综述 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003627

脊髓胶质细胞参与慢性内脏痛发病机制研究

武　静,彭汀汀,周　勇,珂　佳,庄镇丞,陈　刚
（湖北中医药大学基础医学院,武汉　430065）

【摘　要】慢性内脏痛（chronic visceral pain,CVP）是由人体内脏器官基础疾病引发的多种疾病的常见症状之一。其原因包括血管机制、机械因素、持续炎症和不明原因的功能机制。虽然其发病机制尚不明确,但近年来越来越多的研究已开始从神经元转向胶质细胞。脊髓胶质细胞,尤其是星形胶质细胞和小胶质细胞在CVP中起重要作用。基于此,本研究对二者在CVP中的作用机制进行阐述,包括细胞因子、趋化因子和神经活性物质的释放以及细胞内信号通路的改变。最后,由于CVP可发生在多种疾病中,针对星形胶质细胞和小胶质细胞为药用靶点治疗疾病有广阔的应用前景。

【关键词】慢性内脏痛;星形胶质细胞;小胶质细胞;脊髓背角;发病机制
【中图分类号】R3　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2023-10-17

Involvement of spinal glial cells in the pathogenesis of chronic visceral pain

Wu Jing, Peng Tingting, Zhou Yong, Ke Jia, Zhuang Zhencheng, Chen Gang
(*School of Basic Medical Sciences, Hubei University of Chinese Medicine*)

【**Abstract**】Chronic visceral pain (CVP) is one of the common symptoms of many diseases triggered by underlying diseases in the visceral organs of the human body. Its causes include vascular mechanisms, mechanical factors, persistent inflammation, and unexplained functional mechanisms. Although the pathogenesis is unclear, more and more research has begun to shift from the neuronal aspect to glial cells in recent years. Spinal glial cells, particularly astrocytes and microglial cells, play an essential role in CVP. Based on this, this study elaborated on the mechanisms of action of astrocytes and microglial cells in CVP, including the release of cytokines, chemokines, and neuroactive substances and the alterations in intracellular signaling pathways. Because CVP is widespread in various diseases, drug treatments targeting astrocytes and microglial cells present broad application prospect.

【**Key words**】chronic visceral pain; astrocyte; microglial cell; spinal dorsal horn; pathogenesis

慢性内脏痛（chronic visceral pain,CVP）多起自于胸、腹、盆腔等内脏器官病变,是胃肠道紊乱和许多其他疾病患者的常见症状之一。CVP也是人体保护性反应,但在病因明确后,对CVP的有效治疗能够明显减轻患者的痛苦。迄今,临床上针对CVP的药物治疗,其疗效仍不够理想。CVP难以分类,其病因包括持续炎症、血管（缺血）机制、癌症、梗阻、机械因素和不明原因的功能机制。同时,感染性、非感染性以及自身免疫因素也可诱发慢性内脏痛,如肠易激综合征腹痛、非心源性胸痛、胰腺炎及子宫内膜异位症和慢性膀胱疼痛[1-2]。有研究称,仅肠易激综合征腹痛每年耗费大量的医疗资源和治疗费用,严重影响患者的生活和工作[3]。

近年来,多项研究提示脊髓胶质细胞可能通过分泌炎症因子和改变细胞内信号通路参与CVP的形成和传递。之前,对胶质细胞的研究主要集中于多发性硬化症（multiple sclerosis,MS）和实验性自身免疫性脑脊髓炎（experimental autoimmune encephalomyelitis,EAE）[4]。因此,本文将主要对近年来星形胶质细胞和小胶质细胞参与CVP的发病机制进行综述,为今后的研究和治疗CVP提供依据和启示。

1　星形胶质细胞和小胶质细胞的特征

在中枢神经系统（central nervous system,CNS）中,胶质细胞类型包含少突胶质细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞。其中,星形胶质细胞和小胶质细胞与内脏痛关系密切。星形胶质细胞体积大且数量较多,具有许多辐射突,以复杂而密切的方式交织在神经元细胞体和纤维之间。有些在单个突触周围形成切口或面纱,突触传递任务可以通过神经末梢和

