

- growth factor C secreted by pancreatic cancer cell line promotes lymphatic endothelial cell migration in an in vitro model of tumor lymphangiogenesis[J]. *Pancreas*, 2007, 34(4):444.
- [17] Tang RF, Wang SX, Zhang FR, et al. Interleukin-1 $\alpha$ , 6 regulate the secretion of vascular endothelial growth factor A, C in pancreatic cancer[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2005, 4(3):460.
- [18] 韩保卫, 张练, 董帅军, 等. VEGF-C 表达对胰腺癌细胞凋亡的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2007, 38(10):896.
- [19] Onogawa S, Kitadai Y, Tanaka S, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor VEGF-C and VEGF-D expression by the organ microenvironment in human colon carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(10):1604.
- [20] Li K, Tao J, Li T, et al. Effect of antisense oligodeoxynucleotide of vascular endothelial growth factor C on lymphangiogenesis and angiogenesis of pancreatic cancer[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2007, 27(1):51.

(收稿日期:2009-07-22 修回日期:2009-08-16)

· 综 述 ·

## 神经肽与原发性三叉神经痛

朱遵燕 综述, 杨晓秋<sup>Δ</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院麻醉科 400016)

关键词:原发性三叉神经痛;发病机制;神经肽;治疗

中图分类号:R745.11

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)05-0611-03

三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)是一种位于三叉神经分布区域内反复发作的阵发性剧痛,分为原发性(特发性)和继发性(症状性)两种。关于原发性三叉神经痛的病因和发病机制目前尚不明确,各种文献报道提出了多种学说或假设,包括中枢病变学说(三叉神经脊束核内的癫痫样放电改变)<sup>[1]</sup>、周围病变学说(神经血管压迫)<sup>[2]</sup>、免疫因素等<sup>[3]</sup>。有文献报道罕见的家族性三叉神经痛,推测可能与遗传及环境因素有关<sup>[4-5]</sup>。随着分子生物学和免疫组化研究的进展,现已发现多种神经肽类物质与原发性三叉神经痛有密切关系。本文就神经肽与原发性三叉神经痛发病关系作一综述。

### 1 降钙素基因相关肽

降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)是一种生物活性多肽,作为神经递质广泛分布于脑内及与体表感觉有关的脊髓背角和初级传入纤维,如感觉神经元的胞体和末梢内。CGRP 主要在三叉神经节和背根神经节等部位的神经元胞体内合成,然后以快速轴浆运输的形式运输到其中枢端和外周端感觉神经末梢,发挥多种生物学作用,如调节神经、舒张血管、增强心脏收缩、促进骨骼生长等<sup>[6]</sup>。

目前 CGRP 作为一种伤害性刺激的递质,在神经病理性疼痛的研究中引起了人们的高度重视。Kanai 等<sup>[7]</sup>在大鼠慢性缩窄环术(chronic constriction injury, CCI)中发现,坐骨神经结扎术后 7~14 d 脊髓辣椒素受体 1 蛋白水平显著上升,14 d 后, CGRP 样免疫阳性明显增强。Lee 和 Kim<sup>[8]</sup>在大鼠 L<sub>5-6</sub> 脊神经横切术建立的神经病理性疼痛研究中发现,术前予 CGRP 竞争性受体阻断剂 CGRP8-37 鞘内注射可以延缓疼痛发作 2~4 d,而在疼痛发生后鞘内注射则可以减轻痛觉过敏的程度,说明 CGRP 在脊髓水平参与痛觉信息传递及痛觉过敏的形成。

TN 作为一种典型的神经病理性疼痛,与 CGRP 有着密切关系。胡世辉等<sup>[9]</sup>检测 16 例 TN 患者疼痛发作时患侧颈外静

脉、肘静脉及三叉神经颅底高位切断术后患侧颈外静脉血中 CGRP 含量,结果显示疼痛发作时患侧颈外静脉血中 CGRP 含量显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );而痛支神经纤维中 CGRP 免疫反应阳性颗粒的数量、面积均明显高于非痛支,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。陈志峰和朱也森<sup>[10]</sup>在大鼠右侧眶下神经缩窄术建立的 TN 模型中发现,与假手术组比较,手术组大鼠术后 9~15 d 右侧眶下神经支配区域出现机械性痛觉超敏,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );大鼠延髓内 CGRP 量明显高于假手术组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

