

下行疼痛易化系统在吗啡耐受机制中的作用

马加贵 褚海辰[△] 孙俊枝
(青岛大学医学院附属医院麻醉科 山东 青岛 266003)

摘要 吗啡是临床上常用的一种阿片类镇痛药物,广泛用于治疗各种类型疼痛,但是长期应用吗啡会造成吗啡耐受,从而限制了吗啡的临床应用。吗啡耐受的机制十分复杂,近年来的研究表明下行疼痛易化系统参与了吗啡耐受,本文拟对近年来此方面的研究进行综述。
关键词 吗啡耐受;疼痛;下行易化系统;延脑头端腹内侧区
中图分类号 R614 文献标识码 A 文章编号 :1673-6273(2011)13-2572-03

Effect of Descending Pain Facilitation System in Development of Morphine Tolerance

MA Jia-gui, CHU Hai-chen[△], SUN Jun-zhi

(Department of Anesthesiology, the affiliated hospital of Qingdao Medical College, Qingdao University, 266003, Qingdao, China)

ABSTRACT: Morphine is a most important powerful opioid analgesic that has been widely used to alleviate various types of pain, but chronic use of morphine is accompanied by the development of morphine tolerance, which is one of the major problems associated with morphine treatment, thus limiting the clinical application of morphine. the mechanisms underlying this phenomenon are very complex and remain largely unknown, recent studies have demonstrated the participation of descending pain facilitation system in the development of morphine tolerance. In this paper, recent progress in this field is reviewed, in order to provide some new approaches for therapy of morphine tolerance.

Key words: Morphine tolerance; Pain; Descending facilitation; RVM

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

Article ID: 1673-6273(2011)13-2572-03

吗啡是临床上常用的一种阿片类镇痛药物,广泛用于治疗各种类型疼痛,但是长期应用吗啡会造成镇痛耐受,甚至引起痛觉过敏和异常性疼痛^[1-3],从而限制了吗啡的临床应用。吗啡耐受的机制十分复杂,近几十年来关于此方面的研究主要涉及到神经元、神经胶质细胞及多种递质和信号转导系统^[4],但目前仍不能完全明确。近年来的研究表明下行疼痛易化系统参与了吗啡耐受,并发挥着重要作用^[2,5-6],本文对近年来此方面的研究综述如下:

1 脑干下行易化系统的构成

脊髓以上中枢可以通过下行调节影响脊髓伤害性信息的传递。近数十年来的研究表明,下行易化系统包括前扣带回、下丘脑、杏仁核、中央导水管周围灰质(PAG)、延脑头端腹内侧区(RVM)、孤束核和背侧网状核等结构。它接受前额叶皮层、下丘脑、PAG和臂旁核(PBN)等结构的传入,其传出纤维主要经过脊髓背外侧束(DLF)和腹外侧束(VLF)下行到达延髓和脊髓背角。RVM是下行易化系统的一个重要组成结构,作为脊髓上结构下行投射最终的共同通路,在整合高位中枢下行调控脊髓内信息传递和处理中发挥了极为关键的作用^[7]。

Cortex: 皮层; Hypothalamus: 下丘脑; Amygdala: 杏仁核;

PAG: 中脑导水管周围灰质; NTS: 孤束核; PBN: 臂旁核; RVM: 延脑头端腹内侧核群; DRT: 背侧网状核; DRG: 背根神经节; PN: 投射神经元; PAF: 初级传入纤维。

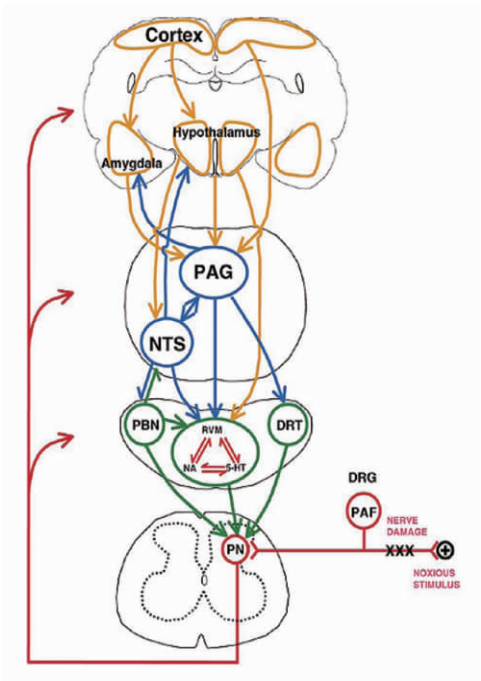


图1 参与痛觉下行控制的脑内结构相互关系简图^[8]