作者介绍:武　静,Email:wujingbay@163.com,
研究方向:中西医结合治疗慢性内脏痛基础及临床研究工作。现就职于贵州中医药大学基础医学院。
通信作者:陈　刚,Email:250149976@qq.com。
基金项目:国家自然科学基金资助项目（编号:82260855）;贵州省基础研究计划（自然科学）资助项目（编号:黔科合基础-ZK[2022]一般495）。
优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241114.1825.034（2024-11-18）

这些胶质元件之间的信号来完成。此外，星形胶质细胞还能够控制细胞外空间的钾水平，并在中枢神经系统发育中发挥重要作用[5]。小胶质细胞是巨噬细胞样细胞，起源于血液中单个细胞而不是神经外胚层[5]。因此，它们能够感知环境[6]，响应细胞外信号，并通过吞噬作用吞噬不需要的神经元碎片，从而维持中枢神经系统正常的细胞稳态[7]。在生理条件下，“静息”小胶质细胞以THIK-1依赖的方式，它是1个双孔结构域K^+通道，维持小胶质细胞静息电位，帮助小胶质细胞不断监测周围环境，清除受损细胞或感染因子，以维持组织稳态[8]。

2 CVP激活脊髓胶质细胞

2.1 CVP诱导星形胶质细胞活化

星形胶质细胞对维持中枢神经系统稳态至关重要，有证据表明慢性疼痛可能是星形胶质细胞“胶质病变”所致[9]。当机体受到疼痛刺激时，神经末梢和受损细胞释放的各种物质可与星形胶质细胞膜上相应的受体结合并促进其活化。本课题组通过研究发现，在肠易激综合征慢性内脏痛大鼠脊髓后角的星形胶质细胞中胶质细胞原纤维酸性蛋白表达明显增加[10]。

另一方面，星形胶质细胞不仅与神经元之间存在双向通信[11]，而且缝隙连接蛋白Cx43和泛联蛋白1（Panx1）通道也发挥了重要作用[12]，即疼痛信号在神经元和星形胶质细胞之间传递。星形胶质细胞和神经元之间通过缝隙连接和通道，以及由未配对连接蛋白作用的半通道，形成了神经元和星形胶质细胞之间的信号通路。因此，星形胶质细胞可以受到来自神经元的信号，被激活并参与慢性内脏痛的发生和发展过程。然而，该通道可被Cx半通道和Panx通道阻滞剂部分抑制。相反，在大鼠或小鼠模型中，结节状神经元暴露于无Ca^{2+}/Mg^{2+}的溶液后，迷走神经的电活动明显增加，Cx半通道开放的概率增加[13]。

2.2 CVP诱导小胶质细胞活化

小胶质细胞作为神经系统的“巨噬细胞”，起到监测内部环境的稳定性作用[14]。然而，在病理条件下，损伤可导致脊髓内小胶质细胞明显增生。胶质增生是胶质细胞对损伤的非特异性反应，常表现为胶质细胞的增生或肥大，小胶质细胞会由分枝状变为变形虫状，胞体增大，突起缩短[15-16]。内脏受到损伤或持续的炎症刺激导致脊髓背角初级感觉神经元的aδ纤维和c-纤维末端释放各种神经递质，如谷氨酸（glutamic acid，Glu）、三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）、P物质（substance P，SP）和降钙素基因相关肽（calcitonin gene related peptide，CGRP）。本课题组前期研究发现，在大鼠慢性内脏痛时小胶质细胞被激活，抑制小胶质细胞可以提高其吞噬髓鞘碎片能力并改善炎症情况，从而改善肠易激综合征内脏痛[17]。与此同时，无菌性炎症或受损和死亡细胞也会产生或释放损伤相关分子模式（damage-associated molecular pattern，DAMPs）[18]。DAMPs会与小胶质细胞膜上相应的受体结合，促进小胶质细胞活化和增殖，促进无菌性炎症。

