

镜像痛的外周和中枢神经机制研究进展*

刘培雯,牛娟,黄杜鹃,周瑞,乐明霞 综述,曾俊伟[△] 审校

(遵义医学院生理学教研室/贵州省麻醉与器官功能保护重点实验室,贵州遵义 563000)

[摘要] 躯体一侧组织或神经损伤后,在对侧相对应的部位出现自发痛或痛觉过敏的现象为镜像痛。镜像痛在临床病例和动物模型中均有报道。新近研究表明,分别有外周和中枢神经机制参与了镜像痛的形成。本文就这方面的研究进展进行综述,希望为临床镜像痛的治疗策略提供思路。

[关键词] 镜像痛;双侧痛敏;背根神经节;脊髓背角;大脑

[中图分类号] R338

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)12-1664-03

镜像痛(mirror image pain, MIP)是指躯体某一部分部位损伤后,在损伤部位周围区域及身体对侧相应部位出现持续的自发性疼痛或痛觉过敏的现象。5%的复杂区域疼痛综合征患者可以观察到双侧躯体对称部位的异常性疼痛;类风湿性关节炎及银屑病患者也常伴有病变部位对侧肢体感觉过敏的现象。KANG等^[1]观察到,左后颈部的小细胞骨肉瘤患者随病变发展,出现双侧肢体的异常疼痛症状。除临床患者之外,许多单侧损伤的神经痛、炎性痛及癌痛的动物模型也可以观察到双侧肢体的异常疼痛症状。有研究者发现,静脉注射利多卡因可以缓解明显背根结扎大鼠神经损伤侧的机械痛,对于镜像侧肢体疼痛的镇痛效果不佳,这初步提示 MIP 与原发痛的产生机制有所不同。近年来 MIP 的产生机制有体液免疫学说、神经学说及胶质细胞学说等。本文主要从外周机制与中枢机制两方面就此领域的研究进展进行综述。

1 MIP 发生的外周机制

1.1 神经活性物质的释放 在坐骨神经部分结扎(sciatic nerve ligation, SNL)大鼠的背根神经节(dorsal root ganglion, DRG),卫星细胞分布紧密围绕神经元细胞。当神经结扎后,卫星细胞活化,巨噬细胞和雪旺细胞未见明显活化。卫星细胞激活促进神经生长因子(nerve growth factor, NGF)表达上调并释放到细胞间隙,作用于邻近神经元,其兴奋性和敏感性增强^[2-3]。在鞘内给予星形胶质细胞活性抑制剂,则 SNL 大鼠双侧 DRG 卫星细胞激活,NGF 表达上调,SCN9A 基因(编码 Nav1.7 钠通道 α 亚单位)表达上调,Nav1.7 钠通道表达上调,双侧痛觉过敏症状等得到明显抑制,这说明外周卫星细胞激活和神经活性物质释放可以提高 DRG 神经元兴奋性,在 MIP 发生中起了重要作用。SNL 大鼠的患侧脊髓和脑脊液中肿瘤坏死因子(necrosis factor alpha, TNF- α)水平上升,随后镜像侧 TNF- α 水平增高,最后镜像侧 DRG 卫星

细胞激活和 NGF 表达上调。大鼠分别鞘内给予 NGF 或 TNF- α ,都可以诱发与 SNL 诱发的 MIP 类似的症状;而鞘内给予 NGF 中和抗体可以缓解 SNL 和 TNF- α 诱发的卫星细胞激活和对侧痛敏。CHENG 等^[2]据此推测,脊神经损伤后,损伤侧 DRG TNF- α 表达上调,随脑脊液循环到达对侧 DRG,促进卫星细胞激活并释放大量 NGF,导致神经元对外周刺激的兴奋性和敏感性随之提高,产生 MIP。

1.2 氧化应激 在大鼠坐骨神经注射大剂量酵母聚糖(40~400 mg),可以观察到双侧机械痛和热痛敏症状。双侧坐骨神经局部区域巨噬细胞和中性粒细胞活化,氧自由基产生增多,炎症因子 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平上升并释放。慢性 DRG 压迫(chronic compression of dorsal root ganglia, CCD)大鼠出现明显的 MIP 症状,虽然镜像侧 DRG 过氧化氢酶活性未见明显变化,但丙二醛、超氧化物歧化酶活性增强,过氧化氢生成增多。这些研究说明,外周氧化应激及抗氧化系统酶活性代偿性增强也参与了 MIP 的发生。腹腔给予 ROS 清除剂苯亚甲基叔丁基氮氧化物(PBN)可以减轻 DRG 氧化应激,减轻 CCD 大鼠 MIP 症状^[4]。但由于 PBN 经大鼠腹腔注射后可迅速渗透到脑、脊髓,因此, PBN 缓解 MIP 的作用位点可能不仅在外周,也可能在脊髓或大脑^[5]。

