

- [8] Moh A, Iwamoto Y, Chai GX, et al. Role of STAT3 in liver regeneration: survival, DNA synthesis, inflammatory reaction and liver mass recovery[J]. Lab Invest, 2007, 87(10):1018.
- [9] Horiguchi N, Ishac EJ, Gao B, et al. Liver regeneration is suppressed in alcoholic cirrhosis: correlation with decreased STAT3 activation[J]. Alcohol, 2007, 41(4):271.
- [10] Starke PL, De Saeger C, Leclercq I, et al. Deficient Stat3 DNA-binding is associated with high Pias3 expression and a positive anti-apoptotic balance in human end-stage alcoholic and hepatitis C cirrhosis[J]. J Hepatol, 2005, 43(4):687.
- [11] Yanagida H, Kaibori M, Hijikawa T, et al. Administration of rhHGF-activator via portal vein stimulates the regeneration of cirrhotic liver after partial hepatectomy in rats[J]. J Surg Res, 2006, 130(1):38.
- [12] Nishino M, Iimuro Y, Ueki T, et al. Hepatocyte growth factor improves survival after partial hepatectomy in cirrhotic rats suppressing apoptosis of hepatocytes[J]. Surgery, 2008, 144(3):374.
- [13] Qiao Q, Zhang J, Wang W, et al. Over expression of transforming growth factor- α and epidermal growth factor receptor in human hepatic cirrhosis tissues[J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(81):169.
- [14] 仲跻巍, 李相成. 细胞周期调节相关蛋白在肝脏再生中的作用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2007, 13(7):433.
- [15] Kato A, Bamba H, Shinohara M, et al. Relationship between expression of cyclin D1 and impaired liver regeneration observed in fibrotic or cirrhotic rats[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20(8):1198.
- [16] Fausto N, Riehle KJ. Mechanisms of liver regeneration and their clinical implications[J]. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2005, 12(3):181.
- [17] Ozawa S, Uchiyama K, Nakamori M, et al. Combination gene therapy of HGF and truncated type II TGF- β receptor for rat liver cirrhosis after partial hepatectomy[J]. Surgery, 2006, 139(4):563.
- [18] Guicciardi ME, Gores GJ. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury[J]. Gut, 2005, 54(7):1024.
- (收稿日期:2009-07-22 修回日期:2009-09-10)
- 综 述 •

血管内皮生长因子-C 与胰腺癌淋巴管生成及淋巴结转移关系研究进展

高峰 综述, 孙治君[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院乳腺、胰腺、甲状腺外科 400010)

关键词: 胰腺癌; 血管内皮生长因子-C; 淋巴管生成; 淋巴结转移

中图分类号: R735.9; R73-37

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)05-0608-04

胰腺癌(pancreatic cancer)是一种起病隐匿、进展迅速、恶性程度极高、治疗效果及预后极差的消化道恶性肿瘤,被称为“癌中之王”,其发病率近年呈上升趋势。在美国,胰腺癌列为癌相关死亡第4位。胰腺癌在明确诊断后平均生存时间为3~8个月。由于胰腺癌侵袭性高、诊断困难、缺乏有效治疗,仅5%的患者生存期超过5年^[1]。研究发现胰腺癌早期即发生淋巴结转移,是导致其预后极差的主要原因之一^[2]。淋巴结转移的胰腺癌患者平均5年生存率只有0%~7.8%。因此研究胰腺癌的淋巴结转移机制已成为临床进行胰腺癌防治的迫切需要。近年研究发现血管内皮生长因子-C(vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)在胰腺癌淋巴管生成、淋巴结转移等方面起重要作用,是目前被认为与癌的淋巴管生成及淋巴结转移有关的重要因子,主要通过其特异性受体 flt-4(VEGFR-3)发挥作用,介导胰腺癌淋巴管生成,与胰腺癌淋巴扩散及淋巴结转移有关。本文综合近年文献,就 VEGF-C 与胰腺癌淋巴管转移关系综述如下。

