

- [20] 赖沛龙. 间充质干细胞调控 Th17/Treg 平衡治疗 cGVHD 相关干眼的临床与实验研究[D]. 广州:南方医科大学, 2012.
- [21] Weng J, He C, Lai P, et al. Mesenchymal stromal cells treatment attenuates dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease[J]. *Mol Ther*, 2012, 20(12):2347-2354.
- [22] 韩冬梅, 王志东, 丁丽, 等. 脐带间充质干细胞在单倍体相合造血干细胞移植中对肺部感染的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(4):1084-1088.
- [23] Moermants C, Lechanteur C, Baudoux E, et al. Impact of cotransplantation of mesenchymal stem cells on lung function after unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following non-myeloablative conditioning[J]. *Transplantation*, 2014, 98(3):348-353.
- [24] Ning H, Yang F, Jiang M, et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study[J]. *Leukemia*, 2008, 22(3):593-599.
- [25] Liu KY, Chen YH, Zeng Y, et al. Coinfusion of mesenchymal stromal cells facilitates platelet recovery without increasing leukemia recurrence in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a randomized, controlled clinical study[J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(10):1679-1685.

(收稿日期:2015-06-30 修回日期:2015-08-29)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.36.042

Th17 细胞及其相关的细胞因子在急性移植物抗宿主病中的作用*

唐伦综述, 高蕾, 张曦[△]审校

(第三军医大学新桥医院血液科, 重庆 400037)

[关键词] 造血干细胞移植; 辅助性 T 细胞 17; 急性移植物抗宿主病

[中图分类号] R457

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)36-5167-04

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是现如今治疗多种血液系统恶性疾病的重要手段,急性移植物抗宿主病(acute graft versus host disease, aGVHD)是其常见的并发症,同时也是导致早期移植相关死亡的主要因素,严重影响了患者的生存时间和生存质量。因此,临床上迫切需要解决这一问题。aGVHD是在 allo-HSCT 术后 100 d 以内产生的一种特异免疫现象。其特点是过度的炎症反应,即当炎性细胞因子增加时,供体 T 淋巴细胞活化和识别宿主抗原,攻击宿主细胞和组织并产生更多的炎性细胞因子,从而导致宿主体内各细胞因子的分泌失去平衡,造成 aGVHD,即“细胞因子风暴”理论^[1]。新发现的辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)是一种不同于 Th1 和 Th2 的 CD4⁺ T 细胞亚群,白细胞介素 17(interleukin 17, IL-17)是其主要的效应分子,而 Th17 细胞及其相关的细胞因子与 aGVHD 的关系目前仍然存在很大争议,部分研究表明 Th17 细胞能够促进 aGVHD 的发生^[2-6],但也有研究表明在 Th17 细胞缺失时受者的 aGVHD 表现反而加重,从而提出 Th17 细胞可能是一种保护性因素。本文就现阶段 Th17 细胞及其相关的细胞因子在同种异基因造血干细胞移植术后 aGVHD 中的作用作一综述。

1 Th17 细胞及其相关的细胞因子

在造血干细胞移植后的早期阶段,同种异体反应性 T 细胞产生的炎性细胞因子通过诱导免疫细胞的活化在 aGVHD 的发生过程中发挥关键作用,并且造成组织的直接损伤。活化的 CD4⁺ T 细胞可以分化为具有独特功能特征的不同类型的

辅助细胞(Th1、Th2、Th17 以及 Treg 细胞),这些亚群在不同靶组织的 aGVHD 中起到不同甚至相反的作用。IL-1、IL-2、 γ 干扰素(interferon γ , IFN- γ)等是促进 aGVHD 发生、发展的重要细胞因子,其主要由 Th1 淋巴细胞所分泌,而由 Th2 淋巴细胞所产生的细胞因子如 IL-4、IL-10 等,则主要通过抑制 Th1 细胞的活化从而达到抑制 aGVHD 发生、发展的目的。在研究实验性变应性脑脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)的过程中发现了 Th17 细胞,其主要通过促进炎症细胞因子、趋化因子等的释放来参与机体的各种免疫和炎症过程,从而刺激 IFN- γ 的启动并产生抗体。Th17 细胞的分化需要转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和 IL-6 的参与,它具有产生 IL-17、IL-21 和 IL-22 等细胞因子的作用^[7],这些细胞因子与同种异体组织排斥反应及 aGVHD 的产生和发展相关^[8]。目前,研究认为 Th17 细胞在自身免疫性疾病特别是中枢神经系统自身免疫病、抗感染免疫和移植免疫中发挥重要的调节作用^[9]。