1.3 突触形态的变化 CHENG 等^[2]进一步研究观察到,在 MIP 的发生过程中,DRG 的降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)阳性和 Kv4.3 阳性的神经元之间形成突触样结构。外周神经损伤早期,在镜像侧 DRG 高表达的 NGF 可促进神经纤维出芽,有助于形成新的突触样结构,下调 NGF 表达则这种突触样结构减少;在损伤后期,即使下调 NGF 表达也不影响突触数量,这说明 NGF 发挥作用在于早期突触结构的形成,而不在于后期突触结构的维持。在神经损伤早期,下调突触后蛋白 PSD95 表达

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(31460266,31640040);教育部新世纪优秀人才计划(NCET-13-1070);贵州省科教英才基金(黔省专合字 2012-93 号)。作者简介:刘培雯(1989-),在读硕士,主要从事痛觉的神经化学机制方面研究。△ 通信作者, E-mail: junweizeng@sohu.com。

或下调 CGRP 表达后,突触样结构减少,神经元 Kv4.3 活性降低,c-fos 表达下降,MIP 症状相应减轻;在后期,即使下调 PSD95 和突触素 SYN 表达,突触样结构减少,也只能部分缓解 MIP 症状^[6]。由此可见,DRG 突触形态的变化在 MIP 形成早期而不是持续阶段发挥作用。同时,镜像侧 DRG 神经元 Nav 1.7、缓激肽 B1 受体和 B2 受体表达上调。

2 中枢机制参与 MIP 的发生

近年文献报道,鞘内灌注胶质细胞活性抑制剂丙戊茶碱可以抑制 SNL 大鼠脊髓背角胶质细胞激活,胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和小胶质细胞标记物 CD11b/C(OX-42)表达均下降,双侧肢体的机械痛敏症状缓解^[7]。CB2 受体基因敲除及血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP) 基因敲除小鼠单侧坐骨神经结扎后诱发 MIP 症状,双侧星形胶质细胞和小胶质细胞急剧激活,也说明脊髓背角 CB2 受体或 VIP 基因敲除,均可导致胶质细胞激活失抑制,致使 MIP 的发生^[8]。大鼠坐骨神经单侧结扎后,双侧痛觉过敏伴随双侧前脑局部脑血流量迅速增加。这些研究提示,有中枢机制参与 MIP 的发生。目前研究认为中枢神经系统参与 MIP 的机制可能有以下几种机制。

2.1 躯体两侧神经系统间存在相互联系与相互作用

脊髓是痛觉信息整合的关键部位,从结构上来看,存在对称的神经联系。SNL 大鼠神经损伤后,同侧很快出现机械痛敏症状,随后对侧出现低强度机械痛敏(10 d 后)和冷痛敏症状(21 d 后),周围神经损伤造成损伤侧脊髓胶质细胞激活与神经活性物质表达上调,而脊髓胶质细胞之间的钙波通过缝隙连接广泛散布,可以将伤害性信息传播到镜像侧,引起神经元兴奋性和敏感性增强,对镜像侧的体表传入冲动产生易化作用,促进了 MIP 的发生与维持^[9]。在双侧脊髓接合处的脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和神经营养因子-3(neurotrophin 3)可能在双侧脊髓信息输送的过程中发挥了一定作用。

近年研究发现,大鼠单侧坐骨神经结扎往往诱发双侧丘脑、海马及前额叶皮层小胶质细胞激活,炎症因子 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平双侧上升。由此可见,在各种感觉的传导通路上,左右两侧的丘脑、海马及大脑皮层等区域之间存在着对应的解剖和功能上的连通。因此,MIP 信号的调控有可能在脊髓上的大脑水平上进行^[10]。 μ 阿片受体分布于丘脑中央下核,与 MIP 的产生密切相关。在 SNL 大鼠丘脑中央下核注射吗啡、内吗啡肽-1(μ 受体激动剂)或者 DADLE(δ/μ 受体激动剂)可以激动 μ 阿片受体,明显抑制镜像侧痛觉过敏; δ 受体或 κ 受体激动并不缓解 SNL 大鼠痛觉过敏症状^[11]。

