外周神经损伤引起的神经病理性痛：对神经损伤的一种适应不良反应*

李 丽 熊利泽 孙焱芫△

(第四军医大学西京医院麻醉科 陕西 西安 710032)

摘要：外周神经损伤可引起对神经系统的一种适应不良反应，其产生神经病理性痛的主要特点为痛觉增敏和异常疼痛。目前文献报道多种机制涉及此反应，包括离子通道改变引起的异常放电、突触易化、多种轴突水平抑制作用缺失导致的中枢敏化、神经元细胞的凋亡以及异常的突触连接等结构的改变，另外神经损伤引起的神经免疫之间的相互作用在神经病理性痛的持续性发展中发挥着不可替代的作用。了解外周神经损伤引起的神经病理性的发病机制将对我们寻找治疗靶点和治疗策略提供坚实的理论基础。

关键词：外周神经系统；神经病理性痛；发病机制

中图分类号：R614 文献标识码：A 文章编号：1673-6273(2012)22-4376-04

Neuropathic Pain by Neural Damage to the PNS: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage*

LI Li, XIONG Li-ze, SUN Yan-yan△

(Department of Anesthesiology, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: Neural damage to the PNS provokes maladaptive responses in nociceptive pathways that drive spontaneous pain and sensory amplification. Multiple mechanisms are responsible for neuropathic pain, including changes in ion channels that lead to ectopic activity, synaptic facilitation, and central sensitization caused by loss of inhibition at multiple levels of the neuraxis. In addition, neuronal cell apoptosis and aberrant synaptic connectivity provide the structural basis for persistently altered processing of both nociceptive and innocuous afferent input. What's more, neural damage provokes vigorous and highly organized neuro-immune interactions that play a key role in initiating many cellular mechanisms that underlie persistent neuropathic pain. It is necessary to understand the underlying mechanisms of neuropathic pain by neural damage to the PNS, and it will guide us in the searching of treatment target and give solid theoretic foundation for our treatment strategy.

Key words: Peripheral nervous system; Neuropathic pain; Pathogenesis

Chinese Library Classification(CLC): R614 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)22-4376-04

前言

国际疼痛研究会(IASP)于2011年1月在疼痛杂志上发表对神经病理性痛(neuropathic pain)的最新定义：即由外周或中枢水平躯体感觉神经系统损伤或疾病直接引起的疼痛。以痛觉超敏和痛觉异常以及对常规的镇痛药不敏感等为主要特征的一种病理状态。而外周神经病理性痛是外周神经系统损伤导致的，如机械性创伤、代谢性疾病、化学性的神经中毒、感染、肿瘤入侵等包括在外周神经系统和中枢神经系统内多种病理生理学的改变。虽然目前对神经病理性痛的分类和治疗已经基于潜在的原发性疾病，然而，原发疾病和神经损伤只是诱发和维持神经病理性痛一系列级联变化的启动子，显然这种病因学的方法并没有抓住神经病理性痛的本质特点，即神经系统内不良可塑性的表现。尽管靶向治疗原发病理学的方法是必要的，但是了解不良可塑性的机制也许可以更好的提供特殊治疗方法来阻止神经病理性超敏反应的进展和确立神经病理性痛的标准化机能。本文将着重阐述外周神经损伤后在神经系统内的多个位点产生的神经病理性超敏反应的机制，为将来治疗外周神经病理性痛提供最新的治疗策略。

1 从急性神经损伤到神经病理性痛的转化

周围神经损伤引起的神经病理性痛一旦产生，神经病理性的超敏反应作为其典型特点将持续很长时间，即使原先导致神经创伤的因素已经消失。如果原发疾病如糖尿病或神经压迫等持续对神经系统造成损伤，神经病理性痛的症状还会呈现进行性发展。然而，神经病理性痛并不是神经损伤不可避免的结果，相反的，急性神经损伤相关的疼痛通常仅在部分人群中转化为慢性痛。这种转变与术中神经损伤的程度和时程相关。相对较

* 基金项目：国家自然科学基金面上项目(30872434)

