

· 综 述 ·

胆碱能抗炎通路疼痛调节作用的研究进展*

王康乐 综述, 简道林[△] 审校
(三峡大学仁和医院, 湖北宜昌 443001)

关键词: 疼痛; 胆碱能抗炎通路; 乙酰胆碱

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.27.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)27-3308-03

疼痛是目前临床中一个普遍存在的症状或疾病, 它的发生机制尚不完全清楚, 一般认为神经末梢(伤害性感受器)受到了各种伤害性刺激(物理或者化学)后, 通过传导系统(脊髓)传至大脑中枢而引起疼痛感觉。同时, 中枢神经系统对疼痛的发生、发展具有调控作用。胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathways, CAP)是新发现的一条存在于中枢神经系统与免疫系统之间, 由迷走神经介导的拮抗炎症反应下行的调节通路, 它通过迷走神经及其递质乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)与免疫系统相互作用, 机体在受到强烈应急刺激时通过神经及其递质的作用, 抑制其炎症反应^[1]。ACh 介导通过烟碱型受体(N 受体)和毒蕈碱型受体(M 受体)在各种生理过程中扮演了关键角色, 通过乙酰胆碱酯酶的降解来控制受体的活动。胆碱能受体激动剂和胆碱酯酶抑制剂称为拟胆碱药, 具有抗伤害作用和镇痛效果。本文拟结合近年来的研究文献来探讨胆碱能抗炎通路调节疼痛方面的研究进展。

1 烟碱型乙酰胆碱受体

烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)是一种配体门控的离子通道蛋白, 主要功能是介导突触间信号快速传递。中枢型的 nAChR 主要包括脑 nAChR 和神经元 nAChR 两类; 外周型的 nAChR 主要包括成熟型 ϵ -nAChR 和胚胎型 r-nAChR 两类。其中 $\alpha 7$ nAChR 是 N 受体中最特殊的亚型受体, 主要分布在中枢神经系统内, 能够调节钙离子的活化及 ACh 递质的释放。

1.1 烟碱型受体在调节急性疼痛中的作用 脊髓神经元 N 受体参与痛觉调制并起到重要作用, 其激活后可产生抗伤害效应。脊髓 nAChR 是一种配体-门控型离子通道受体, 存在多种亚型, 目前有研究认为与镇痛效应密切相关的是 $\alpha 4$ 、 $\beta 2$ 亚型受体。Epibatidine(EP)是 Daly 等从南美厄瓜多尔的三色毒蛙皮肤中分离到的一种结构全新生物碱, 是目前被认可为最有效的 nAChR 激动剂, 其镇痛活性是吗啡的 200~500 倍, 尼古丁的 200 倍, 且不具有成瘾性^[2-3]。EP 主要通过特异性地结合于脊髓 nAChR 亚单位 $\alpha 4$ 发挥镇痛作用, 其强大的镇痛作用可以被非竞争性尼古丁乙酰胆碱受体(nAChRs)拮抗剂美加明(Mecalyamine)所阻断, 而不能被阿片受体拮抗剂纳洛酮(Naloxone)所阻断, 表明 EP 是一种非阿片类高效镇痛剂, 它主要通过 N 型受体起作用^[4]。电生理实验也表明蛙皮素具有明显的镇痛作用。敲除小鼠的 $\alpha 4$ 基因或阻断其表达均可明显削弱 nAChR 的镇痛效应, 而蛙皮素也主要是通过这一亚型而产生药理作用。之后 Abbott 实验室发现了类似于 Ep 的类似物 ABT-594, 它是尼古丁的氮杂环丁烷生物电子等排体, 在啮齿类动物的急性、持续性或者神经病理性等多种疼痛模型上都表现出强大的镇痛作用, 镇痛活性不仅与 Ep 相当, 且毒副作用

低^[5-6]。但是, ABT-594 并不影响非致痛性刺激所引起的神经元反应, 这充分说明 ABT-594 是有选择地降低神经元的反应性。通过化疗诱导性神经痛的模型实验结果更进一步说明了烟碱激动剂 ABT-594 的镇痛作用^[7]。Iruستا 等^[8]在鼠疼痛模型中发现, ACh 受体和 N 受体激动剂在镇痛机制中起到主要作用; Hama 等^[9]在行甲醛诱导的鼠疼痛模型中发现, 无论对急性或慢性组织损伤的疼痛, N 受体激动剂均有镇痛作用, 但对慢性疼痛的镇痛效应相对更强。

