

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00553

• 综 述 •

CCL5 引发的新思考:神经病理性疼痛的致病因子?

刘芳婷,袁红斌*

第二军医大学长征医院麻醉科,上海 200003

[摘要] 神经病理性疼痛形成机制极其复杂,尽管近年来人们对病理性疼痛的发病机制及新药开发做了很多研究,但对神经病理性疼痛的形成仍存在疑问。CCL5 属于 CC 亚家族趋化因子,病理状态下对炎症反应的异常调节可诱发或加剧多种疾病。许多研究提示 CC 亚家族趋化因子 CCL5 或与病理性疼痛相关,在介导神经病理性疼痛中具有潜在的功能,但其机制尚不十分明确。本文通过综述 CCL5 在病理性疼痛的产生与调控中的作用机制,探讨 CCL5 作为神经病理性疼痛致病因子的可能性。

[关键词] 神经病理性疼痛;趋化因子 CCL5;炎症

[中图分类号] R 444.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2013)05-0553-04

CCL5 triggers new thinking on neuropathic pain

LIU Fang-ting, YUAN Hong-bin*

Department of Anesthesia, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] The mechanism of neuropathic pain is extremely complex. Despite of great research efforts on the pathogenesis of neuropathic pain and development of new drugs in recent years, the mechanism of neuropathic pain remains unclear. CCL5 belongs to the C-C chemokine subfamily, and its abnormal regulation of inflammatory responses under pathological condition may induce or exacerbate a variety of diseases. Recently, many researches have suggested that CCL5 has the potential of mediating neuropathic pain, but with unknown mechanism. This paper reviewed the role of CCL5 in the development and regulation of neuropathic pain and discussed the possibility of CCL5 as an cause of neuropathic pain.

[Key words] neuropathic pain; chemokine CCL5; inflammation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(5):553-556]

由创伤、感染、神经病变、代谢性或炎症性疾病等多种因素所导致的慢性疼痛被喻为“不死的癌症”,严重影响着患者的生活质量^[1-2]。慢性疼痛常表现为持续性、无防御意义或其他保护性作用的病理状态,包括由感觉传导通路损伤或功能失调引起的神经病理性疼痛以及组织炎症引发的炎性疼痛^[3-4]。其形成机制涉及神经元伤害性感受器敏化、痛觉传导通路离子通道和 G 蛋白偶联受体功能改变、胶质细胞的异常激活、免疫细胞浸润以及多种致痛因子(ATP、活性氧、促炎细胞因子、趋化因子、谷氨酸盐、前列腺素、P 物质等)的释放^[5-6]。

趋化因子是相对分子质量约为 10 000 的一类具有趋化作用的细胞因子,在病理情况下主要由炎症组织及浸润的白细胞所产生^[7-10]。人类趋化因子系统由大约 50 种肽类及 20 种受体组成,按化学结构分为 CC、CXC、C 以及 CX3C 四个亚家族^[11-12]。趋

化因子以多种形式与 G 蛋白偶联受体结合,在炎症、免疫及神经生物学等领域具有多种生物学作用^[10,13-15]。随着研究的深入,趋化因子在病理性疼痛的发生、发展及维持方面的作用逐渐显现,它可作用于神经元及胶质细胞,激活促分裂原活化蛋白激酶(MAPKs)、磷脂酶 C(PLC)-双脂质等信号通路^[3,14,16],通过刺激伤害性感受器、上调胶质细胞膜表面 P2 嘌呤受体并促进炎症因子释放等^[17-19],从而诱发病理性疼痛。很多研究表明 CC 亚家族趋化因子 CCL5 与病理性疼痛相关^[20-25],提示 CCL5 可作为免疫细胞与感觉神经元之间的信使,在神经病理性疼痛的发病机制中具有潜在的作用。

1 CCL5 的分泌

CCL5,又称 RANTES(活化正常 T 细胞表达和分泌的调节因子),属于 CC 亚家族趋化因子。人类

[收稿日期] 2012-11-26

[接受日期] 2013-03-01

[作者简介] 刘芳婷,硕士生。E-mail: liufangting0714@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885822, E-mail: jfjczyy@aliyun.com

