Coombs DW, Willenbring S, et al. Characterization of a

- neuropathic pain model: sciatic cryoneurolysis in the rat[J]. Pain, 1994, 56(1): 9—16.
- [8] Li L, Xian CJ, Zhong JH, et al. Effect of lumbar 5 ventral root transection on pain behaviors: A novel rat model for neuropathic pain without axotomy of primary sensory neurons[J]. Exp Neurol, 2002, 175: 23—34.
- [9] Yeziarski RP. Excitotoxic spinal cord injury: behavioral and morphological characteristics of a central pain model[J]. Pain, 1998, 75(1): 141—155.
- [10] Waxman SG, Dib-Hajj S, Cummins TR, et al. Sodium channels and pain[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96: 7635—7639.
- [11] Gold MS, Weinreich D, Kim CS, et al. Redistribution of NaV1.8 in uninjured axons enables neuropathic pain[J]. J Neuroscience, 2003, 23(1): 158—166.
- [12] Coggeshall RE, Lekan HA, White FA, et al. A-fiber sensory input induces neuronal cell death in the dorsal horn of the adult rat spinal cord[J]. J Comp Neurol, 2001, 435: 276—282.
- [13] Fua WM, Changa TK. Inhibition of neuropathic pain by a potent disintegrin-triflavin[J]. Neuroscience Letters, 2004, 368: 263—268.
- [14] Rashid MH, Inoue M, Matsumoto M, et al. Switching of bradykinin-mediated nociception following partial sciatic nerve injury in mice[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 308: 1158—1164.
- [15] Kawasaki Y, Kohno T, Zhuang ZY, et al. Ionotropic and metabotropic receptors, protein kinase A, protein kinase C, and src contribute to C-fiber-induced ERK activation and cAMP response element-binding protein phosphorylation in dorsal horn neurons, leading to central sensitization[J]. Neuroscience, 2004, 24(38): 8310—8321.
- [16] Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain[J]. Eur J Pharmacol, 2001, 429: 23—27.
- [17] Wang SX, Lim G, Zeng Q, et al. Central glucocorticoid receptors modulate the expression and function of spinal NMDA receptors after peripheral nerve injury[J]. J Neurosci, 2005, 25: 488—495.
- [18] Malenka RC, Nicoll RA. Long term potentiation: A decade of progress[J]. Science, 1999, 285(5435): 1870—1874.
- [19] Vikman KS, Duggan AW, Siddall PJ. Increased ability to induce long-term potentiation of spinal dorsal horn neurons in monoarthritic rats[J]. Brain Research, 2003, 990(1-2): 51—57.
- [20] 邢国刚, 刘风雨, 姚磊, 等. 神经病理痛大鼠脊髓背角突触传递的长时程可塑性变化[J]. 北京大学学报(医学版), 2003, 3: 226.
- [21] Gjerstad J, Tjolsen A, Hole K. Induction of long-term potentiation of single wide dynamic range neurones in the dorsal horn is inhibited by descending pathways[J]. Pain, 2001, 91(3): 263—268.
- [22] Miletica G, Draganich P, Pankratz MT, et al. Muscimol prevents long-lasting potentiation of dorsal horn field potentials in rats with chronic constriction injury exhibiting decreased levels of the GABA transporter GAT-1[J]. Pain, 2003, 105: 347—353.
- [23] Yang HW, Hu XD, Zhang HM, et al. Roles of CaMKII, PKA, and PKC in the induction and maintenance of LTP of C-fiber-evoked field potentials in rat spinal dorsal horn[J]. J Neurophysiol, 2004, 91: 1122—1133.
- [24] Hu NW, Zhang HM, Hu XD, et al. Protein synthesis inhibition blocks the late-phase LTP of C-fiber evoked field potentials in rat spinal dorsal horn[J]. J Neurophysiol, 2003, 89: 2354—2359.
- [25] Tegeder I, Turco DD, Schmidtke A, et al. Reduced inflammatory hyperalgesia with preservation of acute thermal nociception in mice lacking cGMP-dependent protein kinase I[J]. PNAS, 2004, 101: 3253—3257.
- [26] Sung YJ, Walters ET, Ambron RT. A neuronal isoform of protein kinase G couples mitogen-activated protein kinase nuclear import to axotomy-induced long-term hyperexcitability in aplysia sensory neurons[J]. Neuroscience, 2004, 24(34): 7583—7595.
- [27] Jin SX, Zhuang ZY, Woolf CJ, et al. p38 mitogen-activated protein kinase is activated after a spinal nerve ligation in spinal cord microglia and dorsal root ganglion neurons and contributes to the generation of neuropathic pain[J]. Neuroscience, 2003, 23(10): 4017—4022.
- [28] Ikeda H, Murase K. Glial nitric oxide-mediated long-term presynaptic facilitation revealed by optical imaging in rat spinal dorsal horn[J]. J Neuroscience, 2004, 24(44): 9888—9896.

(收稿日期: 2005-07-18 修回日期: 2005-09-20)