

DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2023.07.21

神经病理性疼痛的小胶质-星形胶质细胞串扰机制及中医药治疗研究进展*

陈雨钊^{1,2,3,4,5}, 吴美蓉^{1,2,3}, 张晗^{1,2,3}, 李霖^{1,2,3}, 张磊^{4,5}

(1. 天津中医药大学组分中药国家重点实验室, 天津 301617; 2. 天津中医药大学方剂学教育部重点实验室, 天津 301617; 3. 天津中医药大学中医药研究院, 天津 301617; 4. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381; 5. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381)

摘要:神经病理性疼痛是一种由周围和/或中枢神经损伤引起的慢性疼痛状态,小胶质细胞和星形胶质细胞介导的神经炎症在慢性疼痛的产生和维持中发挥重要作用。小胶质细胞参与星形胶质细胞促炎介质的产生,星形胶质细胞参与小胶质细胞炎症因子的分泌,诱发其产生促炎作用,两者串扰可显著影响神经炎症的发展。文章通过查阅研读相关文献,总结了小胶质细胞-星形胶质细胞串扰在神经病理性疼痛中发挥的作用以及中医药的研究现状,以期对神经病理性疼痛的机制及治疗提供新靶点。

关键词:神经病理性疼痛;星形胶质细胞;小胶质细胞;串扰;中医药

中图分类号:R741.02

文献标志码:A

文章编号:1672-1519(2023)07-0948-05

神经病理性疼痛(NP)是由躯体感觉神经系统疾病或损伤导致的慢性疼痛,主要表现为持续或间歇自发性疼痛和感觉异常^[1],常见于带状疱疹后疼痛、三叉神经痛、脑卒中后神经痛等。流行病学调查显示,神经病理性疼痛发病率为3%~8%^[2],中国目前尚缺乏完整的神经病理性疼痛的流调数据。当前,NP的发病机制尚未阐明,治疗上以缓解症状为主,常用药物主要为抗惊厥药(如加巴喷丁、普瑞巴林)、抗抑郁药[三环类、去甲肾上腺素、5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂]^[3-4]。由于患病周期长且易反复发作,给患者带来了极大的痛苦和心理压力,严重影响患者的生存质量^[5]。中医治疗NP的历史悠久,包括植物药、动物药、矿物药、中药复方及其他中医非药物疗法等,在提高NP治疗效果方面的优势日益突出^[6]。神经病理性疼痛根据其临床症状属于中医“痹症”的范畴,主要分为“不通则痛”和“不荣则痛”两方面。实者多为寒湿、湿热、痰瘀阻滞经络,气血

运行不畅,经络不通,不通则痛;虚者则为气血亏虚,筋脉、肌肉失于濡养,不荣则痛,临床诊治多以辨证论治如温经散寒、清热利湿、化痰祛瘀等。近年研究发现,神经炎症反应是NP的重要病理环节,小胶质细胞-星形胶质细胞串扰通过诱导外周及中枢敏化、中枢下行抑制性调控改变等在NP发生发展过程中发挥重要作用^[7]。文章总结了小胶质细胞-星形胶质细胞串扰参与NP发生的相关机制,以及中医药目前治疗神经病理性疼痛的研究现状,包括中药的单体和全方,现综述如下。

1 小胶质细胞和星形胶质细胞参与神经病理性疼痛发生

NP发病机制复杂,包括中枢/外周敏化、下行抑制系统功能失调、胶质细胞的活化、离子通道改变等。胶质细胞活化介导的神经炎症反应是神经病理性疼痛发生发展的重要病理环节^[8]。

神经系统的胶质细胞包括神经胶质细胞和骨髓来源的小胶质细胞,神经胶质细胞包括星形胶质细胞和少突胶质细胞。小胶质细胞是中枢神经系统(CNS)的常驻巨噬细胞,在维持组织稳态方面具有重要的生理功能。小胶质细胞可以对微环境的变化作出反应,生理状态下主要发挥免疫监视作用,在CNS损伤后,可迅速激活呈活化状态^[9]。活化的小胶质细胞分为M1和M2两种表型。M1型小胶质细

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82004331)。

作者简介:陈雨钊(1996-),女,硕士研究生在读,研究方向为中医药治疗神经系统疾病。

通讯作者:张磊,E-mail:zhangleitj2008@163.com。

引用格式:神经病理性疼痛的小胶质-星形胶质细胞串扰机制及中医药治疗研究进展[J]. 天津中医药,2023,40(7): 948-952.