CCL5 基因定位于 17q11-32 染色体上, NH₂末端有 2 个并列的半胱氨酸残基, 启动子区有核转录因子 NF- κ B 的结合位点。CCL5 是一种参与免疫调节及炎症过程的分泌蛋白, 其活性形式为单体, 体内多种细胞可产生 CCL5^[26]。在神经系统中, 活化的 T 细胞、脂多糖等的出现可诱发星形胶质细胞和小胶质细胞合成 CCL5^[25]; 病理状态下 CCL5 在中枢神经系统中的含量明显增加^[22]; 受损的背根神经节 (DRG) 神经元亦可分泌 CCL5^[25]。

2 CCL5 的受体分布及激活后的信号转导

CCL5 的受体主要为 CCR1、CCR3 和 CCR5 这 3 种 G 蛋白偶联受体。CCR1 和 CCR5 主要分布于 T 细胞、B 细胞、单核细胞以及嗜酸粒细胞; CCR3 主要表达于过敏性炎症相关的免疫细胞。CCL5 与 CCR5 和 CCR1 亲和力较高, 与 CCR3 中等亲和, 在不同抗原诱发的性质部位各异的免疫反应中 CCL5 与其受体选择性地结合可产生不同的生物学效应^[26]。细胞膜蛋白 CCR5 为 CCL5 最主要的受体, 是活性 Th1 细胞的表面标记物^[20], 同时 CCR5 也是 CCL3 (MIP-1 α)、CCL4 (MIP-1 β)、CCL8 (MCP-2)、CCL11 (eotaxin)、CCL14a (HCC-1) 和 CCL16 (HCC-4) 的共同受体。与 CCL5 结合后, CCR5 异三聚体 G 蛋白分解为 2 个亚基: α 亚基和 $\beta\gamma$ 亚基^[27]。 α 亚基具有抑制腺苷酸环化酶的作用。 $\beta\gamma$ 亚基可激活 PLC 和磷酸肌醇 3 激酶 (PI-3K), 产生趋化效应, 尤其是激活 PLC 产生二酰甘油 (DAG) 和 1,4,5-三磷酸肌醇 (IP3), 进一步激活蛋白激酶 C (PKC) 并引起细胞内钙离子的释放, 从而激活酪氨酸激酶 2 (PYK2) 促发细胞运动和迁移; 活化有丝分裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)、p38 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK), 在 T 细胞增殖和表达细胞因子方面具有重要作用^[27]。此外 $\beta\gamma$ 亚基激活的 PI-3K 可进一步激活蛋白激酶 B (PKB/Akt), 参与细胞存活^[28]; 激活 Rho GTP 酶, 调节肌动蛋白改变细胞骨架结构, 以及细胞黏附、极性和运动等功能^[27-28]。在神经系统中, CCL5 的受体可表达于多个脑区, 如豆状核、海马、额皮质、下丘脑以及受损的 DRG 感觉神经元等部位^[22,24]。

3 CCL5 的生物学功能

CCL5 主要通过 CCR1 和 CCR5 转导信号促发细胞内信号转导的级联反应, 产生多种趋化细胞间

黏附的作用, 发挥免疫应答的生物学功能, 是机体防御系统的成员之一。CCL5 可引起嗜酸和嗜碱粒细胞脱粒, 刺激 T 淋巴细胞增殖; 指引单核/巨噬细胞和 T 细胞的迁移, 诱导募集至炎症部位的巨噬细胞合成一氧化氮 (NO), 发挥直接抗菌作用; 增强细胞间黏附, 抑制 1 型人体免疫缺陷病毒感染靶细胞等^[19-20]。然而在病理状态下, CCL5 通过募集、激活单核/巨噬细胞、T 细胞等多条途径诱发的多种生物活性物质 (如: 补体、白介素 1、肿瘤坏死因子 α 、干扰素 γ 以及活性氧等) 的过量释放会进一步损伤相应病变周围的细胞、组织, 诱发或加剧多种炎症性疾病, 造成器官损伤和功能障碍^[22,29-31]。