2 Th17 细胞与 aGVHD

aGVHD 主要由供者 T 淋巴细胞和炎性细胞因子所诱导,对宿主细胞和靶器官产生攻击,从而使患者出现皮肤、胃肠道、肝脏等损害。既然, Th17 细胞在适应性免疫和机体天然免疫中发挥重要调节作用,那么,该细胞在 aGVHD 中是否也发挥重要的作用呢?目前, Th17 细胞在 aGVHD 发病中的作用尚未取得共识,不同研究组甚至得出相反的结论。

2.1 Th17 细胞和 Treg 细胞动态平衡的调节 Treg 细胞是共表达 CD4、CD25 和 Foxp3 的 T 细胞亚型,在成人外周血中

约占 T 细胞的 1%~5%。在各种自身免疫性疾病及同种异体反应中, Treg 细胞在维持机体免疫耐受方面亦起着关键作用。研究表明^[10], 增加机体 Treg 细胞比例可以有效降低 allo-HSCT 患者 aGVHD 的发生率, 并同时保留 GVL 效应。Treg 细胞与 Th17 细胞在分化过程及功能上相互拮抗, 二者之间平衡与否, 主要取决于细胞因子水平及机体自身固有免疫系统的状态。T 细胞分化为 Th17 细胞或 Treg 细胞需要 TGF- β 的参与, 其分化方向同时也取决于不同转录因子的表达——转录因子 ROR γ t [由 Rorc(γ t) 所编码] 产生时 T 细胞分化为 Th17 细胞, 而当 Foxp3 表达时, 则向 Treg 细胞分化。而 TGF- β 调节 T 细胞的分化和不同活性则主要依赖其浓度的高低, 在低浓度时, TGF- β 协同 IL-6 和 IL-21 促进 IL-23 受体(IL23R) 的表达, 使 T 细胞分化为 Th17 细胞; 而高浓度的 TGF- β 则抑制 IL23R 的表达, 促进 T 细胞向 Foxp3+ Treg 细胞分化, 从而抑制炎症、自身免疫性疾病及移植反应的发生。因此, T 细胞分化为 Th17 细胞抑或是 Treg 细胞主要由细胞因子调节的 ROR γ t 和 Foxp3 之间的平衡所决定。另外, IL-2 也是通过影响转录因子 ROR γ t/Foxp3 的平衡来调节 Th17 细胞的分化和 Treg 细胞的功能, 这一机制主要是通过 IL-2 信号途径中转录因子 Stat5 来实现。Stat5 可以通过竞争性抑制 Stat3 等活化因子与 IL-17 基因的结合来抑制 IL-17 基因的转录, 从而抑制 IL-17 的表达及 Th17 细胞的分化。同时, Stat5 也是 Foxp3 表达所必需的转录因子, 其通过与 Foxp3 基因相结合, 增加 Foxp3 的转录并促进 Foxp3 的表达, 从而增强 Treg 细胞的调节功能。aGVHD 形成的主要原因是由于 allo-HSCT 后患者体内 Th17/Treg 细胞比例的不平衡。研究表明^[11], 通过阻断供者淋巴细胞的激活蛋白-1(AP-1) 使 Treg 细胞扩增以及抑制 Th17 细胞的分化和增殖可改善致死性 aGVHD。Th17/Treg 细胞比例是 aGVHD 发生的一个敏感和特异性生物指标, 故合理的调节患者体内 Th17 及 Treg 细胞的数量及比例对于抑制致死性 aGVHD 和维持 aGVHD 患者体内的免疫稳态来说是十分必要的。

