

牙髓炎疼痛分子机制的研究进展

徐敏 综述 肖智, 张跃蓉 审校

遵义医科大学, 贵州 遵义 563000

【摘要】 痛觉是机体在遭受到某些伤害刺激后产生的一种不愉快的防御性反应, 口腔科常见的诱发口腔颌面部疼痛的疾病有: 牙髓炎、三叉神经痛、颌面部良性肿瘤、颞下颌关节紊乱等; 其中, 尤以牙髓炎引起的疼痛最为常见。本文通过查阅近年来国内外牙髓炎疼痛致敏相关文献, 从疼痛传导的牙髓神经、三叉神经节、脑干及丘脑腹后内侧核三个传导阶段, 就肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 (IL-1)、促肾上腺皮质激素释放因子受体 (CRF)、Toll样受体4 (TLR4)、电压门控钠离子通道1.7 (Nav1.7)、活化卫星胶质细胞 (SGCs)、趋化因子CX3CL1与受体CX3CR1、c-Fos蛋白在牙髓炎疼痛中的作用作出如下综述, 并对P2X7受体激活在牙髓炎疼痛中的作用进行了展望, 以期为未来开发治疗牙髓炎疼痛的靶向药物提供新的思路。

【关键词】 牙髓炎; 疼痛; 细胞因子; 信号通路; 分子机制

【中图分类号】 R781.31 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)06—0785—05

Research progress on molecular mechanism of pulpitis pain. XU Min, XIAO Zhi, ZHANG Yue-rong. Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA

【Abstract】 Pain is an unpleasant defensive response of the body after suffering some harmful stimuli. The common diseases that induce oral and maxillofacial pain in stomatology are pulpitis, trigeminal neuralgia, benign and malignant tumors in maxillofacial region, temporomandibular joint disorder syndrome, and so on. Among them, the pain caused by pulpitis is the most common. In this paper, we reviewed the related literature on pain sensitization of pulpitis at home and abroad in recent years, from the three conduction stages of dental pulp nerve, trigeminal ganglion, brainstem and ventral posterior medial nucleus of thalamus. Besides, the roles of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), corticotropin-releasing factor receptor (CRF), Toll-like receptor 4 (TLR4), sodium channel protein 1.7 (Nav1.7), activated satellite glial cell (SGCs), chemokine CX3CL1 and receptor CX3CR1, C-Fos protein in pulpitis pain were reviewed, and the role of P2X7 receptor activation in pulpitis pain was prospected, in order to provide new ideas for the development of targeted drugs for the treatment of pulpitis pain in the future.

【Key words】 Pulpitis; Pain; Cytokine; Signal pathway; Molecular mechanism

疼痛是机体在遭受到某些伤害刺激后产生的一种不愉快的防御性反应, 其临床表现除表现为身体上的不适外, 还常常伴有焦虑、抑郁等。口腔科常见的引起口腔颌面部疼痛的疾病有: 牙髓炎、三叉神经痛、颌面部良性肿瘤、颞下颌关节紊乱等^[1], 其中尤以牙髓炎引起的疼痛最为常见。当牙体硬组织因龋病、牙齿发育异常、牙外伤等遭受破坏时, 细菌可进入髓腔感染牙髓; 此外, 重度牙周炎时, 牙体周围牙槽骨吸收破坏, 部分牙周袋深度可达根尖部, 细菌经牙周袋进入根尖组织, 通过根尖孔及各细小根管侵入髓腔引起牙周牙髓联合病变。

牙髓组织中丰富的感觉神经纤维主要受三叉神经初级神经元支配, 该神经与血管伴行经根尖孔遍布于整个牙髓腔, 与周围疏松结缔组织共同构成牙髓, 因此有学者认为, 牙髓炎症是神经炎性疾病^[2]。牙髓组织位于牙髓腔内, 当牙髓受到感染时, 渗出物引流不畅, 牙髓腔内压力很快增高, 患者可表现为剧烈的