1 VEGF-C 概述

1.1 VEGF-C 基因结构、表达及分子结构特征 VEGF-C 属于血管内皮生长因子/血小板源生长因子(VEGF/PDGF)家族

成员,于1996年被Joukov等从人前列腺癌细胞系PC3中分离纯化,是最早被发现的促淋巴管生成因子。VEGF-C与VEGF-A有大约30%的同源性,通过与其VEGFR-3结合,诱导淋巴管特异性淋巴管内皮过度增殖。人类的VEGF-C基因定位于染色体4q34,长度为40 kb,含有7个外显子。其中外显子3和4编码VEGF同源区,外显子5和7编码富含半胱氨酸的C6C10CRC型的基序,外显子6编码丝蛋白典型的C10CXCXC基序。VEGF-C基因的上游启动序列包括SP-1、AP-2、NF- κ B等转录因子的结合位点,但无TATA盒。VEGF-C mRNA主要表达于胚胎及成人淋巴结、心脏、胎盘、小肠、甲状腺和卵巢,少量表达于肺、胸腺、前列腺和外周血白细胞等。近年研究发现VEGF-C广泛表达于多种人类肿瘤,研究证实胃癌、胰腺癌、口腔癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、结直肠癌、肝癌、肾透明细胞癌、部分肉瘤、恶性黑色素瘤、白血病细胞及乳腺癌组织中均存在VEGF-C。并且VEGF-C在肿瘤灶的不同部位其表达水平也不相同,VEGF-C在位于肿瘤边缘区的组织中的表达水平明显高于肿瘤中心。

人类VEGF-C由419个氨基酸残基构成,包括N-端信号序列区、N-端前肽区、VEGF同源区和C-端前肽区。VEGF-C

[△] 通讯作者, E-mail: ch. sunzj@yahoo. com. cn.

属分泌性多肽,经蛋白水解加工,形成以一个多肽链的 C-端前肽和另一个多肽链的 N-端经二硫键连接的同源二聚体,可与相应的受体结合发挥生物学效应。

1.2 VEGF-C 的调控 研究表明 PDGF、EGF、TNF α 、IL-1 α 、IL-6、HIF-1 α 、COX-2 等能上调 VEGF-C 的表达,而糖皮质激素可下调 VEGF-C 的表达。最近研究表明缺氧可诱导高水平 VEGF-C 和(或) VEGFR-3 在静脉内皮细胞表达^[3]。Zhang 等^[4]研究发现 VEGF-C 在 COX-2 介导下过度表达,促进胃癌患者淋巴管生成、淋巴结转移。Katsuta 等^[5]发现 HIF-1 α 和 VEGF-C mRNAs 在 5 种食管鳞癌细胞株中均有表达,48 例食管鳞癌手术标本中 HIF-1 α 阳性率为 70.8%,VEGF-C 阳性率为 60.4%。表明 HIF-1 α 通过诱导食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)中 VEGF-C 的表达而促进淋巴转移。Yano 等^[6]研究发现,在雄激素非依赖型前列腺癌细胞中,糖皮质激素通过糖皮质激素受体途径显著下调 VEGF-C 基因表达及蛋白生成,从而抑制肿瘤淋巴管生成。该过程可完全被糖皮质激素受体拮抗剂逆转。

1.3 VEGF-C 受体及作用 VEGF-C 的受体有 VEGFR-2 和 VEGFR-3 两个,位于细胞膜表面,都属于酪氨酸激酶受体类,具有受体酪氨酸激酶(RTK)活性。VEGFR-2 在血管、淋巴管内皮细胞上均有表达。VEGFR-3 在胚胎早期表达于血管内皮细胞,到胚胎后期和出生后仅表达于淋巴管内皮细胞。Yonemura 等发现,在某些肿瘤组织中,VEGFR-3 主要表达于淋巴管内皮细胞,少数表达于血管内皮细胞。VEGF-C 与 VEGFR-2 结合,可促进血管内皮细胞增殖、迁移和血管生成。VEGF-C/VEGFR-3 通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase)和磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol-3 kinase)信号通路对人类淋巴管内皮细胞生长和存活起重要作用。