另一方面，小胶质细胞的形态和功能也会随着神经元活动的变化而发生动态改变。研究表明，在基础生理条件下，清醒小鼠的去甲肾上腺素能强力控制着小胶质细胞对神经元监测的过程。这些发现表明，神经元功能可以调节小胶质细胞活动[19]；干扰素调节因子8（interferon regulatory factor 8，IRF8）和IL-1β的表达水平受Gi信号通路调控，可调节小胶质细胞活化和随后的内脏疼痛超敏反应。因此，如果神经元感受到疼痛刺激并在疼痛开始时产生动作电位，小胶质细胞就会激活。

2.3 星形胶质细胞和小胶质细胞的活化时间不同

虽然星形胶质细胞和小胶质细胞的激活方式几乎相似，但两者之间仍存在一些差异。有研究表明，CVP时小胶质细胞先于星形胶质细胞激活，活化的小胶质细胞具有自限性，后期持续呈降低水平，而星形胶质细胞激活后在整个损伤期间持续存在[20-21]。在内脏痛过程中存在小胶质细胞-星形胶质细胞信号通路，即活化的小胶质细胞释放白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）、IL-6和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等促炎因子作用于邻近的星形胶质细胞受体，激活星形胶质细胞，改变其细胞膜上钠离子和钙离子通道的通透性，使其兴奋和增殖。反过来，星形胶质细胞通过其分泌的分子调节小胶质细胞的表型和功能，从而增强小胶质细胞的吞噬作用。虽然星形胶质细胞在疼痛过程的早期被激活，但它们通常发生在小胶质细胞被激活之后，在疼痛持续状态下，它们也始终保持在应答状态。因此，脊髓小胶质细胞最初被激活，随后形成持续的星形胶质细胞活化，这与慢性内脏痛的诱导和维持密切相关。

3 脊髓活化胶质细胞参与CVP维持

3.1 星形胶质细胞释放内源性伤害性因子

在CVP中，活化的脊髓星形胶质细胞和小胶质细胞可在疼痛过程中释放各种内源性伤害性因子[22-23]，而星形胶质细胞几乎参与了所有持续性疼痛。星形胶质细胞主要利用缝隙连接蛋白形成细胞间网络的能力来影响疼痛过程。这些缝隙连接由亚型Cx30和Cx43的连接蛋白组成。它们作为一个半通道，在不受相邻的半通道的阻碍时允许细胞间通信，并控制一些小分子，如ATP、Glu和趋化因子（CCL2和CXCL1）释放到细胞外空间。此外，它们还可以直接激活受损的感觉神经元。星形胶质细胞与小胶质细胞之间也存在相互作用：星形胶质细胞Cx43释放的ATP可通过P2X受体作用于小胶质细胞，星形胶质细胞释放的趋化因子可激活小胶质细胞，最终导致脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）的释放和慢性疼痛[24]。

研究表明，鞘内注射外源性BDNF可进一步降低机械痛阈，促进星形胶质细胞和小胶质细胞活化，并增加TNF-α和IL-1β的释放，这一过程在疼痛的维持中起着重要作用。脊髓背角注射环磷酰胺后，BDNF-TrkB信号通路、Iba1、GFAP、p-p38、p-JNK、IL-1β、TNF-α等表达进一步增加。在CYP诱导的膀胱炎疼痛模型中，BDNF通过BDNF-trkbp38/JNK

信号通路促进星形胶质细胞和小胶质细胞活化，释放TNF-α和IL-1β，加重神经炎症，导致CVP[25]。另一方面，疼痛信号和内环境变化激活的脊髓星形胶质细胞也能够直接释放促炎因子（如IL-1β、IL-6、TNF-α）和趋化因子（如巨噬细胞趋化蛋白-1），并激活c-Jun氨基末端激酶（c-jun N-terminal kinase，JNK）和单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1），从而增加和延长疼痛的持续时间。

3.2　小胶质细胞释放内源性伤害性因子

脊髓小胶质细胞是神经系统的“常驻组织的巨噬细胞”，当发生病变时它立即被激活并对各种疼痛状态作出反应。脊髓小胶质细胞-神经元的相互作用也参与了慢性疼痛的维持[26]。虽然小胶质细胞在疼痛维持中发挥的作用不如星形胶质细胞，但它们也是疼痛的重要参与者。激活后可释放多种促炎细胞因子，包括IL-1β和TNF-α[27]。此外，小胶质细胞释放的大量TNF-α是所谓的神经炎症反应的关键组成部分，在疼痛的启动和维持中起关键作用[28]。有研究发现[29]，天麻素通过抑制小胶质细胞中诱导型一氧化氮合酶（iNOS）、TNF-α、细胞周期蛋白d1（cyclinD1）和Ki67的表达，抑制活化小胶质细胞的增殖和炎症反应。