胞是一类以分泌炎症介质为主的细胞,主要发挥促炎功能,但过度炎症反应则引起细胞凋亡及继发损伤,具有较为明显的神经毒性作用^[10]。M2型小胶质细胞受白细胞介素(IL)-3、IL-4等激活,在血管生成、抗炎细胞因子分泌、促进炎症修复方面起重要作用^[11]。研究发现,活化的小胶质细胞通过释放炎症介质参与了神经病理性疼痛的病理过程。Yang等^[12]发现慢性收缩损伤(CCI)大鼠脊髓背角小胶质细胞活化,鞘内注射骨髓间充质干细胞(BMSCs)靶向抑制小胶质细胞TLR2/MyD88/NF- κ B信号通路激活,可显著减轻机械性疼痛和热痛觉过敏。Cai等^[13]发现抑制小胶质细胞诱导的神经炎症反应可减轻部分坐骨神经结扎(pSNL)导致的神经病理性疼痛。

星形胶质细胞在中枢神经系统中体积最大,数量最多,且分布最广,与神经元、其他神经胶质细胞和血管相互作用,在维持中枢神经系统结构、代谢、血脑屏障完整性、血管血流控制、突触形成和调节突触传递方面发挥关键作用^[14]。在损伤因素刺激下,星形胶质细胞活化生成不同表型与功能的反应性星形胶质细胞,分泌多种细胞因子、趋化因子、生长因子以及神经营养因子等,激活细胞内多种信号通路,调节相应基因的转录与表达,参与神经炎症反应和多种病理生理过程^[15]。其中A1型促进炎症因子、趋化因子及补体级联反应,激活炎症反应诱导突触破坏、组织损伤和神经元死亡;A2型上调神经营养因子,促进组织修复和神经元存活,具有抑制炎症和神经保护作用^[16]。肿瘤坏死因子(TNF)是周围敏化和中枢敏化的重要因子,与星形胶质细胞TNF受体1(TNFR1)结合诱导其活化^[17]。趋化因子CXC配体13(CXCL13)与趋化因子受体5(CXCR5)结合可活化星形胶质细胞并介导NP痛敏的维持^[18]。脂多糖(LPS)也是星形胶质细胞活化的重要激动因子^[19],上述因子及受体的拮抗剂能显著改善NP的痛敏状况。

2 小胶质细胞-星形胶质细胞串扰介导神经炎症参与神经病理性疼痛

2.1 小胶质细胞-星形胶质细胞激活与神经炎症密切相关 中枢神经系统损伤后,星形胶质细胞活化并改变其细胞特性,生成反应性星形胶质细胞^[20],导致炎症细胞在血管周围广泛聚集并侵袭CNS实质^[15]。相关研究表明在神经病理性疼痛的维持期间,星形胶质细胞自噬受损可以通过延长神经炎症的发生而维持神经病理性疼痛^[21]。多发性硬化症(MS)

是CNS的炎症性脱髓鞘疾病,通过检测有神经炎症史的进展性MS患者,可以看到有明显的反应性星形胶质细胞增多症,说明星形胶质细胞的激活与神经炎症的发生密切相关^[22]。

