



TRPV4 在根性神经痛中的作用机制

岳寿伟¹

根性神经痛(radicular neuralgia)是由于脊神经根特别是背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)受到某种伤害性刺激而引起的疼痛^[1],最常见的伤害性刺激是机械压迫和炎性刺激,如椎间盘突出对神经根既有突出物的机械压迫又有髓核组织和致炎因子的化学刺激^[2]。

DRG 持续受压(chronic compression of DRG, CCD)后产生自发性疼痛、机械性的异常疼痛和热痛觉过敏,伴随着受压迫神经元的动作电位和电流阈值降低、自发性放电增加^[3-4]。DRG 受损伤后,局部产生炎症反应,多种炎症物质被释放至损伤处和周围神经组织,如肿瘤坏死因子、乳酸、糖蛋白、氢离子(H⁺)、磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂)、IgA、基质溶素、缓激肽、血清素、组织胺、乙酰胆碱、前列腺素 E₁、E₂ 和白三烯等^[5-6],这些物质可兴奋 C 和 A 类传入纤维。DRG 炎性损伤后,脊髓背根组织中谷氨酸、天门冬氨酸含量显著增加,脊髓背角 c-fos 样免疫反应也显著增加。谷氨酸和天门冬氨酸是背根传入神经的主要兴奋性神经介质,在背根的无髓鞘纤维和脊髓背角含量较高。在外周神经受到各种刺激时大量释放,介导脊髓背角兴奋性氨基酸受体持续性过度激活和异常兴奋,以及由此而引发的细胞内外的级联反应,导致神经行为异常改变^[7]。

脊髓背角细胞可分成若干层,后角中感受伤害性刺激的细胞集中在 Rexed I 层(边缘层)和 V 层。I 层中对伤害性刺激起反应的细胞占多数。V 层细胞即广动力型细胞,其接受伤害性神经末梢直接的突触传入和 A 纤维多突触传入(非伤害性刺激),对触、压、温度及伤害性刺激等各种刺激都能发生反应,而对伤害性刺激的反应具有高频持续放电的特殊形式。在正常情况下, C 纤维和 A δ 纤维传导高阈值机械性、温度性和化学性伤害性刺激,但在病理状态下并非如此。当部分轴突受损,产生退行性变,钠通道表达增加,并伴随各种产物如 NGF 释放至周围正常神经组织,触发各种离子通道和受体(钠通道, TRPV1 受体, 肾上腺素受体)在未受损神经上表达。正常传入神经的电产生需依赖充分的 Na 通道浓度,损伤处和未损伤纤维上电压门控性钠通道 mRNA 表达增高,可降低动作电位阈值,导致异常放电。中枢性损伤后,二级神经元产生类似变化,导致中枢性神经病理性疼痛^[8-10]。多种离子通道被认为与持续受压后 DRG 的高兴奋性有关,如电压门控性 Na⁺通道和 K⁺通道,超极化激活性阳离子通道等^[11]。目前瞬时感受器电位离子通道家族中香草素受体 TRPV 家族在神经损伤后疼痛过程中的作用得到越来越广泛的关注。

TRPV 家族包括 TRPV1-6,其基因和拓扑结构都较相近。TRPV1 位于外周伤害性神经末梢,可被 41℃ 以上温度激活。神经损伤后,受损神经上 TRPV1 表达下降,未受损 C 纤维上表达增加。这种表达的变化和敏感性的升高导致正常体温便可激活通道,产生异常放电^[12-13]。TRPV4 是一种非选择性阳离子通道,在生物体许多组织、器官中均有表达。TRPV4 是大鼠 DRG 上的机械感受器,能够传导伤害性机械信号。越来越多的报道提示 TRPV4 在病理状态的机械痛觉的传导过程中起较大作用,而在正常状态下的机械痛觉的传导过程中作用较小^[14-15]。TRPV4 还参与介导炎症性痛敏,在角叉菜胶和炎性物质混合液导致的炎症痛模型中,反义寡核苷酸干扰或基因敲除抑制 TRPV4 表达,可以逆转机械性和低渗性痛敏,但对基础痛阈没有影响^[16]。

我们课题组多年来通过 CCD 模型,对神经损伤后疼痛的机制,特别是 TRPV4 在神经性疼痛中的作用进行探讨。国家自然科学基金课题(编号 30472006, 2005)着重观察 CCD 对 DRG 机械敏感性离子通道的影响,