2.2 Th17 细胞促进 aGVHD 的发生 部分研究认为 Th17 细胞介导多器官及组织的 aGVHD 损伤。研究^[12-14] 发现, 在进行了 allo-HSCT 术后的患者出现 aGVHD 时, 其外周血中 Th17 细胞所占的比例明显增高, 且其所分泌的 IL-17 亦能促进 aGVHD 的发生。在小鼠动物模型的研究中发现^[4], Th17 细胞能够导致严重的皮肤和肺组织的 GVHD 损伤。另有研究发现^[15], 阻断受者 IL-23 的受体和减少供者骨髓中 Th17 细胞分泌的 IL-23 的比例均可抑制 aGVHD 的发生, 这也间接说明了 Th17 细胞与 aGVHD 的发生有关。另有学者研究^[16-17] 指出, 在 aGVHD 发病早期, IL-17 参与 CD4⁺ 细胞介导的免疫损伤, 促进 aGVHD 的发生, 可单独的 Th17 细胞却不能致使 aGVHD 发生。Pan 等^[18] 研究表明, 在 aGVHD 的小鼠动物模型中, 增加 Th17 细胞的反应能加重小鼠的肝脏和肠道 GVHD, 而抑制 Th17 细胞的分化, 减轻小鼠肺 GVHD 损伤。Carlson 等^[4] 在对受体小鼠进行致死剂量照射并植入体外纯化的 Th17 细胞后, 发现其对肠道和肝脏的病变并无明显影响, 但是却引起了小鼠广泛的皮肤黏膜和肺的致死性 aGVHD。Th17 细胞之所以在 aGVHD 皮肤和肺的损伤中起重要作用, 考虑可能是因为 Th17 细胞偏向迁移到皮肤和肺, 故其所产生的效应分子容易对皮肤和肺组织造成损伤。有研究表明^[19],

在小鼠 aGVHD 模型中阻断 Th17 细胞分泌的 IL-21 的信号通路后, 可以减少 B 细胞活化因子 (B-cell activating factor, BAF), 下调 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的功能从而诱导耐受, 抑制 aGVHD, 这间接表明 Th17 细胞通过 IL-21 来促进 GVHD 的靶器官损伤。Das 等^[20] 发现, 虽然肠道 GVHD 的发生与调节 Th17 细胞的 IL-23 有关, 可是 Th17 细胞及 IL-17 却并没有促进肠道 GVHD 的作用, 这同基因小鼠体内的研究结果是不一样的, 考虑可能是由于小鼠模型的不同而导致这一差异。Kappel 等^[21] 研究表明输注体外培养诱导的 Th17 细胞可以加重 aGVHD, 证实 Th17 细胞促进移植后早期 aGVHD 的发生。IL-17 可以通过诱导 Th17 细胞趋化因子受体 (CCR) 6 的表达, 促进 Th17 细胞向皮肤进行迁移, 但是 IL-17 的分泌被阻断以后, 导致 Th17 细胞在皮肤中的浸润减少, 从而减轻了皮肤组织的损伤^[22]。Th17 细胞参与皮肤、肺及肠道 aGVHD 的损伤, 表明在 aGVHD 的发生、发展中, Th17 细胞的分化和进一步的分子表达可能发挥重要作用。以上研究表明: (1) Th17 细胞参与移植后 aGVHD 的发生、发展; (2) Th17 细胞之所以诱导 aGVHD 的发生与其分泌 IL-17 关系密切。

2.3 Th17 细胞抑制 aGVHD 的发生 相反, 部分研究显示 Th17 细胞在 aGVHD 中有意想不到的保护作用。Yi 等^[23] 研究发现与输注野生型小鼠的 T 细胞相比, 输注 IL-17A 基因敲除小鼠的 T 细胞后会引发更为严重的 aGVHD, 其原因可能包括: 首先, Th1 和 Th17 细胞之间存在相互调控作用, 阻断 Th17 细胞则会促使初始 T 细胞向 Th1 细胞分化, 从而将导致 aGVHD 的严重程度加重; 其次, Th17 细胞在肠道重新编程后可以获得免疫抑制和调控性能, Th17 细胞分化被阻断后, 导致具有免疫抑制能力的 Th17 细胞生成减少, 从而造成肠道的 aGVHD 损伤^[24]; 再次, 通过促进分泌 IgA, IL-17 参与建立肠道黏液屏障, 有效地阻止病原微生物的入侵, 避免内毒素经肠道进入血液引起严重的全身炎症反应, 从而在维持肠道内环境的稳定中起着重要的作用。因此, 阻断 Th17 细胞将加重肠道损伤, 使致病原菌入血并释放内毒素, 促进细胞因子风暴的发生, 从而加重系统性 aGVHD。而补充少量 IL-17 后, 由于 IFN- γ 的生成减少, 从而减轻了 aGVHD, 提示 Th17 细胞和 IL-17 在 aGVHD 的发生中可能具有保护作用。该研究小组进一步发现, IL-17 的缺乏可以引发树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 产生 IL-12, 导致 Th1 细胞的大量分化和增殖, 继而诱发致死性的 aGVHD。Ratajczak 等^[25] 通过研究发现, 在 GVHD 的靶器官中, 作为 GVHD 严重性的标志, Th17/Treg 细胞的比值越低则损伤越重, 说明了 Th17 细胞在 GVHD 中有保护作用。Thompson 等^[26] 研究表明, IL-17 表达的上调可能在 aGVHD 的发病机制中扮演重要角色, 而同样来源于 Th17 细胞的 IL-22 在供体细胞中的缺乏则可能加重 aGVHD 的严重性, 表明 IL-22 可能对 aGVHD 有抑制作用。最近的一项研究表明^[27], IL-22 可以保护肠道干细胞避免炎症所介导的组织损伤并降低 aGVHD 的敏感性。