发生神经损伤后,小胶质细胞是第一个被激活的免疫细胞^[23],表现为小胶质细胞的标志物(CD11b)mRNA表达在神经损伤4h后升高,第3周恢复至基础水平,反之,星形胶质细胞的标志物胶质纤维酸性蛋白(GFAP)mRNA表达从神经损伤后7d开始升高,在第28天表现为高水平。小胶质细胞通过迅速改变其形态做出反应^[24],小胶质细胞转变为巨噬细胞,并分泌促炎细胞因子^[25],小胶质细胞和星形胶质细胞是通过释放促炎症细胞因子/化学因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 以及趋化因子(如CCL2和CXCL1)进行串扰^[26]。Cai等^[13]通过体外实验即使用原癌基因非受体蛋白酪氨酸激酶(SRC)抑制剂抑制LPS诱导BV2小胶质细胞中SRC的表达,结合体内实验即通过SRC抑制剂治疗部分坐骨神经结扎(pSNL)诱导的神经病理性疼痛模型,实验结果表明抑制SRC的PN小胶质细胞诱导的神经炎症在pSNL模型中产生保护作用。

2.2 小胶质细胞-星形胶质细胞串扰促进神经病理性疼痛 小胶质细胞和星形胶质细胞在神经病理性疼痛的发生过程中关系密切。研究证明,活化的神经胶质细胞可增加相关促炎和促痛觉的细胞因子和介质的产生和释放^[27]。

Toll样受体(TLR)激活是引起神经炎症的关键,在识别病原体和启动先天免疫反应以保护宿主方面起着重要作用。在有小胶质细胞存在的情况下,损伤刺激可引发星形胶质细胞中TLR的高表达,并且可以诱导星形胶质细胞释放IL-1 β ,维持神经病理性疼痛的发生。Marinelli等^[28]建立原代培养幼鼠皮质神经胶质细胞,去除小胶质细胞后,给予TLR激动剂,发现星形胶质细胞TLR的表达相对较低,未引发炎症。在未经纯化处理的小胶质细胞和星形胶质细胞培养物中,发现TLR4的表达显著上升,说明小胶质细胞可以促进星形胶质细胞对炎症的反应。

趋化因子C-X-C基序配体12/C-X-C趋化因子受体4型(CXCL12/CXCR4)是1种新兴的疼痛调节剂。研究表明,CXCL12在星形胶质细胞中表达,CXCR4在小胶质细胞中表达,星形胶质细胞CXCL12和小胶质细胞CXCR4之间的串扰可以通过增加小胶质细胞中促炎细胞因子(TNF- α 和IL-

6)的产生,激发神经炎症来促进神经病理性疼痛超敏反应的维持^[29]。

IL-15 是一种促炎细胞因子,在中枢神经系统炎症发生后可以协调体内环境的稳态以及调节免疫反应的强度。在受损的中枢神经系统中,IL-15 主要来源于星形胶质细胞。神经损伤后,神经炎症发生,可诱导星形胶质细胞产生 IL-15 导致小胶质细胞表达 CD86、IL-1 β 和 TNF- α 等炎症因子的水平上调^[30]。研究显示,IL-15 可增强伤害性传导维持神经病理性疼痛的进展^[31]。IL-15 作为星形胶质细胞和小胶质细胞之间串扰的介质,在神经炎症发生诱导神经病理性疼痛的过程中发挥作用。

2.3 星形胶质细胞-小胶质细胞串扰抑制神经病理性疼痛 粒细胞单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)是一种已知的小胶质细胞活化调节剂,星形胶质细胞激活后,可以通过分泌 GM-CSF 促使小胶质细胞发挥促炎功能。促进和维持小胶质细胞活化状态^[32],延长炎症和疼痛维持。研究表明,GM-CSF 可以增加小胶质细胞增殖并诱导其向 M1 促炎表型极化。GM-CSF 可显著促进 M1 型小胶质细胞标志物 CCR7 和活化小胶质细胞标志物 CD68 的表达;去除 GM-CSF 刺激,加入抗炎细胞因子(如 IL-4、IL-10 和 SP)处理,可抑制 M1 小胶质细胞极化^[32],逆转炎症的状态。

