# 疼痛研究的新亮点:星形胶质细胞

李卉丽 秦绿叶 万 有 韩济生 于常海(北京大学神经科学研究所,北京 100083)

**摘要** 一直以来疼痛被认为仅仅是由神经元调节的。目前的研究表明,星形胶质细胞与疼痛有密切的关系。星形胶质细胞通过许多重要功能如参与信号转导、被激活而表现出激活的特性,如释放促炎性因子、神经营养因子等,在疼痛调节过程中发挥重要作用。对星形胶质细胞与疼痛关系的研究,必将为疼痛机制的阐明及疼痛治疗提供新的思路。

**关键词** 星形胶质细胞;疼痛;激活

**学科分类号** R338

痛觉是人的一种不愉快的主观感受。对疼痛的调节机制的研究已经有很多,但一直认为仅由神经元维持疼痛的调节,然而用完全由神经元参与的模型却无法解释一些疼痛现象,如"镜影痛"(Koltzenburg 等. 1999)等。众所周知,中枢神经系统(central nervous system, CNS)的基本构件除神经元外,还存在星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞、室管膜细胞等。可以想象,疼痛的调节这样一个复杂的过程,除了神经元外,是不是还有其它细胞如胶质细胞参与呢?

20 世纪 90 年代早期,星形胶质细胞开始引起疼痛研究者的较多重视。众多的研究结果表明,星形胶质细胞与疼痛有密切关系。本文在简述星形胶质细胞主要功能的基础上,就星形胶质细胞在疼痛中的作用进行初步探讨。

## 一、星形胶质细胞的一般功能

**(一)解剖位置** 星形胶质细胞在中枢神经系统中数量最多,是神经元数目的 10~50 倍。星形胶质细胞与神经元的解剖位置关系紧密:星形胶质细胞包围除少突胶质细胞包围的神经元的其余部分,如郎飞结和神经元胞体[1];神经突触周围 2/3 被神经元包围,1/3 被星形胶质细胞包围(Ventura 等. 1999)。星形胶质细胞还伸出大量终足参与构成血脑屏障,是中枢神经系统感受血液变化最早的部分(Yu 和 Lau. 2000),并通过终足上的葡萄糖转运载体,供应神经细胞发挥功能所需的能量[1]。

**(二)信号转导** 星形胶质细胞之间及星形胶质细胞与神经元之间通过缝隙连接以电耦合形式传递信息,与神经元间发生钙离子依赖的信号转导作用。星形胶质细胞与神经元间的信号转导方式具有高度的可塑性及双向性(Rouach 等. 2000)。因此,星形胶质细胞可能与神经元共同参与 CNS 的信号转导。

**(三)受体** 星形胶质细胞表达多种神经递质和神经调质的受体(Kommers 等. 1998),如 γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)、谷氨酸(glutamate, Glu)、乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)、5-羟色胺(serotonin, 5-HT)、肾上腺素、肽类、类花生酸(eicosanoid)、嘌呤(purine)和激素(如雌二醇受体等)等受体,但不同区域星形胶质细胞表达的受体类型不同(Porter 等. 1997)。星形胶质细胞上的谷氨酸受体可摄取 Glu,终止 Glu 的兴奋性毒性作用。谷氨酸载体基因(GLT-1)敲除的小鼠表现出兴奋性毒性损伤,因此,此转运过程对神经元有重要的保护作用[1]。

**(四)神经营养功能** 星形胶质细胞合成和释放许多神经元必需的神经营养因子和细胞因子,如神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和神经营养因子 3/4/5(neurotrophin-3/4/5, NT-3/4/5)、表皮生长因子及白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6 等(Millan. 1999, Krenz 和 Weaver. 2000, Dougherty 等. 2000)[2]。星形胶质细胞还特异的合成释放胶质细胞源性神经生长因子(glial-derived neurotrophic factor, GDNF),此因子具有增加局部突触可塑性和突触效率的作用(Krenz 和 Weaver. 2000, Dougherty 等. 2000)[2]。星形胶质细胞还可以增加局部雌激素水平。而雌激素与维持和恢复成人正常脑功能、促进突触可塑性有关[1]。