另一方面，内脏的伤害性刺激增强了脊髓和高级脑中枢的敏感性，这个过程被称为中枢敏化，它维持内脏疼痛并引起初始损伤部位以外的广泛疼痛[30]。中枢敏化可部分维持慢性内脏痛，其机制可能与痛觉阈值下调有关，即使是很轻微的刺激也能引起疼痛感，并增加人体感到疼痛的时间。小胶质细胞在中枢敏化和突触可塑性重塑中起重要作用，与肠易激综合征、胰腺炎、子宫内膜异位症和慢性膀胱炎等疼痛性疾病的慢性化有关[31]。痛觉刺激激活的小胶质细胞在中枢敏化中起重要作用。它们可以释放多种细胞因子和神经调节剂，包括ATP、BDNF、一氧化氮（NO）、前列腺素等，在周围的兴奋性突触（易化）和抑制性突触（去抑制）诱导局部中枢敏化。P2X4R主要在小胶质细胞中表达，在神经系统的信息传递和疼痛的形成中起着至关重要的作用。它依赖ATP配体门控离子通道受体，ATP可以激活该受体。激活的P2X4R可以打开细胞膜上的离子通道（钠、钙内流和钾外流），激活细胞内的信号通路，增强肠道疼痛感觉信号的传递[32]。这一过程可使CNS敏化，诱发或加重疼痛。在反复社交失败（RSD）模型中，心理社会应激激活小胶质细胞，增加神经炎症信号，并增强疼痛[33]。

因此，脊髓小胶质细胞不仅分泌多种促炎细胞因子和趋化因子来产生和加剧内脏疼痛，而且还释放一些作用于疼痛转导神经元的神经调节剂，产生内脏痛超敏反应并维持疼痛[34]。CVP下脊髓小胶质细胞的功能见图1。首先，脊髓背角对脏器的损伤或持续炎症刺激，脊髓背角初级感觉神经元的aδ纤维和C-纤维末梢会释放多种神经递质，包括ATP、CGRP、SP和Glu。所有这些因子都会与小胶质细胞膜上的受体结合，促进小胶质细胞的活化和增殖。然后，活化的小胶质细胞可以释放大量的促炎细胞因子如IL-1和TNF-α产生疼痛，以及一些神经调节因子如BDNF和NO诱导中枢敏化。

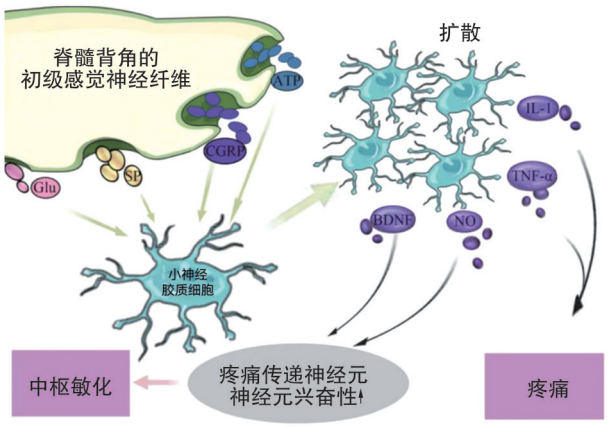


图1　CVP下脊髓小胶质细胞的功能

4　细胞内信号通路变化与疼痛的关系

激活的脊髓胶质细胞内某些信号通路的改变也有助于CVP的发生。目前研究较多的是丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPK）信号通路、NF-κB信号通路、Wnt信号通路、jak/STAT信号通路等。

