

# 背根神经节参与疼痛机制研究进展

刘靖芷

**【摘要】** 背根神经节神经元是躯干、四肢痛觉的初级传入神经元,具有传输和调节机体感觉、接受和传导伤害性感受的功能,在疼痛机制中发挥重要作用。临床以背根神经节为靶点的介入治疗和神经调节治疗可以缓解疼痛。本文拟就背根神经节的钠离子通道、胶质细胞和炎症反应在疼痛机制中的研究进展进行综述。

**【关键词】** 神经节,脊; 疼痛; 综述

## Progress of dorsal root ganglia in mechanism of pain

LIU Jing-zhi

Pain Management Center, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

(Email: ljz77618@126.com)

**【Abstract】** Dorsal root ganglia (DRG) neurons are the primary afferent neurons of algesthesia of trunk and extremities. DRG transmits and accommodates sensations and accepts and conveys nociception, so it plays an important role in the mechanism of pain. DRG is accessible to clinical interventions for the control of intractable pain and is a target for neuromodulation therapy. This review focuses on sodium ion channels in DRG, glial cells and inflammatory reaction which are mainly involved in the mechanism of pain.

**【Key words】** Ganglia, spinal; Pain; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation for Young Scientists of China (No. 51303133) and Tianjin Application Foundation and Advanced Technology Research Project (No. 09JCYBJC13200).

背根神经节(DRG)属外周感觉神经节,背根神经节神经元是躯干、四肢痛觉的初级传入神经元,具有传输和调节机体感觉、接受和传导伤害性感受的功能。痛觉产生过程中,背根神经节作为痛觉传入的初级神经元,在疼痛机制中发挥重要作用,主要表达于背根神经节神经元,与疼痛机制密切相关的离子通道及其受体是实现背根神经节靶向镇痛的关键<sup>[1-2]</sup>。背根神经节在疼痛机制中的作用和疼痛治疗始终是疼痛领域的研究重点,本文拟就背根神经节参与疼痛机制的研究进展进行综述。

### 一、背根神经节神经元钠离子通道

背根神经节神经元表达多种离子通道或受体,

可能具有以下功能。(1)转导:表达于背根神经节神经元末梢区域的将伤害性刺激转导为电冲动的瞬时型感受器电位通道、钠离子通道、酸敏感离子通道、ATP敏感离子通道受体。(2)传导:钠离子和钾离子通道参与动作电位的传递。(3)调控突触传递:表达于脊髓背角初级传入突触前末梢的电压门控性钙离子通道(VGCC)和谷氨酸受体(GluR)调节神经递质的释放。神经损伤后,损伤和未损伤的背根神经节神经元均表现为兴奋性增高和异位放电,这种异常的自发性放电可能与神经损伤引起的背根神经节神经元电压门控性钠离子通道(VGSC)分布、密度和功能改变有关<sup>[3]</sup>。

近年研究显示,多种电压门控性钠离子通道表达于背根神经节的伤害性感受神经元,其中与疼痛机制密切相关的主要是 Nav1.7 和 Nav1.8 钠离子通道(以下简称 Nav1.7 和 Nav1.8 通道)。(1)Nav1.7 通道:Nav1.7 通道在痛觉产生过程中发挥重要作用,Nav1.7 通道是河豚毒素敏感(TTX-S)的快电流钠离

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.10.002

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:51303133);天津市应用基础及前沿技术研究计划项目(项目编号:09JCYBJC13200)

