

• 综 述 •

NF- κ B 与神经病理性疼痛关系的研究进展*谢 芳¹综述,付梦思¹,丘雅丹¹,张 婷¹,唐 挺^{2△}审校

(1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550002; 2. 贵州中医药大学

第一附属医院皮肤科, 贵州 贵阳 550001)

[摘要] 神经病理性疼痛(NP)是一种临床常见的慢性疼痛,通常见于三叉神经痛、带状疱疹后神经痛和糖尿病性 NP 等疾病,严重影响患者的睡眠及生命质量。其病因涉及多种因素,发病机制目前尚不清楚,临床治疗效果欠佳。近年来,有大量研究表明,核因子 κ B(NF- κ B)通过转录调控免疫细胞相关促炎细胞因子、疼痛介质的释放,参与神经炎症的发生和维持,在 NP 中发挥重要的调控作用。该文通过复习并总结 NP 相关文献,对 NF- κ B 信号传导通路及 NP 关系进行梳理,以期对 NP 相关疾病的靶向药物治疗提供研究方向。

[关键词] 核因子 κ B; 神经病理性疼痛; 免疫细胞; 神经炎症; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.05.024 中图法分类号:R1

文章编号:1009-5519(2023)05-0835-07 文献标识码:A

Research progress on the relationship between NF- κ B and neuropathic pain*XIE Fang¹, FU Mengsi¹, QIU Yadan¹, ZHANG Ting¹, TANG Ting^{2△}

(1. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550002, China;

2. Department of Dermatology, First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550001, China)

[Abstract] Neuropathic pain (NP) is a clinically common chronic pain, usually seen in trigeminal neuralgia, postherpetic neuralgia, diabetic NP and other diseases, which seriously affect patients' sleep and quality of life. Its etiology involves many factors, the pathogenesis is still unclear, the clinical treatment effect is not good. Recently, a large number of studies have shown that nuclear factor kappa-B (NF- κ B) plays an important regulatory role in NP by regulating the release of immune-cell-related pro-inflammatory cytokines and pain mediators through transcription, and is involved in the occurrence and maintenance of neuroinflammation. In this paper, by reviewing and summarizing literatures related to NP, the relationship between NF- κ B signaling pathway and NP was sorted out, aiming to provide research direction for targeted drug therapy of NP-related diseases.

[Key words] Nuclear factor kappa-B; Neuropathic pain; Immune cells; Neuroinflammation; Review

神经病理性疼痛(NP)被定义为由躯体感觉神经系统的损害或疾病引起的疼痛,表现为自发性疼痛、痛觉过敏、痛觉超敏和感觉异常等^[1]。长期的疼痛不仅会影响患者的睡眠、工作和生活能力,还会增加抑郁、焦虑等情感障碍的发病率。NP 涉及多种因素参与,常见的发病机制为外周和中枢致敏、下行抑制系统失能等^[2]。近年来,有研究表明,免疫细胞内核因子 κ B(NF- κ B)激活,发生核易位后,调控促炎细胞因子的释放,在 NF- κ B 信号通路中形成正反馈,促进

NP 的发生、维持和发展;且以 NF- κ B 及其下游分子为药物治疗的靶目标,有可能为 NP 患者提供新的治疗方向^[3-5]。因此,本文就 NF- κ B 的功能特点及在免疫细胞、神经炎症和 NP 中发挥的作用等方面的相关研究进展进行梳理,为 NF- κ B 在 NP 中的作用等相关研究提供参考。

1 NF- κ B 在免疫细胞和神经炎症中的作用

NF- κ B 是一种与活化 B 淋巴细胞细胞核中特定的、保守的 DNA 序列结合的多效性转录因子,广泛存

* 基金项目:国家自然科学基金地区项目(82060869);贾敏全国名老中医药专家传承工作室项目(国中医药人教函[2022]75号);贵州省卫生健康委员会(贵州省中医药管理局)省级中医临床研究基地建设项目。

△ 通信作者, E-mail: tangting0851@163.com。

在于神经细胞和非神经细胞中,通过激活或抑制数百个靶基因改变细胞的生物学特性,不仅参与免疫反应、炎性反应、细胞增生、转化和凋亡等多种生物进程,在 NP 中也起着重要作用,参与调节多种疼痛基因介质的表达和编码^[6-7]。