1.2 烟碱型受体在调节神经病理性疼痛中的作用 通过基因表达的研究得知, 烟碱型受体在神经性疼痛方面也有着重要作用: 如在神经性疼痛的脊神经结扎模型中, 激动 RJR-2403 能减少约 50% 的诱发疼痛, EisenACh 在 1999 年提出这一类化合物在神经性疼痛方面的广泛作用。

1.3 其他疼痛 神经元尼古丁(NNR)受体激动剂具有广泛的治疗潜力, 通过对不同刺激模式和疼痛模型的表现效果已得到证明。更重要的是, NNR 激动剂在对持续性炎症疼痛和持续性内脏刺激也有显著的效果^[10]。在关节炎的模型中, 鞘内注射蛙皮素也能减轻疼痛。

1.4 不良反应 通过对亚型选择性 N 受体靶向药物的深入研究, 发现烟碱本身激活多个受体亚型与潜在的不良不良反应相关。烟碱在周边的不良反应包括心血管、呼吸及胃肠道的反应, 可能是通过激活 $\alpha 1$ 和 $\alpha 3$ 受体介导的; 烟碱在中枢的不良不良反应包括成瘾性、恶心呕吐、抽搐等, 也可能与 $\alpha 1$ 和 $\alpha 3$ 受体有关。最主要的是 $\alpha 4/\beta 2$ 和 $\alpha 7$ 受体选择性激动剂最近的研究显示, 它所引起的老年痴呆症和精神分裂症等相关认知障碍超过其镇痛作用。

2 毒蕈碱样胆碱能受体

毒蕈碱样胆碱能受体(muscarinic cholinergic receptor mAChRs)通过分子生物学的分类方法分为 M1~M5 种亚型, 他们在神经调节镇痛方面起到重要作用。其中 M1、M3 和 M5 是通过 Gq 蛋白作用于磷脂酰肌醇 C 而生成 IP3 和 DAG, 但也可以通过 GS 蛋白激活腺苷酸环化酶 cAMP 从而引起生物效应。M2 和 M4 是通过 G 蛋白抑制腺苷酸环化酶促使 cAMP 减少。

2.1 毒蕈碱样受体在调节急性疼痛中的作用 Rellandra 在 20 世纪 30 年代曾首次使用胆碱酯酶抑制剂新斯的明在人体证明能提高痛阈, 随后, 很多的相关文献对胆碱酯酶抑制剂、M 受体激动剂的镇痛作用进行了阐述, 特别是在 M 受体分型之后, 更促进了 M 受体在镇痛作用中的研究及发展。Bartolini 等^[11]通过扭体试验、热板试验及压爪试验 3 种不同的刺激来测定小鼠痛阈, 在给予 M1 受体激动剂 McN-A-343 和 AF-102B 的情况下, 小鼠在扭体试验和压爪试验中明显提高了痛

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81141105); 湖北省自然科学基金资助项目(2011CDB189)。 作者简介: 王康乐(1987~), 硕士在读, 主要从事麻醉与急救复苏方面的研究。 [△] 通讯作者, Tel: (0717)6554638; E-mail: jiandaolin@163.com。

阈,这种镇痛作用可以被 M1 受体拮抗剂哌仑西平、双环维林和阿托品所阻断,但不能被 M2 受体拮抗剂 AF-DX116 和 HC-3(抑制 ACh 的合成)所阻断。此时 M2 受体激动剂槟榔碱(Arecaidine)并没有镇痛作用,但在热板试验和压爪试验中可降低痛阈,这说明了在脊髓上水平突触后的 M1 受体和镇痛有关,而突触前的 M2 受体所调制痛觉的作用是通过调节内源性 ACh 的释放而实现的^[12]。除了受中枢胆碱能系统的影响,越来越多的研究证实了 mAChRs 在外周性疼痛中同样具有抗镇痛作用^[13]。

