

· 综述 ·

过氧化物酶体增植物激活受体- γ 在神经病理性疼痛中作用的研究进展

袁鹏 雷道赞 牛英俏 朱云清 朱伟

【摘要】 神经病理性疼痛(NP)由躯体感觉神经系统的损伤或疾病引起,其病理机制复杂,主要与神经结构及功能异常有关,现有治疗手段难以取得满意效果。随着对过氧化物酶体增植物激活受体- γ (PPAR- γ)的深入研究,其在神经炎症、氧化应激、离子通道、线粒体功能、神经保护等方面的作用陆续被发现,并有望成为疼痛预防与治疗新靶点。本文就 PPAR- γ 在 NP 中的作用及机制作一综述,以期 NP 的临床治疗提供新思路。

【关键词】 过氧化物酶体增植物激活受体- γ ;神经病理性疼痛;神经炎症;氧化应激

Research progress on role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in neuropathic pain

YUAN Peng, LEI Daoyun, NIU Yingqiao, ZHU Yunqing, ZHU Wei. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: ZHU Wei, Email: zhuweijsp@163.com

【Abstract】 Neuropathic pain (NP) is caused by lesion or disease of the somatic sensory nervous system, and its pathological mechanism is complex, mainly related to abnormal neural structure and function. It is hard for existing treatment methods to obtain satisfactory results. With the deepening of the study of peroxisome proliferate activation receptor- γ (PPAR- γ), its role in neuroinflammation, oxidative stress, ion channels, mitochondrial function, neuroprotection and other aspects have been discovered successively, PPAR- γ may be one new target for pain prevention and treatment. This paper reviews the role of PPAR- γ in NP and related mechanisms, in order to provide new thinking for the clinical treatment of NP.

【Key words】 Peroxisome proliferator-activated receptor- γ ; Neuropathic pain; Neuroinflammation; Oxidative stress

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)是外周或中枢躯体感觉神经系统损伤或疾病引起的一系列疼痛的总称,有自发痛、痛觉过敏、感觉异常等临床特征^[1],常伴随着焦虑、抑郁、睡眠障碍和认知减退等症状,严重影响患者身心健康,给个人、家庭和社会带来沉重负担。过氧化物酶体增植物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)是一种核激素受体,起初仅限于在代谢性疾病中的研究,近年来,其在神经退行性疾病、脑血管病变、脑脊髓损伤等神经系统疾病中的作用陆续被发现,且广泛分布于疼痛通路中^[2],有望成为 NP 临床治疗的新靶点。本文就 PPAR- γ 在疼痛的预防及治疗中的作用及机制作一综述,以期 NP 的临床治疗提供参考。

PPAR- γ 常见激动剂

PPARs 是由配体激活的核激素受体与转录因子,有三种亚型:PPAR- α 、PPAR- β/δ 和 PPAR- γ ,主要由 A/B、C、D、E/F 四个功能区构成^[3]。三种亚型中,PPAR- γ 在疼痛中的研究最多,镇痛作用最显著,其激动剂吡格列酮可减轻小鼠三叉神经炎症压迫(trigeminal inflammatory compression, TIC)模型的异常疼痛,GW0742 激活 PPAR- β/δ 可部分减轻,而苯扎贝特、非诺贝特激活 PPAR- α 则无明显作用^[4]。此外,低剂量激动剂罗格列酮的长期治疗可改善 14 月龄老年小鼠的糖代谢和线粒体功能,减少炎症和组织萎缩,改善焦虑、抑郁与认知功能,且未发现对心脏和骨骼的不利影响^[5]。

自然激动剂 (1) 脂肪酸类。棕榈酰乙醇酰胺(palmitoylethanolamide, PEA)、油酰乙醇胺、 ω -3 脂肪酸等。 ω -3 脂肪酸包含 α -亚麻酸、二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸等,其对各型疼痛均可缓解,且对摄入过多 ω -6 脂肪酸(如亚油酸、花生四烯酸等)

DOI:10.12089/jca.2024.01.016

基金项目:国家自然科学基金青年项目(8220053407)

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院麻醉科(袁鹏、牛英俏、朱云清、朱伟);东南大学附属中大医院麻醉科(雷道赞)