CGRP 主要通过 cAMP-PKA 转导途径参与疼痛发生。其与受体特异性结合后,激活腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC),分解三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),产生环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP),从而表现出多样的生物学作用<sup>[11]</sup>。Hosaka 等<sup>[12]</sup>发现低-中浓度(1~100 nM)的 CGRP 通过激活百日咳毒素敏感的 G 蛋白耦联 CGRP 受体,使内皮细胞释放一氧化氮,可减少几内亚猪淋巴管的收缩;而高浓度(500 nM)的 CGRP 则可直接舒张平滑肌细胞,二者均导致蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)调节的 ATP 敏感 K<sup>+</sup> 通道开放,出现超极化,促进 cAMP 的生成。cAMP 作为第 2 信使,介导 CGRP 的一系列生物学活动。

此外, CGRP 也是迄今已知最强的内源性扩血管肽,可与 P 物质(substance P, SP)、强啡肽、甘丙肽和胆囊收缩素等多种神经肽共存<sup>[13]</sup>。动物电生理实验表明, CGRP 还可通过调节 SP 对疼痛信息的传递产生作用<sup>[11]</sup>。其机制可能是促进 SP 向中枢释放,传递痛觉信息导致阵发性剧烈疼痛的发作,还可通过抑制 SP 降解酶的活性,加强 SP 增加毛细血管通透性、血浆蛋白渗出的作用,增强 SP 在外周的神经源性炎症作用等途径,共同参与神经源性炎症的过程。长期的神经源性炎症使中枢释放单胺类神经递质的功能发生障碍,痛阈降低,致使颌面

<sup>Δ</sup> 通讯作者, Email: yxq9906@sina.com.

部轻微的触觉刺激也能产生伤害性刺激信息。

## 2 SP

SP 作为一种神经多肽,在中枢和周围神经系统内广泛存在。SP 在神经细胞胞体合成,储存于突触小体内的囊泡中,神经冲动传递时引发离子通道开放,外钙内流,促使囊泡与前膜融合释放,SP 再通过轴流转运到初级传入神经末梢发挥作用。既往许多研究表明,伤害性机械、热和化学刺激以及外周电刺激均能导致脊髓背角 SP 的释放。SP 是目前公认的一种兴奋性神经递质或调质,由 C 类神经纤维释放,主要传导痛觉,参与伤害性信息的传递。SP 作为神经递质参与神经源性炎症的发生、发展;同时作为一种免疫调节因子,在体内外均促进淋巴细胞的增殖分化,参与免疫调节;此外还具有收缩内脏平滑肌及舒张血管等作用。Sun 等<sup>[14]</sup>研究发现脊髓内 SP 表达增多引起大鼠抬足反应增加及热痛觉过敏,大鼠足底或鞘内注射 NK-1 受体拮抗剂可以减轻机械性及热痛觉过敏,说明大鼠痛觉过敏与脊髓背角 SP 的表达增加有关,SP 在脊髓水平上痛觉调控中发挥重要的作用。

SP 通过作用于脊髓背角的神经激肽(NK)受体,实现对各种功能的调节。NK 受体激活后,激活磷脂酶 C,使细胞内的三磷酸肌醇和二酰基甘油的浓度增加,动员内质网内  $Ca^{2+}$  的储库,使细胞内游离  $Ca^{2+}$  浓度增加,使 NMDA 受体激活。NMDA 受体的激活使  $Ca^{2+}$  通道开放,细胞内  $Ca^{2+}$  浓度进一步升高,触发细胞内  $Ca^{2+}$  依赖的一系列生理反应,启动多种中枢神经系统过程,形成中枢神经元兴奋性持久升高等可塑性变化,产生痛觉过敏和痛觉超敏<sup>[15]</sup>。