2.2 毒蕈碱样受体在调节神经病理性疼痛中的作用 毒蕈碱样对神经性疼痛方面的治疗只具有部分疗效,在所有的患者中只有 50% 可以真正得到缓解。但胆碱能系统可能提供另一种神经源性疼痛的治疗方法。在神经性疼痛的脊神经结扎模型(SNL)的实验中有人证明了毒蕈碱激动剂可完全扭转疼痛的特点,这是根据胆碱酯酶在 SNL 模型中的镇痛作用原理^[14]。而后通过观察胆碱酯酶在治疗糖尿病神经病变中 mAChRs 密度的影响,通过测量大鼠脊髓背侧 M₂ 受体选择性拮抗剂 AF-DX384 的含量提示,在链脲霉素诱导糖尿病大鼠中 mAChRs 浓度约增加 50%。电生理学研究表明侧脑室注射(icv)氯化乙酰胆碱可明显抑制中脑网状结构和丘脑束旁核痛敏神经元的放电,阿托品可阻断这种效应。以上实验说明体内或外源性 ACh 均参与镇痛作用,而且是通过 M 受体实现的。为了进一步证实 M 受体在镇痛中的作用,有人选用 10、28 d 和 3 个月的大鼠进行实验,发现 M 受体激动剂氧化震颤素对 10 d 和 28 d 大鼠无镇痛作用,而对 3 个月的大鼠可产生剂量依赖性镇痛效应,其原因主要是因为中枢 M 受体只有到 28 d 时才成熟或接近成熟。研究人员证明,ACh 在动物面部神经疼痛模型中,从右脸颊注射甲醛后,M2 mRNA 在三叉神经和这些受体激活的感觉神经中存在,这意味着 M 受体激动剂有治疗三叉神经痛的作用。

2.3 其他方面疼痛 许多研究已经证明 M 受体激动剂对急性疼痛的作用,通过这些可以推测 M 受体激动剂对神经性和炎性疼痛都有效,如骨关节炎这种既有神经性疼痛又有炎性疼痛的疾病。

2.4 不良反应 M 受体激动剂与其相关的不良反应已经被证实,一般是由 M2 和 M3 的选择性低而造成。这些受体的激活会导致心率、胃肠道不良反应、流涎减少等。

3 乙酰胆碱酯酶

乙酰胆碱酯酶(AChE)是生物神经传导中的一种关键酶,在神经传导中有重要的功能。这种酶可以水解 ACh,对限制 N 受体、M 受体的激活起到关键作用。这些受体的活化对大多数人生理上会产生不良的影响,严重者可能导致呼吸衰竭和死亡。

3.1 AChE 在调节急性疼痛中的作用 有实验表明,给健康志愿者鞘内注射新斯的明,对冷刺激性的疼痛具有相应的镇痛作用^[15],并且它在脚上的效果比用在手上的效果好很多。此外,相关数据表明它主要通过抑制剂增强作用促进脊柱释放 ACh。许多研究发现,在脊髓遇到伤害性刺激后或手术时期,即在痛苦的状态时,ACh 释放才会增加^[16-17]。

3.2 AChE 在调节神经病理性疼痛中的作用 动物的实验结果表明,调节胆碱能系统也是治疗神经痛的一种方法。动物研究提示,鞘内注射新斯的明对大鼠糖尿病神经痛具有明显的镇痛作用^[18]。在一个神经性疼痛的模型中,鞘内注射新斯的明后也完全减少了机械性刺激引起的 L5 和 L6 脊神经的疼痛^[19-20]。值得注意的是鞘内注射新斯的明后,雌性大鼠比雄

性效果要更好^[21-22]。有报道称,注射 ChE 抑制剂新斯的明可加强外源性给予 ACh 的镇痛效应,而 M 受体拮抗剂阿托品可翻转此效应。在急性疼痛的模型中,通过观察大鼠移动后趾离开辐射热源的反应时间,发现由新斯的明引起反应时间增加的雄性大鼠完全被阿托品所逆转,而这种逆转作用在雌性大鼠中并不明显。从目前已公布的数据还可以得出女性较男性更容易患某种疼痛,而新斯的明在女性身上的效果也要比男性好。