通信作者:朱伟,Email: zhuweijsp@163.com

引起的痛觉异常亦有效^[6]。(2)前列腺素类。15 脱氧前列腺素 J₂ (15-deoxy-prostaglandin J₂, 15d-PGJ₂)、前列腺素 E₁、E₂ 等,脑室内注射 15d-PGJ₂ 迅速减轻小鼠伤口的局部水肿并抑制炎性疼痛诱发的脊髓背角神经元活动,缓解小鼠的痛觉过敏^[7]。(3)黄酮类及其他。木犀草素、槲皮素、白藜芦醇、龙胆苦苷等,可有效预防或缓解疼痛。

合成激动剂 (1)噻唑烷二酮。一类临床上广泛使用的胰岛素增敏剂,如吡格列酮、罗格列酮和西格列酮等,吡格列酮似乎对雌性小鼠的镇痛作用更好^[8],这种性别差异需进一步研究证实。(2)PPAR α/γ 双重和 PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 泛激动剂。2013 年上市的 PPAR α/γ 双重激动剂 saroglitazar 通过维护血脑屏障完整性,抗氧化和神经炎症发挥神经保护作用,改善高脂肪、低蛋白饮食小鼠的认知功能^[9]。西格列他钠是我国自主创新且全球首个获批准治疗 2 型糖尿病的 PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 泛激动剂,其在糖、脂、能量代谢及胰岛素抵抗等方面作用显著,且尚未发现严重不良反应。(3)部分激活剂。近年来,多种药物被发现通过部分激活 PPAR- γ 发挥镇痛作用,如非甾体类抗炎药(如氟芬那酸、布洛芬、非诺洛芬等)、5-氨基酸类药物(如巴柳氮和奥沙拉秦)、血管紧张素 II 受体阻滞剂(如氯沙坦^[10])等,当前需探索这些药物、PPAR- γ 与 NP 之间的联系,以期能够更好地缓解疼痛与相关症状。

PPAR- γ 在 NP 通路中的分布

NP 发生后疼痛通路内 PPAR- γ 表达水平明显下降,激活受体可以预防或缓解 NP,改善疼痛相关焦虑、抑郁、认知功能损伤,拮抗受体可抵消改善作用。

外周神经 PPAR- γ 在伤害初级传入神经 A δ 和 C 神经纤维上的分布情况尚未明了。大鼠足背皮下注射吡格列酮后,可明显缓解福尔马林诱导的局部炎性疼痛,拮抗剂 GW9662 可抵消其镇痛作用^[11],表明 PPAR- γ 或许在疼痛初级传入神经中有着调控作用。

背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)是感觉转导和调节的关键结构,参与疼痛的传递和维持。人类、马及啮齿类动物的 DRG 神经元中均发现 PPAR- γ 分布^[12]。吡格列酮能够减少顺铂诱导的小鼠 DRG 中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成,缓解痛觉过敏,拮抗受体则逆转改善作用^[13]。

中枢神经 脊髓是慢性疼痛的关键调节器,脊髓-丘脑-皮质束轴是疼痛传递的重要通路^[14],其损伤与中枢性疼痛密切联系。Churi 等^[15]研究表明,鞘内注射 15d-PGJ₂ 或罗格列酮能剂量依赖性缓解大鼠坐骨神经损伤(spared nerve injury, SNI)引起的异常疼痛。

前额叶皮层在情绪调节中起关键作用,PPAR- γ 在其中高表达,长期服用吡格列酮可以改善患者抑郁症状^[16],皮质内 PPAR- γ 可能参与调节疼痛相关的认知和情感活动。

下丘脑是调节内脏及内分泌活动的中枢,参与调节摄食、睡眠、情绪等生理活动,PPAR- γ 分布于背内侧核、腹内侧核、室旁核与外侧区^[2]。慢性疼痛患者通常伴有食欲不振、睡眠障碍、情绪低落等症状。Phua 等^[17]研究表明,NP 大鼠的进食减少可能与臂旁核-外侧下丘脑回路的激活有关,这些症状或许与下丘脑中的 PPARs 有关。

中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray matter, PAG)是疼痛下行通路的重要组成^[18]。福尔马林致痛大鼠 PAG 中 PPAR- γ 明显减少,PAG 内予 GW9662 加剧了大鼠的疼痛过敏^[19]。因此,PPAR- γ 在疼痛通路中功能性表达。