神经损伤后,外周或中枢免疫细胞、非免疫细胞被激活,合成和分泌的促炎细胞因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、IL-6 等]、兴奋性氨基酸、P 物质、氧自由基等介导的神经炎症对 NP 的发展和维持发挥关键作用^[8-9]。既往研究表明,上述炎性因子、疼痛介质基因的表达和编码,以及其作用的发挥都与 NF- κ B 的活化紧密相关^[6,10]。MA 等^[11]实验发现,坐骨神经部分损伤后,NF- κ B 在损伤神经和背根神经节处表达水平增加;而抑制 NF- κ B 表达,则可以减轻神经损伤所导致的疼痛。NF- κ B 诱导产生的促炎细胞因子在外周神经损伤所引发的机械痛敏和热痛敏中起到重要作用^[12-13]。上述研究表明,NF- κ B 可能是 NP 的关键因子之一。

细胞在静息状态下,NF- κ B 复合物不活跃,主要位于细胞质中,其与一种抑制性 I κ B 蛋白结合组成为——异源二聚体 p50-p65-I κ B α 或 I κ B β 。对来自不同免疫受体的刺激作出反应,细胞内信号级联的第一步是激活转化生长因子- β (TGF- β)激活激酶(TAK1 或 MAP3K7),其反过来激活三聚体 I κ B 激酶(IKK)复合物,继而磷酸化 I κ B α 或其他 I κ B 家族成员,该家族成员经历泛素化和蛋白降解后,暴露出 p50 亚基上的易位信号和 p65 亚基上的 DNA 结合位点,从而使此异源二聚体表现 NF- κ B 活性,并从细胞质中易位到细胞核中,与 κ B 基序相结合,调节靶基因表达^[14-16]。NF- κ B 通过编码调节诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、趋化因子[IL-8、巨噬细胞炎性蛋白(MIP)-1 α 、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1]、促炎细胞因子(IL-1 β 、TNF- α 、IL-12/23),NADPH 氧化酶和细胞黏附分子、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子(VCAM)和 E-选择素的 SP47 和 p67 亚基的基因表达,在神经炎症环境中发挥重要作用^[17-21]。

2 免疫细胞与神经炎症在 NP 中的作用

外周神经系统(PNS)和中枢神经系统(CNS)的免疫细胞和神经炎症在 NP 中起着重要的作用^[22-23],免疫细胞的浸润,以及免疫样胶质细胞对神经系统损伤的反应,导致各种炎症介质的产生和分泌。而这些介质促进神经免疫激活,使初级传入神经元敏感,并导致疼痛超敏反应。在受损神经,出现免疫细胞浸润对 NP 的早期启动发挥重要作用^[24-25]。在脊髓中,胶质细胞不但发生形态上的改变,而且出现胞内信号激

酶的激活、膜受体和通道蛋白表达增加及炎症介质的表达和释放增多。免疫细胞,如肥大细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和 T 淋巴细胞,以及免疫样胶质细胞,如小胶质细胞、星型胶质细胞、施万细胞等,都参与了 NP 的发生、维持和发展^[26-29]。

2.1 小胶质细胞与 NP 小胶质细胞是 CNS 中调节脑和脊髓内稳态的巨噬细胞样免疫细胞,占 CNS 胶质细胞的 5%~10%^[30-31]。激活的小胶质细胞通过释放促炎细胞因子、趋化因子、神经生长因子等来激活和敏化脊髓背角^[32-34]。有研究报道,神经损伤动物模型中,小胶质细胞在背根神经节(DRG)及中枢神经系统的多个水平活化,NF- κ B 在 DRG 表达水平增加,而鞘内注射 NF- κ B 抑制剂-脯氨酸二硫甲氨酸酯,能显著缓解疼痛^[35-36]。这表明 NF- κ B 在小胶质细胞活化后高表达,并参与疼痛的发生发展。YANG 等^[37]研究发现,特异性 TLR2 受体激动剂-Pam3CSK4 处理的原代小胶质细胞产生的促炎细胞因子,如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ,经骨髓间充质干细胞分泌的 TNF- α 刺激基因 6 蛋白抑制 TLR2/MyD88/NF- κ B 信号通路的激活,使上述促炎细胞因子表达降低;并在动物实验研究中发现,鞘内注射外源性 TNF- α 刺激基因 6 蛋白可有效改善慢性压迫性损伤(CCI)所致的 NP。