3.3 不良反应 近年来,有报道称胆碱酯酶抑制剂或反义寡核苷酸对 AChE 在炎性疼痛的抗炎中起到作用^[23]。虽然已有许多对胆碱酯酶抑制剂功效的报道,但在临床使用中仍因其产生的不良反应受到限制。而后有研究显示,低剂量的新斯的明和阿片类药物合用可以增强药效,且不会增加其不良反应。

4 结 语

综上所述,胆碱能系统在痛觉调制和镇痛过程中具有一定的作用,乙酰胆碱在这个通路中是不可或缺的递质或调质。已有大量相关文献表明胆碱能系统参与临床相关的疼痛,包括炎症、疼痛、神经病理性痛、内脏痛和关节炎疼痛等疼痛的调节。相信在不久的将来,胆碱能系统参与疼痛的调节作用会得到进一步的阐明。

参考文献:

- [1] Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (2):289-296.
- [2] Thomas F, Spande H, Martin G, et al. Epibatidine: a novel (chloropyridyl) azabicycloheptane with potent analgesic activity from an Ecuadorian poison frog [J]. *J Am Chem Soc*, 1992, 114(9):3475-3748.
- [3] Decker MW, Rueter LE, Bitner RS. Nicotinic acetylcholine receptor agonists: a potential new class of analgesics [J]. *Curr Top Med Chem*, 2004, 4(3):369-384.
- [4] Khan IM, Stanislaus S, Zhang L, et al. A-85380 and epibatidine each interact with disparate spinal nicotinic receptor subtypes to achieve analgesia and nociception [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 297(1):230-239.
- [5] Bannon AW, Decker MW, Holladay MW, et al. Broad-spectrum, non-opioid analgesic activity by selective modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors [J]. *Science*, 1998, 279(5347):77-81.
- [6] Kensingland AC, Gentry CT, Panesar MS, et al. Analgesic profile of the nicotinic acetylcholine receptor agonists, epibatidine and ABT-594 in models of persistent inflammatory and neuropathic pain [J]. *Pain*, 2000, 86 (1/2): 113-118.
- [7] James J, Lynch V, Carrie L, et al. ABT-594 (a nicotinic acetylcholine agonist): anti-allodynia in a rat chemotherapy-induced pain model [J]. *Euro J Pharmacol*, 2005, 509 (1):43-48.
- [8] Irusta AE, Savoldi M, Kishi R, et al. Psychopharmacological evidences for the involvement of muscarinic and nicotinic cholinergic receptors on sweet substance-induced analgesia in *Rattus norvegicus* [J]. *Neurosci Lett*, 2001, 305 (2):115-118.
- [9] Hama A, Menzaghi F. Antagonist of nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) enhances formalin-induced noci-