2.2 胶质细胞的活化促进炎症因子分泌

研究表明,胶质细胞的活化与炎症因子积聚也是通过复杂的

神经环路参与 MIP 的发生。单侧注射角叉菜胶的炎性痛大鼠,镜像侧脊髓星形胶质细胞 GFAP 和缝隙连接蛋白 Cx43 表达上调;鞘内给予胶质细胞缝隙连接脱耦联剂甘珀酸可以阻断 IL-1 β 的致 MIP 效应及镜像侧星形胶质细胞激活,提示脊髓星形胶质细胞活化参与了 MIP 的发生。神经痛大鼠的初级传入终末及脊髓神经元可以释放 P 物质和 CGRP,在脊髓局部缓慢弥散,促进周围的胶质细胞激活。坐骨神经炎症导致的大鼠 MIP,双侧均出现 IL-1 β 和 IL-6 表达上调,其中 IL-6 定位表达主要在于小胶质细胞,IL-1 β 主要表达在星形胶质细胞和小胶质细胞。鞘内给予 IL-1 β 和 IL-6 的中和抗体明显减轻大鼠 MIP,GFAP 和 Cx 表达下降,提示胶质细胞释放的 IL-1 β 可以弥散至镜像侧,促进星形胶质细胞激活和 MIP 的发生^[12]。

此外,小胶质细胞 P38MAPK 磷酸化、JNK 激酶磷酸化增强在 MIP 的发生过程中也起了重要的作用。鞘内注射 P38 磷酸化抑制剂 SB239063 或 JNK 活性抑制剂 SP600125 均可以明显减轻蜂毒注射的炎性痛大鼠的原发痛和 MIP^[13]。鞘内注射 PKA 抑制剂 H-89 或 Rac1 抑制剂 NSC23766 通过抑制 GTP-Rac1-PAK 和 ERKs/p38 信号通路磷酸化,减轻蜂毒注射的炎性痛大鼠镜像侧热痛敏,小胶质细胞激活减弱,神经元兴奋性降低^[14]。

3 MIP 的治疗策略与可能的靶点

在临床上,一些严重的慢性疼痛患者如带状疱疹后神经痛、脊髓损伤、癌痛及复杂区域痛综合征,常常出现较为持久的 MIP 症状。但是,由于 MIP 的发生在患侧肢体疼痛之后,而且症状相对缓和,常导致临床医生忽视了对 MIP 的预防及治疗。临床上 MIP 的治疗通常伴随原发性疼痛的治疗,常用的镇痛药物主要有非甾体类抗炎药、局部麻醉药物、抗抑郁药及阿片类药物等。目前,仅针对临床患者 MIP 症状进行治疗的报道不多,主要是动物模型相关研究,这有望为 MIP 的临床治疗提供一些思路。

3.1 生物制剂

肉毒毒素 A 是世界上第 1 个用于临床治疗的微生物毒素制剂,在临床上用于治疗肌痉挛、斜颈、斜视及医学美容等。近年发现,皮下注射肉毒毒素 A 可以用于疼痛性疾病如带状疱疹后顽固性神经痛等的治疗,其作用机制主要是通过减少神经元自发放电,抑制兴奋性神经递质谷氨酸、P 物质、CGRP 释放,从而发挥镇痛作用^[15]。在动物实验中观察到肉毒毒素 A 对于 MIP 也有较好的缓解作用。注射了酸式盐溶液或角叉菜胶的炎性痛大鼠给予肉毒毒素 A 也同样抑制了原发痛和镜像侧的疼痛过敏症状^[16-17]。另外,注射过蝎毒素的炎性痛大鼠再注射树脂毒素作用于辣椒素敏感传入神经元,可以减轻局部肿痛及镜像侧痛觉过敏^[18]。然而,各种生物药品价格较为昂贵,长期使用容易带来不良反应,限制了在临床的使用。

3.2 中药、针灸

目前,针灸治疗作为一种无不良反

应且价格低廉的非药物治疗方法,常常用于许多慢性疼痛患者的辅助治疗,可能是将来 MIP 治疗的方法之一。手针、电针或经皮神经电刺激发挥镇痛的机制在于调节中枢神经系统释放阿片肽、5-羟色胺和去甲肾上腺素等物质到肌肉、脊髓及疼痛相关脑区。当针灸强刺激双侧环跳穴、阳陵穴后,SNL 大鼠机械痛敏症状明显减轻,双侧 p-ERK 表达下降;但温和手针刺刺激穴位没有很好的镇痛效应,提示不同强度针刺刺激对神经病理性原发性痛和 MIP 的疗效是有差别的,强刺激手针较弱刺激手针镇痛效果更佳^[19]。由此可见,在各种病变造成的疼痛早期,及时予以双侧强刺激手针或电针,有可能预防或缓解原发性痛和 MIP 的发生。另外,腹腔注射丹参酮 II A 可以预防并缓解蜂毒注射造成的镜像侧热痛敏,在 MIP 发生后注射丹参酮 II A 则不能缓解镜像侧热痛敏^[20]。由此可见,MIP 的预防和治疗重在早期干预。

4 总 结

MIP 是一种躯体一侧损伤引起对侧非损伤部位疼痛的现象,在部分慢性疼痛的患者中长期反复出现,严重影响其生存质量。现有的研究成果提示,MIP 的发生有中枢和外周因素同时参与,并有多种神经活性物质共同发挥作用。MIP 的治疗则重在早期原发性痛发生时即采取干预措施。探讨 MIP 的发生机制,有望能够发现一些新的联络躯体两侧的信息交流通道,并为临床预防或缓解 MIP 提供新的思路。

参考文献

[1] KANG K, LEE J H, KIM H G. Contralateral referred pain in a patient with intramedullary spinal cord metastasis from extraskeletal small cell osteosarcoma[J]. *J Spinal Cord Med*, 2013, 36(6): 695-699.