疼痛。其机制除细胞损伤释放致痛因子刺激感觉神经元引起疼痛外, 常见的还有流体动力学说, 当牙髓炎患牙遇到冷热刺激引起髓腔内压力变化时, 牙本质小管内流体运动刺激牙本质附近的神经末梢, 将冲动传导至初级神经元, 后经过三叉神经传入纤维, 投射至丘脑腹后内侧核, 由中枢神经系统对信息进行整合从而产生疼痛信号。牙髓炎疼痛的产生是一个由多因素构成的复杂过程, 其具体机制尚不明确, 因此研究牙髓炎疼痛中涉及的分子机制, 有助于各研究人员从疼痛传导路径出发, 通过对疼痛传导过程进行干预, 寻找出有效的缓解牙髓炎疼痛的方法。近年来, 有大量学者尝试各种方式建立大鼠牙髓炎模型, 利用HE染色法、血清学检测等方法进行检验, 证实了牙髓暴露法、脂多糖内毒素致炎法制造牙髓炎动物模型的可行性, 为牙髓炎疼痛研究创造了条件^[3-4]。本文针对牙髓炎疼痛查阅了相关文献, 从疼痛传导的牙髓神经、三叉神经节、脑干及丘脑腹后内侧核三个传导阶

基金项目: 贵州省科学技术厅2019年度基础研究计划项目(编号: CK-1165)

通讯作者: 张跃蓉, 硕士, 教授, 硕士研究生导师, E-mail: 495454380@qq.com

段,对牙髓炎疼痛相关分子机制进行总结,为寻找更多的潜在治疗靶点以及研发针对牙髓炎疼痛的特异性新型、高效、副作用少的止痛药物提供思路。

1 牙髓组织中

1.1 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) TNF- α 是一种多效细胞因子,由单核巨噬细胞分泌产生,TNF- α 通过促进白细胞的募集,诱导血管舒张和刺激促炎细胞因子的产生参与炎症的形成和维持^[5]。除促进炎症外,TNF- α 还可以直接刺激感觉神经元,以增加感觉神经对疼痛的敏感性^[6-7]。PEZELJ-RIBARIC 等^[8]收集 60 例不同症状的牙髓炎患者牙髓组织,包括健康牙髓、无症状不可逆性牙髓炎牙髓组织和有症状不可逆性牙髓炎牙髓组织。应用酶联免疫吸附测定法检测各组牙髓组织中 TNF- α 浓度,结果显示所有牙髓组织中均可见 TNF- α 表达,但尤以不可逆性有症状牙髓炎组 TNF- α 浓度最高,且随着牙髓炎症的发展 TNF- α 浓度逐渐下降。而在不可逆无症状牙髓炎组中发现 TNF- α 浓度最低,由此推测 TNF- α 浓度下降是不可逆炎症进展为全组织坏死的一个节点,籍此提出 TNF- α 可作为实验室判定牙髓炎程度的生物标志物。KOKKAS 等^[9]检测出牙髓炎患者牙髓组织中 TNF- α 表达水平与疼痛严重程度呈正相关;而 BOETTGER 等^[10]也在大鼠伤害性神经元上检测到 TNF 受体(tumor necrosis factor receptors, TNFR) TNFR1 和 TNFR2 并发现 TNF- α 阻滞剂的应用可显著降低炎症引起的疼痛感受,进一步证实了 TNF- α 参与炎症疼痛传导。HALL 等^[11]为研究 TNF- α 表达与牙髓炎之间的关系,培育了一种条件性过表达 TNF- α 的转基因小鼠模型(TNF- α glo),TNF- α glo 小鼠的牙髓中可显示出类似于牙髓炎的炎症,通过疼痛行为学测试,发现 TNF- α glo 小鼠较正常对照组小鼠相比需更长时间完成啃咬测试,更进一步证实了 TNF- α 与牙髓炎疼痛相关。