- ception in rats; tonic role of nAChRs in the control of pain following injury[J]. *Brain Res*, 2001, 888(1): 102-106.
- [10] Wang H, Sun K, Della P, et al. Chronic neuropathic pain is accompanied by global changes in gene expression and shares pathobiology with neurodegenerative diseases[J]. *Neuroscience*, 2002, 114(3): 529-546.
- [11] Bartolini A, Ghelardini C, Fantetti L, et al. Role of Mreceptor subtypes in central antinociception[J]. *Br J pharmacol*, 1992, 105(1): 77-82.
- [12] Jiao RS, Yang CX, Zhang Y, et al. Cholinergic mechanism involved in the nociceptive modulation of dentate gyrus [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(4): 975-979.
- [13] Grelliner O, Gabriela H, Kenneth M, et al. Cholinergic modulation of nociceptive responses in vivo and neuropeptide release in vitro at the level of the primary sensory neuron[J]. *Pain*, 2004, 107(1/2): 22-32.
- [14] Gaston S, Song ZY, Camilla U, et al. Cholinergic mechanisms involved in the pain relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy[J]. *Pain*, 2008, 139(1): 136-145.
- [15] Hood DD, Mallak KA, James RL, et al. Enhancement of analgesia from systemic opioid in humans by spinal cholinesterase inhibition [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 282(1): 86-92.
- [16] Bouaziz H, Tong C, Eisenach JC. Postoperative analgesia from intrathecal neostigmine in sheep[J]. *Anesth Analg*, 1995, 80(6): 1140-1144.
- [17] Eisenach JC, Detweiler DJ, Tong C, et al. Cerebrospinal fluid norepinephrine and acetylcholine concentrations during acute pain[J]. *Anesth Analg*, 1996, 82(2): 621-626.
- [18] Chen SR, Han MD, Gho MM, et al. Antiallodynic effect of intrathecal neostigmine is mediated by spinal nitric oxide in a rat model of diabetic neuropathic pain[J]. *Anesth*, 2001, 95(4): 1007-1012.
- [19] Sun HK, Jin MC. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat[J]. *Pain*, 1992, 50(3): 355-363.
- [20] Lavand H, Patricia MD, Pan HL, et al. Intrathecal neostigmine, but not sympathectomy, relieves mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain[J]. *Anesthesiol*, 1998, 89(2): 493-499.
- [21] Chiari M, Astrid MD, Tobin R, et al. Sex Differences in cholinergic analgesia I; a supplemental nicotinic mechanism in normal females [J]. *Anesthesiol*, 1999, 91(5): 1447-1454.
- [22] Lavand H, Patricia M, Eisenach J. Sex differences in cholinergic analgesia II; differing mechanisms in two models of allodynia [J]. *Anesthesiol*, 1999, 91(5): 1454-1455.
- [23] Eran N, Yasmine HA, Camille S, et al. Antiinflammatory properties of cholinergic up-regulation: a new role for acetylcholinesterase inhibitors [J]. *Neuropharmacol*, 2006, 50(5): 540-547.

(收稿日期: 2013-03-10 修回日期: 2013-05-22)

· 综 述 ·

降钙素原在细菌感染所致慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中的研究进展

高天敏¹, 代廷涛¹, 陈家华¹综述, 程春瑞^{2△}审校

(1. 重庆市丰都县人民医院呼吸科 408200; 2. 重庆市第四人民医院呼吸科 400014)

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 降钙素原; 抗菌药物

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.27.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)27-3310-04

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见、逐渐加重的疾病,在美国主要导致死亡的疾病中位列第 4,并有逐渐上升的趋势^[1]。绝大部分中、重度 COPD 会经历急性加重(acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD), AECOPD 常伴不同程度的不良后果,包括:生活质量下降、肺功能减损、严重者甚至会引起死亡,患者还需承担更高的社会经济负担。约 25%~50%的 AECOPD 是由细菌感染导致的,尽管抗菌药物的使用在减少病死率和治疗失败率等方面大有益处,而欧美有约 85%的 AECOPD 使用了抗菌药物治疗,这个比例显然高于细菌导致 AECOPD 所应使用的抗菌药物比例^[2]。但甄别细菌感染或非细菌感染仍然是个问题,前者需要积极的抗菌药物治疗,后者则不需要。误用或滥用抗菌药物会导致耐药菌株增加、增加药物相关不良反应以及医疗费用。从临床症状看,细

菌感染和病毒感染存在广泛的交叉,这给医生在是否使用抗菌药物的临床抉择时带来了困难^[3]。降钙素原(procalcitonin, PCT)作为细菌感染的标志物近年来受到重视,它在帮助医生判断是否存在细菌感染以及指导使用抗菌药物方面有一定作用。

1 PCT 与细菌感染

生理状态下, PCT 大多由甲状腺 C 细胞分泌,肺内分泌细胞也有少量分泌,但全身多种组织具有分泌 PCT 的潜能^[4]。PCT 由 116 个氨基酸组成,无钙代谢相关生物活性,在特异性蛋白酶的作用下,其中一个片段转化为降钙素。PCT 正常情况下血中浓度很低(低于 10 pg/mL),但在细菌感染时, PCT 可能在数小时升高,健康自愿者注射内毒素 3 h 后 PCT 升高, 24 h 达峰值,峰值可达正常水平的数十倍至数千倍^[5]。除在严重胰腺炎可升高外,创伤、病毒感染、真菌感染等仅轻度升