**(五)激活作用** 星形胶质细胞最突出的特性是在 CNS 受到损伤后被激活,发生肥大、增生,同时伴有功能的改变,最终形成胶质疤,其标志物胶质原

纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)大量增多。激活的星形胶质细胞释放大量化学物质如神经递质、神经营养因子和细胞因子(Glu、NGF、BDNF、SP 及 IL-1、IL-6、TNF 等)(Yu 和 Lau. 2000)[3,4]。这些物质在正常状态下表达量都很少,如 IL-1α、TNFα(tumor necrosis factorα,TNFα)的 mRNA 表达水平是很低的(Yu 和 Lau. 2000)。在不同刺激下,星形胶质细胞释放的细胞因子不同。在缺血性(Yu 和 Lau. 2000)及机械性损伤时[3] IL-1α、IL-6、TNFα 表达上调。在受刺激因子如 TNFα,脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)等作用后星形胶质细胞可产生集落刺激因子、Glu、一氧化氮(nitric oxide,NO)、干扰素 β(interferon beta,IFNβ)、IL-1α/β、TNFα、IL-6 等。受刺激产生细胞因子是正反馈的过程,如 IL-1β 可进一步刺激星形胶质细胞产生 TNFα、IL-6 等(Watkins 等. 1999,Smith 和 Hoerner. 2000)[5],从而可引发瀑布式反应。

## 二、星形胶质细胞与疼痛

(一)促炎性因子　激活的星形胶质细胞可表现出免疫细胞的一些特性。研究发现,皮下注射福尔马林(Watkins 等. 1997)、酵母聚糖(Sweitzer 等. 1999)、鞘内注射 fractalkine(一种神经元膜蛋白,当神经元兴奋时会使其脱落,可激活神经元周围的星形胶质细胞)[6] 或 HIV-1(human immunodeficiency virus-1)包裹糖蛋白 gp120[5] 均可诱发痛觉超敏。原因是在以上物质的作用下,星形胶质细胞被激活,释放多种与疼痛有关的因子(表 1)。如,鞘内注射 gp120 激活脊髓星形胶质细胞,其释放的 IL-1、TNFα 等在脑脊液和腰髓背角均可观察到[5],阻断这些物质可以镇痛,免疫组化染色显示激活的星形胶质细胞是 IL-1 的主要来源。gp120 特异地激活胶质细胞而不影响神经元,在无胶质细胞存在的情况下 gp120 不能诱导神经元的凋亡,所以 gp120 对神经元的作用似乎大部分来自胶质细胞(Watkins 等. 1999)[5]。由于这种疼痛不是来自外周损伤,所以很可能是激活的胶质细胞引起的。

表 1　激活星形胶质细胞释放的疼痛相关物质致痛机制及阻断后效应

| 名称 | 作用机制 | 阻断后效应 |
|---|---|---|
| TNFα | 内源性 TNF 即有致痛作用,但可能是通过 IL-1 起作用的 | 疼痛减轻 |
| IL-1α、β | 中枢注射有致痛作用,并可形成正反馈效应,导致更多的致痛物质产生 | 注射 IL-1 抗血清可显著减轻疼痛 |
| IL-6 | 可能促进中枢敏化,作用脊髓后角引起痛敏 | |
| NO | 通过 NMDA 作用于神经元;通过扩散作用于神经元,加强 Glu、SP 等的释放;促进胶质细胞合成释放 PGs 和细胞因子 | 非选择性抑制一氧化氮合酶可减轻疼痛 |
| BDNF/NGF | 促进伤害性感受末梢发芽;BDNF 可通过 NMDA 参与中枢敏化 | 抗体及受体抗体均可减轻疼痛 |
| SP、缓激肽、兴奋性氨基酸 | 可能参与中枢敏化,增加突触兴奋性,参与疼痛的传递 | |
| 前列腺素家族 | 可能促进 Glu、SP 等释放,有敏化作用 | |