上述研究丰富了 NF- κ B 信号通路在小胶质细胞中发挥的具体调控作用,为靶向小胶质细胞治疗 NP 提供了参考。

2.2 施万细胞与 NP 施万细胞是 PNS 的髓鞘神经胶质细胞,主要生理功能是为神经元的发育、成熟以及轴突的再生提供营养支持^[38]。外周神经受损后,施万细胞活化,其受体及其分泌的信号因子影响神经功能,使受损神经纤维脱髓鞘,出现非正常出芽,而持续性神经胶质炎症导致脊髓神经元高兴奋性,这与疼痛的发生和维持有关^[39]。NF- κ B 是调节施万细胞可塑性的转录调节因子之一,在神经损伤所致的痛觉过敏的发展和维持中起关键作用^[40]。研究显示,外周神经损伤后,施万细胞被激活,疼痛介质和炎性细胞因子如 TNF- α 的释放,通过结合表达于施万细胞的肿瘤坏死因子受体 1,与其衔接蛋白复合物肿瘤坏死因子受体相关因子 1 相互作用,激活 Caspase-8,诱导细胞凋亡^[38,41-42]。而与肿瘤坏死因子受体 1 和肿瘤坏死因子受体 2 结合,通过诱导胞内 I κ B 磷酸化,使含 p50 的 NF- κ B 复合物-p50/RelA 和 p50/c-Rel 异二聚体,发生核易位,从而导致炎症酶 iNOS 和 COX2 的合成与释放,引起受损神经中 NO、白三烯、前列腺素 E2 (PGE2)水平升高,氧化应激增加,进一步导致炎症、髓鞘破坏和神经元凋亡增加,在 NP 的启动和维持上

发挥重要作用。最新研究报道,游离神经末梢并不“游离”,人类皮肤中的痛觉神经终末组织中,还包含有痛觉施万细胞,并在小鼠模型中发现痛觉施万细胞的死亡不仅会使表皮神经收缩,还会导致保留下来的游离神经末梢敏化,这足以引起小鼠的 NP^[43]。

施万细胞活化后, NF- κ B 参与调控其可塑性,在受损外周神经中通过释放疼痛介质和炎症介质引起轴突脱髓鞘化及神经元的凋亡,在 NP 中发挥重要作用。而表皮末梢中痛觉施万细胞的缺失可能是引起 NP 的重要原因之一。

3 巨噬细胞与 NP

外周巨噬细胞是起源于骨髓造血祖细胞的单核吞噬细胞,主要有 3 种功能:包括吞噬、抗原呈递和细胞因子的产生。在组织损伤和感染后被激活后,巨噬细胞会产生各种炎症介质,如炎症细胞因子、生长因子、脂质等,作用于痛觉感受器上相应受体,诱导其敏化,产生疼痛^[44-45]。疼痛不仅是炎性反应的基本标志,还参与免疫调节。痛觉感受器被激活后,释放神经肽(如 P 物质、降钙素基因相关肽等)、细胞因子、趋化因子等,与位于巨噬细胞表面相应的神经递质受体结合,启动免疫调节^[46-47]。上述巨噬细胞和痛觉感受器的相互作用是神经免疫串扰的具体体现,同时也说明神经免疫串扰在 NP 的发生发展中发挥重要的调控作用。在鼠源巨噬细胞中, P 物质通过激活 ERK-p38 MAPK 介导的 NF- κ B 活化,增加了包括 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 在内的促炎因子的释放^[48]。LI 等^[49]发现,在小鼠炎症模型中,通过抑制巨噬细胞内 NF- κ B 和微管相关蛋白激酶信号通路的激活,可减少炎症细胞因子的分泌,进一步降低 IL、TNF- α 和 NO 的表达水平,从而缓解炎性反应,以发挥镇痛作用。靶向巨噬细胞可减轻疼痛,还可在慢性疼痛中发挥抗伤害性作用^[50]。靶向巨噬细胞,抑制胞内 NF- κ B 的活化,降低炎症因子的表达,可能为 NP 的镇痛机制之一。

