

星形胶质细胞在慢性疼痛中的分子机制研究进展

秦乐^{1,2} 于子龙^{1,2} 盛端阳¹ 王林^{2*}

1. 贵州医科大学 贵州贵阳 550001

2. 贵州医科大学附属医院疼痛科 贵州贵阳 550001

摘要: 由于神经系统复杂,慢性疼痛的机制研究具有挑战性。星形胶质细胞(astrocyte或astroglial cell,AC)是中枢神经系统中丰富的胶质细胞,在包括慢性疼痛等多种疾病病理条件下发挥重要作用。在慢性疼痛条件下,AC通过神经元-胶质细胞和胶质-胶质细胞相互作用调节伤害感觉突触传递和网络功能,放大疼痛信号。AC在慢性疼痛的情感和记忆相关方面的重要作用也越来越清楚。因此,本文综述了我们目前对AC在慢性疼痛中的作用,以及它们的细胞和分子作用机制。

关键词: 星形胶质细胞;慢性疼痛;分子机制

前言

国际疼痛研究协会(IASP)将疼痛定义为与实际或潜在的组织损伤相关或类似的不愉快的感觉和情绪体验。根据《国际疾病分类》第11版标准,疼痛持续超过3个月即为慢性疼痛。急性疼痛是组织创伤后引起炎症反应的结果,这种疼痛具有生存价值,并在组织愈合中发挥作用。然而,一旦急性期过去,疼痛就是一类疾病,一种负担。

美国疾病预防控制中心的一项调查显示^[1],慢性疼痛的患病率在11%至40%之间,发病率为20.4%,约5000万美国成年人受到慢性疼痛的影响。在澳大利亚,15.4%的慢性疼痛患者每年的平均成本为22588澳元至42979澳元^[2]。《中国疼痛医学发展报告(2020)》显示,我国慢性疼痛病人数量超过3亿,并正以每年1000万至2000万的速度增长。疼痛已成为继心脑血管疾病、肿瘤之后第三大健康问题,严重影响人们生命健康和生活质量^[3]。慢性疼痛是人们寻求医疗帮助的重要原因,也是早逝和认知功能下降的重要风险因素。

慢性疼痛表现为自发性疼痛,对伤害性刺激反应增强(痛觉过敏),对非伤害性刺激产生疼痛(痛觉超敏)。慢性疼痛的发病机制复杂,在过去的几十年里,人们对慢性疼痛进行了相当多的研究,一般认为它是外周神经系统和中枢神经系统机制相互作用的结果。慢性疼痛的细胞及分子机制探索是目前研究的热点之一。近年来,AC在慢性疼痛中的作用得到广泛关注,为此综述如下。

1 AC概述

AC是中枢神经系统中丰富的细胞类型,约占所有胶质细胞的40-50%或中枢神经系统细胞总数的20-40%。近二十年来AC在慢性疼痛中的作用开始得到广泛关注。越来越多的研究证实了AC在慢性疼痛中的特殊作用。

AC以一种不重叠、有组织的方式覆盖整个中枢神经系统。每个单独的AC都有无数的突起,这些突起与多个神经元联系,并包裹着超过10万个突触。AC不仅维持中枢神经系统的细胞外环境,还参与突触活动,广泛涉及神经和精神疾病。

在疾病状态下,AC活化引起形态、分子表达和功能等的转变,进而影响神经元的兴奋性和可塑性,维持慢性疼痛。在神经病理性疼痛模型、炎性疼痛模型等模型中,均可出现不同程度的AC活化。在疼痛研究中,AC活化通常被理解为胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acid protein,GFAP)表达增加和/或炎症因子释放增多。接下来将主要对介导AC活化的信号通路进一步综述。

2 介导AC活化的关键信号通路

激活AC的信号分子可以被几种细胞类型释放,包括神经元和胶质细胞。这些信号分子主要包括炎症因子和基因转录因子,如白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和信号转导、转录激活因子3(STAT3)等。

3 MAPK信号通路

P38、ERK1/2、JNK信号通路作为非常典型的信号通路,在神经损伤后在脊髓的AC中持续激活,这种激活可以保持

中枢敏化。ERK 激酶抑制剂抑制 AC 活化，调节激活的 AC 释放促炎细胞因子。同时，促炎细胞因子，如 TNF- α ，也能够反过来激活 AC^[4]。

在 SCI 大鼠中，阻断 ERK1/2 磷酸化可以衰减 AC 激活和炎症过程^[5]。JNK / p38 通路参与了 LPS 诱导的 AC 激活，JNK 抑制剂或 p38 抑制剂逆转了 AC 激活^[6]。p-JNK 能够增强 AC 激活和炎症反应^[7]。鞘内给予 JNK 抑制剂减少了 GFAP 的表达。