许多研究表明,SP 与 TN 有密切关系。王文宇等<sup>[16]</sup>采用青霉素 G 钾建立大鼠 TN 模型,测定大鼠下丘脑中 SP 的含量,发现在疼痛发作时,SP 含量明显升高,与对照组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。王堃等<sup>[17]</sup>用放射免疫方法测定 37 例 TN 患者三叉神经周围支撕脱术前后颈外静脉和对侧肘静脉血中 SP 含量,亦证实 TN 患者术前颈外静脉血 SP 明显高于其对侧肘静脉血,术后颈外静脉血 SP 低于术前,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。TN 发作时,三叉神经受各种刺激,合成及释放 SP 增多,SP 作为传递疼痛信息的神经递质,将痛觉信息传入中枢,经过神经反射,诱发疼痛发作,随着 SP 的耗竭,疼痛又消失。

此外,SP 还可引起血管扩张、血浆渗出、平滑肌收缩和腺体分泌,激活肥大细胞,引起细胞内钙离子的动员和细胞脱颗粒,刺激机体内各种炎症介质如缓激肽、组织胺等物质的释放和聚集,进一步刺激传导伤害性信息的传入纤维,待神经元内 SP 合成到一定程度时再次爆发新一轮的疼痛。SP 还增强单核吞噬系统细胞分泌白细胞介素(IL),如 IL-1、IL-6、IL-10 和肿瘤坏死因子(TNF),减少转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )和生长抑素的分泌;增强 T 细胞分泌干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ );介导肥大细胞脱颗粒,形成神经源性炎症,与其他神经肽协同参与 TN 的发生、发展。

## 3 血管活性肠多肽

血管活性肠多肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)是一种非胆碱能、非肾上腺能神经介质,体内分布广泛,在中枢神经和外周神经末梢周围含量最高。VIP 与受体结合后,通过 cAMP 依赖的蛋白激酶途径、醇磷脂途径、鸟氨酸脱羧酶多胺途径等发挥其调节血压、增强心肌收缩力和扩张血管、调节免疫等多种生理作用。

早在 20 世纪 80 年代,Goadsby 等就在对 TN 患者的观察中发现,患者在阵发性疼痛之后常会出现患侧面部潮红,而于三叉神经节内注射酒精或行射频热凝治疗术后也可出现患侧面部潮红现象,推测与 VIP 有关;Zhao 等在 2000 年研究发现,用放射免疫法测定 TN 患者疼痛发作时血浆 VIP 的含量,发现疼痛发作时患侧颈外静脉血中的 VIP 含量明显高于患侧肘静脉血、术后患侧颈外静脉血。此两种研究均提示 TN 发作时局部有 VIP 参与,可能与疼痛发作时三叉神经-血管系统被激活有关。VIP 在局部起着生理性血管扩张剂和血流促进剂的作用,通过扩张血管,使血浆渗出,刺激各种炎症介质释放和聚集,同时与 CGRP 等神经肽一起协同和增强 SP 在外周的神经源性炎症作用,参与 TN 的发生、发展。

## 4 $\beta$ -内啡肽

$\beta$ -内啡肽(beta-endogenous opioid peptide,  $\beta$ -EP)是一种由自身合成的具有阿片样作用的肽类物质,循环中的  $\beta$ -EP 主要由垂体产生,平时  $\beta$ -EP 以前阿黑皮素的前体形式贮存于垂体中,仅少量释放入血,在疼痛等应激状态下垂体释放  $\beta$ -EP 增加,血浆中  $\beta$ -EP 亦相应升高,从而产生镇痛作用。以往的研究表明, $\beta$ -EP 镇痛作用部位主要在脊髓以上水平;脑室或静脉给予内源性阿片肽,发现 EP 的镇痛作用最强且作用持久。痛觉敏感者脑脊液中内阿片肽含量低,而痛觉迟钝者含量高。

Zhao 等在 2001 年研究发现 TN 患者疼痛发作时患侧颈外静脉血、健侧颈外静脉血及肘静脉血三者血浆  $\beta$ -EP 的含量差异并无统计学意义( $P > 0.05$ ),而在行三叉神经颅底高位切断术后的无痛状态下,患侧颈外静脉血中的  $\beta$ -EP 含量也显著低于正常人,与术前相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ );刘红娟等<sup>[18]</sup>测定鼠 TN 脑组织  $\beta$ -EP 的含量,结果显示,实验组  $\beta$ -EP 含量明显低于生理盐水组和空白对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );这提示 TN 患者即使在疼痛发作时局部血液中  $\beta$ -EP 的含量也无提高,推测可能与脑内  $\beta$ -EP 能神经元合成或释放  $\beta$ -EP 的功能障碍有关。