4.1　MAPKs

首先，该家族包括细胞内的MAPKs组成，包括c-Jun氨基末端激酶（JNK）和丝裂原活化蛋白激酶p38家族（p38MAPK），以及细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）转导途径组成[35]。MAPKs被激活，并进一步诱导对疼痛至关重要的下游信号传导。在CVP的刺激下，它将细胞外刺激传递到细胞核，然后依次激活小胶质细胞和星形胶质细胞。在这种情况下，许多促炎细胞因子、趋化因子和生长因子可以从胶质细胞中释放出来，参与疼痛过敏和疼痛维持[36]。细胞外信号调节激酶与内脏痛之间的关系已得到更充分的研究。在炎症性慢性内脏痛大鼠模型中，microRNA能够抑制大鼠ERK信号通路，从而增强右美托咪定对内脏炎性痛的镇痛作用[37]。P2Y1受体是调节人结肠平滑肌兴奋性的重要药理学靶点，在肠易激综合征内脏痛大鼠模型中也可介导下游MAPK/ERK信号通路诱导脊髓星形胶质细胞活化。激活的星形胶质细胞可通过调节神经元的兴奋性释放内源性Glu，从而参与疼痛。在此基础上，抑制P2Y1受体介导的MAPK/ERK信号通路可有效抑制脊髓胶质纤维酸性蛋白（GFAP）的mRNA和蛋白表达，减少星形胶质细胞释放炎性细胞因子IL-6、IL-1和TNF-α，从而减轻大鼠内脏高敏感，发挥镇痛作用[38]。同样，在慢性炎症性内脏疼痛大鼠模型中，抑制脊髓MAPK信号通路中蛋白的磷酸化可下调ERK、JNK和p38通路蛋白的表达。然而，它主要通过调节ERK通路蛋白来为提供足够的镇痛效应[39]。

4.2　NF-κB

NF-κB在几乎所有细胞类型中均有表达，主要分为经典途径（RelA/p50）和非经典途径（RelB/p52）。经典通路的激活调节了众多促炎细胞因子和趋化因子基因的表达，参与炎症反应和免疫反应等多种机体活动[40]，并诱导星形胶质细胞活化，在CVP的发生发展中发挥作用。肿瘤坏死因子受

体相关因子3（tumor necrosis factor receptor-associated factor 3，TRAF3）抑制TNF-α诱导的p100在NF-κB中的聚集和IKK（NF-κB inhibitory protein kinase）复合体的激活，从而增加NIK（NF-κB inducible kinase）的表达，启动RelA/p50通路产生疼痛[41]。相反，非经典途径中的RelB与未加工的p100结合，形成一个转录惰性p100:RelB复合体。如果IKKα（κB激酶抑制剂）蛋白表达上调，它会诱导p100蛋白水解产生p52并与RelB形成异二聚体，这是非典型NF-κB信号通路的标志。此时，RelB的高表达不仅调节IκBα的稳定性，反向抑制NF-κB经典通路的激活，从而抑制炎症，还可改善星形胶质细胞的耐受性，缓解疼痛[42-43]。

4.3 Wnt信号通路

Wnt信号通路是指由细胞外Wnt信号刺激诱导的细胞内信号级联反应。主要包括依赖Wnt/β-catenin（经典）通路和非依赖β-catenin（非经典）通路，后者又可进一步分为平面细胞极性（PCP）通路和Wnt/Ca^{2+}通路。PCP通路调节肌动蛋白细胞骨架动力学、定向细胞运动和JNK激活。非经典的Wnt/Ca^{2+}途径通过内质网Ca^{2+}释放或细胞外间隙Ca^{2+}内流诱导细胞内Ca^{2+}升高在CVP中发挥重要作用[44]。不同的Wnt蛋白可以启动不同的信号通路，如Wnt2b或Wnt3激活经典Wnt信号，而Wnt5a和Wnt11通常激活非经典Wnt信号[45]。此外，IL-8是一种主要由神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞分泌的趋化因子，在炎症或损伤时募集中性粒细胞、T细胞和嗜碱性粒细胞进入大脑。研究发现，在星形胶质细胞中，β-catenin负调控IL-8的转录，而其经典的转录伙伴，如TCF/LEF转录因子（TCF1，TCF3，TCF4和LEF1）和转录激活因子2（ATF2），正调控IL-8的转录[46]。