Fig. 1 The diagram of brain structures involved in descending pain facilitation system

作者简介:马加贵(1980-)男,硕士研究生,主要研究方向:疼痛机理研究, E-mail: bmy2008@163.com

[△] 通讯作者:褚海辰, E-mail: haichen0312@yahoo.com.cn

(收稿日期: 2011-02-04 接受日期: 2011-02-28)

2 下行易化系统参与吗啡耐受的可能机制

2.1 吗啡诱导的疼痛表现为吗啡耐受

近来研究表明持续阿片类药物暴露能够引起脊髓强啡肽表达增加,对伤害性信息感受增强,对伤害性信息敏感性增强在行为学上表现为阿片镇痛耐受^[9]。阿片镇痛耐受增加对伤害性信息敏感性也依赖于下行易化系统^[2]。延长使用阿片类镇痛药能够诱发相对矛盾的异常性疼痛,这种增强的疼痛需要增加阿片类镇痛药的用量以维持恒定的镇痛水平,因此表现为阿片耐受,近来这一假设获得了大量实验的支持^[2,9-10]。疼痛可以看作是阿片镇痛作用的“生理拮抗剂”,因此阿片诱导的疼痛增强可以表现为阿片耐受^[2,9-10]。因此我们认为吗啡耐受在一定程度上可能是吗啡诱导的疼痛的表现。

2.1.1 吗啡诱导的疼痛 阿片诱发的异常性疼痛在动物实验中已得到证实,甚至短期应用阿片也能诱发异常性疼痛^[3]。反复应用阿片类镇痛药在维持其镇痛作用的同时产生的痛觉过敏也会拮抗其镇痛作用,表现为镇痛耐受^[3]。近年来的研究表明阿片诱导的镇痛耐受可能是由下行疼痛易化系统紧张性活动引起的^[2]。

2.1.2 吗啡诱导疼痛的机制:下行易化系统 延髓头端腹内侧区(RVM)作为脊髓以上中枢调控系统最主要的下行通路,在整合伤害性信息传递和下行调节中发挥着重要的作用。来自RVM的下行易化系统介导的痛觉增强很可能构成阿片诱导疼痛的基础。通过皮下埋入片剂或通过微型泵造成持续吗啡暴露能产生触觉或热觉过敏^[2]。这种异常性疼痛经过数天形成,并且不再表现吗啡的急性镇痛作用^[2]。同理RVM内应用CCKB拮抗剂L365,260可以阻断吗啡诱导的触觉过敏和热觉过敏^[11]。破坏DLF能阻断通过皮下埋入药片或微型泵持续给予吗啡诱导的触觉过敏和热觉过敏^[2],说明下行易化系统通过此通路。这些研究结果表明,下行易化系统可能是神经损伤或阿片暴露导致的慢性疼痛的发生机制。

2.2 RVM内神经元数量和活性在持续性吗啡暴露中的变化

根据细胞对伤害性刺激的生理学反应,Fields等将RVM内的神经元分为三大类:OFF-cells、ON-cells和neutral-cells,这些神经元对伤害性信息传递具有不同作用。OFF-cells抑制伤害性信息的传入,介导镇痛作用,ON-cells则激活伤害性信息传递的下行易化,而neutral-cells则无作用或目前尚不知道其在伤害性信息传递方面的作用^[12]。在大鼠实验中证实,持续吗啡暴露使RVM内ON-cells比例增加而neutral-cells比例下降,持续吗啡暴露7天后出现了对热刺激的超敏反应^[5]。具有生理学特征的ON-cells数量增加,说明长期应用吗啡增加RVM的下行易化,促成了吗啡耐受和吗啡诱导的异常性疼痛^[5]。而OFF-cells的激活在全身或脑干介导的吗啡镇痛中发挥重要作用。内源性阿片类可能对RVM内ON-cells起抑制作用,而CCK则起相反的作用,可能直接激活ON-cells^[13]。RVM内神经元数量和活性的变化可能疼痛调节和吗啡耐受中发挥着重要作用。