1.2 白细胞介素-1 (IL-1) IL-1 是一种促炎细胞因子,有 IL-1 α 和 IL-1 β 两种存在形式。以往的研究认为,IL-1 β 是炎性疼痛传导的介质,并通过与 1 型白介素受体(type 1 interleukin receptor, IL-1RI)结合参与疼痛信号传导^[12]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎性小体可促进 IL-1 β 的成熟活化,参与牙髓炎症反应^[13-14]。BLETSA 等^[15]采用免疫组织化学法检测牙髓炎大鼠牙髓组织及三叉神经节中 IL-1RI 的免疫反应性,在感觉、交感神经纤维以及牙髓的血管上发现 IL-1RI,它也定位于三叉神经节中的感觉神经元和轴突;与对侧正常牙齿组织及三叉神经节比较,患侧牙髓组织及三叉神经节中 IL-1RI 的表达显著增加,提示 IL-1RI 参与了牙髓炎症反应并介导了交感神经痛觉过敏,IL-1 对牙髓和三叉神经节神经元感觉神经的直接作用,可能是炎性痛觉过敏的另一种机制。

1.3 促肾上腺皮质激素释放因子受体(CRF) CRF 是一种重要的生理调节剂,在调节体内平衡中起着多样化的作用,可调节内分泌、自主神经、行为活动以及一系列外周活动以应对压力^[16]。自 CRF 发现以来,CRF 受体(corticotropin releasing factor receptor, CRF-R) 的两种受体亚型 CRF-R1 和 CRF-R2 在中枢神经系统以及皮肤外周和血管中的存在已经得到证实,CRF-R1 和 CRF-R2 可能依赖于阿片受体和糖皮质激素受体在中脑导水周围灰质中反应产生镇痛作用^[17]。UHRICH 等^[18]提取正常恒磨牙和有症状不可逆性牙髓炎恒磨牙牙髓组织,采用免疫组化及免疫荧光印迹法检测,发现有症状的牙髓组织中出现更高的 CRF-R2 表达,结合 CRF 的生理调节剂的特性,可推论内源性 CRF 的释放对牙髓炎疼痛起到一定的镇痛作用,一些患有不可逆性牙髓炎的患者疼痛症状缓解也可能是受此影响。因此,CRF-R 激动剂的应用可能是缓解牙髓炎疼痛的可行策略。

2 三叉神经节

2.1 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor, TLR4) 及电压门控钠离子通道 1.7 (Nav1.7) TLR4 是先天免疫系统的重要跨膜识别受体,在初级感觉神经元中广泛分布,以感知外源性病原体相关分子模式和内源性危险相关分子模式并激活感觉神经元引起疼痛^[19-20],这在炎性疼痛、神经性疼痛和其他疼痛相关模型中得到充分证明^[21-22]。有研究发现,牙髓组织中 TLR4 可由与炎症相关的高迁移率族蛋白 1 刺激产生^[23-24],TLR4 激活后通过上调 Nav1.7 的表达参与大鼠慢性疼痛的形成^[25]。SUN 等^[26]在牙髓炎大鼠三叉神经中发现 Nav1.7 和细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK) 的表达较高,且应用 Nav1.7 抑制剂可抑制 ERK 表达,同时可减缓疼痛过敏反应,证明 Nav1.7 可通过诱导 ERK 的表达在牙髓炎疼痛中发挥作用。LIN 等^[27]在建立了急性牙髓炎大鼠模型基础上通过牙髓组织学和细胞因子检测验证急性牙髓炎的病程进展,结合缩头反射阈值测量和旷场测试评估伤害性反应的行为,探讨 TLR4 在急性牙髓炎大鼠牙髓组织及三叉神经节中的表达和信号传导,观察 TLR4 拮抗剂对疼痛反应的翻转作用,发现牙髓炎大鼠三叉神经节中 TLR4 的表达显著上调,且在应用 TLR4 拮抗剂阻断 TLR4 信号通路后,伤害性反应被显著抑制。该实验结果也验证了 TLR4 在牙髓炎疼痛中的调控作用;除调控疼痛外,TLR4 信号通路也可参与大鼠牙髓炎症发展^[28],TLR4 通过上调 Nav1.7 诱导 ERK 表达可能是其参与牙髓炎疼痛的机制之一。