VEGF-C 具有诱导淋巴管生成和血管生成的双重功能。近年来,人们更多关注的是 VEGF-C 在肿瘤淋巴管生成中的作用。多数研究证实 VEGF-C 诱导的肿瘤淋巴管生成是各类肿瘤淋巴转移的重要机制。VEGF-C 与 VEGFR-3 结合诱导 VEGFR-3 酪氨酸激酶磷酸化,引起淋巴管内皮细胞增生,从而使淋巴管生成或扩张。VEGF-C 表达促进肿瘤转移机制可能是促进淋巴管内皮增生和血管浸润,淋巴管数目增多,增大了肿瘤细胞与淋巴管内皮接触的表面积;增加脉管的通透性;改变淋巴管内皮黏附特性或表面趋化因子的表达。

2 VEGF-C 与胰腺癌淋巴管生成及淋巴结转移的关系

2.1 VEGF-C 在胰腺癌中的表达及调控 近年来,有关 VEGF-C 与胰腺癌淋巴转移的研究逐渐增多。国内报道相对较多,临床研究较实验研究为多。李凯等^[7]用免疫组化 SP 法检测 67 例人胰腺癌组织,发现 VEGF-C 阳性表达率为 64.2%。VEGF-C 的表达和胰腺癌分化程度、区域淋巴转移、远处转移均呈显著相关($P < 0.05$),且胰腺癌微淋巴管密度(LVD)与 VEGF-C 的表达程度明显相关($P < 0.01$)。VEGFR-3 不仅在肿瘤淋巴管内皮细胞上表达,还在部分肿瘤血管内皮细胞上表达。表明 VEGF-C 通过其受体 VEGFR-3 促进胰腺癌淋巴管生成、区域淋巴转移。胡安国等^[8]用免疫组化法检测 30 例胰腺癌组织,发现胰腺癌 VEGF-C 蛋白阳性表达率为 73.0%,且表达具有异质性,肿瘤周边部位显著高于肿瘤中心部位,其表达与肿瘤的部位、分化程度、组织学类型无关,与肿瘤的 TNM 分期有关,Ⅲ~Ⅳ期显著高于Ⅰ~Ⅱ期。