作者简介：李丽(1986-)，女，硕士，主要研究方向：疼痛，电话：13572993147, E-mail:mazuilili@126.com

△通讯作者：孙焱芫, E-mail: yysun@fmmu.edu.cn

(收稿日期：2011-12-02 接受日期：2011-12-30)

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

小的神经损伤，例如疝修补术过程中造成的腹股沟神经损伤，其疼痛长期（超过两年）存在的风险为 5 %[1]。而一些较大神经的损伤，如坐骨神经的切割或者是开胸术造成的多发肋间神经的损伤，可造成约 30 %~60 %的病人持久的神经病理性痛[2]。因此了解为什么个别病人可以发展成慢性痛而另一些有相同损伤的病人却没有的发展过程的机制可以有效的终止这种转变。新生儿在出生过程中造成的臂丛神经撕脱伤不会产生疼痛[3]，然而约 40 %的成人在遭受相同损伤时可发展成严重的慢性痛，这就暗示了神经病理性痛的发生在某一程度上依赖于神经系统的成熟度[4]。

流行病学调查表明神经病理性痛的发病率高达 5 %[5-6]，其相关危险因素包括性别、年龄以及损伤的解剖学位置等。一些关于手术后引起慢性神经病理性痛的研究提示在手术中的疼痛和急性术后痛的严重性可增加慢性痛的发病率。尽管还不确定危险性的增加是否因为急性术后痛没有进行恰当有效的治疗或者对慢性痛有较高内在易感性的个体也容易遭受更大强度的急性痛。情感和认知因素也影响病人对慢性痛的反应，但目前还不确定这些因素是否增加其发展成慢性痛的风险。

一个是对神经系统损伤代偿和失代偿反应之间平衡关系，一个是既加强又保护个体发展成神经病理性痛的遗传背景，这两个相互独立的进程可能对神经病理性痛的发展起到主要作用。周围神经损伤后，许多应激反应的发生都是潜在的适应性的改变：细胞和髓鞘碎片的迁移，受体的改变是为了平衡输入的缺失，急性损伤后的其他改变是为了缓冲各种离子流和代谢应激，抗凋亡生存信息的募集是为了防止神经元的死亡、诱导轴突的生长和增殖、突触的重塑和髓鞘的再生等。当然，生物规律的所有事件发生都是相辅相成的，有利的适应性改变的同时必将伴随众多不利反应：异常的刺激阈值和敏感性、异位冲动的产生、转导速度减慢或者直接被封闭、抑制作用减少、不恰当的连接、异常终止的生长、神经元的损耗和神经胶质的瘢痕化等改变有些在损伤后的早期阶段即可发生，参与神经病理性痛的诱导阶段，另外一些变化在后期出现，参与慢性疼痛的维持作用。

2 外周神经病理性痛的发病机制

2.1 异位冲动的产生

神经病理性痛的一个重要特点是疼痛的产生无一致性的刺激信号。自发性疼痛的出现是在伤害性通路内异位动作电位产生的结果而不是外周末端对刺激物的反应。理论上，异位兴奋性可在任一接近介导感觉冲动的脑部位的解剖水平发生，然而有趣的是，外周神经病理性痛的证据指向大量的异位兴奋性发生在初级感觉神经元。外周神经损伤后，自发兴奋性的产生在多个位点，包括在神经瘤（轴突生长终止的损伤部位）、损伤的 DRG（Dorsal Root Ganglia）神经元细胞胞体和邻近完整的传入神经元中[7]。自发性疼痛可能是伤害性感受器内异位兴奋性的产生，中枢敏化以及脊髓内一些较大髓鞘传入神经元的阈值降低两方面的原因。电压门控离子通道学说对异位电位的产生做出了较大贡献[8]。DRG 神经元表达几种离子通道，对于河豚毒素（TTX）既敏感又持久。然而，这些通道对于动作电位异常产生的作用还不是很清楚。用反义的寡核苷酸基因下调 Nav1.3 通道，发现其在神经损伤后上调[9]，但是，敲除通道后不能引起神经病理性痛相关的行为学的改变或是异位兴奋性的产生。TTX 抵抗 Nav1.8 通道主要表达在伤害性感受器内，只能代替调制膜兴奋性尤其是磷酸化导致膜兴奋性的改变，而不能提供动作电位全部幅度的传播[10]。因此基础研究所用的模型不能直接测量自发性疼痛，主要缺陷限制了其在病人疼痛模型的应用。另外，外周神经损伤后，Cav2.2 和 α2δ1 亚型在 DRG 神经元中的表达也上调[11]，这就暗示了 N- 型钙通道络合物可能在外周伤害性疼痛信号传递中发挥了重要作用。