$\beta$ -EP 与细胞膜上的特异性受体结合后,激活抑制性 G 蛋白,降低 AC 的活性,进一步降低第 2 信使 cAMP 的浓度和 PKA 的活性,降低细胞兴奋性,减少疼痛信号的传递,从而产生镇痛作用。 $\beta$ -EP 还可抑制痛觉传导递质 SP 的释放,抑制初级感觉神经元至脊髓和三叉丘系的痛觉传递。中枢  $\beta$ -EP 含量的降低使得中枢内源性痛觉调制系统对疼痛的抑制作用减弱,而 SP 含量增加,从而诱发疼痛发作;在外周由于血浆  $\beta$ -EP 的含量不足,使得局部神经源性炎症不能得到及时充分的缓解。

总之,原发性 TN 的病因机制复杂,至今仍不明。尽管已有大量研究表明多种神经肽参与了 TN,但目前的研究尚不能充分解释导致神经肽过度合成和释放的内因。有关神经肽与 TN 内在联系以及神经肽之间的相互关系和调节还有待于进一步研究。治疗 TN 的方法很多,临床首选药物治疗,常采用抗癫痫药治疗<sup>[19-20]</sup>,但由于不良反应的原因,使用受到一定限制。因此最佳的药物治疗有赖于发病机制研究的进展,从 TN 产生的机制中寻找新的治疗靶点,如神经肽阻滞剂、神经肽受体拮抗剂等,以研制安全、有效的药物。

## 参考文献:

- [1] 王宏伟,吕静波,刘玉光,等.原发性三叉神经痛发病机制的研究进展[J].中国疼痛学杂志,2006,12(1):5.
- [2] 赵卫国,濮春华,李宁,等.三叉神经痛的病因诊断和显微

- 手术治疗(附 238 例报道)[J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22(11):681.
- [3] 吴承远, 刘玉光. 三叉神经痛[M]. 2 版. 山东: 山东科学技术出版社, 2008:91.
- [4] Savica R, Laganà A, Siracusano R, et al. Idiopathic familial trigeminal neuralgia: a case report[J]. *Neurol Sci*, 2007, 28(4):196.
- [5] El Otmani H, Moutaouakil F, Fadel H, et al. Familial trigeminal neuralgia[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2008, 164(4):384.
- [6] 郑林丰, 谢应桂, 许愿忠. 降钙素基因相关肽在神经系统损伤中的作用[J]. 创伤外科杂志, 2006, 8(6):571.
- [7] Kanai Y, Nakazato E, Fujiuchi A, et al. Involvement of an increased spinal TRPV1 sensitization through its up-regulation in mechanical allodynia of CCI rats[J]. *Neuropharmacology*, 2005, 49(7):977.
- [8] Lee SE, Kim JH. Involvement of substance P and calcitonin gene-related peptide in development and maintenance of neuropathic pain from spinal nerve injury model of rat[J]. *Neurosci Res*, 2007, 58(3):245.
- [9] 胡世辉, 姜晓钟, 赵云富, 等. 降钙素基因相关肽与三叉神经痛发病关系的临床研究[J]. 口腔医学研究, 2004, 20(2):173.
- [10] 陈志峰, 朱也森. 三叉神经痛大鼠延髓内降钙素基因相关肽的变化[J]. 上海医学, 2006, 29(2):101.
- [11] 于鹤, 程智刚, 李静怡, 等. 脊髓背角及背根神经节内降钙素基因相关肽与神经病理性疼痛的关系[J]. 实用疼痛学杂志, 2007, 3(6):459.
- [12] Hosaka K, Rayner SE, von der Weid PY, et al. Calcitonin gene-related peptide activates different signaling pathways in mesenteric lymphatics of guinea pigs[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(2):H813.
- [13] Aoki Y, Ohtori S, Takahashi K, et al. Expression and Co-Expression of VR1, CGRP and IB4-binding glycoprotein in dorsal root ganglion neurons in rats: differences between the disc afferents and the cutaneous afferents[J]. *Spine*, 2005, 30(13):1496.
- [14] Sun RQ, Tu YJ, Lawand NB, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor activation produces PKA- and PKC-dependent mechanical hyperalgesia and central sensitization[J]. *Neurophysiology*, 2004, 92(5):2859.
- [15] Yoshimura M, Yonehara N. Alteration in sensitivity of ionotropic glutamate receptors and tachykinin receptors in spinal cord contribute to development and maintenance of nerve injury-evoked neuropathic pain [J]. *Neurosci Res*, 2006, 56(1):21.
- [16] 王文宇, 刘红娟, 张立新. 大鼠原发性三叉神经痛脑神经递质的实验研究[J]. 中国老年学杂志, 2005, 25(3):320.
- [17] 王堃, 张素芝, 吕光强, 等. 三叉神经周围支撕脱术前血浆 P 物质与神经肽变化的研究[J]. 临床医学工程, 2009, 16(2):40.
- [18] 刘红娟, 王文宇, 孙红晨. 鼠原发性三叉神经痛下丘脑  $\beta$  内啡肽含量测定[J]. 中华口腔医学杂志, 2005, 40(2):154.
- [19] 曾庆文, 马玲. 三叉神经痛治疗现状与进展[J]. 实用疼痛学杂志, 2008, 4(3):219.
- [20] Krafft RM. Trigeminal neuralgia[J]. *Am Fam Physician*, 2008, 77(9):1291.