一些实验证明,给予抑制星形胶质细胞的药物 CNI-1493(阻断单核细胞源性细胞包括小胶质细胞,释放促炎性因子和 NO),氟代柠檬酸(通过选择性阻断代谢而阻断胶质细胞的功能)可以镇痛;而给以抗激活星形胶质细胞释放的致痛物质的药物也可镇痛,如鞘内联合给予 IL-1 受体拮抗剂和重组的可溶 TNF 受体,可降低脊髓 L5 神经离断引起的痛觉超敏[7]。这些进一步说明了星形胶质细胞与疼痛有密切关系。

(二)神经营养因子　星形胶质细胞是脑内营养因子的主要来源之一[2]。激活的星形胶质细胞可以产生大量的神经营养因子如 NGF、BDNF 和 GDNF 等。有实验显示在大鼠的近损伤处,NGF 在一种星形胶质细胞亚型有表达升高(Krenz 和 Weaver. 2000)。脊髓损伤后损伤近处星形胶质细胞中 BDNF 升高(Dougherty 等. 2000)。NGF 和 BDNF 均可促进神经损伤后的出芽、伤害性感受器的再生(Deng 等. 2000,Zhou 等. 2000),而且外源性 BDNF 可明显加强 NMDA 受体介导的中枢敏化作用。NGF 拮抗剂从一定程度上减轻了动物模型中的炎性痛(Saragovi 和 Gehring. 2000);由足底注射福尔马林引起的伤害性行为反应可被神经营养因子特异性受体——原肌球蛋白相关激酶受体(tropomyosin-related kinase,trk)的抗体(trk-IgG)明显减弱(Deng

等. 2000，Zhou 等. 2000）。所以，星形胶质细胞在损伤后释放的神经营养因子很可能参与疼痛，尤其是痛敏的形成。

（三）星形胶质细胞上与疼痛相关的受体　星形胶质细胞与疼痛关系密切的受体有多种，主要是神经激肽-2 受体（neurokinin-2 receptor，NK-2R）。NK-2R 在脊髓传递伤害性感受信息中有重要作用（Zerari 等. 1998）。NK-2R 的免疫染色主要在星形胶质细胞，分布在脊髓第 I、IX、X 层（Zerari 等. 1998）。特异伤害性神经元主要分布在脊髓背角 I 层，少量在 V 层，它们选择性地被传入 Aδ 和 C 纤维激活，释放神经激肽 A（neurokinin A，NKA）。与其轴突和 C 纤维毗邻的表达 NK-2R 的星形胶质细胞是 NKA 的靶细胞，NKA 使其激活，激活的星形胶质细胞可参与前列腺素（prostaglandin，PG）、NO、细胞因子、牛磺酸、兴奋性氨基酸（excitatory amino acid，EAA）的释放，它们反过来兴奋周围的神经元及调节周围神经元的突触活性（Saragovi 和 Gehring. 2000）。实验证明，对大鼠鞘内注射 NKA 可增加了脊髓反射的兴奋性（Xu 等. 1991），诱发痛觉超敏（Laneuville 等. 1998）。但是，不能排除 NK-2R 存在于神经元胞体和树突的可能（Otsuka 等. 1993）。很可能是被 NKA 活化的星形胶质细胞与被 SP、NKB 活化的神经元共同调节疼痛。