2.2 异位转导作用

损伤感觉神经元的兴奋性提高对于内源性热和化学性刺激可能引起自发性疼痛。然而，增强的机械兴奋性可以引起触诱发痛。由于伤害性热敏感性 TRPV1 通道（41 ℃）的阈值特性，外周神经轴突所表现出的对于有害性热刺激的感觉转导能力和在皮肤外周末端是相同的[12]。分离的外周神经通过细胞内信号转导通路也可对热致敏。因此，神经损伤后如果 TRPV1 在轴突的阈值降低到 38℃，正常躯体温度也可能引发自发性兴奋性。所以用 shRNA 方法降低通道的表达可以减少神经病理性痛行为学的改变[13]。

2.3 中枢敏化作用

刺激引起的神经病理性痛是完整的传入神经外周敏化和中枢敏化导致的 CNS（central nervous system）放大作用的共同结果。突触易化在大多数外周神经病理性痛的病人中起主要作用，参与了动态的触诱发痛和二级超敏反应[14]。在外周神经损伤后突触前和突触后功能均可发生改变。突触前功能的改变是增加突触强度，包括神经递质和神经调质合成[15]以及钙离子通道浓度的变化[16]。突触后功能的改变包括 NMDA 亚型的磷酸化，由于交换作用导致受体浓度的增加，加强离子通道和支架蛋白的合成[17]。有效治疗神经病理性痛的药物可以减弱中枢敏化作用正是通过作用于钙离子通道亚型和 NMDA 通道来减少递质的释放和活性。尽管第一次描述中枢敏化作用是在脊髓背角，但是在杏仁核、前脑回和前额皮质区等结构同样可发生类似突触改变[18]。中枢敏化不同于集中化。集中化假说是外周神经损伤后，CNS 发展和维持疼痛的内在改变和外周的持续输入无关。这些潜在的改变包括兴奋性增加、突触回路结构的改变、抑制性中间神经元的变性[19]、以及脑干改变可调节伤害性疼痛的传递[20]。

2.4 低阈值的 Aβ 纤维介导疼痛发生

神经病理性痛引起的敏感性与正常模式的疼痛特性显著不同，即低强度的刺激可引起疼痛[21]，这种超敏反应主要发生在外周敏化缺失的情况下，包括神经损伤以外的区域，较为典型的是与 C 纤维外周末端的缺失和易感性相关[22]，且当一些较大髓鞘纤维的传导被阻断时这种改变即可消失。另外，大部分伤害性感受器的神经元并不能改变神经病理性痛的进展和表现[23]。然而，当用药理学方法封闭较大 Aβ 纤维时，可在神经损伤模型上消除动态的触诱发痛[24]。与此相一致的研究还发现，PKCγ 神经元在脊髓背角的缺失仅仅是因为 Aδ 纤维无害刺激的输入(Neumann et al. 2008)，从而导致神经病理性痛的减弱。从这些资料的结论可知对正常信号非伤害性感知的低阈值 Aβ 纤维，在神经损伤后即可介导疼痛的产生。此外，研究证实神经