4 NF- κ B 与 NP

临床上常见 NP 的病因包括神经受到压迫后导致的机械性损伤、病毒感染(带状疱疹后神经痛)、代谢性疾病(糖尿病性周围神经病理性疼痛)、恶性肿瘤及相关治疗(放疗、化疗)的损伤、复杂区域疼痛综合征、自身免疫性疾病(多发性硬化)等^[51-52]。NP 相关疾病的发病机制的尚不明确性,使得动物模型成为 NP 病理生理机制研究和药物开发的常用科研手段。在不同疾病的动物模型研究中发现^[36,53-54],干预 NF- κ B 信号转导通路可缓解 NP。

4.1 神经损伤与 NP 实验性神经损伤动物模型在 NP 的机制研究中发挥着重要作用,常见模型有 CCI、

选择性神经损伤(SNI)和脊髓损伤(SCI)等。上述模型都能激活 NF- κ B 信号通路,影响神经损伤所致的功能转归^[55]。坐骨神经慢性压迫性损伤模型大鼠的损伤部位 TNF 表达上调,与其受体结合后能激活细胞内 NF- κ B,进而转录调控其他促炎细胞因子的表达,引起级联反应,促进疼痛的产生。进一步研究发现,外周神经损伤后,动物受损神经中 TNF- α /TNFR1 和 IL-1 β /IL-1R 表达上调^[56-57],进而激活 NF- κ B 信号通路,诱导神经感受信号启动和扩增;经马钱子苷干预后的 CCI 大鼠,通过抑制 TNF- α /IL-1 β 介导的级联反应,导致 NF- κ B 依赖的 iNOS 释放和(或)激活减少,从而降低了 NP 的疼痛程度和持续时间^[38]。有学者在脊柱骨折合并脊髓损伤预后不良患者血清中发现, NF- κ B 表达水平高于预后良好组,这一研究仅提示 NF- κ B 表达水平有可能成为继发性脊髓损伤患者预后评估的辅助指标,并未给出关于如何降低 NF- κ B 表达水平的治疗方式^[58]。上述研究表明, NF- κ B 途径的激活与神经损伤的发生发展密切相关。NF- κ B 抑制剂在脊髓损伤动物模型中的研究较多,但也仅限于实验动物,可能与其不良反应多,无组织特异性有关,在临床应用可能会增加组织器官的感染概率^[59]。

神经损伤动物模型的较易制备性,为同一条通路的扩展、延续研究提供了更多的可能性,可不断深入探索 NP 的发病机制。神经损伤动物模型不良反应少、具有组织特异性,并能精细调控 NF- κ B 抑制剂活性的药物,有望为临床治疗 NP 提供新策略。

4.2 带状疱疹后神经痛与 NP 带状疱疹后神经痛(PHN)是临床上带状疱疹最常见的并发症,属于周围神经病理性疼痛范畴,目前仍缺乏满意的干预手段^[60]。有研究发现,带状疱疹皮疹消退后,神经节仍有免疫细胞浸润,主要是由非细胞溶解(颗粒酶 B 阴性)T 细胞和巨噬细胞组成^[61]。该团队在上述研究的基础上,对来源于 PHN 患者的神经节标本通过免疫组化和免疫荧光检测分析发现, PHN 期间,免疫细胞浸润神经节,其中 CD4+ 和 CD8+ T 细胞是这一过程的关键特征^[62]。此研究为带状疱疹后 PHN 持续数年的免疫细胞炎症提供了证据。还有研究发现,带状疱疹皮损消退后, PHN 患者血清神经损伤诱导蛋白 2(NINJ2)表达较高,并与 PHN 过程中神经损伤和神经恢复的临床标志物显著相关,这表明血清 NINJ2 水平可以预测 PHN 的发生^[63]。但是没有直接证据表明 NINJ2 是否参与了神经损伤后的 NP。随后,有研究发现,在 SNI 动物模型中, NINJ2 和 p-p65(NF- κ B 成员之一)在脊髓中的表达增加^[64]。NINJ2 主要表达于神经元,与 p-p65 共定位于脊髓背角。将编码