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2010.10.001

1 山东大学齐鲁医院康复中心,济南市文化西路 107 号,250012

作者简介:岳寿伟,男,博士,教授,博士生导师; 收稿日期:2010-08-30

我们首先使用膜片钳记录了在一定条件下,DRG 机械敏感性离子通道的电生理性质,由于 DRG 上机械敏感性离子通道很多,而且多数只记录了电生理性质,而未对其进行深入研究。因此结合我们的实验结果和文献报道,重点研究了 TRPV4 通道的表达和性质,以及 CCD 对 TRPV4 表达和功能的影响。结果发现,CCD 可以上调 TRPV4 的基因、蛋白表达,增加对低渗溶液和佛波醇产生反应的 DRG 神经元的比例数,增强细胞内钙的峰值。反义核苷酸抑制 TRPV4 的表达,可部分逆转 CCD 导致的机械异常痛觉,证明 TRPV4 参与介导 CCD 导致的机械性异常疼痛。而且通过生物质谱技术,筛选出了多种差异表达蛋白,其中包括多种细胞骨架蛋白。在此基础上,我们申请获得了国家自然科学基金课题(30872732,2008),研究 TRPV4 的调控机制,特别是观察细胞骨架对其的影响。结果发现 TRPV4 也参与 CCD 导致的热痛敏,CCD 大鼠 DRG 水平痛觉传导途径可能是通过 TRPV4-NO-cGMP-PKG 信号通路调节神经肽类物质 SP 和 CGRP 的合成增加,引起神经元兴奋性,产生大鼠的痛觉过敏和异常疼痛。并且我们成功构建质粒载体,与细胞骨架的免疫共沉淀也取得了较好的结果。今年我们再次获得国家自然科学基金课题(81071597,2011),观察 NF- κ B 和 NO 在 TRPV4-NO-cGMP-PKG 信号通路中的作用,明确 TRPV4 是否参与 CCD 后 DRG 的异常放电。以后我们会继续该领域的研究。

参考文献

- [1] Govind J. Lumbar radicular pain[J]. Aust Fam Physician, 2004,33(6): 409—412.
- [2] Kobayashi S, Yoshizawa H, Yamada S. Pathology of lumbar nerve root compression. Part2: morphological and immunohistochemical changes of dorsal root ganglion[J]. J Orthop Res, 2004,22(1):180—188.
- [3] Hu SJ, Xing JL. An experimental model for chronic compression of dorsal root ganglion produced by intervertebral foramen stenosis in the rat[J]. Pain, 1998,77(1):15—23.
- [4] Song XJ, Hu SJ, Greenquist KW, et al. Mechanical and thermal hyperalgesia and ectopic neuronal discharge after chronic compression of dorsal root ganglion[J]. J Neurophysiol,1999,82(6):3347—3358.
- [5] Hu SJ, Song XJ, Greenquist KW, et al. Protein kinase A modulates spontaneous activity in chronically compressed dorsal root ganglion neurons in the rat[J]. Pain, 2001,94(1):39—46.
- [6] Diem R, Meyer R, Weishaupt JH, et al. Reduction of potassium currents and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent AKt phosphorylation by tumor necrosis factor- α rescues axotomized retinal ganglion cells from retrograde cell death in vivo [J]. J Neurosci, 2001, 21(6): 2058—2066.
- [7] Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain[J]. Science, 2000, 288(5472): 1765—1769.
- [8] Lai J, Hunter JC, Porreca F. The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain [J]. Curr Opin Neurobiol,2003, 13 (3): 291—297.
- [9] Black JA, Nikolajsen L, Kroner K, et al. Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas[J]. Ann Neurol,2008, 64(6):644—653.
- [10] Siqueira SR, Alves B, Malpartida HM, et al. Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia[J]. Neuroscience,2009,164(2): 573—577.
- [11] Tan ZY, Donnelly DF, LaMotte RH. Effects of a chronic compression of the dorsal root ganglion on voltage-gated Na⁺ and K⁺ currents in cutaneous afferent neurons[J]. J Neurophysiol,2006,95(2):1115—1123.
- [12] Ma W, Zhang Y, Bantel C, et al. Medium and large injured dorsal root ganglion cells increase TRPV-1, accompanied by increased α -2C-adrenoceptor co-expression and functional inhibition by clonidine[J]. Pain,2005, 113(3): 386—934.
- [13] Biggs JE, Yates JM, Loescher AR, et al. Effect of SB-750364, a specific TRPV1 receptor antagonist, on injury-induced ectopic discharge in the lingual nerve[J]. Neurosci Lett, 2008,443(1): 41—45.
- [14] Alessandri-Haber N, Dina OA, Yeh JJ, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 is essential in chemotherapy-induced neuropathic pain in the rat[J]. J Neurosci, 2004,24(18):4444—4452.
- [15] Alessandri-Haber N, Joseph E, Dina OA, et al. TRPV4 mediates pain-related behavior induced by mild hypertonic stimuli in the presence of inflammatory mediator[J]. Pain, 2005,118(1-2):70—79.
- [16] Alessandri-Haber N, Dina OA, Joseph EK, et al. A transient receptor potential vanilloid 4-dependent mechanism of hyperalgesia is engaged by concerted action of inflammatory mediators[J]. J Neurosci, 2006,26(14):3864—3874.