4 CCL5 在病理性疼痛中的潜在作用

4.1 促发病理性疼痛的产生 近年来越来越多的研究表明 CCL5 在病理情况下与疼痛的发生、发展以及维持具有显著的关联, Bolin 等^[25]经研究发现 CCL5 可由受损的 DRG 内的神经元表达和分泌, Oh 等^[22]证实 DRG 中受损伤的感觉神经元可表达 CCL5 的特异性受体 CCR5, 后者被激活后可使神经元兴奋性增高, 明确了 CCL5 在周围伤害性感受中的重要作用; 有研究者经皮内注射 CCL5 于大鼠跖面后发现其机械痛阈值降低, 进一步离体实验发现 CCL5 可使部分 DRG 感觉神经元 Ca²⁺ 内流增加, 降低其动作电位的阈值 (并不改变膜电位), 这证实了 CCL5 与痛觉敏化的关系^[22]。Zhang 等^[32]在研究中发现, CCL3 激活 CCR5 后可能会使辣椒素受体 (又称 TRPV1 受体) 敏化, 通过 Ca²⁺ 内流降低神经元兴奋阈值。CCR5 是 CCL3 与 CCL5 的共受体, 因此 CCL5 也有可能具有敏化 TRPV1 的作用。因而, 通过 CCL5 可提高伤害性感觉神经元的兴奋性, 使伤害性感觉神经元在接受疼痛信号 (如 ATP、P 物质、K⁺ 等化学信号, 热、冷等物理信号) 刺激时更易于兴奋, 从而促发异常疼痛的产生以及出现痛觉过敏。CCL5 除可直接改变周围感觉神经元的兴奋性外, 还可促进 DRG 神经元 P 物质的释放, 以自分泌的形式间接诱发或加剧异常性疼痛^[22]。此外研究表明, 皮内注射 CCL5 可使局部产生强烈的、伴有大量嗜碱粒细胞聚集的炎症反应, 且皮肤注射部位组氨酸脱羧酶 (HDC) mRNA 呈 CCL5 剂量依赖性增加, 导致组胺含量显著增加^[33], P 物质、组胺等炎症因子通过各自细胞内信号转导的级联机制使伤害性感受器的受体、离子通道磷酸化, 从而降低伤害性感受器的

感受阈值,使细胞膜的兴奋性增高,这是 CCL5 通过诱导炎症因子的释放来间接促发病理性疼痛的机制之一。

4.2 对痛觉传递的调控 在对病理性疼痛的调控中,CCL5 可通过作用于免疫细胞产生炎症因子,使伤害性感受器磷酸化,细胞膜的兴奋性持续增高,伤害感受性神经元的数量增加从而加剧疼痛^[22,33]。一项以 CCL5 基因敲除(CCL5^{-/-})小鼠为对象的研究指出,周围神经损伤后 CCL5^{-/-}小鼠 DRG 内巨噬细胞浸润显著减少,其所释放的促炎细胞因子随之减少,病理性疼痛降低^[20]。另一方面,CCL5 可在痛觉信号经由脊-网-丘束传导的过程中,通过抑制内源性痛觉调制系统,来阻断内源性脑啡肽的镇痛作用^[34],从而实现对痛觉传导的调控。在内源性痛觉调制系统中,中脑中央导水管周围灰质(PAG)处于关键地位,激活高级中枢所产生的镇痛效应大多通过 PAG 得以实现,其中以 μ -受体活化所产生的镇痛作用为主。脑啡肽与 μ -受体结合后激活 Gi/o 信号通路,引起环磷腺苷(cAMP)水平下降、G 蛋白偶联的内流 K⁺通道活化、Ca²⁺通道抑制,从而减少神经递质的释放、抑制动作电位产生和传播,由此发挥镇痛作用^[35]。有研究发现,直接向导水管周围灰质注入 CCL5 可引发剂量依赖的痛觉过敏^[24];向大鼠脑池内注射 CCL5,可增加甲醛刺激口面部所诱发的搔抓次数,并使搔抓时间延长^[23]。这两种中枢性痛觉过敏现象的机制在于 CCL5 可通过激活其受体 CCR5 使同为 G 蛋白偶联受体的阿片受体磷酸化,导致 G 蛋白解偶联发生异源脱敏以及受体内陷,从而完全阻断脑啡肽的镇痛作用^[34,36]。Zhang 等^[35]发现在周围 DRG 感觉神经节中 CCL5 可通过相似作用(降低 cAMP 水平、抑制 Ca²⁺通道),使周围初级感觉神经元的 μ -受体发生异源脱敏,来阻断脑啡肽的镇痛作用,从而加剧炎症诱发的痛觉过敏。此外值得注意的是,Bhangoo 等^[37]在溶血性磷脂酰胆碱(LPC)诱发坐骨神经脱髓鞘的病理性疼痛模型上发现,继发性于神经损伤的炎症反应可上调 DRG 感觉神经元 CCL5 的分泌及 CCR5 的表达水平,并且 CCL5 在离体实验中除了可以使神经元在给予 ATP/高钾/辣椒素处理后产生 Ca²⁺内流以外,还可以使 DRG 内卫星胶质细胞(SGC)、雪旺细胞等非神经元细胞在给予 ATP 处理后产生 Ca²⁺内流,提示 CCL5 或可通过作用于非神经元细胞在病理性疼痛中起到一定的调控作用。