在 VEGF-C 蛋白阳性组,淋巴结转移均显著增多。表明 VEGF-C 与诱导胰腺癌淋巴管生成,促进肿瘤细胞淋巴转移有关。何军等^[9]用免疫组化法观察 33 例人胰腺癌标本,发现 VEGF-C、VEGFR-3 在胰腺癌组织中的表达比例较在癌旁正常胰腺组织中的表达比例明显增高,且 VEGF-C 的表达在淋巴结转移阳性组明显高于淋巴结转移阴性组。胰腺癌组织中 VEGF-C 的表达与患者的年龄、性别、远处转移无关。VEGF-C 有可能通过与 VEGFR-3 结合促进癌组织中淋巴管生成。雷春等^[10]运用免疫组化法检测 30 例胰腺癌、癌旁组织、正常胰腺组织中 VEGF-C 蛋白表达。结果表明 VEGF-C 蛋白在胰腺癌中阳性表达率为 70.0%,且在胰腺癌、癌旁组织、正常组织中的表达呈下降趋势。VEGF-C 表达与淋巴结转移、临床病理分期呈正相关性($P < 0.05$),与胰腺癌组织学分化程度呈负相关($P < 0.001$)。VEGF-C 表达与胰腺癌淋巴转移、肝转移、组织学分化程度、肿瘤大小以及胰腺癌 TNM 分期有关,但与患者年龄、性别无关。牛作兴等^[11]运用免疫组化法检测 40 例胰腺癌组织,发现 VEGF-C 蛋白阳性表达率为 72.5%,肿瘤周边部位显著高于肿瘤中心部位,且 VEGF-C 蛋白阳性组淋巴结转移增多。说明 VEGF-C 的表达与胰腺癌的浸润转移能力有关。Tang 等^[12]用 Northern blot 法发现在所有正常和胰腺癌组织标本中,均有 1 个 2.4 kb VEGF-C mRNA 转录片段表达,且 VEGF-C mRNA 在胰腺癌组织标本中增加了 3.6 倍,表明 VEGF-C 在胰腺癌中过度表达。VEGF-C 在正常组织和癌组织标本中分布不同,在正常胰腺组织,VEGF-C 在胰岛相当丰富,较少表达于胰管细胞,偶尔表达于腺泡细胞。相反,VEGF-C 在胰腺导管样癌细胞中表达丰富。单变量分析示胰腺癌细胞 VEGF-C 表达与肿瘤大小、淋巴结转移相关。尽管 VEGF-C 阳性患者生存时间缩短,但无统计学意义($P > 0.05$),VEGF-C 不是独立预后指标。Zhang 等^[13]用免疫组化法研究 30 例胰腺腺癌(pancreatic adenocarcinoma, PAC)组织标本,发现 VEGF-C 阳性表达率为 73.0%,在肿瘤中央 VEGF-C 蛋白阳性表达率为 30.0%,显著低于肿瘤周边部位(73.3%)。肿瘤周边 VEGF-C 表达与 PAC 淋巴结转移和患者预后显著相关。Kurahara 等^[14]研究 58 例胰头癌患者,发现肿瘤周边 VEGF-C 和 VEGF-D 高表达组较低表达组淋巴结转移发生率显著增高。肿瘤周边 VEGF-C 和 VEGF-D 均高表达组胰头癌患者 5 年生存率显著低于低表达组。表明胰头癌患者肿瘤周边 VEGF-C 和 VEGF-D 表达与淋巴结转移和预后显著相关。Schneider 等^[15]研究胰腺癌手术标本和胰腺癌细胞株,发现肿瘤内部淋巴管常常塌陷,且无功能。而肿瘤周围淋巴管扩增,转移灶内可见大量淋巴管;VEGF-C 在胰腺癌组织及胰腺癌细胞株表达丰富,VEGFR-3 表达于肿瘤基质细胞。胰腺癌细胞分泌的 VEGF-C 以旁分泌方式作用于肿瘤基质细胞 VEGFR-3,促进局部肿瘤生长,导致淋巴管稳定性丧失,有助于癌细胞进入肿瘤周围淋巴管;VEGF-C 的表达和胰腺癌患者的预后无相关性。Ochi 等^[16]用酶联免疫吸附法检测胰腺癌细胞株 VEGF-C 的分泌,并检测不同细胞株在体外对淋巴管内皮细胞(lymphatic endothelial cells, LECs)的影响。发现 VEGF-C mRNA 表达于细胞株 MIA PaCa-2、PANC-1、SW1990 和 Capan-2V,而 BxPC-3 无表达。重组人 VEGF-C(recombinant human VEGF-C, rVEGF-C)呈剂量依赖性增加 LECs 迁移的数量,并证实胰腺癌细胞株分泌 VEGF-C 与肿瘤淋巴管生成相关。

目前大多数临床及实验研究结果认为:(1) VEGF-C 在胰腺癌组织、胰腺癌细胞株中的阳性表达率及水平明显增高, VEGF-C 阳性表达组淋巴结转移增多, 且胰腺癌淋巴结转移组 VEGF-C 表达显著高于无转移组, 说明 VEGF-C 与胰腺癌淋巴结转移有关;(2) VEGF-C 在肿瘤周边部位表达显著高于肿瘤中心部位, 与肿瘤周围淋巴管增殖有关;(3) VEGF-C 与肿瘤大小、临床病理分期有关;(4) VEGF-C 与患者的性别、年龄、肿瘤部位差异无统计学意义;(5) VEGF-C 通过与 VEGFR-3 结合促进胰腺癌淋巴管生成及淋巴结转移;(6) VEGF-C 与胰腺癌组织分化程度、类型、远处转移、判断预后等方面的关系各家报道不一。