靶向 NINJ2 的小干扰 RNA (RNAi) 的慢病毒鞘内注射到大鼠体内, 发现 NINJ2 水平下降, SNI 大鼠疼痛的发展被部分阻断。p65 的磷酸化也被 NINJ2 RNAi 抑制, 阻断 NF- κ B 途径的磷酸化可抑制 SNI 大鼠脊髓 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平升高, 表明 NINJ2 通过 NF- κ B 途径激活脊髓神经炎症, 参与神经损伤后诱导的 NP^[64]。

PHN 中, 神经节仍有免疫细胞浸润, 是 PHN 持续的重要病理生理机制, 血清 NINJ2 水平可预测 PHN 的发生, 通过 SNI 动物模型证明 NINJ2 通过 NF- κ B 途径激活脊髓神经炎症, 参与神经损伤后诱导的 NP, 为 NP 发病机制提供了一定的佐证, 未来仍需通过直接与 PHN 相关的动物模型验证 NINJ2 是否通过 NF- κ B 通路参与 PHN 的发生发展。

4.3 糖尿病性 NP 神经病理性疼痛是糖尿病常见的并发症, 传统镇痛药对其缓解效果较差^[65]。NF- κ B 是已知的与高血糖、氧化应激和炎症相关的转录因子, 并调节多种基因的表达。有研究发现, 二甲双胍不仅是通过激活腺苷一磷酸蛋白激酶 (AMPK) 信号系统来治疗 2 型糖尿病的一线药物, 同时还在糖尿病性 NP 中发挥作用^[66]。二甲双胍可减轻糖尿病引起的机械性痛觉超敏, 其镇痛作用可被 AMPK 抑制剂化合物 C 阻断; 而鞘内注射 AMPK 激动剂-AICAR 后, 可通过降低大鼠背根神经节中 NF- κ B 的表达来缓解糖尿病大鼠的机械性痛觉超敏^[66]。为二甲双胍成为临床治疗糖尿病性 NP 的潜在药物提供了一定的依据。还有学者发现, 马钱子苷这类环烯醚萜苷类化合物在糖尿病性 NP 中也可发挥和二甲双胍类似的作用^[67]。在糖尿病大鼠模型中, 马钱子苷通过 JNK-IRS-1-Akt-GSK3 β 信号通路调节胰岛素敏感性, 同时通过抑制 NF- κ B 磷酸化和氧化应激, 降低促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 的 mRNA 和蛋白表达水平, 从而减轻炎症, 改善糖尿病大鼠的疼痛行为, 发挥镇痛作用。

马钱子苷可能是治疗糖尿病、糖尿病性 NP 的潜在药物。而 NF- κ B 可能为治疗糖尿病性 NP 的潜在靶点, 为镇痛药物的开发提供研究方向。

5 结语与展望

在生理状态下, NF- κ B 参与调控多种细胞的生物学特性, 调控先天性和适应性免疫。而 NF- κ B 在免疫细胞浸润、神经炎症等病理微环境下在胞内异常激活, 通过转录调控炎症介质、疼痛介质的释放, 与神经元(如痛觉神经元)受体结合后, 神经元敏化并释放神经肽, 启动免疫调节, 在 NP 的发生和维持中发挥重要的调控作用。不断的科研探索发现, NF- κ B 这一多

效性转录调控因子, 在 NP 中起着重要的调控作用, 一系列关于 NP 不同疾病动物模型的机制研究认为主要是通过抑制 NF- κ B 活化, 这不仅丰富了 NP 的发病机制, 同时还为 NP 及 NP 相关疾病提供新的治疗和新的药物研究方向, 值得进一步探索。