5 展 望

尽管近年来人们对病理性疼痛的发病机制及新药开发做了很多研究,但目前治疗病理性疼痛的药物效果仍欠佳且具有多种不良反应。炎症反应是诱发病理性疼痛的关键因素之一,很多文献报道趋化因子 CCL5 与疼痛信号的产生、传递以及调控具有密切相关性,在介导神经病理性疼痛方面具有潜在的作用,然而其机制研究尚不完善。此外,神经系统中的小胶质细胞、星形胶质细胞、SGC 等在病理性疼痛的形成中也具有极为重要的作用,那么 CCL5 作为免疫细胞与神经元之间的信使,是否可通过与胶质细胞所表达的疼痛相关的受体(如嘌呤受体 P2Xs、P2Ys)产生交互作用加剧病理性疼痛的产生和维持? 相关的研究将为提高药物有效性、阻断致痛靶点、治疗病理性疼痛提供新的思路及治疗策略。

6 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Li Y S, Wang J X, Jia M M, Liu M, Li X J, Tang H B. Dragon's blood inhibits chronic inflammatory and neuropathic pain responses by blocking the synthesis and release of substance P in rats [J]. J Pharmacol Sci, 2012, 118: 43-54.
- [2] Lynch M E, Watson C P. The pharmacotherapy of chronic pain: a review [J]. Pain Res Manag, 2006, 11: 11-38.
- [3] Sholtz J, Woolf C J. Can we conquer pain? [J]. Nat Neurosci, 2002, 5(Suppl): 1062-1067.
- [4] Cao H, Zhang Y Q. Spinal glial activation contributes to pathological pain states [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2008, 32: 972-983.
- [5] Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment [J]. Lancet Neurol, 2010, 9: 807-819.
- [6] Scholz J, Woolf C J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia [J]. Nat Neurosci, 2007, 10: 1361-1368.
- [7] Biber K, Sauter A, Brouwer N, Copray S C, Boddeke H W. Ischemia-induced neuronal expression of the microglia attracting chemokine Secondary Lymphoid-tissue Chemokine (SLC) [J]. Glia, 2001, 34: 121-133.
- [8] Rollins B J. Chemokines [J]. Blood, 1997, 90: 909-928.
- [9] Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic [J]. Nature, 1998, 392: 565-568.
- [10] Wells T N, Power C A, Proudfoot A E. Definition, func-