通过原代大鼠星形胶质细胞与 M1 或 M2 表型的小胶质细胞培养液共培养,将 LPS 或干扰素- γ (INF- γ) 刺激的 M1 型小胶质细胞上清液与原代大鼠星形胶质细胞共培养,发现上清液可诱导星形胶质细胞释放促炎细胞因子(IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6),而在含有 IL-13 等抗炎因子诱导的 M2 表型小胶质细胞培养基中培养,可刺激星形胶质细胞产生抗炎细胞因子(IL-4 和 IL-10)^[33]。

IL-3 主要来源于星形胶质细胞,是生理和病理状态下调节免疫功能的重要的细胞因子,有研究显示,通过培养表达 IL-3(AS-IL-3)RNA 的转基因小鼠获得的星形胶质细胞含有 IL-3mRNA,而含有 IL-3mRNA 的星形胶质细胞可能参与了小胶质细胞的激活^[34]。1 篇来自 Nature 的研究说明了 IL-3 是“星形胶质细胞-小胶质细胞”串扰的关键介质,疾病的严重程度可以影响小胶质细胞 IL-3 受体的表达,并调控其激活。因此星形胶质细胞产生的 IL-3 可能是“星形胶质细胞-小胶质细胞”串扰中反向调控小胶质细胞中枢炎症激活的关键介质^[35]。

3 中医药对神经病理性疼痛治疗的研究现状

神经病理性疼痛在中医没有相似的病名,根据辨证论治体系归属于中医“痹症”的范畴,“不通则痛,不荣则痛”,临床上具有逐渐加剧和缠绵不愈的特点^[36]。大川芎方由川芎和天麻组成,是治疗血瘀或风邪引起的头痛或偏头痛等脑部疾病的经典复方。Liu 等^[37]研究显示大鼠脑损伤后皮质区胶质纤维酸性蛋白(GFAP)阳性细胞数在脑损伤后第 11 天显著升高,提示反应性星形胶质细胞阳性细胞数显著增加,而大川芎方组 GFAP 阳性细胞数较对照组明显降低,提示大川芎方可以显著减轻小胶质细胞和星形胶质细胞活化。益气活血通络方具有益气养阴、活血通络的功效,对糖尿病周围神经病变患者的四肢麻木、感觉迟钝和疼痛有较好疗效。通过高脂饲料喂养 4 周 SD 大鼠联合腹腔注射链脲佐菌素诱导神经病理性疼痛(DNP)后,使用益气活血通络方干预治疗,小胶质细胞激活表面标志物 OX42 表达水平降低,血清中 TNF- α 、IL-1 β 和 CCL3 等表达亦明显下降,说明益气活血通络方通过降低小胶质细胞活性,抑制炎症因子、趋化因子的释放,从而改善周围神经损伤,减轻神经病理性疼痛^[38]。芷辛方具有温经通络、活血化痹、祛风止痛的功效。张斌等^[39]通过建立癌痛动物模型,发现芷辛方可抑制星形胶质细胞标志物 GFAP 以及小胶质细胞标志物 CD11b 的表达,表明芷辛方可通过抑制神经胶质细胞的激活发挥镇痛作用。

二苯甲基砒(DS)是一种来自中药天麻的 4,4'-二羟基二苄基砒的新型结构衍生物,具有抗伤害感受作用,Shao 等^[40]建立 CCI 小鼠模型来证明 DS 通过抑制小胶质细胞中有丝分裂诱导的 NLRP3 炎症小体激活改善小鼠的慢性神经病理性疼痛。芍药苷(PF)是芍药的主要药效成分之一,有抗炎、镇痛的作用。通过建立大鼠 CCI 模型,检测造模后 GFAP 的表达情况,结果显示连续腹腔注射 PF 后,GFAP 的表达下调,星形胶质细胞的活化被抑制,起到缓解 NP 疼痛过敏的作用^[41]。