2.2 卫星胶质细胞(satellite glial cells, SGCS) 及趋化因子 CX3CL1 SGCS 是一种外周神经胶质细胞,具有星形胶质细胞及小胶质细胞的特性,分布于

神经元胞体周围,与神经元共同参与信号传导。趋化因子CX3CL1及其受体CX3CR1是常表达于SGCs与神经元胞体中的一类与机体防御反应相关的小分子蛋白质。当神经损伤时,神经元释放CX3CR1与SGCs上趋化因子CX3CL1结合,激活SGCs并释放TNF- α 、IL-1 β 、前列腺素等致痛物质,参与神经性及炎性疼痛的形成与维持^[29-30]。胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)是星型胶质细胞和SGCs活化的特异性标记物,神经损伤及炎症均可引起卫星胶质细胞的活化,导致GFAP的表达增加^[31]。王海棠等^[32]和张丽丽等^[33]采用相同方式建立大鼠牙髓炎模型(均由完全弗氏佐剂CFA诱导),以三叉神经节为检测位点,前者检测大鼠牙髓炎进展过程中三叉神经节GFAP的动态表达,后者检测牙髓炎进展过程中趋化因子CX3CL1及其受体CX3CR1的动态表达。结果显示,建模后24 h,病变侧大鼠三叉神经节内可见GFAP免疫阳性细胞表达显著增加,在72 h后逐渐下降,这与CX3CR1在三叉神经节中的表达趋势一致;CX3CR1表达减少使其与趋化因子CX3CL1结合率降低,SGCs活化率减少可能是GFAP表达水平逐渐下降的原因,提示CX3CR1与CX3CL1结合可能是SGCs活化的关键。而近期研究表明CFA诱导的牙髓炎大鼠三叉神经中SGCs活化的同时还伴有旷场活动的明显降低^[34],且应用神经胶质抑制剂及趋化因子CX3CL1抗体均可有效抑制SGCs的活性,缓解实验动物的疼痛感受^[35],提示三叉神经系统可能通过调节CX3CL1与CX3CR1的表达,控制SGCs活化来参与牙髓炎疼痛的发生和发展。

3 脑干及丘脑中

3.1 c-Fos蛋白 c-Fos蛋白是一类常表达于神经系统的原癌基因,外周伤害刺激可激活神经元内c-Fos蛋白,广泛参与细胞增殖及凋亡,是神经疼痛的标志^[36-37]。早期研究表明,牙髓机械刺激可激活大鼠三叉神经尾核和中脑导水管周围灰质中c-Fos蛋白^[38],三叉神经脊束核中c-Fos的表达与牙髓炎进展成时间依赖性,在牙髓炎形成24 h时表达最为显著,即在急性炎症期表达最高^[39]。CHA等^[40]为验证c-Fos蛋白参与大鼠牙髓炎周围及中枢神经疼痛传导,应用免疫组织化学标记牙髓炎大鼠三叉神经节及脑干中c-Fos阳性神经元,记录各组大鼠面部修整行为用以评估大鼠疼痛反应,发现牙髓炎组大鼠三叉神经节及三叉神经脊束核尾侧亚核c-Fos阳性神经元明显高于对照组,且与面部修整时间成正比,进一步证明了牙髓炎疼痛时,三叉神经节及脑干中c-Fos蛋白激活参与了牙髓炎疼痛致敏。