PPAR- γ 在 NP 中的作用机制

抑制神经炎症 神经炎症在 NP 中起着关键作用,疼痛相关的免疫细胞与神经胶质细胞激活迁移、炎性因子释放、神经元异常活动息息相关。

巨噬细胞浸润周围神经损伤部位可引发神经炎症从而促使 NP 的进展。15d-PGJ₂ 促使巨噬细胞向 M2 型(抗炎型)极化,并刺激内源性阿片类物质(β -内啡肽、强啡肽等)释放,激活 κ 、 δ -阿片类受体产生镇痛作用。在脊神经结扎(spinal nerve ligation, SNL)小鼠结扎部位早期局部注射罗格列酮可以抑制巨噬细胞浸润和炎性因子的产生,明显减轻小鼠疼痛^[20]。

小胶质细胞作为中枢神经系统中主要的免疫效应细胞,在神经元突触连接和神经炎症中起重要作用。吡格列酮可有效降低大鼠坐骨神经慢性压迫性疼痛(chronic constriction injury of sciatic nerve, CCI)的机械性痛觉过敏的发生率及小胶质细胞活化标志物和炎性因子水平,抑制小胶质细胞激活和 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)表达^[21]。术前肠道菌群通过脊髓中 PPAR- γ -小胶质细胞通路提高 SNI 小鼠的缩足阈值,改善疼痛^[22]。

星形胶质细胞是中枢神经系统中最多的细胞,为神经元提供结构、营养和功能支持。大鼠 CCI 后出现了机械性异常疼痛和热痛觉过敏,且脊髓中细胞周期素依赖蛋白激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5)/p35、细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2) 和胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 表达呈时间依赖性上升,而 PPAR- γ 呈时间依赖性下降。抑制 CDK5/p35 和 ERK1/2 可缓解大鼠疼痛,减少 GFAP 并增加 PPAR- γ 表达,吡格列酮逆转了大鼠的疼痛行为和 GFAP 表达,减少了肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、IL-1 β 和 IL-6 释放,表明脊髓 CDK5/p35 和 ERK1/2 是 PPAR- γ 的上游效应物,共同参与调节脊髓星形胶质细胞的活性^[23]。

抑制氧化应激 氧化应激是体内氧化与抗氧化失衡的一种状态,在神经系统损害中起着重要作用。目前,抑制氧化应激是疼痛治疗的方向,多种抗氧化剂已用于临床疼痛治疗。PPAR- γ 激动剂并不能直接清除 ROS,而是通过减少产生及间接增加清除能力改善 NP。

NP 的痛觉过敏与 DRG 神经元中过氧化氢酶和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 减少有关。吡格列酮与顺铂联合使用可缓解疼痛症状,增强 DRG 中抗氧化酶水活性并恢复其表达量,减少 ROS 积累^[13]。

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid2-related factor 2, Nrf2) 是一种调控内源性抗氧化通路的关键转录因子,当发生氧化应激时, Nrf2 转移到细胞核中并识别下游抗氧化反应元件序列,启动抗氧化基因的转录,包括血红素加氧酶-1 (heme oxygenase 1, HO-1)、过氧化氢酶、SOD 等, Nrf2 信号通路是目前抗氧化治疗的热点^[24]。罗格列酮剂量依赖性预防紫杉醇诱导的 NP 的发生,增加 NP 大鼠脊髓中 Nrf2、HO-1 和 PPAR- γ 的表达,预先给予 Nrf2 抑制剂葫芦巴碱或 GW9662 可逆转罗格列酮的改善作用^[25]。因此, PPAR- γ 通过调控体内氧化反应在 NP 中起着重要作用。

调节离子通道 神经元电活动、神经递质的释放与回收、疼痛的产生及维持均与各型离子通道紧密联系。电压门控钠离子通道 (voltage-gated sodium channels, VGSCs) 影响感觉神经元的兴奋性,在感觉刺激的转导、动作电位的发生及神经递质释放方面有着重要作用。吡格列酮可减少 NP 大鼠坐骨神

