·综 述·

大麻素受体 2 参与神经病理性疼痛的研究进展

Progress of cannabinoid receptor 2 in neuropathic pain

黄 晶[1],阮怀珍[2] (第三军医大学:1. 学员旅 17 队;2. 基础部神经生物学教研室,重庆 400038)

[关键词] 大麻素受体 2;神经病理性疼痛;研究进展
[中图分类号] R441.1;R741.02;Q42 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2013)03-0302-03

神经病理性疼痛(Neuropathic Pain)是由于躯体感觉系统产生疾病或受到者损伤后,机体受到的有害或者无害的刺激被病理性的放大后所致。周围神经性痛是起源于周围神经系统受到机械创伤、代谢性疾病、神经化学毒物等影响。而中枢神经性痛一般都是由于脊髓损伤、中风或者多发性硬化引起的[1]。然而到目前为止,神经病理性痛确切的发病机制仍不清楚,临床上治疗神经病理性疼痛的措施仍停留在对于原发疾病或损害的处理上,而现有的一些药物治疗(如阿片类药物、抗抑郁药和抗惊厥药物等),存在疼痛缓解不足或一些有害的副作用,药物用量受到限制,治疗效果一直不佳。近年来有研究表明大麻素受体 2 (cannabinoid receptor 2,CB2)在选择性激动剂激活下能够有效地抑制急性、炎性疼痛而不产生中枢神经系统的副作用[2-5],因此其可能作为未来治疗神经病理性疼痛的一个治疗靶点。关于大麻素受体 2 在神经病理性疼痛中的作用的报道也越来越多,本文对其近几年的研究进展综述如下。

1 大麻素受体

目前已知大麻素受体亚型有 2 种,属于 G 蛋白耦连受体视紫质家族 A 纲,大麻素受体 1(cannabinoid receptor 1,CB1 受体)在 1990 年被克隆,含有 360 个氨基酸。大麻素受体 2(cannabinoid receptor 2,CB2 受体)则在 1993 年被克隆,含有 473 个氨基酸,氨基酸克隆序列研究表明它们的完整氨基酸序列有着 44% 的同源性,跨膜区序列的同源性更是高达 68%。大麻素受体主要被 3 种配体激活:①内源性大麻素(哺乳动物体内产生);②植物来源大麻素;③人工合成大麻素。然而也有证据表明在内皮细胞以及 CNS 可能存在新型的大麻素受体[6]。

2 CB2 受体的分布

CB2 受体最开始发现存在于许多循环免疫细胞,尤其是 B 细胞和自然杀伤细胞,在巨噬样的细胞中也有 CB2 受体的表达,如小胶质细胞、循环巨噬细胞、树突状细胞和肝 Kupffer 细胞等,因此被认为起到免疫调节的作用。CB2 受体的表达也见于脑和脊髓部位活化的小胶质细胞[4,7]。在胃肠道系统以及周围神经系统也能见到 CB2 受体的表达,最近有药理学证据支持 CB2 受体存在于人和豚鼠的迷走神经[8]。有文献报道在对新生大鼠的背根神经节(dorsal root ganglion,DRG)细胞进行培养的过程中也检测到了 CB2 受体的免疫反应性,CB2 受体在某些组织病理过程中会反应性的上调表达[9],这说明其有着可能成为治疗靶点的前景。

3 CB2 受体信号转导通路

3.1 环磷酸腺苷 - 蛋白激酶 A 信号通路

CB2 受体属于 G 蛋白偶联受体超家族,被其相应的激动剂激活后,在转染 CB2 受体的 CHO 细胞以及 COS 细胞内以浓度依赖性的方式抑制腺苷酸环化酶的活性[10],这些作用对百日咳毒素敏感,可见 CB2 受体通过结合 Gi/Go 亚基,抑制腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase,AC)的活性,导致胞内第二信使 cAMP 生成减少,通过蛋白激酶 A,进而影响胞内信号转导。

3.2 丝裂原激活的蛋白激酶信号通路

丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen activated protein kinases,MAPK)是调节许多细胞功能(细胞生长、转化及凋亡)的关键信号分子,CB2 受体激动剂活化 CB2 受体,激活 MAPK 的 2 种主要通路:ERK1/2 以及 p38MAPK。CB2 受体通过结合 Gi/Go 蛋白导致 MAPK 磷酸化,进而激活下游信号通路。有文献发现使用了 CB2 受体选择性激动剂 HU308 后,不仅在免疫细胞中,CNS 细胞中也发现了 MAPK 的激活[11-12],同样的在大鼠的 RT-MGL1 小胶质细胞内,CB2 受体被 2-AG 激活可引起 p42MAPK 活化和细胞增殖[13]。