Broady 等^[28] 的一项前瞻性研究发现, 在 aGVHD 发病时或发病之前 IL-17 和 IL-22 都没有明显的增加, 而与健康对照组比较, 发生皮肤 aGVHD 的患者表达 Th17 细胞特征性标记 CCR4 或 CCR6 的 CD4⁺ T 细胞的比例明显降低, 证实在发生皮肤 aGVHD 患者的血液中 Th17 细胞减少, 故 Th17 细胞不参与皮肤 aGVHD 的组织损伤, 这一研究结果与 Yi 及 Ratajcz-

zak 的结论相一致。

aGVHD 仍然是 allo-HSCT 非复发死亡的主要因素,这一并发症的发生限制了 allo-HSCT 的临床疗效,但目前仍然没有切实可靠的方法在保留 GVL 效应的同时治疗和(或)预防 aGVHD 的发生。CD4⁺ T 细胞在介导 aGVHD 中发挥核心作用,Th17 细胞作为一种新型的辅助性 T 细胞,其在移植后小鼠动物模型和人体 aGVHD 中的作用尚不十分明确,尚需进一步深入研究。随着对 Th17 细胞在 aGVHD 发病中作用认识的深入,有望为 aGVHD 的预防和治疗提供新的思路和实验依据。

参考文献

- [1] Hill GR, Ferrara JL. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Blood*, 2000, 95 (9): 2754-2759.
- [2] Sun K, Hsiao HH, Li M, et al. IFN- γ receptor-deficient donor T cells mediate protection from graft-versus-host disease and preserve graft-versus-tumor responses after allogeneic bone marrow transplantation [J]. *J Immunol*, 2012, 189(4):2033-2042.
- [3] Yang JJ, Feng F, Hong L, et al. Interleukin-17 plays a critical role in the acute rejection of intestinal transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(5):682-691.
- [4] Carlson MJ, West ML, Coghill JM, et al. In vitro-differentiated TH17 cells mediate lethal acute graft-versus-host disease with severe cutaneous and pulmonary pathologic manifestations [J]. *Blood*, 2009, 113(6):1365-1374.
- [5] Yi T, Chen Y, Wang L, et al. Reciprocal differentiation and tissue-specific pathogenesis of Th1, Th2, and Th17 cells in graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2009, 114 (14):3101-3112.
- [6] Yu Y, Wang D, Liu C, et al. Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and ROR γ t in mice [J]. *Blood*, 2011, 118 (18):5011-5020.
- [7] Halwani R, Al-Muhsen S, Hamid Q. T helper 17 cells in airway diseases: from laboratory bench to bedside [J]. *Chest*, 2013, 143(2):494-501.
- [8] Serody JS, Hill GR. The IL-17 differentiation pathway and its role in transplant outcome [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(1 Suppl):S56-S61.
- [9] Kleinewietfeld M, Hafler DA. The plasticity of human Treg and Th17 cells and its role in autoimmunity [J]. *Semin Immunol*, 2013, 25(4):305-312.
- [10] Gaidot A, Landau DA, Martin GH, et al. Immune reconstitution is preserved in hematopoietic stem cell transplantation coadministered with regulatory T cells for GVHD prevention [J]. *Blood*, 2011, 117(10):2975-2983.
- [11] Park MJ, Moon SJ, Lee SH, et al. Blocking activator protein 1 activity in donor cells reduces severity of acute graft-versus-host disease through reciprocal regulation of IL-17-producing T cells/regulatory T cells [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(8):1112-1120.
- [12] Lai HY, Chou TY, Tzeng CH, et al. Cytokine profiles in various graft-versus-host disease target organs following hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cell Transplant*, 2012, 21(9):2033-2045.
- [13] Zhao XY, Xu LL, Lu SY, et al. IL-17-producing T cells contribute to acute graft-versus-host disease in patients undergoing unmanipulated blood and marrow transplantation [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(2):514-526.
- [14] Espinoza JL, Takami A, Nakata K, et al. A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10):e26229.