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

损伤后多突触和单突触的 Aβ 纤维的传入神经元在正常情况下是只接收 Aδ 和 C 纤维传入的脊髓背角最外层显著增加。虽然在无伤害动物中伤害性刺激激活脊髓最外层背角神经元中的 ERKMAP 激酶，然而在外周神经损伤后 Aβ 纤维的兴奋获得了这种能力[25]。作为外周神经损伤的结果，通过脊髓中低阈值的髓鞘纤维如何将非伤害性刺激到传入到伤害性环路中的，这种可塑性是如何发生的目前还不得而知。

2.5 去抑制作用

以上所述的一系列改变并不是独立而是共同促进 Aβ 纤维介导疼痛：中枢敏化、去抑制和中央传入末端的增殖。脊髓中间神经元可通过 GABA 能和甘氨酸能的去抑制作用调节突触后传递神经元的活性。药理学方法去除 GABA 能和甘氨酸能的作用可控制触诱发痛以及从 Aβ 纤维到伤害性 I 层神经元增加的突触电流[26]。下行性通路可调节脊髓伤害性信息的传递，从最初的前脑回，杏仁核，和下丘脑继而通过脑干水管周围灰质和延髓腹侧髓质传递到脊髓。在这通路中的抑制性递质包括去甲肾上腺素，5- 羟色胺以及内源性阿片受体。神经损伤后，初级传入神经元减少 μ 阿片受体的表达，背角神经元通过阿片受体激动剂对去抑制不再敏感[27]。此外，几种不同机制可能参与了脊髓突触前和突触后 GABA 能的去抑制作用。在伤害性 I 层神经元，神经损伤后氯离子通道跨膜梯度的改变可以激活 GABAa 受体不再引起超极化，相反地，可能诱导去极化，引起异常兴奋性和自发性活性；活化胶质细胞释放的 BNDF 可通过下调氯化钾的协同转运蛋白亚型 2 干扰这种作用[28]；同样地，脊髓背角浅层的抑制作用的受损是由于 GABA 能中间神经元的缺失，减少传入性刺激引起的 GABA 能抑制性突触后电流；神经损伤后防止细胞凋亡可完全修复 GABA 能的突触后电流（IPSC）以及减轻机械性痛敏、痛觉增敏和冷痛敏。尽管已有文献报道坐骨神经损伤后的痛相关行为与细胞死亡无关[29]，但是脊髓抑制性中间神经元的缺失，可能对神经病理性痛的持久性有一定的作用。尽管 GABA 能去抑制作用在神经病理性痛中的角色已然清楚，但是 GABAa 受体调质如地西泮和 GABAb 受体的激动剂由于治疗窗较窄很少用于治疗神经病理性痛。在脊髓 $GABA_A$ 受体中结合 α2 和 α3 而非 α1 亚型的特殊 GABA 激动剂由于其对镇静和运动功能无影响而可能被用于镇痛[30]。

2.6 结构的改变

轴突末梢损伤后可通过增加再生相关基因的表达促进感觉神经元进入活跃的生长阶段。这种末梢的增殖可促使损伤轴突末梢的靶向重新连接。但是在脊髓中，这种内在生长能力的增加也可导致损伤神经元中央轴突末端的增生。较大的有髓鞘 Aβ 纤维正常终止于背角腹侧（III-Ⅴ层），然而较细的有髓鞘 Aδ 纤维和无髓鞘的 C 纤维的伤害性感受器终止于背角的浅层（Ⅰ和Ⅱ）。外周神经损伤后，大量标记和单一传入填充的 A 纤维标记实验都证实 Aβ 纤维发展到背角Ⅱ层[31-32]。但是这些发现也存有争论，因为大多的标记技术缺乏特异性，且在某些物种中未损伤的 Aβ 纤维也可在Ⅱ层表达[33]。尽管如此，这些结构的改变确实发生，那么外周神经损伤后低阈值的 Aβ 纤维参与到伤害性传入通路可能是神经病理性痛发生的解剖学基础。