3.2 P2X7受体(P2X7R) 三磷酸腺苷(adenosine 5'-triphosphate, ATP)是一种快速兴奋的、能参与多种疼痛信号传导的神经递质^[41],其受体P2X广泛分布于

与疼痛信号传递相关的各级神经细胞中,与配体ATP结合后能引起细胞Na⁺、Ca²⁺内流、K⁺外流,产生一系列生理或病理变化,介导传入神经元中的伤害感受^[42],在疼痛致敏、传导和调制过程中,ATP和P2X受体发挥着重要作用^[43-44]。目前已在哺乳类动物和其他脊椎动物中发现P2X1-7共7种亚型。其中P2X7受体(P2X7 receptor, P2X7R)在炎症、慢性疼痛、神经系统性疾病等病理机制中发挥重要作用^[45-46],在多种病理状态下表达均有上调^[47],和P2X受体家族其他成员的作用方式相似,高浓度的ATP可激活P2X7R调控非选择性阳通道,引起K⁺、Na⁺及Ca²⁺通道的通透性改变,并诱导IL-1 β 、IL-6及TNF- α 生成和释放,参与炎性疾病的发展过程。近年来研究表明,阻断体内P2X7R可显著降低炎性疾病动物的疼痛感受^[48],证实了P2X7R在炎性疼痛中的重要作用。陈霞等^[49]研究发现,急性牙髓炎能诱导大鼠三叉神经脊束核及丘脑中P2X7R表达增高;姜威等^[50]研究发现中、重度牙髓炎组患者牙髓成牙本质细胞中P2X7R蛋白表达显著高于健康牙髓,且P2X7R蛋白表达量与患者的血清中IL-1 β 、IL-6表达成正比;但P2X7R激活是否与牙髓炎疼痛直接相关目前尚不明确,P2X7R激活在牙髓炎疼痛中的作用将成为近年来一个新的研究方向。

4 小结

牙髓炎疼痛的形成及维持是一个复杂的、多种机制综合作用的结果。上述内容回顾了既往研究的与牙髓炎疼痛相关的细胞因子及信号通路,其中,牙髓组织中,TNF- α 及IL-1的表达与牙髓炎疼痛水平成正相关;而促肾上腺皮质激素释放因子受体不参与牙髓炎疼痛传导,但其激活可对牙髓炎疼痛有一定的缓解作用。在三叉神经脊束核中,TLR4、Nav1.7、SGCs、趋化因子CX3CL1及受体CX3CR1的表达与牙髓炎疼痛程度呈显著正相关,其中TLR4可能是通过上调Nav1.7的表达参与牙髓炎疼痛致敏;而趋化因子CX3CL1常依赖于SGCs的活化及TNF- α 、IL-1等致痛因子的释放间接参与神经病理性疼痛的维持,牙髓炎作为一种神经炎性疾病,趋化因子CX3CL1、CX3CR1、SGCs、TNF- α 及IL-1的协同作用可能是牙髓炎疼痛机制之一。在脑干及丘脑等中枢神经调控区域,三叉神经脊束核尾侧亚核浅层神经元可见c-Fos蛋白表达与牙髓炎疼痛成正相关;而目前研究已发现牙髓炎大鼠牙髓组织、三叉神经脊束核及丘脑中P2X7R的表达均高于正常水平,结合P2X7R介导伤害感受的特性,可推测P2X7R激活可能参与了牙髓炎疼痛过敏,但还需实验加以证明,其中涉及的具体机制也有待进一步研究。明确牙髓炎疼痛所涉及的分子机制有利于各学者从新的层面认识牙髓炎,有针对性的进行研究,为未来开发治疗牙髓炎疼痛的靶向药物提供了新的思路。