(收稿日期:2009-07-07 修回日期:2009-09-19)

• 综 述 •

## Oddi 括约肌运动功能障碍与急性胰腺炎的研究进展

刘忠铭<sup>1</sup>, 何 勇<sup>2</sup>综述, 龚建平<sup>2</sup>审校

(1. 重庆市九龙坡区第三人民医院外科 400080; 2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

关键词: Oddi 括约肌; 急性胰腺炎; 运动功能障碍

中图分类号: R576

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)05-0613-03

随着急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)研究的认识与发展, 众多学者发现 Oddi 括约肌(phincter of Oddi, SO)功能障碍与 AP 的关系超过了以往的认知程度。因此加深认识 SO 的病理机制在 AP 中的作用具有较大临床意义。

### 1 SO

**1.1 SO 功能及功能障碍** SO 是位于胆总管、主胰管和十二指肠结合部位的神经肌肉复合体, 长约 4~6 mm, 是胆汁和胰液的流出道。其对调节胆囊充盈, 控制胆汁和胰液酶排出, 维持胆、胰管内压力, 防止十二指肠液胆道返流有重要作用。SO 运动异常的因素很多, 可以归纳如下。(1) 进食因素: 正常人消化间期 SO 运动存在两种形式, 即自发性紧张性收缩和节律性收缩, 两种收缩方式交替进行保证了括约肌的协调运动。(2)

神经调节因素: SO 上含有  $\alpha$  和  $\beta$  两种肾上腺素受体, 分别介导收缩和舒张, 另外还有胆碱能受体介导收缩, 其对阿托品敏感, 迷走神经兴奋时, 胆囊收缩, SO 舒张, 有利于胆汁的排泄。(3) 体液调节因素: 胃肠道激素对 SO 的影响目前研究较少, 已知的胆囊雌激素(CCK)能抑制 SO 收缩, 增加胆汁流入十二指肠<sup>[1]</sup>。促胃液素是一种类似于 CCK 的激素, 可抑制胰管括约肌运动, 有利于胰液的排出。(4) 药物因素: 鸦片类、胆碱能拮抗剂、 $\alpha$ -肾上腺能拮抗剂、 $H_1$ -受体拮抗剂等可使 SO 压力升高;  $\beta$ -受体拮抗剂、抗胆碱能制剂、硝酸酯、钙离子拮抗剂等可使 SO 压力下降<sup>[2-3]</sup>。此外, 胆囊在调节胆道动力学方面发挥着重要作用。在生理条件下, 胆囊与 SO 作为一个整体, 对胆汁从肝脏经胆道排入肠道起着协调作用。当 SO 运动异常, 不