经中 Nav1.7 表达,从而抑制神经元兴奋性产生镇痛效应^[26]。

保护线粒体功能 线粒体在神经元的能量代谢、电化学信号传递、凋亡与再生等方面起关键作用,神经元的线粒体受损会引起其结构 (如突触的形成和维持) 和功能 (如神经信号传导) 异常,导致 NP 的发生进展。吡格列酮增加了神经元中线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 含量、电子传递链亚基蛋白的表达水平,增强复合物 I 和复合物 IV 的活性,增加氧耗量且降低线粒体内过氧化物含量^[27]。顺铂诱导 NP 小鼠 DRG 中 PPAR- γ 和线粒体密度明显下降,吡格列酮通过增加 PPAR- γ 、线粒体生物合成及线粒体氧化磷酸化改善了小鼠的疼痛^[13]。

保护感觉神经元 感觉神经元损伤是 NP 的重要标志,其异常活动可导致外周和中枢敏化,靶向保护感觉神经元意味着靶向疼痛通路。轴突运输在神经损伤和随后的轴突修复再生中具有重要作用。Lezana 等^[28]研究表明,在 SNI 大鼠中,坐骨神经与 L₄₋₆ 段 DRG 神经元的轴突和核中的 PPAR- γ 表达增加, PPAR- γ 蛋白在神经元中沿着轴突向胞体逆行运输,罗格列酮缓解大鼠的疼痛并增强了轴突再生反应,拮抗 PPAR- γ 则减弱神经元再生反应。髓鞘是神经元电信号传导的跳跃性和绝缘性保持完整的基础,其结构功能的受损与疼痛紧密联系, PPAR- γ 在少突胶质细胞祖细胞增殖和分化中起重要调控作用。Montani 等^[29]研究表明,罗格列酮激活 PPAR- γ 可以部分改善内源性脂肪酸合成不足,减少异常髓鞘的形成。因此, PPAR- γ 是神经元和髓鞘修复的重要一环,是 NP 相关神经元损伤恢复的潜在靶点。

小 结

PPAR- γ 在 NP 及伴随的焦虑、抑郁等中均有积极作用。然而, PPAR- γ 在 NP 中的机制研究尚不充分,且绝大多数为动物实验,临床实验数据很少,目前应该着重于探明具体机制,开发高选择性、低不良反应的激动剂并用于临床治疗当中。

参 考 文 献

- [1] Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 259-301.
- [2] Warden A, Truitt J, Merriman M, et al. Localization of PPAR isotypes in the adult mouse and human brain. *Sci Rep*, 2016, 6: 27618.