4 JAK/STAT3 信号通路

JAK/STAT 通路的激活是 AC 活化的重要介质和特定状态的诱导因素，可诱导 ACGFAP 表达、分泌炎细胞因子和细胞存活^[8]。STAT3 在亚历山大病小鼠模型中驱动 GFAP 积累^[9]。此外，活化的 STAT3 易位到细胞核，并已被证明影响 GFAP 和炎症相关基因的转录。抑制 ACSTAT3 可减少脊髓损伤后的 AC 增殖和迁移。研究证实，JAK / STAT3 信号通路对 SNL 大鼠 AC 增殖至关重要，抑制该通路可以缓解疼痛^[10]。JAK / STAT3 的异常激活还能够释放促炎细胞因子、抑制抗炎细胞因子和调节突触可塑性来引发慢性疼痛。

5 Notch 信号通路

在神经痛模型中，AC 和 Notch 信号在脊髓中明显激活，Notch 信号的下游分子与 AC 共定位。Notch 信号抑制剂抑制了 AC 的激活^[11]。转录因子 Olig2 是 Notch 信号通路的直接靶点^[12]。在这里需要指出的是，Olig2 谱系的 AC 与 GFAP 谱系的 AC 是不同的亚群^[13]。在啮齿类动物的丘脑、中脑和脊髓的某些固定区域中，已经检测到 AC 的 Olig2 标记亚群，且数量更多^[12]。Olig2 谱系 AC 参与了抑制性神经元传输^[13]。Olig2 影响 Wnt 信号通路，并参与 Wnt 信号通路与 Notch 信号通路的相互作用，进一步研究 Notch-Olig2-Wnt 通路在星形胶质形成和慢性疼痛领域具有重要意义。

6 TGF- β 信号通路

TGF- β 信号是调控 GFAP 启动子活性和表达的主要途径之一，也是诱导反应性 AC 形成和胶质瘢痕形成的重要调节因子。尽管 TGF- β 具有神经保护作用，但它也会通过上调 GFAP 刺激 AC 进入反应状态。在神经退行性变、脑创伤性疾病中发现 TGF- β 可以直接激活 GFAP 启动子，增加 GFAP 表达。此外，TGF- β 可能通过其下游效应物调节反应性 AC 形成，如 KCa3.1、排斥性引导分子 a、结缔组织生长因子等。

7 S1P 信号通路

在自身免疫性脑脊髓炎小鼠中通过单细胞测序发现 AC 的一个亚群——即时早期 AC。这些 AC 可以通过特异性鞘氨醇 1-磷酸受体 1 (S1P1) 基因敲除或拮抗剂的使用而减少。另有研究发现，脑内 S1P 裂解酶缺乏能够引起 S1P1 蓄积，促进 AC 增生和 NLRP3 炎性体激活^[14]。S1P1 被其配体 S1P 激活可引起神经性疼痛^[15]。脊髓水平 S1PR1 信号可能通过 IL1- β 的激活诱发痛觉过敏^[16]。

8 Wnt 信号通路

Wnt 信号与多种疾病的疼痛机制有关。研究证实，神经元 Wnt5a 或其上的受体 (ROR2) 敲除可阻断 gp120 诱导的 AC 形成^[17]。神经元 Wnt5a - 星形细胞 ROR2 细胞间通讯也是阿片诱导的痛觉过敏动物模型中 AC 形成的必要条件^[18]。不同疼痛条件引起神经元分泌 Wnt5a，通过与 AC 上的 ROR2 结合后刺激 AC 活化。

9 展望

AC 在疼痛放大、神经可塑性改变、疼痛维持方面发挥着关键作用。可胶质细胞激活的机制仍不完全清楚。不同的神经元、循环源性单核细胞引发胶质细胞激活的信号通路有待于进一步探索。此综述未能做到详尽无遗，主要概述了参与 AC 激活的信号通路。在未来的基础研究中，针对 AC 受体和转录因子的选择性阻断，以及对调控胶质细胞转录和表达的关键蛋白和基因的挖掘，可能为慢性疼痛的治疗开辟新的路径。

参考文献：

- [1]Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults - United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018; 67: 1001 - 06.
- [2]Deloitte Access Economics. The cost of pain in Australia. March, 2019. <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/au/Documents/Economics/deloitte-au-economics-cost-painaustralia-040419.pdf> (accessed Feb 20, 2020).
- [3]艾琳, 韩奕, 季然, 等. 疼痛治疗及镇痛靶点的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(07): 484-494.
- [4]徐金影. 氧糖剥夺后乳酸通过 NDRG2 调控 AC 为反应性 AC 的作用研究 [D]. 吉林: 吉林大学, 2020.
- [5]Li J, Jia Z, Zhang Q, Dai J, Kong J, Fan Z, Li G. Inhibition of ERK1/2 phosphorylation attenuates spinal cord injury induced

astrocyte activation and inflammation through negatively regulating aquaporin-4 in rats. *Brain Res Bull.* 2021 May;170:162-173.