参考文献

- [1] SCRIVANI SJ, SPIERINGS EL. Classification and differential diagnosis of oral and maxillofacial pain [J]. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2016, 28(3): 233-246.
- [2] SATTARI M, MOZAYENI MA, MATLOOB A, et al. Substance P and CGRP expression in dental pulps with irreversible pulpitis [J]. Aust Endod J, 2010, 36(2): 59-63.
- [3] 徐万田, 陈韵, 林楠, 等. TGF- β_1 调控 ERK/MAPK 信号通路对人牙髓细胞增殖和分化能力的影响研究[J]. 中国美容医学, 2018, 27(4): 94-97.
- [4] 李敏, 王珊珊, 刘中和, 等. p38MAPK 信号通路在慢性牙髓炎疼痛大鼠中的表达及作用机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(6): 644-649.
- [5] BRADLEY JR. TNF-mediated inflammatory disease [J]. J Pathol, 2008, 214(2): 149-160.
- [6] LI ZY, ZHANG YP, ZHANG J, et al. The possible involvement of JNK activation in the spinal dorsal horn in bortezomib-induced allodynia: the role of TNF- α and IL-1 β [J]. J Anesth, 2016, 30(1): 55-63.
- [7] DING HH, ZHANG SB, LV YY, et al. TNF- α /STAT3 pathway epigenetically upregulates Nav1.6 expression in DRG and contributes to neuropathic pain induced by L5-VRT [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 29.
- [8] PEZELJ-RIBARIC S, ANIC I, BREKALO I, et al. Detection of tumor necrosis factor alpha in normal and inflamed human dental pulps [J]. Arch Med Res, 2002, 33(5): 482-484.
- [9] KOKKAS AB, GOULAS A, VARSAMIDIS K, et al. Irreversible but not reversible pulpitis is associated with up-regulation of tumour necrosis factor-alpha gene expression in human pulp [J]. Int Endod J, 2007, 40(3): 198-203.
- [10] BOETTGER MK, HENSELLEK S, RICHTER F, et al. Antinociceptive effects of tumor necrosis factor alpha neutralization in a rat model of antigen-induced arthritis: evidence of a neuronal target [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(8): 2368-2378.
- [11] HALL BE, ZHANG L, SUN ZJ, et al. Conditional TNF- α overexpression in the tooth and alveolar bone results in painful pulpitis and osteitis [J]. J Dent Res, 2016, 95(2): 188-195.
- [12] HOLLÓ K, DUCZA L, HEGYI Z, et al. Interleukin-1 receptor type 1 is overexpressed in neurons but not in glial cells within the rat superficial spinal dorsal horn in complete Freund adjuvant-induced inflammatory pain [J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1): 125.
- [13] ZOU P, LIU X, LI G, et al. Resveratrol pretreatment attenuates traumatic brain injury in rats by suppressing NLRP3 inflammasome activation via SIRT1 [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2): 3212-3217.
- [14] 韩耀伦, 王璐, 马欣, 等. 牙髓炎模型大鼠血清褪黑素水平及其对牙髓炎症反应的抑制作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(6): 1334-1339.
- [15] BLETSAS A, FRISTAD I, BERGGREEN E. Sensory pulpal nerve fibres and trigeminal ganglion neurons express IL-1RI: a potential mechanism for development of inflammatory hyperalgesia [J]. Int Endod J, 2009, 42(11): 978-986.
- [16] KETCHESIN KD, STINNETT GS, SEASHOLTZ AF. Corticotropin-releasing hormone-binding protein and stress: from invertebrates to humans [J]. Stress, 2017, 20(5): 449-464.
- [17] YARUSHKINA NI, FILARETOVA LP. The peripheral corticotropin-releasing factor (CRF)-induced analgesic effect on somatic pain sensitivity in conscious rats: involving CRF, opioid and glucocorticoid receptors [J]. Inflammopharmacology, 2018, 26(2): 305-318.