（四）星形胶质细胞的致痛机制　由前述可以看出星形胶质细胞对病毒和细菌起反应，而且对初级传入神经末梢释放的物质［SP、降钙素基因相关肽（calcitonin-gene related peptide，CGRP）、ATP、EAA］和神经元的疼痛物质（fractalkine、NO、PG）也起反应[6]。星形胶质细胞一旦被激活，可释放多种神经活性物质，包括 IL-1、IL-6、TNFα、NO、PGs、ROS（reactive oxygen species）、EAA、ATP、NGF、BDNF 等[5]（Vitkovic 和 Bockaert. 2000）。反过来，这些物质通过提高初级传入神经释放 SP、EAA 和增加产生疼痛物质神经元的兴奋性来调节疼痛（图 1）。激活的星形胶质细胞释放的 IL-1、IL-6、TNFα，在星形胶质细胞和神经元上都有它们相应的受体（Watkins 和 Maier. 2000），这些物质具有自分泌和旁分泌功能（Aldskogius 等. 1998），形成正反馈回路。

（五）星形胶质细胞参与疼痛的其它机制

1. 癌性痛：在鼠股骨注射骨肉瘤细胞建立的癌性痛模型中，脊髓和癌同侧肢体有大量星形胶质细胞增生[8]，无神经元的损失（Honore 等. 2000）。此现象提示，星形胶质细胞可能参与癌痛的发生发展，且其机制与一般情况下神经元主导的疼痛机制可能有所差异。

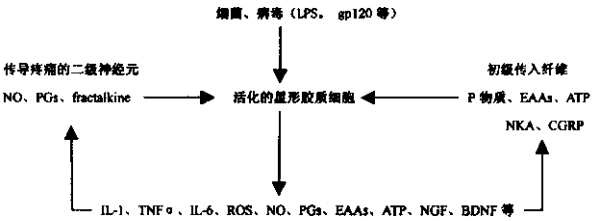


图 1　星形胶质细胞致痛机制

外界刺激、初级传入神经纤维的中枢端及传导疼痛的二级神经元释放的物质激活星形胶质细胞，活化的星形胶质细胞释放一系列物质进一步加强初级传入纤维的中枢端神经递质的释放和二级神经元释放

2. 促髓鞘吞噬作用：神经源性痛模型鼠 L5 结扎实验中，超敏机制不是损伤神经传入依赖的，表现为 L5 切断后神经源性痛仍然存在，且缓解不明显。现有证据表明晚期的华勒变性可参与 L5 损伤后引起的痛觉超敏（Li 等. 2000）。星形胶质细胞有促进小胶质细胞和巨噬细胞吞噬髓鞘的作用（Smith 和 Hoerner. 2000），所以可能是由于星形胶质细胞被激活，加重吞噬作用强度，导致痛敏。

3. 胶质疤：星形胶质细胞被激活最终形成胶质疤。对于胶质疤在疼痛中的作用，研究结果不一。有认为胶质疤中激活的星形胶质细胞通过释放前述物质致痛，但也有相反作用的报道。一种家族遗传病（主要表现为对痛的不敏感、痴呆和共济失调）的尸检研究发现，患者双侧丘脑有大量的胶质疤，推测胶质疤是这种痛觉不敏感的神经解剖基础（Davis 等. 1998）。

4. 对抗吗啡镇痛作用：胶质细胞也可以被吗啡激活并参与吗啡耐受。在慢性给予吗啡引起的耐受中 GFAP 显著升高，而给予氟代柠檬酸则可以减少吗啡的耐受作用，增强其镇痛作用[6,9]。即抗胶质细胞与吗啡镇痛有协同作用。也间接证明了胶质细胞可能参与疼痛的维持和发展。

综上所述，目前对星形胶质细胞的认识已远远超出了传统的范围。星形胶质细胞不再仅仅是“胶质基质”，而是具有多种复杂功能的中枢神经系统的主动参与者。在一些疼痛模型中发现神经元改变不明显，而星形胶质细胞改变相对较大；星形胶质细胞间也有多种通道、受体和广泛的连接，能释放并再摄取多种递质，这些意味着星形胶质细胞也可能如神经元一样形成回路网络连接，相对独立地影响神