作者单位:300211 天津医科大学第二医院疼痛治疗中心, Email:ljz77618@126.com

子通道,表达于背根神经节,主要集中于小直径 C 纤维和小神经元,亦可见于大神经元及其纤维,具有再激活、慢失活的动力学特征,可以在阈下刺激下允许钠离子持续内流,这种阈下钠离子电流可以增强神经元去极化,即将最初的疼痛电信号扩大,继而激活附近的 Nav1.8 通道,引起快速的内向电流,从而形成动作电位的主体部分,而 Nav1.8 通道激活参与炎症性疼痛和神经病理性疼痛外周敏化的形成<sup>[4-5]</sup>。研究显示,编码 Nav1.7 通道的 *SCN9A* 基因缺失可以导致痛觉缺失,表明 Nav1.7 通道是存在于人类痛觉相关神经纤维上的具有关键作用的钠离子通道<sup>[6-7]</sup>。编码人类 Nav1.7 通道的 *SCN9A* 基因功能增强型突变导致原发性红斑性肢痛症(PE),编码 Nav1.7 通道的 *SCN9A* 基因功能缺失型突变导致无痛症,编码 Nav1.7 通道的 *SCN9A* 基因与原发性红斑性肢痛症和阵发性剧痛症(PEPD)等关系密切<sup>[6-8]</sup>。Pan 等<sup>[9]</sup>制备癌性疼痛大鼠模型,发现背根神经节 Nav1.7 通道表达下调。(2) Nav1.8 通道: Nav1.8 通道是河豚毒素不敏感(TTX-R)的钠离子通道,高度表达于背根神经节小直径 C 纤维神经元<sup>[10-13]</sup>,亦可见于中直径 A $\delta$  纤维和大直径 A $\beta$  纤维,较少表达于心脏和中枢神经系统<sup>[14-16]</sup>。Nav1.8 通道激活参与炎症性疼痛和神经病理性疼痛外周敏化的形成,动物实验显示,炎症性疼痛和神经病理性疼痛大鼠模型 Nav1.8 通道表达显著上调<sup>[15-16]</sup>。在骨癌痛发生机制中,炎症性疼痛和神经病理性疼痛因素可能复合存在。动物实验显示,骨癌痛模型大鼠背根神经节 Nav1.8 通道表达水平显著升高<sup>[17-18]</sup>。杨林林<sup>[19]</sup>的研究显示,糖尿病机械性痛(DMA)模型大鼠背根神经节 Nav1.7 和 Nav1.8 通道表达水平均升高,且与疼痛相关,提示电压门控性钠离子通道 Nav1.7 和 Nav1.8 参与糖尿病痛性神经病(DPN)的发生;进一步观察显示,糖尿病机械性痛模型大鼠疼痛发展过程中以电压门控性钠离子通道表达变化为主,表现为 Nav1.7 通道持续表达上调而 Nav1.8 通道持续表达下调,且与疼痛显著相关,提示电压门控性钠离子通道 Nav1.7 和 Nav1.8 在糖尿病机械性痛的维持阶段发挥重要作用。

目前对电压门控性钠离子通道 Nav1.6 和 Nav1.9 的研究相对较少。Nav1.9 通道不仅分布于背根神经节,在海马组织亦较活跃,且该通道在记录电流时常迅速消失<sup>[20-21]</sup>。Nav1.9 通道表达于小直径 C 纤维和中直径 A $\delta$  纤维,其表达缺失的转基因小鼠

对甲醛、卡拉胶、前列腺素 E2 诱发的炎症性痛觉过敏的敏感性降低,但在神经病理性疼痛动物模型中未见行为学改变,提示 Nav1.9 通道在炎症性疼痛中发挥重要作用,但对神经损伤导致的神经病理性疼痛影响较小<sup>[20-22]</sup>。Hockley 等<sup>[10]</sup>认为,Nav1.9 通道可能与内脏痛相关。Nav1.6 通道是河豚毒素敏感的钠离子通道,在中枢和周围神经系统均有表达。范之丹等<sup>[11]</sup>采用 Walker256 乳腺癌细胞制备大鼠胫骨骨癌痛模型,发现其背根神经节 Nav1.6 通道表达水平升高,提示 Nav1.6 通道可能参与骨癌痛的发生。

## 二、背根神经节胶质细胞

背根神经节的胶质细胞主要是卫星胶质细胞(sGCs),具有星形胶质细胞和小胶质细胞的部分特点,是周围神经系统的重要胶质细胞,广泛分布于背根神经节和三叉神经节<sup>[12]</sup>。数个卫星胶质细胞通过缝隙连接(GJ)相互联系,包绕于 1 或 2 个神经元周围,与神经元共同组成 1 个功能相对独立的结构单位。卫星胶质细胞之间的缝隙连接及其本身表达的钾离子通道对神经元周围环境的维持具有重要作用<sup>[13]</sup>。卫星胶质细胞还表达多种神经递质受体,共同参与卫星胶质细胞与神经元之间的信号转导,从而影响神经元的兴奋性。