2.7 神经退行性变和慢性疼痛

外周神经损伤后都将有初级感觉神经元和脊髓背角神经元的死亡。由于较小的神经元（包括伤害性感受器）比较大的有髓鞘神经元损耗的多得多，轴突末梢横断之后初级传入通路将会退变。局部外周神经的损伤将会造成约 20 %脊髓背角浅层神经元的死亡，脊髓神经元的这种退行性变会延长数周[34]。对慢性神经病理性痛的病人行 MRI 检查发现神经退行性变也可发生在大脑内。对于慢性背疼痛，幻肢痛以及纤维肌痛的病人，尽管变化程度和部位不同，但是三维成像都显示灰质容量的减少和 MRI 密度的降低[35]。目前还不清楚这种结构改变的本质，以及神经退行性变是否是其原因和镇痛治疗能否防止此类改变的发生也不为人知。但是这些发现提示了神经病理性痛的发病基础和类似于神经退行性变的疾病需要神经保护治疗策略。

2.8 神经免疫的相互作用

在 PNS，发挥免疫监督作用的是巨噬细胞，它们可以识别和清除细胞碎片，并且表达表面抗原活化 T 淋巴细胞。巨噬细胞和 T 细胞通过细胞因子以及趋化因子和神经元、Schwann 细胞以及 DRG 的卫星细胞发生联系。在损伤神经和 DRG 细胞中免疫的激活引起了疼痛的超敏反应[36]。外周神经损失后，小胶质细胞作为 CNS 的巨噬细胞在脊髓背角迅速大量活化，活化的小胶质细胞释放的大量免疫调质可通过改变神经元的功能诱导和维持神经病理性痛。神经损伤后在脊髓中作用于小胶质细胞的信号分子通过激活 P2X4 和 P2X7 受体分别引起 BDNF（神经营养因子）的释放和 IL-1β（白介素 -1β）的合成。小胶质细胞产生 C5a 过敏素肽是其作用靶点[37]。小胶质细胞对神经损伤的反应是通过激活 p38-MAP 激酶、细胞外信号相关（ERK）激酶和 Src 家族激酶[38]。另一神经元和神经胶质相互作用于神经病理性痛的例子是 MMP2 和 MMP9，它们由神经元和神经胶质共同产生，通过激发 IL-1β 的分解和小胶质细胞和星型胶质细胞的激活介导疼痛的超敏反应[39]。因此，抑制免疫功能将对神经病理性痛的介入治疗提供一个主要途径。

综上所述，引起神经病理性痛超敏反应的变化可在分子水平，细胞水平和临床水平等都有不同的表现。在分子水平，一些离子通道的形成，某种受体的上调或下调，或者是某一新型受体的表达，以及新的基因的诱导等等这些现象都可导致超敏反应。而在细胞水平则包括伤害性感受器的自发性放电，阈值降低引起去极化，以及对阈上刺激反应的增加，静息感受器的重新激活，细胞表型的改变。这些细胞和分子的变化在临床上表现为疼痛的放大和延长，诱发痛的不同类型以及疼痛蔓延到未损伤组织。虽然现在已经清楚一些机制可以引起神经病理性痛的症状和体征，但是，目前还没有简单固定的关联模式来界定这种机制和症状体征之间的转化。

3 结语

目前对神经病理性痛的诊断标准通常基于解剖学，如小纤维神经病变和放射性背痛，或者是基于病因学，如带状疱疹后神经痛和糖尿病多发神经病变，它们较好的命名了潜在损伤，或者神经系统的疾病，但是这些参数都不能反应疼痛的神经生物学本质。同样的对神经病理性痛病人的治疗也只是根据其症状和体征的表现，但是即使同一种症状和体征可能由不同的机制造成，例如，外周或中枢敏化状态下的异常性疼痛可能是由于脊髓的去抑制作用降低造成，也可能是背角中小胶质细胞的

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

活化造成的。因此，笔者认为探讨神经病理性痛的神经生物学本质，只有基于产生和维持镇痛的双重机制的治疗策略才能真正为广大神经病理性痛患者带来福音。

参考文献(References)

[1] Kalliomaki ML, Meyerson J, Gunnarsson U, et al. Long-term pain after inguinal hernia repair in a population-based cohort; risk factors and interference with daily activities[J]. Eur J Pain, 2008, 12(2):214-225