以上研究结果提示,中医药通过抑制小胶质细胞、星形胶质细胞活化对影响神经病理性疼痛的发生具有指导意义,但通过小胶质细胞-星形胶质细胞串扰发挥疼痛抑制作用还有待进一步研究。

4 展望

神经病理性疼痛病程长、易复发的特点使患者的生活质量严重下降。本文从神经炎症的产生以及

诱发神经病理性疼痛的过程出发,引入小胶质细胞-星形胶质细胞串扰的概念,讨论了神经炎症和两者串扰的关系以及两种神经胶质细胞串扰在神经病理性疼痛过程中的不同作用。小胶质细胞参与星形胶质细胞促炎介质的产生,星形胶质细胞参与小胶质细胞炎症因子的分泌,诱发其产生促炎作用,两者之间的串扰通过引起神经炎症发生和维持,最终导致神经病理性疼痛。目前关于该疾病的研究主要集中在构建神经病理性疼痛的动物模型如CCI、SNI、SNL,对神经病理性疼痛的作用机制研究有待深入,而中医药相关研究主要定位在单体或全方通过抑制星形胶质细胞或小胶质细胞的活化对于神经病理性疼痛的作用,关于两者的串扰有待探索。后期针对神经病理性疼痛的研究可以聚焦在小胶质细胞-星形胶质细胞串扰作用于该疾病的机制等方面。

参考文献:

- [1] TREEDE R D, JENSEN T S, CAMPBELL J N, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes[J]. *Neurology*, 2008, 70(18): 1630–1635.
- [2] HAANPÄÄ M, ATTAL N, BACKONJA M, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment[J]. *Pain*, 2011, 152(1): 14–27.
- [3] FINNERUP N B, ATTAL N, HAROUTOUNIAN S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *The Lancet Neurology*, 2015, 14(2): 162–173.
- [4] MAYANS L, WALLING A. Acute migraine headache: treatment strategies[J]. *American Family Physician*, 2018, 97(4): 243–251.
- [5] 王伍超, 郭晓丽, 胡理. 神经胶质细胞活化在神经病理性疼痛中的作用研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(8): 594–597.
WANG W C, GUO X L, HU L. Research progress on the role of glial cell activation in neuropathic pain [J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2017, 23(8): 594–597.
- [6] 廖越, 张羽, 吴宝贤, 等. 神经病理性疼痛中医治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(12): 2457–2461.
LIAO Y, ZHANG Y, WU B X, et al. Research progress of traditional Chinese medicine treatment of neuropathic pain[J]. *Medical Recapitulate*, 2021, 27(12): 2457–2461.
- [7] 宋佳男, 于海波, 刘玉梅. 神经病理性疼痛的治疗和药物发现现状[J]. *药理学学报*, 2021, 56(3): 679–688.
SONG J N, YU H B, LIU Y M. Current status of treatment and drug discovery for neuropathic pain[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2021, 56(3): 679–688.
- [8] ZHANG Z J, JIANG B C, GAO Y J. Chemokines in neuron-glial cell interaction and pathogenesis of neuropathic pain[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2017, 74(18): 3275–3291.
- [9] VOET S, PRINZ M, VAN LOO G. Microglia in central nervous system inflammation and multiple sclerosis pathology[J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2019, 25(2): 112–123.
- [10] WANG H X, LIU C, HAN M, et al. TRAM1 promotes microglia M1 polarization[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2016, 58(2): 287–296.
- [11] RIZZI C, TIBERI A, GIUSTIZIERI M, et al. NGF steers microglia toward a neuroprotective phenotype[J]. *Glia*, 2018, 66(7): 1395–1416.