- tion and pathophysiological significance of chemokine receptors[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1998, 19: 376-380.
- [11] Charo I F, Ransohoff R M. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354: 610-621.
- [12] Rot A, von Andrian U H. Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokines grammar for immune cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 891-928.
- [13] Ransohoff R M. Chemokines and chemokine receptors: standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology[J]. *Immunity*, 2009, 31: 711-721.
- [14] Abbadie C. Chemokines, chemokine receptors and pain[J]. *Trends Immunol*, 2005, 26: 529-534.
- [15] Old E A, Malcangio M. Chemokine mediated neuron-glia communication and aberrant signalling in neuropathic pain states[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12: 67-73.
- [16] Marchand F, Marchand F, Perretti M, McMahon S B. Role of the immune system in chronic pain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6: 521-532.
- [17] Abbadie C, Bhangoo S, De Koninck Y, Malcangio M, Melik-Parsadaniantz S, White F A. Chemokines and pain mechanisms[J]. *Brain Res Rev*, 2009, 60: 125-134.
- [18] Hulsebosch C E, Hains B C, Crown E D, Carlton S M. Mechanisms of chronic central neuropathic pain after spinal cord injury[J]. *Brain Res Rev*, 2009, 60: 202-213.
- [19] Levy J A. The unexpected pleiotropic activities of RANTES[J]. *J Immunol*, 2009, 182: 3945-3946.
- [20] Liou J T, Yuan H B, Mao C C, Lai Y S, Day Y J. Absence of C-C motif chemokine ligand 5 in mice leads to decreased local macrophage recruitment and behavioral hypersensitivity in a murine neuropathic pain model[J]. *Pain*, 2012, 153: 1283-1291.
- [21] Gerard C, Rollins B J. Chemokines and disease[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2: 108-115.
- [22] Oh S B, Tran P B, Gillard S E, Hurley R W, Hammond D L, Miller R J. Chemokines and glycoprotein 120 produce pain hypersensitivity by directly exciting primary nociceptive neurons[J]. *J Neurosci*, 2001, 21: 5027-5035.
- [23] Ahn D K, Lee K R, Lee H J, Kim S K, Choi H S, Lim E J, et al. Intracisternal administration of chemokines facilitated formalin-induced behavioral responses in the orofacial area of freely moving rats[J]. *Brain Res Bull*, 2005, 66: 50-58.
- [24] Benamar K, Geller E B, Adler M W. Elevated level of the proinflammatory chemokine, RANTES/CCL5, in the periaqueductal grey causes hyperalgesia in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 592: 93-95.
- [25] Bolin L M, Murray R, Lukacs N W, Strieter R M, Kunkel S L, Schall T J, et al. Primary sensory neurons migrate in response to the chemokine RANTES[J]. *J Neuroimmunol*, 1998, 81(1-2): 49-57.
- [26] Herder C, Illig T, Baumert J, Müller M, Klopp N, Khuseynova N, et al. RANTES/CCL5 gene polymorphisms, serum concentrations, and incident type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158: R1-R5.
- [27] Oppermann M. Chemokine receptor CCR5: insights into structure, function, and regulation[J]. *Cell Signal*, 2004, 16: 1201-1210.
- [28] Downward J. PI 3-kinase Akt and cell survival[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2004, 15: 177-182.
- [29] Schober A. Chemokines in vascular dysfunction and remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28: 1950-1959.
- [30] Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors[J]. *Annu Rev Immunol*, 2000, 18: 217-242.
- [31] Appay V, Rowland-Jones S L. RANTES: a versatile and controversial chemokine[J]. *Trends Immunol*, 2001, 22: 83-87.
- [32] Zhang N, Inan S, Cowan A, Sun R, Wang J M, Rogers T J, et al. A proinflammatory chemokine, CCL3, sensitizes the heat- and capsaicin-gated ion channel TRPV1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 4536-4541.
- [33] Conti P, Pang X, Boucher W, Letourneau R, Reale M, Barbacane R C, et al. RANTES is a pro-inflammatory chemokine and chemoattracts basophil cells to extravascular sites[J]. *J Pathol*, 1997, 183: 352-358.
- [34] Szabo I, Rogers T J. Crosstalk between chemokine and opioid receptors results in downmodulation of cell migration[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2001, 493: 75-79.
- [35] Zhang N, Rogers T J, Caterina M, Oppenheim J J. Proinflammatory Chemokines, such as C-C chemokine ligand 3, desensitize mu-opioid receptors on dorsal root ganglia neurons[J]. *J Immunol*, 2004, 173: 594-599.
- [36] Szabo I, Wetzel M, McCarthy L, Steele A, Henderson E E, Howard M Z, et al. Interactions of opioid receptors, chemokines, and chemokine receptors[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2001, 493: 69-74.
- [37] Bhangoo S, Ren D, Miller R J, Henry K J, Lineswala J, Hamdouchi C, et al. Delayed functional expression of neuronal chemokine receptors following focal nerve demyelination in the rat: a mechanism for the development of chronic sensitization of peripheral nociceptors[J]. *Mol Pain*, 2007, 3: 38.