[2] Ketz AK. The experience of phantom limb pain in patients with combat-related traumatic amputations [J]. Arch. Phys. Med. Rehabil, 2008, 89(6):1127-1132

[3] Anand P, Birch R. Restoration of sensory function and lack of long-term chronic pain syndromes after brachial plexus injury in human neonates[J]. Brain, 2002, 125(Pt 1):113-122

[4] Htut M, Misra P, Anand P, et al. Pain phenomena and sensory recovery following brachial plexus avulsion injury and surgical repairs [J]. J. Hand. Surg, 2006, 31(6):596-605

[5] Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population[J]. Pain, 2008, 136(3):380-387

[6] Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, et al. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population [J]. Pain, 2008, 137(3):681-688

[7] Amir R, Kocsis JD, Devor M. Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons [J]. J Neurosci, 2005, 25(10):2576-2585

[8] Sheets PL, Heers C, Stoehr T, et al. Differential block of sensory neuronal voltage-gated sodium channels by lacosamide [(2R)-2-(acetylamino)-N-benzyl-3-methoxypropanaide], lidocaine, and carbamazepine[J]. J. Pharmacol. Exp Ther, 2008, 326(1):89-99

[9] Hains BC, Klein JP, Saab CY, et al. Upregulation of sodium channel Nav1.3 and functional involvement in neuronal hyperexcitability associated with central neuropathic pain after spinal cord injury[J]. J. Neurosci, 2003, 23(26): 8881-8892

[10] Pinto V, Derkach VA, Safronov BV. Role of TTX-sensitive and TTX-resistant sodium channels in Adelta- and C-?ber conduction and synaptic transmission[J]. J. Neurophysiol, 2008, 99(2):617-628

[11] McGivern JG. Targeting N-type and T-type calcium channels for the treatment of pain[J]. Drug Discovery Today, 2006, 11(5-6): 245-253

[12] Hoffmann T, Sauer SK, Reeh PW, et al. Sensory transduction in peripheral nerve axons elicits ectopic action potentials [J]. J. Neurosci, 2008, 28(24):6281-6284

[13] Christoph T, Bahrenberg G, De Vry J, et al. Investigation of TRPV1 loss-of-function phenotypes in transgenic shRNA expressing and knockout mice[J]. Mol. Cell Neurosci, 2008, 37(3):579-589

[14] Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain[J]. Neuron, 2006, 52(1):77-92

[15] Bata K, Yamanaka H, Fukuoka T, et al. Contribution of injured and uninjured dorsal root ganglion neurons to pain behavior and the changes in gene expression following chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats[J]. Pain, 2003, 101(1-2):65-77

[16] Hendrich J, Van Minh AT, Heblich F, et al. Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the alpha2delta ligand gabapentin[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(9):3628-3633

[17] Cheng HT, Suzuki M, Hegarty DM, et al. Inflammatory pain-induced signaling events following a conditional deletion of the N-methyl-d-aspartate receptor in spinal cord dorsal horn [J]. Neuroscience, 2008, 155(3):948-958

[18] Fu Y, Han J, Ishola T, Scerbo M, et al. PKA and ERK, but not PKC, in the amygdale contribute to pain-related synaptic plasticity and behavior[J]. Mol Pain, 2008, 16: 4-26

[19] Scholz J, Broom DC, Youn DH, et al. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury[J]. J. Neurosci. 2005, 25(32):7317-7323

[20] Vera-Portocarrero LP, Zhang ET, et al. Descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains nerve injury-induced central sensitization[J]. Neuroscience , 2006, 140(4):1311-1320

[21] Perl ER. Ideas about pain, a historical view [J]. Nat. Rev. Neurosci, 2007, 8(1):71-80

[22] Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology [J]. Brain, 2008, 131(pt7):1912-1925

[23] Abrahamsen B, Zhao J, Asante CO, et al. The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain[J]. Science, 2008, 321(5889):702-705