研究发现 IL-1 α 和 IL-6 均可刺激胰腺癌细胞 VEGF-C 基因明显增加, 是胰腺癌细胞合成和分泌 VEGF-C 的调节因子^[17]。另外, 胰腺癌 VEGF-C 表达及作用机制可能受肿瘤细胞局部微环境所调控。韩保卫等^[18]研究 VEGF-C 反义寡核苷酸对胰腺癌原位种植瘤模型中 PANC-1 细胞凋亡的影响, 发现通过反义寡核苷酸技术特异性下调自发性淋巴结转移灶和原发灶胰腺癌细胞 VEGF-C 的表达水平, 结果显示对各自生物学行为的影响却不同。淋巴结转移灶胰腺癌细胞的凋亡率明显增加, 而原发灶胰腺癌细胞的改变却不明显。认为 VEGF-C 在胰腺癌淋巴结转移中扮演着特殊的角色^[18], 即 VEGF-C 表达及作用机制可能受肿瘤细胞局部微环境所调控^[19], 符合 Paget's 的肿瘤“种子和土壤”学说。

2.2 VEGF-C 与胰腺癌淋巴管生成及淋巴结转移的机制 研究表明, VEGF-C 及其受体 VEGFR-3 在胰腺癌中过度表达是普遍现象, 且有助于淋巴管生成和转移。Tang 等^[12]研究认为 VEGF-C 是淋巴管内皮细胞特异有丝分裂原, 在胰腺肿块内 VEGF-C 以旁分泌和自分泌方式作用于淋巴管内皮细胞, 导致癌细胞淋巴管侵袭增加和淋巴结转移。淋巴管生成活跃的肿瘤很容易通过淋巴管系统转移扩散。因为淋巴管内皮连接不紧密, 基底膜不连续, 肿瘤细胞仅需黏附到淋巴管内皮细胞, 通过淋巴管内皮细胞之间的细胞内间隙迁徙, 有助于胰腺肿瘤生长和淋巴结转移。胰腺癌由于肿瘤压迫或堵塞胰导管, 常合并慢性胰腺炎; 炎细胞和癌细胞分泌 IL-1 α 和 IL-6 促进癌细胞生成 VEGF-C, 有助于胰腺癌淋巴结转移和疾病进展^[17]。

综上所述, 大多数研究认为 VEGF-C 促进胰腺癌淋巴管生成及淋巴结转移可能机制为 VEGF-C 通过其受体 VEGFR-3 促进胰腺癌淋巴管生成、淋巴结转移; 与其他恶性肿瘤淋巴结转移有良好的 consistency。

3 结 语

目前多数研究认为胰腺癌 VEGF-C 过度表达与淋巴管生成和淋巴结转移显著相关, VEGF-C 可作为判断胰腺癌淋巴管生成及淋巴结转移的有效指标。另外, 研究发现 VEGF-C 的靶向干预可抑制转移淋巴结中胰腺癌细胞的生长、诱导淋巴结转移灶中胰腺癌细胞的凋亡、降低区域淋巴结转移率^[18]。Li 等^[20]发现用 VEGF-C 反义寡核苷酸干预可以显著降低胰腺癌裸鼠原位种植瘤模型 VEGF-C 的表达水平, 并对淋巴管生成有抑制作用。Ochi 等^[16]发现重组人 VEGFR-3/Fc 复合物(rVEGF R3/Fc chimera)可显著抑制胰腺癌 VEGF-C 诱导的淋巴管内皮细胞迁移。因此, 针对 VEGF-C、VEGFR-3 及其信号通路的靶向干预可抑制胰腺癌淋巴管生成及淋巴结转移, 为胰腺癌治疗提供新的思路和方法。