4.4 JAK/STAT

Janus激酶（JAK）是非受体蛋白复合物激酶家族成员，由JAK1、JAK2、JAK3和TYK2 4个成员组成。信号转导和转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）包括STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和STAT6。JAK/STAT信号通路可受到睫状神经营养因子、白血病抑制因子和心肌营养素-1的调控，激活的JAK/STAT信号通路可促进星形胶质细胞分化[47]。分子和遗传学研究表明，主要机制可能是STAT3促进细胞周期基因表达和调节星形胶质细胞分泌的能力。在免疫细胞中，STAT3是一种细胞因子转录激活因子，而在星形胶质细胞中，STAT3也调节细胞因子和趋化因子的产生，通过药物抑制JAK/STAT3通路来降低星形胶质细胞中IL-6，IL-1β，IL-4和血管内皮生长因子的表达[48]。此外，活化的小胶质细胞释放的IL-6可以激活JAK/STAT信号通路，其中STAT家族的STAT3再次能够促进小胶质细胞活化，并在疼痛传递中发挥促进作用[49]。

5 总结与展望

过去10年对胶质细胞的研究表明，脊髓小胶质细胞和星形胶质细胞不仅对神经元发挥支持和营养作用，而且对CVP的启动和维持也有重要影响。因为它们激活后可释放多种炎症介质启动疼痛，同时产生各种神经元/胶质细胞兴奋性物质直接作用于痛觉转导神经元，触发中枢敏化，维持疼痛。此外，脊髓小胶质细胞和星形胶质细胞内各种信号通路的改变也影响了它们的功能，从而进一步分泌各种加剧疼痛的因子。目前的大多数研究都在探索已确定机制的上游或下游，但缺乏完整的信号通路的阐明，关于胶质细胞参与CVP的机制研究还比较有限，有许多问题需要解决。例如，虽然脊髓胶质细胞激活的机制已被确定，但哪些分子或通路在胶质细胞参与疼痛中起主导作用仍需实验来确定。通过不断地实验和探索，本课题组认为，CVP发生时介导参与脊髓胶质细胞激活的相关分子以及相关信号传递通路均可能成为潜在的CVP临床治疗靶点。

参 考 文 献

[1] Aziz Q，Giamberardino MA，Barke A，et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11：chronic secondary visceral pain[J]. Pain，2019，160(1)：69-76.

[2] Treede RD，Rief W，Barke A，et al. Chronic pain as a symptom or a disease：the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases（ICD-11）[J]. Pain，2019，160(1)：19-27.

[3] Chey WD，Kurlander J，Eswaran S. Irritable bowel syndrome：a clinical review[J]. JAMA，2015，313(9)：949-958.

[4] Jäkel S，Agirre E，Mendanha Falcão A，et al. Altered human oligodendrocyte heterogeneity in multiple sclerosis[J]. Nature，2019，566(7745)：543-547.

[5] Vaglienti MV，Subirada PV，Joray MB，et al. Protective effect of NO_2-OA on oxidative stress，gliosis，and pro-angiogenic response in Müller glial cells[J]. Cells，2023，12(3)：494.

[6] Quagliato LA，Nardi AE. The role of convergent ion channel pathways in microglial phenotypes：a systematic review of the implications for neurological and psychiatric disorders[J]. Transl Psychiatry，2018，8(1)：259.

[7] Fan Y，Xie LR，Chung CY. Signaling pathways controlling microglia chemotaxis[J]. Mol Cells，2017，40(3)：163-168.

[8] Kim SY，Park JH，Leite G，et al. Interleukin-10 knockout mice do not reliably exhibit macroscopic inflammation：a natural history endoscopic surveillance study[J]. Dig Dis Sci，2023，68(5)：1858-1862.

[9] Braz JM，Hamel K，Craik V，et al. Pain and itch processing in aged mice[J]. J Pain，2024，25(1)：53-63.