[2] CHENG C F, CHENG J K, CHEN C Y, et al. Mirror-image pain is mediated by nerve growth factor produced from tumor necrosis factor alpha-activated satellite glia after peripheral nerve injury[J]. *Pain*, 2014, 155(5): 906-920.

[3] CAO J, LI Z, ZHANG Z, et al. Intrathecal injection of fluorocitric acid inhibits the activation of glial cells causing reduced mirrorpain in rats[J]. *BMC Anesthesiol*, 2014(14): 119.

[4] LV H, CHEN H, XU J J, et al. Redox imbalance in the peripheral mechanism underlying the mirror-image neuropathic pain due to chronic compression of dorsal root ganglion[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(5): 958-964.

[5] KIM H K, PARK S K, ZHOU J L, et al. Reactive oxygen species (ROS) play an important role in a rat model of neuropathic pain[J]. *Pain*, 2004, 111(1/2): 116-124.

[6] CHENG C F, CHENG J K, CHEN C Y, et al. Nerve growth factor-induced synapse-like structures in contralateral sensory ganglia contribute to chronic mirror-image pain[J]. *Pain*, 2015, 156(11): 2295-2309.

[7] OBATA H, SAKURAZAWA S, KIMURA M, et al. Acti-

vation of astrocytes in the spinal cord contributes to the development of bilateral allodynia after peripheral nerve injury in rats[J]. *Brain Res*, 2010(1363): 72-80.

[8] RACZ I, NADAL X, ALFERINK J, et al. Crucial role of CB(2) cannabinoid receptor in the regulation of central immune responses during neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(46): 12125-12135.

[9] HANSSON E. Could chronic pain and spread of pain sensation be induced and maintained by glial activation[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2006, 187(1/2): 321-327.

[10] HUANG D, YU B. The mirror-image pain: an unclosed phenomenon and its possible mechanism [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 34(4): 528-532.

[11] CHOI H S, ROH D H, YOON S Y, et al. The role of spinal interleukin-1 β and astrocyte connexin43 in the development of mirror-image pain in an inflammatory pain model [J]. *Exp Neurol*, 2016, 287(Pt 1): 1-13.

[12] CAO F L, LIU M G, HAO J, et al. Different roles of spinal p38 and c-Jun N-terminal kinase pathways in bee venom-induced multiple pain-related behaviors [J]. *Neurosci Lett*, 2007, 427(1): 50-54.

[13] WANG Y, LU Y F, LI C L, et al. Involvement of Rac1 signalling pathway in the development and maintenance of acute inflammatory pain induced by bee venom injection [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(5): 937-950.

[14] WANG J Y, ZHAO M, HUANG F S, et al. Muopioid receptor in the nucleus submedius: involvement in opioid-induced inhibition of mirror-image allodynia in a rat model of neuropathic pain[J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(10): 2134-2141.

[15] PAVONE F, LUVISETTO S. Botulinum neurotoxin for pain management: insights from animal models[J]. *Toxins*, 2010, 2(12): 2890-2913.

[16] DRINOVAC VLAH V, BACH-ROJECKY L, LACKOVI Z. Antinociceptive action of botulinum toxin type A in carrageenan-induced mirror pain [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(12): 1403-1413.

[17] BACH-ROJECKY L, LACKOVICZ J. Central origin of the antinociceptive action of botulinum toxin type A[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, 94(2): 234-238.

[18] BAI Z T, LIU T, PANG X Y, et al. Functional depletion of capsaicin-sensitive primary afferent fibers attenuates rat pain-related behaviors and paw edema induced by the venom of scorpion *Buthus martensi* Karch[J]. *Neurosci Res*, 2008, 62(2): 78-85.

[19] 沈醉, 邵晓梅, 方芳, 等. 不同强度针刺对神经病理性镜像痛大鼠痛阈和脊髓背角磷酸化细胞外信号调节激酶表达的影响[J]. *针刺研究*, 2014, 39(2): 106-111.

[20] CAO F L, SU X J, WANG Y, et al. Antinociceptive effects of systemic tanshinone II A on visceral and somatic persistent nociception and pain hypersensitivity in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014(124): 74-80.