3.3 Ca^{2+} 信号通路

CB2 受体活化后能引起细胞内钙离子水平的改变,钙成像研究显示在正常、神经病理性(脊神经结扎)以及假手术大鼠的 DRG 神经元中[14],CB2 受体激动剂 JWH133 与 CB2 受体结合后能减弱辣椒素引起的钙反应,这种作用能被 CB2 选择性拮抗剂 SR144528 抑制。牛肺动脉内皮细胞或重组 CHO 细胞上 CB2 受体被其激动剂激活后,引起内质网上 Ca^{2+} 释放通道的去极化,导致库容性钙离子内流以及胞浆内钙离子浓度升高。这种效应也可以被 CB2 选择性拮抗剂 SR144528 抑制[13]。

4 CB2 在神经病理性疼痛中的作用机制分析

在多种创伤性神经损伤(如部分坐骨神经缩窄、脊神经结

DOI:10.11659/jjssx.1672-5042.201303028
[基金项目] 国家自然科学基金(31171069)
[收稿日期] 2013-03-17 [修回日期] 2013-03-29

扎、慢性缩窄模型等)以及化学药物导致的神经病理性疼痛中,CB2 选择性激动剂通过结合 CB2 受体发挥抑制伤害性感受信息传递的作用。

4.1 神经病理性疼痛脊神经结扎模型

在脊神经结扎模型(spinal nerve ligation, SNL)中,L_5 和 L_6 脊神经结扎后能引起神经病理性疼痛,导致对机械刺激以及热刺激的敏化,痛阈的降低,在结扎的脊神经同侧脊髓也发现有 CB2 受体 mRNA 的表达增高[4,15],然而在全身性给予 CB2 受体激动剂 AM1241 后,产生了 CB2 受体特异的剂量依赖性的抗敏化作用,从而减轻疼痛,而且这种作用能被 CB2 受体拮抗剂 AM630 所阻断,可见 CB2 受体通过结合其选择性激动剂,抑制了伤害性感受信息的传导,起了抗痛觉增敏的作用。AM1241 的这种作用在 CB1 +/+ 野生型及 CB1 -/- 小鼠中都存在,而在 CB2 -/- 的小鼠中是检测不到[16],即其抗痛觉增敏作用是通过与 CB2 受体的结合而产生,并且不需要 CB1 受体的活化。

4.2 神经病理性疼痛慢性缩窄模型

神经病理性疼痛慢性缩窄(chronic constrictive injury, CCI)模型大鼠能导致异常性疼痛,对神经的损伤程度低于 SNL 模型和 PSL 模型。Brownjohn 等[17]在对大鼠进行坐骨神经 CCI 模型诱导神经病理性疼痛中发现,全身使用 CB2 受体部分激动剂 GW405833 能有效的减轻异常性疼痛。在缩窄神经同侧的脊髓也发现了 CB2 受体表达的增强,他们也推测神经病理性疼痛的模型不同,CB2 受体在脊髓的表达以及其激动剂的效能也不一样。这提示我们在治疗异常性疼痛时需要根据和 CB2 受体靶点结合后发挥的效能来选择其合适的激动剂药物。

4.3 化疗诱导的神经病理性疼痛

CB2 受体除了在组织和神经损伤所致的神经病理性疼痛模型中抑制伤害性感受信息传导以及抑制中枢敏化以外,在应用化疗药物所诱发的病理性持续疼痛过程中也起到了重要的抗伤害作用。化疗引起的神经性疼痛和神经创伤引起的神经性疼痛不同,它可能发生在外周神经变性缺失处,同时引起非典型线粒体功能的改变而导致细胞的钙稳态失调[18],可能出现异常信息的传递而导致异常性疼痛。如使用化疗药物长春生物碱安可平治疗白血病、淋巴瘤以及固态肿瘤时,则会引起在对热刺激保护这种条件下的机械性异常疼痛[19],注射 AM1241 也能局部的消除这种疼痛,而且能被 CB2 受体拮抗剂阻断也说明 CB2 激动剂能作为 CB2 受体在神经性疼痛中的镇痛机制之一。有研究指出,使用紫杉酚诱发的机械性痛觉异常后,全身使用 CB2 受体激动剂(R,S)-AM1241 后,产生了剂量相关的痛觉的抑制性,这种效应可以通过提前使用 CB2 受体拮抗剂 SR144528 而非 CB1 受体拮抗剂 SR141716 来阻断,有趣的是单独使用 CB1 或 CB2 受体拮抗剂并不会增强紫酚诱发的痛觉异常。这种高选择性提示我们 CB2 受体可以作为治疗因化疗药物引起的神经病变中的一个重要的靶点。