背根神经节的卫星胶质细胞对多种神经递质敏感。一氧化氮(NO)是神经元向卫星胶质细胞转导的重要化学信号,背根神经节的神经元型一氧化氮合酶(nNOS)可以催化神经元中精氨酸合成一氧化氮,后者被神经元释放至卫星胶质细胞,激活鸟苷酸环化酶,催化环鸟苷酸(cGMP)的生成<sup>[23]</sup>。神经损伤动物模型显示,神经元的神经元型一氧化氮合酶表达上调,使卫星胶质细胞环鸟苷酸生成增加,从而导致慢性疼痛,故推测神经元型一氧化氮合酶抑制剂可以减轻疼痛<sup>[23-24]</sup>。参与伤害性感受的卫星胶质细胞的一氧化氮/环鸟苷酸途径是背根神经节中最重要的信号转导途径之一。神经细胞体外实验显示,环鸟苷酸对神经元具有保护作用<sup>[23-24]</sup>;而在体实验显示,神经损伤后一氧化氮可以抑制细胞凋亡过程中的相关酶活性,从而有利于神经元存活,但是环鸟苷酸的确切作用机制目前尚不完全清楚,可能涉及卫星胶质细胞与神经元之间的信号转导<sup>[24]</sup>。2016 年,焦晓翠和张海林<sup>[25]</sup>的动物实验显示,大鼠背根神经节的卫星胶质细胞存在容积激活的氯离子通道,并发现该通道激活依赖于细胞内钙离子。

### 三、背根神经节炎症反应

背根神经节神经元对急性炎症因子存在应答反应,多项研究证实,腰腿痛等神经根性疼痛存在炎症反应机制或免疫反应机制<sup>[26-27]</sup>。背根神经节局部炎症反应(localized inflammation of the DRG)大鼠模型将免疫激活物酵母聚糖作用于 L<sub>4</sub> 和 L<sub>5</sub> 背根神经节,导致强烈、长时程机械性痛觉过敏和异常性疼痛,证实炎症反应对神经元的重要影响<sup>[27-29]</sup>。背根神经节局部炎症反应可以模拟某些特定的慢性疼痛如带状疱疹后神经痛(PHN)和腰椎间盘突出导致的腰背痛。炎症反应是大多数疼痛模型的组成部分,包括基于神经损伤的疼痛模型。通过背根神经节局部炎症反应模型可以研究在无神经损伤的情况下背根神经节炎症反应的影响,从而排除神经损伤可能导致的炎症反应的影响。背根神经节炎症反应在炎症性疼痛和神经病理性疼痛的发展过程中具有重要作用<sup>[26-27]</sup>。水痘-带状疱疹病毒(VZV)感染或复发致背根神经节及其相应分布区皮肤炎症反应时,可以导致带状疱疹神经痛和带状疱疹后神经痛;背根神经节或脊神经根暴露于髓核释放的具有免疫源性和化学源性物质而发生炎症反应时,可以导致神经根病;外周神经损伤或背根神经节损伤时,背根神经节中存在神经损伤导致的免疫反应或炎症反应<sup>[26-27]</sup>。外周神经损伤动物模型显示,巨噬细胞自血液聚集到损伤的神经和背根神经节,大量聚集的巨噬细胞可以清除变性的轴突,对轴突再生发挥重要作用<sup>[28-29]</sup>。背根神经节炎症反应中,除巨噬细胞浸润外,还可见卫星胶质细胞环绕感觉神经元胞体增生,并对胶质纤维酸性蛋白(GFAP)具有免疫反应。

综上所述,背根神经节在疼痛的发生、发展与维持中发挥重要作用,其中,背根神经节的神经元钠离子通道和胶质细胞均参与背根神经节的疼痛机制,此外,背根神经节的炎症反应和交感神经机制也在一定程度上参与背根神经节的疼痛机制。