- [3] Chandra V, Huang P, Hamuro Y, et al. Structure of the intact PPAR-gamma-RXR-nuclear receptor complex on DNA. *Nature*, 2008, 456(7220): 350-356.
- [4] Lyons DN, Zhang L, Danaher RJ, et al. PPAR γ agonists attenuate trigeminal neuropathic pain. *Clin J Pain*, 2017, 33(12): 1071-1080.
- [5] Xu L, Ma X, Verma N, et al. PPAR γ agonists delay age-associated metabolic disease and extend longevity. *Aging Cell*, 2020, 19(11): e13267.
- [6] Boyd JT, LoCoco PM, Furr AR, et al. Elevated dietary ω -6 polyunsaturated fatty acids induce reversible peripheral nerve dysfunction that exacerbates comorbid pain conditions. *Nat Metab*, 2021, 3(6): 762-773.
- [7] Morgenweck J, Abdel-Aleem OS, McNamara KC, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in brain inhibits inflammatory pain, dorsal horn expression of Fos, and local edema. *Neuropharmacology*, 2010, 58(2): 337-345.
- [8] Santos D, Donahue RR, Laird DE, et al. The PPAR γ agonist pioglitazone produces a female-predominant inhibition of hyperalgesia associated with surgical incision, peripheral nerve injury, and painful diabetic neuropathy. *Neuropharmacology*, 2022, 205: 108907.
- [9] Dharavath RN, Arora S, Kondepudi KK, et al. Saroglitazar, a novel dual PPAR- α/γ agonist, reverses high fat-low protein diet-induced metabolic and cognitive aberrations in C57BL/6J male mice. *Life Sci*, 2021, 271: 119191.
- [10] Kalynovska N, Diallo M, Sotakova-Kasparova D, et al. Losartan attenuates neuroinflammation and neuropathic pain in paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(14): 7949-7958.
- [11] Mansouri MT, Naghizadeh B, Ghorbanzadeh B, et al. Pharmacological evidence for systemic and peripheral antinociceptive activities of pioglitazone in the rat formalin test: role of PPAR γ and nitric oxide. *Eur J Pharmacol*, 2017, 805: 84-92.
- [12] Galiazzo G, De Silva M, Giancola F, et al. Cellular distribution of cannabinoid-related receptors TRPV1, PPAR-gamma, GPR55 and GPR3 in the equine cervical dorsal root ganglia. *Equine Vet J*, 2021, 54(4): 788-798.
- [13] Khasabova IA, Khasabov SG, Olson JK, et al. Pioglitazone, a PPAR γ agonist, reduces cisplatin-evoked neuropathic pain by protecting against oxidative stress. *Pain*, 2019, 160(3): 688-701.
- [14] 张韫纯, 孔得旭, 彭冰雪, 等. 脊髓中疼痛相关上行传导及下行调控神经环路的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(10): 1093-1097.
- [15] Churi SB, Abdel-Aleem OS, Tumber KK, et al. Intrathecal rosiglitazone acts at peroxisome proliferator-activated receptor-gamma to rapidly inhibit neuropathic pain in rats. *J Pain*, 2008, 9(7): 639-649.
- [16] Kemp DE, Schinagle M, Gao K, et al. PPAR- γ agonism as a modulator of mood: proof-of-concept for pioglitazone in bipolar depression. *CNS Drugs*, 2014, 28(6): 571-581.
- [17] Phua SC, Tan YL, Kok A, et al. A distinct parabrachial-to-lateral hypothalamus circuit for motivational suppression of feeding by nociception. *Sci Adv*, 2021, 7(19): eabe4323.
- [18] 程祝强, 章洁, 陈浩飞, 等. 中脑导水管周围灰质中 P2X7R 调控慢性神经病理性疼痛的研究. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(3): 284-287.
- [19] Okine BN, Gaspar JC, Madasu MK, et al. Characterisation of peroxisome proliferator-activated receptor signalling in the midbrain periaqueductal grey of rats genetically prone to heightened stress, negative affect and hyperalgesia. *Brain Res*, 2017, 1657: 185-192.
- [20] Takahashi Y, Hasegawa-Moriyama M, Sakurai T, et al. The macrophage-mediated effects of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone attenuate tactile allodynia in the early phase of neuropathic pain development. *Anesth Analg*, 2011, 113(2): 398-404.
- [21] Li X, Guo Q, Ye Z, et al. PPAR γ prevents neuropathic pain by down-regulating CX3CR1 and attenuating M1 activation of microglia in the spinal cord of rats using a sciatic chronic constriction injury model. *Front Neurosci*, 2021, 15: 620525.
- [22] Trindade da Silva CA, Clemente-Napimoga JT, Abdalla HB, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR γ) and its immunomodulation function: current understanding and future therapeutic implications. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(3): 295-303.
- [23] Zhong Y, Chen J, Chen J, et al. Crosstalk between Cdk5/p35 and ERK1/2 signalling mediates spinal astrocyte activity via the PPAR γ pathway in a rat model of chronic constriction injury. *J Neurochem*, 2019, 151(2): 166-184.
- [24] Park J, Kim YT. Erythronium japonicum alleviates inflammatory pain by inhibiting MAPK activation and by suppressing NF- κ B activation via ERK/Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(7): 626.
- [25] Zhou YQ, Liu DQ, Chen SP, et al. PPAR γ activation mitigates mechanical allodynia in paclitaxel-induced neuropathic pain via induction of Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110356.
- [26] Elkholy SE, Elaidy SM, El-Sherbeen NA, et al. Neuroprotective effects of ranolazine versus pioglitazone in experimental diabetic neuropathy: targeting Nav1.7 channels and PPAR- γ . *Life Sci*, 2020, 250: 117557.
- [27] Ghosh S, Patel N, Rahn D, et al. The thiazolidinedione pioglitazone alters mitochondrial function in human neuron-like cells. *Mol Pharmacol*, 2007, 71(6): 1695-1702.
- [28] Lezana JP, Dagan SY, Robinson A, et al. Axonal PPAR γ promotes neuronal regeneration after injury. *Dev Neurobiol*, 2016, 76(6): 688-701.
- [29] Montani L, Pereira JA, Normén C, et al. De novo fatty acid synthesis by Schwann cells is essential for peripheral nervous system myelination. *J Cell Biol*, 2018, 217(4): 1353-1368.

(收稿日期:2023-02-09)