- [12] 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- κ B signaling pathway in spinal microglia[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 154.
- [13] CAI Y X, XU J, CHENG Q H. Proto-oncogene tyrosine-protein kinase SRC (Src) inhibition in microglia relieves neuroinflammation in neuropathic pain mouse models[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11390–11398.
- [14] BATIUK M Y, MARTIROSYAN A, WAHIS J, et al. Identification of region-specific astrocyte subtypes at single cell resolution[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 1220.
- [15] LINNERBAUER M, WHEELER M A, QUINTANA F J. Astrocyte crosstalk in CNS inflammation[J]. *Neuron*, 2020, 108(4): 608–622.
- [16] GIOVANNONI F, QUINTANA F J. The role of astrocytes in CNS inflammation[J]. *Trends in Immunology*, 2020, 41(9): 805–819.
- [17] BALZANO T, ARENAS Y M, DADSETAN S, et al. Sustained hyperammonemia induces TNF- α in Purkinje neurons by activating the TNFR1-NF- κ B pathway[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 70.
- [18] JIANG B C, CAO D L, ZHANG X, et al. CXCL13 drives spinal astrocyte activation and neuropathic pain via CXCR5[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2016, 126(2): 745–761.
- [19] RYU K Y, LEE H J, WOO H, et al. Dasatinib regulates LPS-induced microglial and astrocytic neuroinflammatory responses by inhibiting AKT/STAT3 signaling[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 190.
- [20] 黎影, 骆翔. A1/A2 型反应性星形胶质细胞的研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(9): 518–520, 528.
LI Y, LUO X. Research progress of A1/A2 reactive astrocytes [J]. *Neural Injury and Functional Reconstruction*, 2022, 17(9): 518–520, 528.
- [21] LI J, TIAN M L, HUA T, et al. Combination of autophagy and NFE2L2/NRF2 activation as a treatment approach for neuropathic pain[J]. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4062–4082.
- [22] GHARAGOZLOO M, SMITH M D, JIN J, et al. Complement component 3 from astrocytes mediates retinal ganglion cell loss during neuroinflammation[J]. *Acta Neuropathologica*, 2021, 142(5): 899–915.
- [23] OHNISHI M, KATSUKI H, FUKUTOMI C, et al. HMGB1 inhibitor glycyrrhizin attenuates intracerebral hemorrhage-induced injury in rats[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 61(5/6): 975–980.
- [24] CHOI S, KIM K, KWON M, et al. Modulation of neuropathic pain by glial regulation in the insular cortex of rats[J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2022, 15: 815945.
- [25] JI A J, XU J B. Neuropathic pain: Biomolecular intervention and imaging via targeting microglia activation[J]. *Biomolecules*, 2021,