2.3 Neurokinin-1(NK-1)受体及强啡肽在下行疼痛易化通路和吗啡耐受中的作用

临床前试验表明阿片诱导的神经可塑性变化包括:脊髓强

啡肽上调^[10]和NK-1受体上调^[14]。脊髓板层(Lamina) I表达NK-1受体的细胞投射到介导伤害性信息传递和处理的脊髓以上区域^[15]。这些细胞在阿片诱导的脊髓兴奋、热和机械性痛觉过敏及镇痛耐受中发挥着至关重要的作用^[16],是导致下行易化通路激活的最初中转站,消融这些细胞很有可能消除下行易化的激活及随后引起的神经可塑性变化^[16]。损伤或持续阿片暴露能增加脊髓强啡肽的表达^[9],这种上调依赖于来源于RVM的下行易化通路^[10]。抑制NK-1受体活性能阻断和逆转吗啡耐受^[17]。消融脊髓背角表达NK-1受体的细胞能阻断吗啡诱导的脊髓强啡肽含量上调^[16]。尽管最初强啡肽做为内源性KOR激动剂在某些情况下发挥内源性镇痛作用,但是有相当多证据表明脊髓强啡肽表达增加具有促痛和阿片耐受的作用^[9]。损害DLF能阻断吗啡诱导的疼痛和脊髓强啡肽含量的上调^[10]。关于强啡肽表达增加促进疼痛的精确机制尚未阐明。综上所述,NK-1受体,下行易化系统和强啡肽在吗啡诱导的异常性疼痛和镇痛耐受中的作用,以及它们之间的相互影响。

3 下行易化通路与神经胶质细胞的关系

近几年来神经胶质细胞在疼痛传递和调节中作用引起了人们的广泛关注并进行了深入研究并且早已证实神经胶质细胞参与了吗啡耐受^[18]。而神经病理性疼痛和吗啡耐受又具有很多共同机制。胶质细胞的功能状态受起源于下行通路,初级传入纤维末端和脊髓背角内在神经元的谷氨酸、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸、5-HT、去甲肾上腺素、腺苷等递质的调节^[19]。激活的胶质细胞释放炎症细胞因子(如TNF、IL-1、IL-6)和大量的神经兴奋物质(ROS、NO、PG、EAAAs、ATP等),这些物质能增强伤害性神经递质和细胞因子的进一步释放,作用于背角痛觉传递神经元,增强其兴奋性,促进相关受体上调,影响脊髓背角痛觉信息的传递,从而在疼痛的传递和调节通路中发挥多重作用。此外,初级传入纤维损伤或其它有害刺激使脊髓背角胶质细胞活性“上调”,促进了下行易化的表达和疼痛的诱导^[19]。

4 下行易化系统与黑皮质素及其受体系统的关系

黑皮质素(melanocortin, MC)包括ACTH、黑素细胞刺激素(α -MSH、 β -MSH、 γ -MSH)、 β -内啡肽。黑皮质素通过与黑皮质素受体(MCRs)相结合来发挥作用。黑皮质素受体在疼痛调节中的作用近来倍受瞩目,4型黑皮质素受体(MC4-R)可能起到重要作用,这是因为MC4-R在参与痛觉信息传递和表达的脑区表达丰富,且Beltramo^[20]采用PCR及实时PCR技术发现MC4-R、前阿黑皮质素原(POMC)及野鼠色蛋白在脊髓和背根神经节中均有表达。MC4和阿片受体在脊髓和不同脑区如腹侧被盖区(VTA)、伏核(NAC)和导水管周围灰质(PAG)的分布相重叠。这就为两个系统在伤害性信息传递过程中相互作用提供了神经解剖学基础^[21]。非选择性MC3/4-R拮抗剂SHU9119能增强脑啡肽(DAMGO)的镇痛作用并能阻断吗啡耐受^[22]。同样地,选择性MC4-R拮抗剂HS014能增强吗啡的镇痛作用^[21],长期应用吗啡能引起MC4-R表达增加,表明脊髓MC4-R参与了吗啡耐受^[22]。吗啡能引起PAG内MC4-R水平下调,这进一步表明 μ -opioids and MC4受体在下行控制和伤害性信息传递调节中两者相互作用的重要性。因为脑内的

MC4-R 亦在室旁核(PVN), 孤束核(NTS), 臂旁核(PBN)和延脑头端腹内侧区(RVM)表达丰富,故它们在下行传递调节中具有“战略地位”的意义。

5 结语

吗啡等阿片类镇痛药反复应用造成的镇痛耐受和阿片诱导的异常性疼痛已经成为临床治疗中的难题,严重地限制了阿片类镇痛药物的临床应用。近年来针对吗啡耐受的机制,许多学者在不同的中枢水平以及不同的内源性递质和受体水平上进行了大量研究。目前来源于 RVM 的下行疼痛易化系统在吗啡耐受机制的作用日益受到关注^[2,5-6]。多种神经递质和调质系统参与下行疼痛易化系统的紧张性活动可能是吗啡耐受形成的机制之一。也许随着对下行易化系统的深入研究,将会为慢性疼痛和吗啡耐受的治疗提供新的思路 and 方向。

参考文献(References)