### 参 考 文 献

- [1] Liem L, van Dongen E, Huygen FJ, Staats P, Kramer J. The dorsal root ganglion as a therapeutic target for chronic pain[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2016, 41:511-519.
- [2] Krames ES. The dorsal root ganglion in chronic pain and as a target for neuromodulation: a review [J]. *Neuromodulation*, 2015, 18:24-32.
- [3] Jukic M, Kikelj D, Anderluh M. Isoform selective voltage-gated sodium channel modulators and the therapy of pain[J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21:164-186.
- [4] Fischer TZ, Waxman SG. Familial pain syndromes from mutations of the Nav1.7 sodium channel[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1184:196-207.
- [5] Tanaka BS, Nguyen PT, Zhou EY, Yang Y, Yarov-Yarovoy V, Dib-Hajj SD, Waxman SG. Gain-of-function mutation of a voltage-gated sodium channel Nav1.7 associated with peripheral pain and impaired limb development[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292:9262-9272.
- [6] Lee SJ, Kim DH, Hahn SJ, Waxman SG, Choi JS. Mechanism of inhibition by chlorpromazine of the human pain threshold sodium channel, Nav1.7[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 639:1-7.
- [7] de Rooij AM, Gosso MF, Alsina-Sanchis E, Marinus J, van Hilten JJ, van den Maagdenberg AM. No mutations in the voltage-gated Nav1.7 sodium channel alpha subunit gene SCN9A in familial complex regional pain syndrome[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17:808-814.
- [8] Reimann F, Cox JJ, Belfer I, Diatchenko L, Zaykin DV, McHale DP, Drenth JP, Dai F, Wheeler J, Sanders F, Wood L, Wu TX, Karppinen J, Nikolajsen L, Männikkö M, Max MB, Kiselycznyk C, Poddar M, Te Morsche RH, Smith S, Gibson D, Kelempisioti A, Maixner W, Gribble FM, Woods CG. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107:5148-5153.
- [9] Pan J, Lin XJ, Ling ZH, Cai YZ. Effect of down-regulation of voltage-gated sodium channel Nav1.7 on activation of astrocytes and microglia in DRG in rats with cancer pain[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8:405-411.
- [10] Hockley JR, Winchester WJ, Bulmer DC. The voltage-gated sodium channel Nav 1.9 in visceral pain [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28:316-326.
- [11] Fan ZD, Ma K, Ji XY, Cheng ZJ. Expression of voltage-gated sodium channel Nav1.6 in dorsal root ganglions of rat model of bone cancer pain[J]. *Shanghai Jiao Tong Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2015, 35:333-336. [范之丹, 马柯, 季晓燕, 程志军. 电压门控钠通道 Nav1.6 在骨癌痛模型大鼠背根神经节中的表达[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2015, 35:333-336.]
- [12] Takeda M, Takahashi M, Nasu M, Matsumoto S. Peripheral inflammation suppresses inward rectifying potassium currents of satellite glial cells in the trigeminal ganglia[J]. *Pain*, 2011, 152: 2147-2156.
- [13] Castillo C, Norcini M, Martin Hernandez LA, Correa G, Blanck TJ, Recio-Pinto E. Satellite glia cells in dorsal root ganglia express functional NMDA receptors [J]. *Neuroscience*, 2013, 240:135-146.
- [14] Li G, Liu X, Du J, Chen J, She F, Wu C, Li C. Positive shift of Nav1.8 current inactivation curve in injured neurons causes neuropathic pain following chronic constriction injury[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12:3583-3590.
- [15] Bagal SK, Bungay PJ, Denton SM, Gibson KR, Glossop MS, Hay TL, Kemp MI, Lane CA, Lewis ML, Maw GN, Million WA, Payne CE, Poinsard C, Rawson DJ, Stammen BL, Stevens EB, Thompson LR. Discovery and optimization of selective Nav1.8 modulator series that demonstrate efficacy in preclinical models of pain[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2015, 6:650-654.
- [16] Shields SD, Ahn HS, Yang Y, Han C, Seal RP, Wood JN, Waxman SG, Dib-Hajj SD. Nav1.8 expression is not restricted to nociceptors in mouse peripheral nervous system [J]. *Pain*, 2012, 153:2017-2030.
- [17] Pan HL, Liu BL, Lin W, Zhang YQ. Modulation of Nav1.8 by lysophosphatidic acid in the induction of bone cancer pain[J]. *Neurosci Bull*, 2016, 32:445-454.
- [18] Qiu F, Jiang Y, Zhang H, Liu Y, Mi W. Increased expression of