- [18] UHRICH E, GAUTAM M, HATTON J, et al. Corticotropin releasing factor receptor expression in painful human dental pulp [J]. Arch Oral Biol, 2015, 60(7): 1048-1053.
- [19] CHEN JQ, SZODORAY P, ZEHER M. Toll-like receptor pathways in autoimmune diseases [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2016, 50(1): 1-17.
- [20] MITTERREITER JG, OUWENDIJK WJD, VAN VELZEN M, et al. Satellite glial cells in human trigeminal ganglia have a broad expression of functional Toll-like receptors [J]. Eur J Immunol, 2017, 47(7): 1181-1187.
- [21] LACAGNINA MJ, WATKINS LR, GRACE PM. Toll-like receptors and their role in persistent pain [J]. Pharmacol Ther, 2018, 184: 145-158.
- [22] TRAMULLAS M, FINGER BC, MOLONEY RD, et al. Toll-like receptor 4 regulates chronic stress-induced visceral pain in mice [J]. Biol Psychiatry, 2014, 76(4): 340-348.
- [23] MAHMOUDI J, SABERMAROUF B, BARADARAN B, et al. Up-regulation of TLR2 and TLR4 in high mobility group Box1-stimulated macrophages in pulpitis patients [J]. Iran J Basic Med Sci, 2017, 20(2): 209-215.
- [24] MAHMOUD HASHEMI A, SOLAHAYE KAHNAMOUI S, AGHAJANI H, et al. Quercetin decreases Th17 production by down-regulation of MAPK-TLR4 signaling pathway on T cells in dental pulpitis [J]. J Dent (Shiraz), 2018, 19(4): 259-264.
- [25] 李治松, 韩学敏, 曹靖, 等. TLR4/NF- κ B 信号通路在大鼠术后慢性痛形成中的作用: 与背根神经节 Nav1.7 表达的关系[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(6): 718-721.
- [26] SUN S, SUN J, JIANG W, et al. Nav1.7 via promotion of ERK in the trigeminal ganglion plays an important role in the induction of pulpitis inflammatory pain [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 6973932.
- [27] LIN JJ, DU Y, CAI WK, et al. Toll-like receptor 4 signaling in neurons of trigeminal ganglion contributes to nociception induced by acute pulpitis in rats [J]. Sci Rep, 2015, 5(1): 12549.
- [28] 韩耀伦, 王璐, 马欣. 黄芩苷通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路抑制大鼠牙髓炎症反应[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(22): 2725-2729.
- [29] 王先斌, 李力燕. 在神经病理性疼痛中卫星胶质细胞与神经元间的相互作用[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(11): 1788-1793.
- [30] LIU F, ZHANG YY, SONG N, et al. GABA receptor activation attenuates inflammatory orofacial pain by modulating interleukin-1 β in satellite glial cells: Role of NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. Brain Res Bull, 2019, 149: 240-250.
- [31] WANG J, ZENG L, ZHOU Q, et al. L6 spinal nerve ligation produces prolonged development of mechanical allodynia and gradual increase of GFAP on ipsilateral dorsal horn [J]. Acta Neurochir (Wien), 2013, 155(5): 935-940.
- [32] 王海棠, 王云, 田英, 等. 活化卫星胶质细胞参与牙髓炎症及痛觉过敏的实验研究[J]. 口腔医学研究, 2015, 31(2): 117-119, 122.
- [33] 张丽丽, 阳司敏, 丛芳, 等. CX3CL1/ECX3CR1 参与牙髓炎症及痛觉过敏的实验研究[J]. 口腔医学研究, 2016, 32(7): 685-688.
- [34] FILIPPINI HF, SCALZILLI PA, COSTA KM, et al. Activation of trigeminal ganglion satellite glial cells in CFA-induced tooth pulp pain in rats [J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0207411.
- [35] AFROZ S, ARAKAKI R, IWASA T, et al. CGRP induces differential regulation of cytokines from satellite glial cells in trigeminal ganglia and orofacial nociception [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3): 711.
- [36] HARRIS JA. Using c-fos as a neural marker of pain [J]. Brain Res Bull, 1998, 45(1): 1-8.