- [1] Annasaheb S. Kalange, Dadasaheb M. Kokare, Praful S. Singru, et al. Central administration of selective melanocortin 4 receptor antagonist HS014 prevents morphine tolerance and withdrawal hyperalgesia[J]. Brain Research, 2007, 1181: 10-20
- [2] Vanderah, T.W., Suenaga, N.M., Ossipov, M.H., et al. Tonic descending facilitation from the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced abnormal pain and antinociceptive tolerance [J]. J Neurosci, 2001b, 21 (1): 279-286
- [3] Celerier E, Laulin J, Larcher A, et al. Evidence for opiate-activated NMDA processes masking opiate analgesia in rats [J]. Brain Res, 1999, 847: 18-25
- [4] Linda R. Watkins, Mark R. Hutchinson, Ian N. Johnston and Steven F. Maier. Glia: novel counter-regulators of opioid Analgesia[J]. TRENDS in Neurosciences, 2005, 28, (12): 661-669
- [5] Ian D. Meng, Ichiro Harasawa. Chronic morphine exposure increases the proportion of on-cells in the rostral ventromedial medulla in rats [J]. Life Sciences, 2007, 80(20): 1915-1920
- [6] Zhizhong Z. Pan. An intensified descending pain-facilitating pathway. Drug Discovery Today[J]. 2004, 1,(2): 121-125
- [7] Mason P. Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions[J]. Annu Rev Neurosci, 2001, 24: 737-777
- [8] Millan MJ. Descending control of pain. Progress in Neurobiology[J]. 2002, 66(6): 355-474
- [9] Vanderah, T.W., Gardell, L.R., Burgess, S.E., et al. Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance [J]. J Neurosci, 2000a, 20 (18): 7074-7079
- [10] Gardell, L.R., Wang, R., Burgess, S.E., et al. Sustained morphine exposure induces a spinal dynorphin-dependent enhancement of excitatory transmitter release from primary afferent fibers [J]. J Neurosci, 2002, 22 (15): 6747-6755
- [11] Xie, Y., Vanderah, T.W., Ossipov, M.H., et al. Cholecystokinin (cck) in the rostral ventromedial medulla (rvm) drives descending facilitation to mediate morphine-induced paradoxical pain and spinal antinociceptive tolerance [C]. 10th World Congress on Pain. San Diego, CA: IASP Press, 2002, pp. 453-487
- [12] Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R, editors. Textbook of Pain, Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999, pp. 309-329
- [13] Skinner K, Basbaum AI, Fields HL. Cholecystokinin and enkephalin in brain stem pain modulating circuits. NeuroReport [J]. 1997; 8: 2995-998
- [14] King T, Gardell LR, Wang R, et al. Role of NK-1 neurotransmission in opioid-induced hyperalgesia. Pain[J]. 2005, 116: 276-88
- [15] Todd AJ, Puskas Z, Spike RC, et al. Projection neurons in lamina I of rat spinal cord with the neurokinin 1 receptor are selectively innervated by substance P-containing afferents and respond to noxious stimulation[J]. J Neurosci, 2002, 22: 4103-4113
- [16] LP Vera-Portocarrero, En-Tan Zhang, Tamara King, et al. Spinal NK-1 receptor expressing neurons mediate opioid-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance via activation of descending pathways[J]. Pain, 2007, 129 (1-2): 35-45
- [17] Powell KJ, Quirion R, Jhamandas K. Inhibition of neurokinin-1-substance P receptors and prostanoic activity prevents and reverses the development of morphine tolerance in vivo and the morphine-induced increase in CGRP expression in cultured dorsal root ganglion neurons [J]. Eur J Neurosci, 2003, 18: 1572-1583
- [18] Song, P. and Zhao, Z.Q. The involvement of glial cells in the development of morphine tolerance[J]. Neurosci. Res, 2001, 39: 281-286
- [19] Watkins, L.R. et al. Glial activation: a driving force for pathological pain[J]. Trends Neurosci, 2001, 24: 450-455
- [20] Beltramo M, Campanella M, Tarozzo G, et al. Gene expression profiling of melanocortin system in neuropathic rats supports a role in nociception[J]. Brain Res, 2003, 118 (1): 111-118
- [21] Starowicz, K., Sieja, A., Bilecki, W., et al. The effect of morphine on MC4 and CRF receptor mRNAs in the rat amygdala and attenuation of tolerance after their blockade[J]. Brain Res, 2003, 990: 113-119
- [22] Ercil, N.E., Galici, R., Kesterson, R.A. HS014, a selective melanocortin-4 (MC-4) receptor antagonist, modulates the behavioral effects of morphine in mice [J]. Psychopharmacology, 2005, 180: 279-285