参考文献

- [1] TREEDE R D, 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.
- [2] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2013, 19(12): 705-710.
- [3] LEDEBOER A, GAMANOS M, LAI W, et al. Involvement of spinal cord nuclear factor kappa B activation in rat models of proinflammatory cytokine mediated pain facilitation [J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(8): 1977-1986.
- [4] MARTUCCI C, TROVATO AE, COSTA B, et al. The purinergic antagonist PPADS reduces pain related behaviors and interleukin-1b, interleukin-6, iNOS and nNOS overproduction in central and peripheral nervous system after a peripheral neuropathy in mice [J]. *Pain*, 2008, 137(1): 81-95.
- [5] WEI X H, ZANG Y, WU C Y, et al. Peri-sciatic administration of recombinant rat TNF-alpha induces mechanical allodynia via up regulation of TNF-alpha in dorsal root ganglia and in spinal dorsal horn: The role of NF-kappa B pathway [J]. 2007, 205(2): 471-484.
- [6] SUN T, LUO J, JIA M, et al. Small interfering RNA-mediated knockdown of NF- κ B p65 attenuates neuropathic pain following peripheral nerve injury in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 682(1/3): 79-85.
- [7] 宋祖军, 王少波, 王琦, 等. NF- κ B 的研究进展 [J]. *世界急危重病医学杂志*, 2007, 4(1): 1693-1696.
- [8] DESCALZI G, IKEGAMI D, USHIJIMA T, et al. Epigenetic mechanisms of chronic pain [J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(4): 237-246.
- [9] HU C, ZHANG G, ZHAO Y T. Fucoidan atten-

- uates the existing allodynia and hyperalgesia in a rat model of neuropathic pain[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 571:66-71.
- [10] MOALEM G, TRACEY D J. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain [J]. *Brain Res Rev*, 2006, 51(2):240-264.
- [11] MA W, BISBY M A. Increased activation of nuclear factor kappa B in rat lumbar dorsal root ganglion neurons following partial sciatic nerve injuries[J]. *Brain Res*, 1998, 797(2):243-254.
- [12] LEDEBOER A, GAMANOS M, LAI W, et al. Involvement of spinal cord nuclear factor kappa B activation in rat models of pro-inflammatory cytokine mediated pain facilitation [J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(8):1977-1986.
- [13] MARTUECI C, TROVATO AE, COSTA B, et al. The purinergic antagonist PPADS reduces pain related behaviors and interleukin-1 β , interleukin-6, iNOS and nNOS over production in central and peripheral nervous system after peripheral neuropathy in mice[J]. *Pain*, 2008, 137(1):81-95.
- [14] 张刚, 沐贤友. NF- κ B 及其相关分子研究进展 [J]. *国外医学(临床生物化学与检验学分册)*, 2002, 23(5):258-259.
- [15] VALLABHAPURAPU S, KARIN M. Regulation and function of NF- κ B transcription factors in the immune system[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27:693-733.
- [16] HU H, SUN S C. Ubiquitin signaling in immune responses[J]. *Cell Res*, 2016, 26(4):457-483.
- [17] CHEN C C, MANNING A M. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: A dominant role for NF-kappa B. [J]. *Agents Actions Suppl*, 1995, 47:135-141.
- [18] GAUSS K A, NELSON-OVERTON L K, SIEMSEN D W, et al. Role of NF- κ B in transcriptional regulation of the phagocyte NADPH oxidase by tumor necrosis factor- α [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 82(3):729-741.
- [19] TAK P P, FIRESTEIN G S. NF-kappaB: A key role in inflammatory diseases[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(1):7-11.
- [20] LAN X, LIU R, SUN L, et al. Methyl salicylate 2-O- β -D-lactoside, a novel salicylic acid analogue, acts as an antiinflammatory agent on microglia and astrocytes [J]. *J Neuroinflamm*, 2011, 8:98.
- [21] QIAN Y, CAO L, GUAN T, et al. Protection by genistein on cortical neurons against oxidative stress injury via inhibition of NF-kappaB, JNK and ERK signaling pathway [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(8):1124-1132.
- [22] MYERS R R, CAMPANA W M, SHUBAYEV V I. The role of neuroinflammation in neuropathic pain: Mechanisms and therapeutic targets [J]. *Drug Discov Today*, 2006, 11:8-20.
- [23] DE LOGU F, NASSINI R, MATERAZZI S, et al. Schwann cell TRPA1 mediates neuroinflammation that sustains macrophage-dependent neuropathic pain in mice [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1887.
- [24] THACKER M A, CLARK A K, MARCHAND F, et al. Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: Immune cells and molecules [J]. *Anesth Analg*, 2007, 105(3):838-847.
- [25] AUSTIN P J, MOALEM-TAYLOR G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: Involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines [J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 229(1/2):26-50.
- [26] SKAPER S D, FACCI L, ZUSSO M, et al. Neuroinflammation, mast cells, and glia: dangerous liaisons [J]. *Neuroscientist*, 2017, 23:478-498.
- [27] WOLFE H, MINOGUE AM, ROONEY S, et al. Infiltrating macrophages contribute to age-related neuroinflammation in C57/BL6 mice [J]. *Mech Ageing Dev*, 2018, 173:84-91.
- [28] ZHANG P, BI R Y, GAN Y H. Glial interleukin-1 β upregulates neuronal sodium channel 1.7 in trigeminal ganglion contributing to temporomandibular joint inflammatory hypernociception in rats [J]. *J Neuroinflamm*, 2018, 15:117.
- [29] WANG Y, JIN H, WANG W, et al. Myosin1f-mediated neutrophil migration contributes to acute neuroinflammation and brain injury after stroke in mice [J]. *J Neuroinflamm*, 2019, 16:77.