5 展望

本篇综述目的在于总结近几年关于 CB2 受体在缓解或抑制神经病理性疼痛相关机制及用药方面的研究进展。CB2 受体与激动剂结合后能有效的缓解神经病理性疼痛且不伴有中枢神经系统的不良反应,对此的进一步研究可以为临床上神经病理性疼痛的治疗提供新的思路。尤其是在对肿瘤进行化疗过程中所产生的慢性难治性疼痛,CB2 受体可能成为一个有效的治疗靶点,其缓解化疗导致的慢性疼痛的具体机制尚有待于进一步研究。

[参考文献]

[1] Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage[J]. Annu Rev Neurosci, 2009, 32(1): 31 - 32.

[2] Guindon J, Hohmann AG. Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain[J]. Br J Pharmacol, 2008, 153(2): 319 - 334.

[3] Murineddu G, Asproni B, Pinna GA. A survey of recent patents on CB2 agonists in the management of pain[J]. Recent Pat CNS Drug Discov, 2012, 7(1): 4 - 24.

[4] Jhaveri MD, Sagar DR, Elmes SJ, et al. Cannabinoid CB2 receptor-mediated anti-nociception in models of acute and chronic pain[J]. Mol Neurobiol, 2007, 36(1): 26 - 35.

[5] Kinsey SG, Mahadevan A, Zhao B, et al. The CB2 cannabinoid receptor-selective agonist O-3223 reduces pain and inflammation without apparent cannabinoid behavioral effects[J]. Neuropharmacology, 2011, 60(2 - 3): 244 - 251.

[6] Begg M, Pacher P, Batkai S, et al. Evidence for novel cannabinoid receptors[J]. Pharmacol Ther, 2005, 106(2): 133 - 145.

[7] Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, et al. Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in brain[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1074(11): 514 - 536.

[8] Wright KL, Duncan M, Sharkey KA. Cannabinoid CB2 receptors in the gastrointestinal tract: a regulatory system in states of inflammation[J]. Br J Pharmacol, 2008, 153(2): 263 - 270.

[9] Anand U, Otto WR, Sanchez Herrera D, et al. Cannabinoid receptor CB2 localisation and agonist-mediated inhibition of capsaicin responses in human sensory neurons[J]. Pain, 2008, 138(3): 667 - 680.

[10] Atwood BK, Straiker A, Mackie K. CB2: Therapeutic target-in-waiting[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2012, 38(1): 16 - 20.

[11] Palazuelos J, Aguado T, Egia A, et al. Non-psychoactive CB2 cannabinoid agonists stimulate neural progenitor proliferation[J]. FASEB J, 2006, 20(13): 2405 - 2407.

[12] Landry RP, Martinez E, DeLeo JA, et al. Spinal cannabinoid receptor type 2 agonist reduces mechanical allodynia and induces mitogen-activated protein kinase phosphatases in a rat model of neuropathic pain[J]. J Pain, 2012, 13(9): 836 - 848.

[13] Carrier EJ, Kearn CS, Barkmeier AJ, et al. Cultured rat microglial cells synthesize the endocannabinoid 2-arachidonylglycerol, which increases proliferation via a CB2 receptor-dependent mechanism[J]. Mol Pharmacol, 2004, 65(4): 999 - 1007.

[14] Zoratti C, Kipmen Korgun D, Osibow K, et al. Anandamide initiates Ca^{2+} signaling via CB2 receptor linked to phospholipase C in calf pulmonary endothelial cells[J]. Br J Pharmacol, 2003, 140(8): 1351 - 1362.

[15] Hsieh GC, Pai M, Chandran P, et al. Central and peripheral sites of action for CB2 receptor mediated analgesic activity in chronic inflammatory and neuropathic pain models in rats[J]. Br J Pharmacol, 2011, 162(2): 428 – 440.

[16] Gutierrez T, Crystal JD, Zvonok AM, et al. Self-medication of a cannabinoid CB2 agonist in an animal model of neuropathic pain[J]. Pain, 2011, 152(9): 1976 – 1987.

[17] Brownjohn PW, Ashton JC. Spinal cannabinoid CB2 receptors as a target for neuropathic pain: an investigation using chronic constriction injury[J]. Neuroscience, 2012, 203: 180 – 193.