- 11(9):1343.
- [26] JI R R, DONNELLY C R, NEDERGAARD M. Astrocytes in chronic pain and itch[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2019, 20(11):667–685.
- [27] LIU Q Q, LI R, YANG W, et al. Role of neuroglia in neuropathic pain and depression[J]. *Pharmacological Research*, 2021, 174: 105957.
- [28] MARINELLI C, DI LIDDO R, FACCI L, et al. Ligand engagement of Toll-like receptors regulates their expression in cortical microglia and astrocytes[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2015, 12:244.
- [29] LUO X, TAI W L, SUN L T, et al. Crosstalk between astrocytic CXCL12 and microglial CXCR4 contributes to the development of neuropathic pain[J]. *Molecular Pain*, 2016, 12:1–15.
- [30] SHI S X, LI Y J, SHI K B, et al. IL(interleukin)-15 bridges astrocyte-microglia crosstalk and exacerbates brain injury following intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2020, 51(3):967–974.
- [31] MIKA J, ZYCHOWSKA M, POPIOLEK-BARCZYK K, et al. Importance of glial activation in neuropathic pain[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2013, 716(1/2/3):106–119.
- [32] KIM S, SON Y. Astrocytes stimulate microglial proliferation and M2 polarization *in vitro* through crosstalk between astrocytes and microglia[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(16):8800.
- [33] XIE L S, ZHANG N, ZHANG Q, et al. Inflammatory factors and amyloid β -induced microglial polarization promote inflammatory crosstalk with astrocytes[J]. *Aging*, 2020, 12(22):22538–22549.
- [34] SUGITA Y, ZHAO B, SHANKAR P, et al. CNS interleukin-3 (IL-3) expression and neurological syndrome in antisense-IL-3 transgenic mice[J]. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1999, 58(5):480–488.
- [35] MCALPINE C S, PARK J, GRICIUC A, et al. Astrocytic interleukin-3 programs microglia and limits alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2021, 595(7869):701–706.
- [36] 房铭铭, 刘红权. 神经病理性疼痛中西医诊疗的相关问题[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(4):388–391.
- FANG M M, LIU H Q. Related problems of diagnosis and treatment of neuropathic pain in traditional Chinese and western medicine[J]. *Chinese Journal for Clinicians*, 2020, 48(4):388–391.
- [37] LIU Z K, NG C F, SHIU H T, et al. Neuroprotective effect of Da Chuanxiong Formula against cognitive and motor deficits in a rat controlled cortical impact model of traumatic brain injury[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2018, 217:11–22.
- [38] 周家梅, 胡光民, 程连芝, 等. 益气活血通络方通过抑制 P2X7 介导的脊髓小胶质细胞活化改善糖尿病大鼠神经病理性疼痛[J]. 安徽中医药大学学报, 2022, 41(2):48–54.
- ZHOU J M, HU G M, CHENG L Z, et al. Effect of Yiqi Huoxue Tongluo Prescription in improving diabetic neuropathic pain in rats by inhibiting P2X7-mediated activation of spinal microglial cells[J]. *Journal of Anhui University of Chinese Medicine*, 2022, 41(2):48–54.
- [39] 张斌, 孙松娴, 陈轶尘, 等. 中药芷辛方对骨癌痛大鼠胶质细胞蛋白表达以及 TLRs 和 NF- κ B 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(6):704–711.
- ZHANG B, SUN S X, CHEN Y C, et al. Effect of Zhixin Formula on gliocyte protein expressions, TLRs end NF- κ B in bone cancer pain model rats[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2015, 35(6):704–711.
- [40] SHAO S, XU C B, CHEN C J, et al. Divanillyl sulfone suppresses NLRP3 inflammasome activation *via* inducing mitophagy to ameliorate chronic neuropathic pain in mice[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2021, 18(1):142.
- [41] 程艳虎. 芍药苷对神经病理性疼痛大鼠疼痛行为及脊髓星形胶质细胞活化的影响[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2020.
- CHENG Y H. Effects of paeoniflorin on pain behavior and activation of astrocytes in spinal cord in rats with neuropathic pain [D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University, 2020.

(收稿日期: 2023-05-04)

(本文编辑: 滕晓东, 徐一兰)

Mechanism of microglia-astrocyte crosstalk in neuropathic pain and the research progress on traditional Chinese medicine

CHEN Yuzhao^{1,2,3,4,5}, WU Meirong^{1,2,3}, ZHANG Han^{1,2,3}, LI Lin^{1,2,3}, ZHANG Lei^{4,5}

(1. State Key Laboratory of Components of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine Formulae, Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 3. Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 4. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China; 5. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China)

Abstract: Neuropathic pain is a chronic pain state caused by peripheral and/or central nerve injury. Neuroinflammation mediated by microglia and astrocytes which play an important role in the generation and maintenance of chronic pain. Microglia participate in the production of astrocyte pro-inflammatory mediators, and astrocytes take part the secretion of microglial inflammatory factors, inducing them to produce pro-inflammatory effects, their crosstalk can significantly affect the development of neuroinflammation. This article summarized the role of microglia-astrocyte crosstalk in neuropathic pain and the research status of traditional Chinese medicine by reviewing and studying relevant literature, in order to provide new target for the mechanism and treatment of neuropathic pain.

Keywords: neuropathic pain; astrocytes; microglia; crosstalk; traditional Chinese medicine