肠道菌群在气道变应性疾病中的研究进展

江妙华,涂博 综述 李辉 审校

暨南大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科,广东 广州 510000

【摘要】 近年来,随着对肠道菌群研究的不断深入,人们发现肠道菌群与人体许多疾病的发生、发展以及病情的转归有着密切的联系,尤其是呼吸系统疾病。大量的研究表明,肠道菌群与气道变应性疾病有着千丝万缕的联系,肠道菌群微生态、菌群菌属以及其代谢物均可参与气道变应性疾病进程,影响其发生发展。然而,肠道微生物组成十分复杂,两者间的作用机制至今尚未完全阐明。因此,本文将重点对肠道菌群与气道变应性疾病(哮喘、变应性鼻炎)的相关性进行研究综述,以及学习“肠-肺轴”这个新概念,旨在为肠道菌群与气道变应性疾病的发病机制和治疗提供依据。

【关键词】 肠道菌群;肺部菌群;气道变应性疾病;哮喘;变应性鼻炎;肠-肺轴

【中图分类号】 R562 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)06-0789-05

Relationship between gut microbiota and allergic airway diseases. JIANG Miao-hua, TU Bo, LI Hui. Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510000, Guangdong, CHINA

[Abstract] In recent years, with the further understanding of the study of gut microbiota, it has been found that gut microbiota is fairly related to the genesis, development and outcome of various diseases, especially respiratory diseases. More and more studies have shown that gut microbiota is inextricably linked to airway allergic diseases. Intestinal microflora microecology, flora bacteria and their metabolites can all participate in the process of airway allergic disease affecting its occurrence and progression. However, it's so intricate for the composition of intestinal flora that the mechanism of interaction between gut microbiota and allergic airway diseases has not been completely clarified so far. Therefore, this review will make a summary of studies concentrated on the correlation between intestinal flora and airway allergic diseases (asthma, allergic rhinitis), and then introduce a new conception, "Lung-gut axis", which aims to provide the basis for the pathogenesis and treatment of gut microbiota and airway allergic diseases.

[Key words] Gut microbiota; Lung microbiota; Allergic airway diseases; Asthma; Allergic rhinitis; Lung-gut axis

通讯作者:李辉,主任医师,博士,硕士导师,E-mail:928212518@qq.com

-
- [37] SANTOS PL, BRITO RG, MATOS JPSCF, et al. Fos protein as a marker of neuronal activity: a useful tool in the study of the mechanism of action of natural products with analgesic activity [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(6): 4560-4579.
- [38] SHENG LL, NISHIYAMA K, HONDA T, et al. Suppressive effects of Neiting acupuncture on toothache: an experimental analysis on Fos expression evoked by tooth pulp stimulation in the trigeminal subnucleus pars caudalis and the periaqueductal gray of rats [J]. Neurosci Res, 2000, 38(4): 331-339.
- [39] 顾斌,刘洪巨,马军利,等.急性牙髓炎致敏时Vc核c-fos蛋白的时程变化[J].中华老年口腔医学杂志,2010,8(6): 321-323, 331.
- [40] CHA M, SALLEM I, JANG HW, et al. Role of transient receptor potential vanilloid type 1 in the trigeminal ganglion and brain stem following dental pulp inflammation [J]. Int Endod J, 2020, 53(1): 62-71.
- [41] BURNSTOCK G. An introduction to the roles of purinergic signalling in neurodegeneration, neuroprotection and neuroregeneration [J]. Neuropharmacology, 2016, 104: 4-17.
- [42] NORTH RA. P2X receptors [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2016, 371(1700): 20150427.
- [43] BURNSTOCK G. Purinergic mechanisms and pain [J]. Adv Pharmacol, 2016, 75: 91-137.
- [44] NEVES AF, FARIAS FH, DE MAGALHÃES SF, et al. Peripheral inflammatory hyperalgesia depends on P2X7 receptors in satellite glial cells [J]. Front Physiol, 2020, 11: 473.
- [45] BURNSTOCK G, KNIGHT GE. The potential of P2X7 receptors as a therapeutic target, including inflammation and tumour progression [J]. Purinergic Signal, 2018, 14(1): 1-18.
- [46] SLUYTER R. The P2XE Receptor [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1051: 17-53.
- [47] 李鹏涛,秦颖,肖智,等.神经元P2X7受体在疼痛调制中作用研究进展[J].医学研究杂志,2019,48(3): 20-24.
- [48] HONORE P, DONNELLY-ROBERTS D, NAMOVIC MT, et al. A-740003 [N-(1-{[(cyanoimino)-(5-quinolinylamino)methyl]amino}-2,2-dimethylpropyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide], a novel and selective P2XE receptor antagonist, dose-dependently reduces neuropathic pain in the rat [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 319(3): 1376-1385.
- [49] 陈霞,袁通穗,叶芳,等.牙髓炎不同阶段P2X受体家族在大鼠脑干中的表达变化研究[J].口腔医学研究,2016,32(10): 1033-1037.
- [50] 姜威,李恩东,李月玲,等.牙髓炎成牙本质细胞P2X7受体表达意义[J].临床军医杂志,2016,44(3): 309-312.

(收稿日期:2020-09-21)