[24] Yamamoto W, Sugiura A, Nakazato-Imasato E, et al. Characterization of primary sensory neurons mediating static and dynamic allodynia in rat chronic constriction injury model [J]. J. Pharm. Pharmacol, 2008, 60(6):717-722

[25] Matsumoto M, Xie W, Ma L, et al. Pharmacological switch in Abeta-fiber stimulation-induced spinal transmission in mice with partial sciatic nerve injury[J]. Mol. Pain, 2008, 11: 4-25

[26] Miraucourt LS, Dallel R, Voisin DL. Glycine inhibitory dysfunction turns touch into pain through PKC gamma interneurons [J]. PLoS ONE, 2007, 2(11):e1116

[27] Kohno T, Ji RR, Ito N, et al. Peripheral axonal injury results in reduced mu opioid receptor pre- and post-synaptic action in the spinal cord[J]. Pain, 2005, 117(1-2):77-87

[28] Coull JA, Beggs S, Boudreau D, et al. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain[J]. Nature, 2005, 438(7070):1017-1021

[29] Polgar E, Hughes DI, Arham AZ, et al. Loss of neurons from laminas I-III of the spinal dorsal horn is not required for development of tactile allodynia in the spared nerve injury model of neuropathic pain[J]. J. Neurosci, 2005, 25(28): 6658-6666

[30] Knabl J, Witschi R, Hosl K, et al. Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes [J]. Nature, 2008, 451(7176):330-334

[31] Soares S, Barnat M, Salim C, et al. Extensive structural remodeling of the injured spinal cord revealed by phosphorylated MAP1B in sprouting axons and degenerating neurons[J]. Eur. J. Neurosci, 2007, 26(6):1446-1461

[32] Watanabe K, Konno S, Sekiguchi M, et al. Increase of 200-kDa neurofilament- immunoreactive afferents in the substantia gelatinosa in allodynic rats induced by compression of the dorsal root ganglion[J]. Spine, 2007, 32(12): 1265-1271

(下转第 4383 页)

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

lial cell apoptosis through GRP94[J]. Am J Reapir Cell Mol Biol, 2007, 37(1):20-30

[7] 卓德祥,唐朝枢,李载权.内质网应激反应基因表达调控的多样性[J]. 医学分子生物学杂志,2006,3(1):32-35
Zhou De-xiang, Tang Chao-shu, Li Zai-quan. Diversity in Gene Expression Regulation of Endoplasmic Reticulum Stress Response[J].Journal of Medical Molecular Biology, 2006, 3(1):32-35

[8] Wu Y, Zhang H, Tong Y, et al. Endoplasmic reticulum stresssignal mediators are targets of selenium action [J]. Cancer Res, 2005, 65(19): 9073-9079

[9] Lee S H, Song R, Lee M N, et al. A molecular chaperone glucose-regulated protein 94 blocks apoptosis induced by virus infection [J]. Hepatology, 2008, 47(3):854-866

[10] Oda T, Kosuge Y, Arakawa M, et a1. Distinct mechanism of cell death is responsible for tuniecamycin-induced ER stress in SKN-SH and SH-SY5Y cells[J]. Neurosci Res, 2008, 60(1):29-39

[11] Lev A, Dimberu P, Das R, et al. Efficient cross-priming of antiviral CD8 4-T cells by antigen donor cells is GRP94 independent[J]. Immunol, 2009, 183(7):4205-4210

[12] Xiao Ping Wang, Qiao Xia Wang, Xiao Ping Ying. Correlation between clinicopathology and expression of heat shock protein 72 and glycoprotein 96 in human gastric adenocarcinoma[J]. Tohoku J Exp Med, 2007, 212(1): 35-41

[13] Deng-Fuyao, Xin-Huawu, Xiao-Qinsu. Abnormal expression of HSP gp96 associated with HBV replication in human hepatocellular carcinoma[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006, 5(3):381-386

[14] Xiao-ping Wang, Guo-Zhen Liu, Ai-li Song, et al. Expression and significancee of heat shock protein 70 and glucose-regulated protein 94 in.-humanesophageal carcinoma [J]. World J Gastroenterol, 2005,11(3): 429-432