[10] 武 静，田维毅，蔡 琨，等. 大建中汤通过调节P2X7R介导胶质细胞活化减轻大鼠肠易激综合征内脏痛[J]. 中国病理生理杂志，2023，39(6)：1077-1085.
Wu J，Tian WY，Cai K，et al. Dajianzhongtang attenuates visceral pain in rats with irritable bowel syn-drome by regulating P2X7R-mediated glial cell activation[J]. Chin J Pathophysiol，2023，39(6)：1077-1085.

[11] Lee HG，Wheeler MA，Quintana FJ. Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases[J]. Nat Rev Drug Discov，2022，21(5)：339-358.

[12] Li Q，Wang YQ，Chu YX. The role of connexins and pannexins in orofacial pain[J]. Life Sci，2020，258：118198.

[13] Shin SM，Wang F，Qiu CS，et al. Sigma-1 receptor activity in primary sensory neurons is a critical driver of neuropathic pain[J]. Gene Ther，2022，29(1/2)：1-15.

[14] Prinz M，Jung S，Priller J. Microglia biology：one century of evolving concepts[J]. Cell，2019，179(2)：292-311.

[15] Vanderwall AG, Milligan ED. Cytokines in pain: harnessing endogenous anti-inflammatory signaling for improved pain management [J]. Front Immunol, 2019, 10: 3009.

[16] Chen G, Zhang YQ, Qadri YJ, et al. Microglia in pain: detrimental and protective roles in pathogenesis and resolution of pain[J]. Neuron, 2018, 100(6): 1292-1311.

[17] 武 静，田维毅，蔡 琨，等. 大建中汤调控小胶质细胞自噬治疗腹泻型肠易激综合征内脏痛和抑郁症共病的作用机制[J]. 北京中医药大学学报，2023，46(2)：215-223.
Wu J, Tian WY, Cai K, et al. Mechanism of Dajianzhong Decoction in treating visceral pain and depression associated with diarrhea irritable bowel syndrome through regulating microglial autophagy[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2023, 46(2): 215-223.

[18] Gong T, Liu L, Jiang W, et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(2): 95-112.

[19] Liu YU, Ying YL, Li YJ, et al. Neuronal network activity controls microglial process surveillance in awake mice via norepinephrine signaling[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(11): 1771-1781.

[20] Iqubal A, Ahmed M, Iqubal MK, et al. Polyphenols as potential therapeutics for pain and inflammation in spinal cord injury[J]. Curr Mol Pharmacol, 2021, 14(5): 714-730.

[21] Jha MK, Jo M, Kim JH, et al. Microglia-astrocyte crosstalk: an intimate molecular conversation[J]. Neuroscientist, 2019, 25(3): 227-240.

[22] Lee JH, Kim W. The role of satellite glial cells, astrocytes, and microglia in oxaliplatin-induced neuropathic pain[J]. Biomedicines, 2020, 8(9): 324.

[23] Liddelow SA, Marsh SE, Stevens B. Microglia and astrocytes in disease: dynamic Duo or partners in crime?[J]. Trends Immunol, 2020, 41(9): 820-835.

[24] Guo AN, Zhang HQ, Li HH, et al. Inhibition of connexin hemichannels alleviates neuroinflammation and hyperexcitability in temporal lobe epilepsy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(45): e2213162119.

[25] Ding HL, Chen JL, Su MZ, et al. BDNF promotes activation of astrocytes and microglia contributing to neuroinflammation and mechanical allodynia in cyclophosphamide-induced cystitis[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 19.

[26] van den Hoogen NJ, Harding EK, Davidson CED, et al. Cannabinoids in chronic pain: therapeutic potential through microglia modulation[J]. Front Neural Circuits, 2021, 15: 816747.

[27] Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes[J]. Transl Neurodegener, 2020, 9(1): 42.

[28] Olmos G, Lladó J. Tumor necrosis factor alpha: a link between neuroinflammation and excitotoxicity[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 861231.

[29] Yao YY, Bian LG, Yang P, et al. Gastrodin attenuates proliferation and inflammatory responses in activated microglia through Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Brain Res, 2019, 1717: 190-203.

[30] Ji RR, Nackley A, Huh Y, et al. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain[J]. Anesthesiology, 2018, 129(2): 343-366.