[6]Tang Y, Zhou M, Huang R, Shen L, Yang L, Zhou Z, Ren H, Bai Y. Involvement of HECTD1 in LPS-induced astrocyte activation via σ -1R-JNK/p38-FOXJ2 axis. *Cell Biosci.* 2021 Mar 30;11(1):62.

[7]An M, Qiu Y, Wang C, Ma P, Ding Y. Rac2 enhances activation of microglia and astrocytes, inflammatory response, and apoptosis via activating JNK signaling pathway and suppressing SIRT1 expression in chronic constriction injury-induced neuropathic pain. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2023 Apr 20;82(5):419-426.

[8]geeva T, Rizvanov A, Mukhamedshina Y. NF- κ B and JAK/STAT Signaling Pathways as Crucial Regulators of Neuroinflammation and Astrocyte Modulation in Spinal Cord Injury. *Cells.* 2024 Mar 26;13(7):581.

[9]Hagemann TL, Coyne S, Levin A, Wang L, Feany MB, Messing A. STAT3 Drives GFAP Accumulation and Astrocyte Pathology in a Mouse Model of Alexander Disease. *Cells.* 2023 Mar 23;12(7):978.

[10]周启, 雷华娟, 宁彧等, 基于 JAK/STAT-3 通路探究右美托咪定对神经痛大鼠镇痛及 AC 活性的作用机制 [J] *中国老年医学志*, 2023,12(43):5996-6001.

[11]Li DY, Gao SJ, Sun J, Zhang LQ, Wu JY, Song FH, Liu DQ, Zhou YQ, Mei W. Notch signaling activation contributes to paclitaxel-induced neuropathic pain via activation of A1 astrocytes. *Eur J Pharmacol.* 2022 Aug 5;928:175130.

[12]Wang, H., Xu, L., Lai, C., Hou, K., Chen, J., Guo, Y., et al. (2021). Region-specific distribution of Olig2-expressing astrocytes in adult mouse brain and spinal cord. *Mol. Brain* 14:36.

[13]Tatsumi K, Kinugawa K, Isonishi A, Kitabatake M, Okuda H, Takemura S, et al. Olig2-astrocytes express neutral amino acid transporter SLC7A10 (Asc-1) in the adult brain. *Mol Brain* 2021, 14: 163.

[14]Alam S, Afsar SY, Wolter MA, Volk LM, Mitroi DN, Meyer Zu Heringdorf D, van Echten-Deckert G. S1P Lyase Deficiency in the Brain Promotes Astroglialosis and NLRP3 Inflammasome Activation via Purinergic Signaling. *Cells.* 2023 Jul 13;12(14):1844.

[15]Li J, Wang Q, Gao Y, Ma W, Sun Z, Yu Y, Li Y, Li Q, Wang C. Blocking SphK/S1P/S1PR1 axis signaling pathway alleviates remifentanyl-induced hyperalgesia in rats. *Neurosci Lett.* 2023 Mar 28;801:137131.

[16]Lauro F, Giancotti LA, Kolar G, Harada CM, Harmon TA, Garrett TJ, Salvemini D. Role of Adenosine Kinase in Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1-Induced Mechano-Hypersensitivities. *Cell Mol Neurobiol.* 2022 Nov;42(8):2909-2918.

[17]Liu X, Bae C, Gelman BB, Chung JM, Tang SJ. A neuron-to-astrocyte Wnt5a signal governs astroglialosis during HIV-associated pain pathogenesis. *Brain.* 2022 Nov 21;145(11):4108-4123.

[18]Liu X, Bae C, Liu B, Zhang YM, Zhou X, Zhang D, Zhou C, DiBua A, Schutz L, Kaczocha M, Puopolo M, Yamaguchi TP, Chung JM, Tang SJ. Development of opioid-induced hyperalgesia depends on reactive astrocytes controlled by Wnt5a signaling. *Mol Psychiatry.* 2023 Feb;28(2):767-779.

作者简介:

秦乐, 女, 汉族, 贵州省贵阳市, 硕士研究生, 博士在读, 就职于贵州医科大学附属医院, 主治医师, 研究方向为慢性疼痛诊疗

基金项目:

国家自然科学基金项目 (82160226);
贵州省科技计划项目 (黔科合基础-ZK[2023] 一般 370);
贵州省教育厅青年科技人才成长项目: 黔教合-KY【2022】235