- [15] Brandon JA, Jennings CD, Kaplan AM, et al. Anti-IL-23p19 therapy inhibits the adoptive transfer of syngeneic graft-versus-host disease [J]. *Cytokine*, 2013, 61(3):732-735.
- [16] Ju JM, Lee H, Oh K, et al. Kinetics of IFN- γ and IL-17 production by CD4 and CD8 T cells during acute Graft-versus-Host disease [J]. *Immune Netw*, 2014, 14(2):89-99.
- [17] Iclozan C, Yu Y, Liu C, et al. T helper17 cells are sufficient but not necessary to induce acute graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(2):170-178.
- [18] Pan B, Zhang Y, Sun Y, et al. Deviated balance between Th1 and Th17 cells exacerbates acute graft-versus-host disease in mice [J]. *Cytokine*, 2014, 68(2):69-75.
- [19] Lim JY, Park MJ, Im KI, et al. Interleukin 21 blockade modulates activated T- and B-cell homeostasis via B-cell activating factor pathway-mediated inhibition in a murine model of acute graft-versus-host disease [J]. *Exp Hematol*, 2015, 43(1):23-31.
- [20] Das R, Chen X, Komorowski R, et al. Interleukin-23 secretion by donor antigen-presenting cells is critical for organ-specific pathology in graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2009, 113(10):2352-2362.
- [21] Kappel LW, Goldberg GL, King CG, et al. IL-17 contributes to CD4-mediated graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2009, 113(4):945-952.
- [22] Cheng H, Tian J, Li Z, et al. TH17 cells are critical for skin-specific pathological injury in acute graft-versus-host disease [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(5):1412-1418.
- [23] Yi T, Zhao D, Lin CL, et al. Absence of donor Th17 leads to augmented Th1 differentiation and exacerbated acute graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2008, 112(5):2101-2110.
- [24] Esplugues E, Huber S, Gagliani N, et al. Control of TH17 cells occurs in the small intestine [J]. *Nature*, 2011, 475 (7357):514-518.
- [25] Ratajczak P, Janin A, Peffault De Latour R, et al. Th17/

Treg ratio in human graft-versus-host disease[J]. Blood, 2010,116(7):1165-1171.

[26] Thompson JS,Chu Y,Glass JF,et al. Absence of IL-23p19 in donor allogeneic cells reduces mortality from acute GVHD [J]. Bone Marrow Transplant, 2010,45(4):712-722.

[27] Liu Y,Cai Y,Dai L,et al. The expression of Th17-associated cytokines in human acute graft-versus-host disease

[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013,19(10):1421-1429.

[28] Broady R,Yu J,Chow V,et al. Cutaneous GVHD is associated with the expansion of tissue-localized Th1 and not Th17 cells[J]. Blood, 2010,116(25):5748-5751.

(收稿日期:2015-04-11 修回日期:2015-07-27)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.36.043

神经病理性疼痛的药物治疗及研究进展*

牛俊飞^{1,2},郝悦^{1▲},姚大卫³综述,沙鸥^{1△}审校

(1. 深圳大学医学部,广东深圳 518060;2. 四川卫生康复职业学院药理学系,四川自贡 643000;

3. 香港中文大学生物医学学院,香港 999077)

[关键词] 神经病理性疼痛;临床用药;新药研发

[中图分类号] R741.02

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)36-5170-04

国际疼痛研究协会(IASP)将疼痛定义为现行或潜在的躯体或内脏组织损伤引起的不愉快的感觉和情绪体验。神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP,以下简称神经痛)作为一种临床常见的慢性疼痛,主要是由中枢或外周神经系统的损伤或功能失调引起的。统计显示,约有3%~8%的世界人口受到神经痛困扰。神经痛病程较长,严重影响患者的生活质量、情绪和社会功能等^[1-2]。引起神经痛的因素很多,包括外周及中枢神经损伤(三叉神经痛,脊髓损伤后引起的疼痛)、病毒感染(带状疱疹后神经痛)、代谢性疾病(糖尿病引起的神经痛)、自身免疫性疾病(多发性硬化症疼痛)、癌症及化疗药物的使用等。患者主要表现为钝痛或搏动性疼痛、灼痛、发作性撕裂性疼痛,以及痛觉过敏和痛觉超敏。