[18] Siau C, Bennett GJ. Dysregulation of cellular calcium homeostasis in chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy[J]. Anesth Analg, 2006, 102(5): 1485 – 1490.

[19] Rahn EJ, Makriyannis A, Hohmann AG. Activation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses neuropathic nociception evoked by the chemotherapeutic agent vincristine in rats[J]. Br J Pharmacol, 2007, 152(5): 765 – 777.

(编辑:左艳芳)

女性盆底有限元力学分析的研究进展

Progress in finite element mechanics analysis of female pelvic floor dysfunction

杨晓红[1],王纪亮[1],徐惠成[2],梁志清[2] (1. 解放军第 253 医院妇产科,内蒙古 呼和浩特 010051;2. 第三军医大学西南医院妇产科,重庆 400038)

[**关键词**] 女性盆底功能障碍;有限元力学分析;研究进展
[**中图分类号**] R318.01;R322.6;R71 [**文献标识码**] B [**文章编号**] 1672-5042(2013)03-0304-03

女性盆底功能障碍性疾病(pelvic floor dysfunction, PFD)是指盆底支持组织因损伤或退化等原因所致松弛而引发的疾病。主要包括压力性尿失禁(stress urinary incontinence, SUI)和盆腔器官脱垂(pelvic organ prolapse, POP)。有研究发现盆腔脏器脱垂是一种缘于盆底支持组织生物力学性能进行性减退的疾病[1]。有实验发现,盆腔器官脱垂患者盆底组织成纤维细胞对应力的反应性降低,阴道壁组织的生物力学性能明显低于非脱垂患者,认为盆底支持组织力学性能的降低或许是导致盆腔器官脱垂的原因[2]。因此,迫切需要对盆底器官组织之间的力学关系进行分析和评估,才能设计出完善的治疗方案。本文就 PFD 发病机制有限元力学研究进展综述如下。

1 女性盆底有限元力学研究的背景

生物力学研究主要包括:①实验生物力学,即以动物及人尸体为模型进行力学测试,如电测法、光弹法、表面涂层等。虽然传统实验生物力学测试方法具有直观、客观等优点,但同时由于实验条件的限制,尚有许多情况无法用实验研究的方法加以解决。②理论生物力学研究,即以数学力学模型来进行数值应力分析。有限元分析即属于理论生物力学研究,是将研究对象先分割成有限个单元,在研究每个单元性质的基础上,获得满足边界约束条件的整个物体(或分析域)的位移和应力场。

生物力学直接测试法因是一种侵入性实验而且无法用于人类活体研究而受限。与实验研究相比,有限元仿真可以更直观地 给出应力应变的分布情况,具有效率高、成本低的优点,结合成像和重建技术,能迅速模拟出组织器官的运动和变形情况。另外有限元分析法可对形状、结构、材料和载荷情况及其复杂的构件进行应力、应变分析,具有实验时间短、费用少、力学性能测试全面及可重复实验等突出优点。然而实体和三维模型是有限元适应网格划分技术所必需条件,只有获得完整的数据集才能于有限元原理的计算机模型上研究盆底肌肉复杂的生物力学行为。虽然盆底软组织的三维有限元模型建立和分析仍处于初级阶段,随着计算机硬件快速发展被拓广,有限元应用软件也会继续提升,对于传统的试验生物力学其在互相弥补和验证的方法中承担了重要的角色。

2 女性盆底有限元力学研究的特点

MRI 及 3D 成像技术的进步提高了对盆底结构的认识,有限元生物力学模型已作为一种能在器官水平上量化分析功能的特性而出名。目前软组织的有限元分析在国内及国际(例如肛提肌损伤)仍处于探索研究阶段,但是其发展很快。有限元模型提供工具模拟盆底功能和其障碍的结局,有助于阐明功能紊乱背后主要的机制;对于当今妇科医生来讲,盆底功能障碍疾病治疗是最大的挑战之一,尤其对于外科手术后失败者非常重要。脱垂的复发考虑与不恰当的外科技术、软组织的病理学及生物力学缺陷有关,应用有限元模型有助于设计和开展更多可控和可靠的外科手术。建立女性盆底有限元分析有助于了解女性盆底功能障碍的生物力学、预测外科手术的效果和洞察盆底肌群的运动奥妙。

3 有限元模型在阴道分娩对女性盆底损伤的研究

有限元生物力学模型作为一种量化分析阴道分娩的模型工

DOI:10.11659/jjssx.1672-5042.201303029
[**收稿日期**] 2013-03-17 [**修回日期**] 2013-03-30