- [30] INOUE K, TSUDA M. Microglia and neuropathic pain[J]. *Glia*, 2009, 57:1469-1479.
- [31] MALM T M, JAY T R, LANDRETH G E. The evolving biology of microglia in Alzheimer's disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2015, 12(1):81-93.
- [32] LEUNG L, CAHILL C M. TNF-alpha and neuropathic pain: a review[J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7:27.
- [33] KOBAYASHI M, KONISHI H, SAYO A, et al. TREM2/DAP12 signal elicits proinflammatory response in microglia and exacerbates neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(43):11138-11150.
- [34] SAYO A, KONISHI H. GPR34 in spinal microglia exacerbates neuropathic pain in mice [J]. *J Neuroinflamm*, 2019, 16:82.
- [35] FU E S, ZHANG Y P, SAGEN J, et al. Transgenic inhibition of glial NF-kappa B reduces pain behavior and inflammation after peripheral nerve injury[J]. *Pain*, 2010, 148(3):509-518.
- [36] O'RIELLY D D, LOOMIS C W. Spinal nerve ligation-induced activation of nuclear factor kappaB is facilitated by prostaglandins in the affected spinal cord and is a critical step in the development of mechanical allodynia[J]. *Neuroscience*, 2008, 155(3):902-913.
- [37] YANG H, WU L, DENG H, et al. Anti-inflammatory protein TSG-6 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells attenuates neuropathic pain by inhibiting the TLR2/MyD88/NF-kappaB signaling pathway in spinal microglia [J]. *J Neuroinflamm*, 2020, 17(1):154.
- [38] CHU L W, CHENG K I, CHEN J Y, et al. Loganiin prevents chronic constriction injury-provoked neuropathic pain by reducing TNF-alpha/IL-1beta-mediated NF-kappaB activation and Schwann cell demyelination[J]. *Phytomedicine*, 2020, 67:153-166.
- [39] BARTLEY J. Post herpetic neuralgia, schwann cell activation and vitamin D[J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(6):927-929.
- [40] LISTWAK S J, RATHORE P, HERKENHAM M. Minimal NF-kappaB activity in neurons[J]. *Neuroscience*, 2013, 250:282-299.
- [41] TANG X, WANG Y, ZHOU S, et al. Signaling pathways regulating dose-dependent dual effects of TNF-alpha on primary cultured Schwann cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 378(1/2):237-246.
- [42] SOBEH M, MAHMOUD M F, REZQ S, et al. Haematoxylon campechianum extract ameliorates neuropathic pain via inhibition of NF-kappaB/TNF-alpha/NOX/iNOS signalling pathway in a rat model of chronic constriction injury [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3):386.
- [43] RINWA P, CALVO-ENRIQUE L, ZHANG M D, et al. Demise of nociceptive Schwann cells causes nerve retraction and pain hyperalgesia [J]. *Pain*, 2021, 162(6):1816-1827.
- [44] SLAVIN K V. Peripheral nerve stimulation for neuropathic pain[J]. *Neurotherapeutics*, 2008, 5(1):100-106.
- [45] GOLD M S, GEBHART G F. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis [J]. *Nat Med*, 2010, 16(11):1248-1257.
- [46] SUVAS S. Role of Substance P Neuropeptide in inflammation, wound healing, and tissue homeostasis[J]. *J Immunol*, 2017, 199(5):1543-1552.
- [47] HOLZMANN B. Modulation of Immune Responses by the Neuropeptide CGRP[J]. *Amino Acids*, 2013, 45(1):1-7.
- [48] SUN J, RAMNATH R D, ZHI L, et al. Substance P enhances NF-kappaB transactivation and chemokine response in murine macrophages via ERK1/2 and p38 MAPK signaling pathways[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 294(6):C1586-1596.
- [49] LI J, WANG H, ZHANG L, et al. Capsaicin affects macrophage anti-inflammatory activity via the MAPK and NF-kappaB signaling pathways published online ahead of print[J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2021, 10:1024.
- [50] LIU J A, YU J, CHEUNG C W. Immune actions on the peripheral nervous system in pain [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1448.
- [51] CVIJANOVIC M, SIMIC S, BANIC HORVAT S, et al. Contemporary treatment neuropathic pain[J]. *Med Pregl*, 2011, 64(9/10):443-447.
- [52] 严广斌. 神经病理性疼痛[J]. *中华关节外科杂志*, 2017, 11(4):44-46.