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006 [J]. CA Cancer J Clin, 2006, 56(2):106.
- [2] Berger AC, Watson JC, Ross EA, et al. The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma[J]. Am Surg, 2004, 70(3):235.
- [3] Nilsson I, Shibuya M, Wennstrom S. Differential activation of vascular genes by hypoxia in primary endothelial cells[J]. Exp Cell Res, 2004, 299(2):476.
- [4] Zhang J, Ji J, Yuan F, et al. Cyclooxygenase-2 expression is associated with VEGF-C and lymph node metastases in gastric cancer patients[J]. Biomed Pharmacother, 2005, 59 (Suppl 2):S285.
- [5] Katsuta M, Miyashita M, Makino H, et al. Correlation of hypoxia inducible factor-1 α with lymphatic metastasis via vascular endothelial growth factor C in human esophageal cancer[J]. Exp Mol Pathol, 2005, 78(2):123.
- [6] Yano A, Fujii Y, Iwai A, et al. Glucocorticoids suppress tumor lymphangiogenesis of prostate cancer cells[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(20 Pt 1):6012.
- [7] 李凯, 陶京, 王春友, 等. 胰腺癌淋巴管生成与血管内皮生长因子 C 的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(1):16.
- [8] 胡安国, 王东, 毛新彦, 等. VEGF-C 和 VEGF-D 蛋白表达在胰腺癌淋巴转移中的意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2006, 9(4):211.
- [9] 何军, 徐勇刚, 杨树才, 等. 血管内皮生长因子 C、D 和受体 3 在胰腺癌组织中的表达[J]. 中国临床解剖学杂志, 2007, 25(2):198.
- [10] 雷春, 陈炯, 邵成颂, 等. VEGF-C 和 VEGF-D 在胰腺癌中表达及其意义[J]. 肝胆外科杂志, 2007, 15(1):62.
- [11] 牛作兴, 赵文华, 张春华, 等. Syk 和 VEGF-C 蛋白在胰腺癌中的表达及其与淋巴转移的关系[J]. 实用癌症杂志, 2008, 23(5):448.
- [12] Tang RF, Wang SX, Peng L, et al. Expression of vascular endothelial growth factors A and C in human pancreatic cancer[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(2):280.
- [13] Zhang B, Zhao WH, Zhou WY, et al. Expression of vascular endothelial growth factors C and D correlate with evidence of lymphangiogenesis and angiogenesis in pancreatic adenocarcinoma[J]. Cancer Detect Prev, 2007, 31(6):436.
- [14] Kurahara H, Takao S, Maemura K, et al. Impact of vascular endothelial growth factor C and D expression in human pancreatic cancer: its relationship to lymph node metastasis[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(24):8413.
- [15] Schneider M, Buchler P, Giese N, et al. Role of lymphangiogenesis and lymphangiogenic factors during pancreatic cancer progression and lymphatic spread[J]. Int J Oncol, 2006, 28(4):883.
- [16] Ochi N, Matsuo Y, Sawai H, et al. Vascular endothelial

- growth factor C secreted by pancreatic cancer cell line promotes lymphatic endothelial cell migration in an in vitro model of tumor lymphangiogenesis[J]. *Pancreas*, 2007, 34(4):444.
- [17] Tang RF, Wang SX, Zhang FR, et al. Interleukin-1 α , 6 regulate the secretion of vascular endothelial growth factor A, C in pancreatic cancer[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2005, 4(3):460.
- [18] 韩保卫, 张练, 董帅军, 等. VEGF-C 表达对胰腺癌细胞凋亡的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2007, 38(10):896.
- [19] Onogawa S, Kitadai Y, Tanaka S, et al. Regulation of vas-
- 综 述 •

cular endothelial growth factor VEGF-C and VEGF-D expression by the organ microenvironment in human colon carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(10):1604.

- [20] Li K, Tao J, Li T, et al. Effect of antisense oligodeoxynucleotide of vascular endothelial growth factor C on lymphangiogenesis and angiogenesis of pancreatic cancer[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2007, 27(1):51.

(收稿日期:2009-07-22 修回日期:2009-08-16)

神经肽与原发性三叉神经痛

朱遵燕 综述, 杨晓秋 Δ 审校

(重庆医科大学附属第一医院麻醉科 400016)

关键词:原发性三叉神经痛;发病机制;神经肽;治疗

中图分类号:R745.11

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)05-0611-03

三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)是一种位于三叉神经分布区域内反复发作的阵发性剧痛,分为原发性(特发性)和继发性(症状性)两种。关于原发性三叉神经痛的病因和发病机制目前尚不明确,各种文献报道提出了多种学说或假设,包括中枢病变学说(三叉神经脊束核内的癫痫样放电改变)^[1]、周围病变学说(神经血管压迫)^[2]、免疫因素等^[3]。有文献报道罕见的家族性三叉神经痛,推测可能与遗传及环境因素有关^[4-5]。随着分子生物学和免疫组化研究的进展,现已发现多种神经肽类物质与原发性三叉神经痛有密切关系。本文就神经肽与原发性三叉神经痛发病关系作一综述。