神经痛的产生机制复杂,主要与神经系统的重塑密切相关,包括外周重塑和中枢重塑。外周重塑主要包括外周异常传入冲动的产生。中枢重塑包括中枢神经胶质细胞功能改变、离子通道表达水平变化及胞内信号传递的改变等^[3]。由于外周或中枢神经系统环境或者信号通路的改变,导致神经信号传递的改变,从而导致神经痛的产生。神经痛的治疗首先要寻找病因,针对病因进行综合治疗,采用药物、手术、物理疗法、针灸及心理行为疗法等。目前,药物治疗辅助心理、行为疗法等无创手段为神经痛的首选疗法。临床常用的治疗神经痛的药物包括三环类抗抑郁药(阿米替林、去甲替林等),5-HT和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(度洛西汀、文拉法辛等),基于钠离子或钙离子通道阻断的抗癫痫药(卡马西平、拉莫三嗪、普瑞巴林等),阿片类镇痛药,局部麻醉药(利多卡因等)和辣椒素,大麻素等。神经性疼痛专门研究组评估委员会(NeuPSIG)的治疗指导原则明确指出,治疗神经痛的一线药物为三环类抗抑郁药、5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素的重摄取抑制剂及电压依赖的钙离子通道阻断剂。常规的阿片类镇痛药物仅作为二线治疗药物用于癌性神经痛及急性暴发性神经痛的快速止

痛^[4-5]。当一、二线药物无效时,可考虑其他三线药物或联合用药。

近年来,对神经痛的机制、诊断及药物研究进展迅速。但药物治疗神经痛仍不能取得满意的临床效果,不足50%的患者能够通过药物治疗达到有效的镇痛^[1],其原因主要与神经痛机制复杂,针对机制的药物研发困难,现有药物疗效差、患者不耐受、不良反应多等因素有关。随着神经痛产生的分子机制被进一步阐明,出现了一些新的潜在的治疗靶点,针对这些靶点的药物研发有望改变神经痛药物治疗的现状。本文针对神经痛的治疗药物及最新的药物研发进展2个方面综述如下。

1 治疗神经痛的临床常用药物

1.1 三环类抗抑郁药 三环类抗抑郁药是治疗神经痛的一线药物,可用于各种神经痛的治疗,包括带状疱疹后遗神经痛(PHN)、三叉神经痛和糖尿病周围神经病变(DPN)等,其镇痛效应不依赖于抗抑郁作用。阿米替林(amitriptyline)和丙米嗪(berkomine)是该类药物中应用最广泛的^[6]。该类药物主要通过阻断中枢神经系统下行伤害感受通路中去甲肾上腺素和5-HT的再摄取而发挥药理作用,同时通过阻断钠离子、钙离子、腺苷和N-甲基-D天冬氨酸(NMDA)受体而抑制神经元兴奋。三环类抗抑郁药也具有其特有的心脏毒性,其发生机制可能与抗胆碱作用及 α 受体阻滞作用等有关^[7]。

1.2 5-HT和去甲肾上腺素再摄取抑制药文拉法辛(venlafaxine) 是一种选择性5-HT和去甲肾上腺素再摄取抑制药,镇痛机制与三环类抗抑郁药相似,治疗各种不同性质的疼痛均有效^[8]。由于其较小的抗胆碱能作用,相比传统的三环类抗抑郁药具有显著优势。但在治疗的初始阶段,多会引起胃肠道不适、中枢神经系统、视觉和性功能异常等症状。随着治疗的进行,这些症状也会减轻。度洛西汀(duloxetine)于2004年获得美国食品与药品管理局(FDA)的认证,用于治疗糖尿病周围神经病变。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171154);深圳市协同创新计划基金资助项目(GJHS20120621153317134)。 作者简介:牛俊飞(1988-),硕士,主要从事临床神经科学研究。 △ 通讯作者, Tel: 13530536814; E-mail: shaou@szu.edu.cn。 ▲ 通讯作者, Tel: 18098977666; E-mail: yuehao@szu.edu.cn。