经元，对疼痛进行正负调节。虽然已有报道小胶质细胞在疼痛中也有作用，但由于细胞起源的不同，本文未做阐述。毫无疑问，在 CNS 这样一个由多种细胞构成的、复杂精细网络中，除神经元外，应该还有星形胶质细胞等多种细胞参与疼痛的调节。

三、展望

目前临床疼痛治疗的药物主要着眼于调节神经元，若能更清楚地了解星形胶质细胞在疼痛机制中的作用，将有助于开发出调节星形胶质细胞的药物，用于临床疼痛治疗，这将为疼痛治疗提供一个全新的途径。以往的疼痛研究大量地局限在神经元的作用上，而目前的研究显示星形胶质细胞是疼痛调控机制中极有潜力的“新星”。所以研究星形胶质细胞与疼痛的关系必将给疼痛研究带来新的视点。可以预言，对星形胶质细胞与疼痛关系的研究将是一个极具应用价值的崭新领域。

## 参 考 文 献


1 Cotter DR, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evindence and implications. Brain Res Bull, 2001, 55: 585 ~ 595.

2 Kirchhoff F, Dringen R, Giaume C. Pathways of neuron-astrocyte interactions and their possible role in neuroprotection. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2001, 251: 159 ~ 169.

3 Lau LT, Yu ACH. Astrocyte produce and release interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon-gamma following traumatic and metabolic injury. J Neurotrauma, 2001, 18: 351 ~ 359.

4 Ciccarelli R, Ballerini P, Sabatino G, et al. Involvement of astrocytes in purine-mediated reparative processes in the brain. J Devl Neurosci, 2001, 19: 395 ~ 414.

5 Milligan ED, Connor KAO, Nguyen KT, et al. Intrathecal HIV-1 envelope glycoprotein gp120 induces enhanced pain states mediated by spinal cord proinflammatory cytokines. J Neurosci, 2001, 21: 2808 ~ 2819.

6 Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Spinal cord glia: new players in pain. Pain, 2001, 93: 201 ~ 205.

7 Sweitzer SM, Martin D, Deleo JA. Intrathecal interleukin-1 receptor antagonist in combination with soluble tumor necrosis factor receptor exhibits an antiallodynic action in a rat model of neuropathic pain. Neuroscience, 2001, 24: 529 ~ 539.

8 Medhurst SJ, Walker K, Bowes M, et al. A rat model of bone cancer pain. Pain, 2002, 96: 129 ~ 140.

9 Song P, Zhao ZQ. The involvement of glial cells in the development of morphine tolerance. Neurosci Res, 2001, 39: 281 ~ 286.


---

# 全国时间生物医学学术会议征文通知

中国中西医结合学会时间生物医学专业委员会筹委会，将于 2003 年 11 月上旬在海南省海口市召开全国时间生物医学学术会议，会议内容：(1) 交流时间医学和时间生物学的临床、基础研究及教学方面学术论文，包括：时间生理学、时间药理学及毒理学、肿瘤时间治疗、生物钟及生物节律研究、时间中医学、时间针灸治疗、动态血压及动态心电图时间生物学研究等；(2) 正式成立中国中西医结合学会时间生物学专业委员会。

征文要求：论文全文与摘要(1000 字以内，研究性论文的摘要请按目的、方法、结果、结论四部分撰写) 各一份，A4 纸打印件和软盘或电子邮件附件方式(Word 或纯文本文件) 一并寄与会议联系人山东省医学科学院抗衰老研究中心赵子彦。地址：济南市经十路 89 号；邮编：250062；电话：0531-2919892；传真：0531 - 2601295；电子信箱：ziyanzhao@ sina. com 或 ziyanzhao@ 163. com；截稿日期：2003 年 8 月 31 日。详情参见网址：www. chronobiology. net。

推荐或自荐申请加入时间生物医学专业委员会者，务请将介绍材料于 2003 年 5 月 31 日前寄与本会议联系人，以便按照学会规定的程序遴选专业委员会委员候选人。