- [53] SUN L, XU Q, ZHANG W, et al. The involvement of spinal annexin A10/NF- κ B/MMP-9 pathway in the development of neuropathic pain in rats[J]. BMC Neurosci, 2019, 20(1): 28.
- [54] DAI W L, BAO Y N, FAN J F, et al. Levocorydalmine attenuates microglia activation and neuropathic pain by suppressing ASK1-p38 MAPK/NF- κ B signaling pathways in rat spinal cord[J]. Reg Anesth Pain Med, 2020, 45(3): 219-229.
- [55] LIU J, FENG X, YU M, et al. Pentoxifylline attenuates the development of hyperalgesia in a rat model of neuropathic pain [J]. Neurosci Lett, 2007, 412(3): 268-272.
- [56] FERNANDES A, BARATEIRO A, FALCÃO A S, et al. Astrocyte reactivity to unconjugated bilirubin requires TNF- α and IL-1 β receptor signaling pathways[J]. Glia, 2011, 59(1): 14-25.
- [57] PABON N A, ZHANG Q, CRUZ J A, et al. A network-centric approach to drugging TNF-induced NF- κ B signaling[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 860.
- [58] 杨永涛, 陈伟, 孙国静. 脊柱骨折合并脊髓损伤患者血清 HMGB1、NF- κ B 表达水平及其作为预后情况预测因素的临床意义[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2021, 36(9): 938-940.
- [59] 周小珏, 赵小华, 张安仁. 脊髓损伤炎症中的 NF- κ B 信号通路[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(10): 1159-1164.
- [60] 于生元, 万有, 万琪, 等. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3): 161-167.
- [61] GOWRISHANKAR K, STEAIN M, CUNNINGHAM A L, et al. Characterization of the host immune response in human Ganglia after herpes zoster[J]. J Virol, 2010, 84(17): 8861-8870.
- [62] SUTHERLAND J P, STEAIN M, BUCKLAND M E, et al. Persistence of a T cell Infiltrate in human ganglia years after herpes zoster and during post-herpetic neuralgia [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 2117.
- [63] ZHANG G, SUN Y, WANG L, et al. Association of serum Ninjurin2 levels with neurologic damage and postherpetic neuralgia occurrence: an observational cohort study in chinese herpes zoster patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(42): 71520-71527.
- [64] GUO H M, ZHANG Y, ZHANG Y, et al. Spinal Ninjurin2 contributes to the neuropathic pain via NF- κ B-mediated neuroinflammation in the spared sciatic nerve injury rats[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 99: 107918.
- [65] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843.
- [66] CAO X J, WU R, QIAN H Y, et al. Metformin attenuates diabetic neuropathic pain via AMPK/NF- κ B signaling pathway in dorsal root ganglion of diabetic rats[J]. Brain Res, 2021, 1772: 147663.
- [67] CHENG Y C, CHIU Y M, DAI Z K, et al. Loganiin ameliorates painful diabetic neuropathy by modulating oxidative stress, inflammation and insulin sensitivity in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats[J]. Cells, 2021, 10(10): 2688.

(收稿日期: 2022-07-08 修回日期: 2022-11-23)