1 降钙素基因相关肽

降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)是一种生物活性多肽,作为神经递质广泛分布于脑内及与体表感觉有关的脊髓背角和初级传入纤维,如感觉神经元的胞体和末梢内。CGRP 主要在三叉神经节和背根神经节等部位的神元胞体内合成,然后以快速轴浆运输的形式运输到其中枢端和外周端感觉神经末梢,发挥多种生物学作用,如调节神经、舒张血管、增强心脏收缩、促进骨骼生长等^[6]。

目前 CGRP 作为一种伤害性刺激的递质,在神经病理性疼痛的研究中引起了人们的高度重视。Kanai 等^[7]在大鼠慢性缩窄环术(chronic constriction injury, CCI)中发现,坐骨神经结扎术后 7~14 d 脊髓辣椒素受体 1 蛋白水平显著上升,14 d 后, CGRP 样免疫阳性明显增强。Lee 和 Kim^[8]在大鼠 L₅₋₆ 脊神经横切术建立的神经病理性疼痛研究中发现,术前予 CGRP 竞争性受体阻断剂 CGRP8-37 鞘内注射可以延缓疼痛发作 2~4 d,而在疼痛发生后鞘内注射则可以减轻痛觉过敏的程度,说明 CGRP 在脊髓水平参与痛觉信息传递及痛觉过敏的形成。

TN 作为一种典型的神经病理性疼痛,与 CGRP 有着密切关系。胡世辉等^[9]检测 16 例 TN 患者疼痛发作时患侧颈外静

脉、肘静脉及三叉神经颅底高位切断术后患侧颈外静脉血中 CGRP 含量,结果显示疼痛发作时患侧颈外静脉血中 CGRP 含量显著升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);而痛支神经纤维中 CGRP 免疫反应阳性颗粒的数量、面积均明显高于非痛支,差异有统计学意义($P < 0.01$)。陈志峰和朱也森^[10]在大鼠右侧眶下神经缩窄术建立的 TN 模型中发现,与假手术组比较,手术组大鼠术后 9~15 d 右侧眶下神经支配区域出现机械性痛觉超敏,差异有统计学意义($P < 0.05$);大鼠延髓内 CGRP 量明显高于假手术组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

CGRP 主要通过 cAMP-PKA 转导途径参与疼痛发生。其与受体特异性结合后,激活腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC),分解三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),产生环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP),从而表现出多样的生物学作用^[11]。Hosaka 等^[12]发现低-中浓度(1~100 nM)的 CGRP 通过激活百日咳毒素敏感的 G 蛋白耦联 CGRP 受体,使内皮细胞释放一氧化氮,可减少几内亚猪淋巴管的收缩;而高浓度(500 nM)的 CGRP 则可直接舒张平滑肌细胞,二者均导致蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)调节的 ATP 敏感 K⁺ 通道开放,出现超极化,促进 cAMP 的生成。cAMP 作为第 2 信使,介导 CGRP 的一系列生物学活动。

此外, CGRP 也是迄今已知最强的内源性扩血管肽,可与 P 物质(substance P, SP)、强啡肽、甘丙肽和胆囊收缩素等多种神经肽共存^[13]。动物电生理实验表明, CGRP 还可通过调节 SP 对疼痛信息的传递产生作用^[11]。其机制可能是促进 SP 向中枢释放,传递痛觉信息导致阵发性剧烈疼痛的发作,还可通过抑制 SP 降解酶的活性,加强 SP 增加毛细血管通透性、血浆蛋白渗出的作用,增强 SP 在外周的神经源性炎症作用等途径,共同参与神经源性炎症的过程。长期的神经源性炎症使中枢释放单胺类神经递质的功能发生障碍,痛阈降低,致使颌面

Δ 通讯作者, Email: yxq9906@sina.com。