- tetrodotoxin - resistant sodium channels Nav1.8 and Nav1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 512:61-66.
- [19] Yang LL. Spatio - temporal expression of channels Nav1.7, Nav1.8 and Cav3.2 in diabetic mechanical allodynia in rats[D]. Suzhou: Soochow University, 2016.[杨林林. 糖尿病机械痛大鼠背根神经节中 Nav1.7, Nav1.8 和 Cav3.2 的表达与痛觉变化的关系[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.]
- [20] Priest BT, Murphy BA, Lindia JA, Diaz C, Abbadie C, Ritter AM, Liberator P, Iyer LM, Kash SF, Kohler MG, Kaczorowski GJ, MacIntyre DE, Martin WJ. Contribution of the tetrodotoxin-resistant voltage - gated sodium channel Nav1.9 to sensory - transmission and nociceptive behavior[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102:9382-9387.
- [21] Gilchrist J, Bosmans F. Animal toxins can alter the function of Nav1.8 and Nav1.9[J]. *Toxins (Basel)*, 2012, 4:620-632.
- [22] Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis[J]. *Nat Med*, 2010, 16:1248-1257.
- [23] Hanani M. Satellite glial cells in sensory ganglia: form to function[J]. *Brain Res Rev*, 2005, 48:457-476.
- [24] Masliukov PM, Emanuilov AI, Madalieva LV, Moiseev KY, Bulbin AV, Korzina MB, Porseva VV, Korobkin AA, Smirnova VP. Development of nNOS-positive neurons in the rat sensory and sympathetic ganglia[J]. *Neuroscience*, 2014, 256:271-281.
- [25] Jiao XC, Zhang HL. Molecular basis and mechanism of swelling-activated chloride current in satellite glia cells of rat dorsal root ganglion[J]. *Shen Jing Yao Li Xue Bao*, 2016, 6:1-6.[焦晓翠, 张海林. 大鼠背根神经节中卫星胶质细胞容量激活氯电流的分子基础及机制[J]. *神经药理学报*, 2016, 6:1-6.]
- [26] Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression[J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 66:80-101.
- [27] Ellis A, Bennett DL. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 111:26-37.
- [28] Chang L, Cooper MS, Clark VP. Imaging biomarkers and the role of neuroinflammation in neuropathic pain [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, 8:448-451.
- [29] McLachlan EM, Hu P. Inflammation in dorsal root ganglia after peripheral nerve injury: effects of the sympathetic innervation [J]. *Auton Neurosci*, 2014, 182:108-117.

(收稿日期:2018-08-01)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(一)

- $\gamma$ -氨基丁酸  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA)
- 半高全宽 full width half maximum(FWHM)
- 背根神经节 dorsal root ganglia(DRG)
- 比值比 odds ratio(OR)
- 标准差积分 standard deviation score(SDS)
- 标准化均数差 standardized mean difference(SMD)
- Lhermitte-Duclos 病 Lhermitte-Duclos disease(LDD)
- 部分各向异性 fractional anisotropy(FA)
- 重复时间 repetition time(TR)
- 初级运动皮质 primary motor cortex(M1)
- 带状疱疹后神经痛 postherpetic neuralgia(PHN)
- 单次激发平面回波成像 spin-echo echo-planar imaging(SE-EPI)
- 电压门控性钙离子通道 voltage-gated calcium channel(VGCC)
- 电压门控性钠离子通道 voltage-gated sodium channel(VGSC)
- 多巴胺转运体 dopamine transporter(DAT)
- 翻转角 flip angle(FA)
- 反转恢复 inversion recovery(IR)
- 反转时间 inversion time(TI)
- 非运动症状 non-motor symptom(NMS)
- 非甾体抗炎药 non-steroid anti-inflammatory drug(NSAID)
- 缝隙连接 gap junctions(GJ)
- 辅助运动区 supplementary motor area(SMA)
- 腹侧被盖区 ventral tegmental area(VTA)
- Oswestry 功能障碍指数 Oswestry Disability Index(ODI)
- 谷氨酸受体 glutamate receptor(GluR)
- 骨质疏松性椎体压缩骨折 osteoporotic vertebral compression fracture(OVCF)
- 国际抗癫痫联盟 International League Against Epilepsy(ILAE)
- 国际疼痛学会 The International Association for the Study of Pain(IASP)
- 河豚毒素不敏感 tetrodotoxin-resistant(TTX-R)
- 画钟测验 Clock Drawing Test(CDT)
- 环鸟苷酸 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)
- 回波时间 echo time(TE)
- 激励次数 number of excitation(NEX)
- 脊髓电刺激术 spinal cord stimulation(SCS)
- 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
- 抗癫痫药物 antiepileptic drugs(AEDs)
- 快速自旋回波 turbo spin echo(TSE)
- 扩散张量成像 diffusion tensor imaging(DTI)
- 扩散张量纤维束成像 diffusion tensor tractography(DTT)
- 路易小体 Lewy body(LB)
- 脉搏血氧饱和度 pulse oxygen saturation(SpO<sub>2</sub>)
- 美国癫痫学会 American Epilepsy Society(AES)
- 美国麻醉医师协会 American Society of Anesthesiologists(ASA)
- 美国神经病学学会 American Academy of Neurology(AAN)
- 美国疼痛学会 American Pain Society(APS)