[15] Wang Qi, An li-Jia, Chenyu Hua, et al. Expression of endoplasmic reticulum molecular chaperon GRP94 in human lung cancer tissue and its clinical significance[J]. Chin Med J, 2002,115(11):1615-1619

[16] Chavany C, Mimnaugh E, Miller P, et al. P185erbB2 binds to GRP94 in vivo, dissociation of the p185erB2/GRP94 heterocomplex by benzoquinone ansamycins precedes depletion of p185erB2[J]. Biol Chem, 1996, 271:4974-4977

[17] Urano F, Bertolotti A, Ron D. ITEI and efferent signaling from the enddoplasmic reticulum[J]. Cell Sci, 2000, 113:3697-3702

[18] YasunariO, Ak ih iro T, Le iS, et al. Proteasom e inhibitionc ircumv ents solid tum or resistance to topoisom erase II - directed drugs [J]. Cancer Res, 2000, 60 (9) : 2429-2434

[19] N iM, Lee AS. ER chaperones in mammalian developmentand hum an diseases [J]. FEBS Lett, 2007, 581(19):3641-3651

[20] Manjili MH, Wang XY, ParkJ, et al. Immunotherapy of cancer using heat shock proteins[J]. Front Biosci, 2002, 7:43-52

[21] FernandesPM, TabbaraSO, JacobsLK, ed al. Overexpression of the glucose-regulate stress gene GRP78 in malignant but not benign human breast lesions[J]. Breast Cancer Res Treat, 2000, 59:15-26

[22] Xuqianqian, Weiying, Zhouying, ed al. Expression of GRP94 in cervical squamous cell carcinoma and its clinical significance [J]. Clin Exp Pathol, 2011, 27(6):620-622

[23] Melendez K, Wallen ES, Edwards BS, et al. Heat shock protein 70 andglycoprotein 96 are differentially expressed on the surface of malignant and nonmalignant breast cells [J]. Cell Stress&Chaperones, 2006, 11(4):334-342

[24] Gazit G, Lu J, Lee AS. DE-regulation of GRP stress protein expression in human breast cancer cell lines [J]. Breast Cancer Res Treat, 1999, 54(2):135-146

[25] Chen Y, Song J. Closely relationship between expression of endoplasmicreticulum molecular chaperone Grp94 and c-myc oncogene human colorectal carcinoma cell lines [J]. Chinese Journal of oncology, 1997, 9(2):81-84

[26] Udono H, Levey DL, Srivastava PK. Cellular requirements for tumor-specific immunity elicited by heat shock proteins: tumor rejection antigen gp96 primes CD8=T cells in vivo [J]. Pro Natl Acad Sci USA, 1994, 91:3077-3081

[27] Lee AS. The glucose-regulated proteins:stress induction and clinical applications[J]. Trends Biochem Sci, 2001, 26:504-510

(上接第 4379 页)

[33] Woodbury CJ, Kullmann FA, McIlwrath SL, et al. Identity of myelinated cutaneous sensory neurons projecting to nocireceptive laminae following nerve injury in adult mice [J]. J. Comp. Neurol, 2008, 508 (3):500-509

[34] Scholz J, Broom DC, Youn DH, et al. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury[J]. J. Neurosci, 2005, 25(32):7317-7323

[35] May A. Chronic pain may change the structure of the brain [J]. Pain, 2008, 137(1):7-15

[36] Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia[J]. Nat. Neurosci, 2007, 10(11):1361-1368

[37] Mika J. Modulation of microglia can attenuate neuropathic pain symptoms and enhance morphinev effectiveness. Pharmacol [J]. Rep, 2008, 60(3):297-307

[38] Suter MR, Wen YR, Ji RR, et al. Do glial cells control pain? [J] Neuron. Glia Biol, 2007, 3(3):255-268

[39] Kawasaki Y, Xu ZZ, Zhuang ZY, et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain[J]. Nat. Med, 2008, 14(3):331-336

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net