[31] Lucarini E, Parisio C, Branca JJV, et al. Deepening the mechanisms of visceral pain persistence: an evaluation of the gut-spinal cord relationship[J]. Cells, 2020, 9(8): 1772.

[32] D'Antongiovanni V, Pellegrini C, Fornai M, et al. Pharmacological modulation of P2X4 in inflammatory bowel diseases: the way towards novel therapeutics?[J]. J Drug Target, 2023, 31(7): 693-699.

[33] Sawicki CM, Kim JK, Weber MD, et al. Microglia promote increased pain behavior through enhanced inflammation in the spinal cord during repeated social defeat stress[J]. J Neurosci, 2019, 39(7): 1139-1149.

[34] Long JY, Wang XJ, Li XY, et al. Spinal Microglia and Astrocytes: Two Key Players in Chronic Visceral Pain Pathogenesis. Neurochem Res. 2022 Mar;47(3): 545-551.

[35] Yue J, López JM. Understanding MAPK Signaling Pathways in Apoptosis[J].Int J Mol Sci, 19-28.

[36] Kuchukulla M, Boison D. Are glia targets for neuropathic orofacial pain therapy?[J]. J Am Dent Assoc, 2021, 152(9): 774-779.

[37] Sun L, Zhou JJ, Sun CH. MicroRNA-211-5p enhances analgesic effect of dexmedetomidine on inflammatory visceral pain in rats by suppressing ERK signaling[J]. J Mol Neurosci, 2019, 68(1): 19-28.

[38] Zhao JM, Li H, Shi C, et al. Electroacupuncture inhibits the activity of astrocytes in spinal cord in rats with visceral hypersensitivity by inhibiting $P2Y_1$ receptor-mediated MAPK/ERK signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 4956179.

[39] Huang Y, Zhang D, Li ZY, et al. Moxibustion eases chronic inflammatory visceral pain in rats via MAPK signaling pathway in the spinal cord[J]. J Pain Res, 2019, 12: 2999-3012.

[40] Capece D, Verzella D, Flati I, et al. NF-κB: blending metabolism, immunity, and inflammation[J]. Trends Immunol, 2022, 43(9): 757-775.

[41] Sun LP, Hu CF, Zhang XZ. TRAF3 delays cyst formation induced by NF-κB signaling[J]. IUBMB Life, 2017, 69(3): 170-178.

[42] Gupta AS, Waters MR, Biswas DD, et al. RelB controls adaptive responses of astrocytes during sterile inflammation[J]. Glia, 2019, 67(8): 1449-1461.

[43] Millet P, McCall C, Yoza B. RelB: an outlier in leukocyte biology [J]. J Leukoc Biol, 2013, 94(5): 941-951.

[44] Harb J, Lin PJ, Hao JJ. Recent development of Wnt signaling pathway inhibitors for cancer therapeutics[J]. Curr Oncol Rep, 2019, 21(2): 12.

[45] Katoh M. Canonical and non-canonical WNT signaling in cancer stem cells and their niches: Cellular heterogeneity, omics reprogramming, targeted therapy and tumor plasticity (Review)[J]. Int J Oncol, 2017, 51(5): 1357-1369.

[46] Robinson KF, Narasipura SD, Wallace J, et al. Negative regulation of IL-8 in human astrocytes depends on β-catenin while positive regulation is mediated by TCFs/LEF/ATF2 interaction[J]. Cytokine, 2020, 136: 155252.

[47] Sumida Y, Kamei N, Suga N, et al. The endoplasmic reticulum stress transducer old astrocyte specifically induced substance positively regulates glial scar formation in spinal cord injury[J]. Neuroreport, 2018, 29(17): 1443-1448.

[48] Wang J, Li G, Wang Z, et al. High glucose-induced expression of inflammatory cytokines and reactive oxygen species in cultured astrocytes[J]. Neuroscience, 2012, 202: 58-68.

[49] Ceyzériat K, Abjean L, Carrillo-de Sauvage MA, et al. The complex STATes of astrocyte reactivity: How are they controlled by the JAK-STAT3 pathway?[J]. Neuroscience, 2016, 330: 205-218.

（责任编辑：李青颖）