

文章编号: 1004-0374(2010)03-0291-05

白介素-1 β 在炎性痛中的作用及其机制

张文华¹, 江剑平*

(福建师范大学生命科学学院, 福建省发育和神经生物学重点实验室, 福州 350108)

摘要: 促炎细胞因子在许多病理状态下, 如炎症、神经系统损伤、癌症等, 对疼痛和痛觉过敏的发生和维持有重要作用。目前得到普遍认可的促炎细胞因子有 IL-1 β 、IL-6、TNF- α , 该文就 IL-1 β 在炎性疼痛中的作用及其可能的的外周、中枢机制作一综述。

关键词: 白介素-1 β ; 炎性痛; 痛觉过敏

中图分类号: R965; Q426

文献标识码: A

Roles and mechanisms of interleukin-1 β during inflammatory pain

ZHANG Wen-hua, JIANG Jian-ping*

(Key Laboratory of Developmental and Neurological Biology of Fujian Province, College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350108, China)

Abstract: Numerous studies have shown that pro-inflammatory cytokines induce or facilitate pain and hyperalgesia in the presence of inflammation, injury to the nervous system or cancer. At present, generally accepted pro-inflammatory cytokines are IL-1 β , IL-6, TNF- α . This review outlines the recent findings of IL-1 β in inflammatory pain and its possible peripheral and central mechanisms for the effects of IL-1 β in nociceptive transmission.

Key words: interleukin-1 β ; inflammatory pain; hyperalgesia

1 白介素-1的成员与受体

细胞因子是指由免疫细胞(如T细胞、B细胞、单核巨噬细胞等)和某些非免疫细胞(如表皮细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞等)经刺激后合成、分泌的一类具有生物活性的小分子蛋白或多肽的总称, 主要包括白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、生长因子、趋化因子等。1979年的第二届淋巴因子国际会议, 把介导白细胞间相互作用的一些细胞因子正式命名为IL, 并以阿拉伯数字排列, 如IL-1、IL-2等。后来发现IL亦可由其他细胞产生, 也可作用于其他细胞。白介素-1(interleukin-1, IL-1)是体内作用最强的炎症介质之一, 相对分子质量约17 000, 由150多个氨基酸残基组成。IL-1家族是一个由多分子组成的大家族, 包括: 白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素1受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, IL-1ra)、IL-18、IL-33等, 其中前三者是IL-1基因家族的主要成员,

它们源于不同的基因, 但蛋白质的氨基酸序列高度同源, 经由不同方式产生并发挥作用。细胞内产生的IL-1 β 以前体形式存在, 须经IL-1 β 转化酶(caspase-1/ICE, 一种半胱天冬氨酸蛋白酶)剪切成成熟型IL-1 β 并分泌至细胞外, 成熟型IL-1 β 是执行IL-1 β 生物学功能的主要形式。IL-1 β 是IL-1的主要分泌形式^[1], 是一种调节蛋白, 在炎症和自身免疫性疾病中发挥着重要作用。

白介素-1受体(interleukin-1 receptors, IL-IR)有两种形式: I型受体(IL-IRI)和II型受体(IL-IRII)。IL-IRI在脊髓、背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)、小型神经元中都有表达^[2]。一般认为: IL-1 α 和IL-1 β 都通过结合IL-IRI发挥作用^[3], IL-IRI

收稿日期: 2009-07-27; 修回日期: 2009-09-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(30970985); 福建省自然科学基金项目(C0710005); 福建师范大学优秀青年骨干教师培养基金项目(2008100238)

*通讯作者: E-mail: jiangsir001@163.com

介导了 IL-1 β 所有已知的生物学功能^[4]。IL-1ra 是一种理想的特异性、竞争性 IL-1 拮抗剂, 它能以很高的亲和力与 IL-1 α 和 IL-1 β 竞争结合 IL-1RI, 从而消除或减轻 IL-1 在机体的作用, 影响机体的病理生理过程。

2 IL-1 β 在炎性痛中的作用

IL-1 β 可由多种细胞分泌合成, 如角质化细胞、成纤维细胞、滑膜细胞、内皮细胞、神经细胞、多种免疫细胞(如肥大细胞、巨噬细胞)以及各种神经胶质细胞(如施万细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞等)^[5], 其中小胶质细胞和巨噬细胞被认为是 IL-1 β 最主要的来源^[6]。在生理条件下, IL-1 β 的含量非常低, 但是在许多疾病状态下, 它的含量就会增加^[7], 如类风湿性关节炎^[8]、神经变性疾病[阿尔兹海默病(Alzheimer's disease)和多发性硬化(multiple sclerosis)]^[9]等都与 IL-1 β 的上调有着密切的关系。IL-1 β 作为一种致炎细胞因子, 在炎性疼痛中主要介导炎性痛敏。近年来, IL-1 β 在中枢和外周的促炎性疼痛作用已引起人们的广泛重视。

Ferreira 等^[10]在 1988 年, 首次把 IL-1 β 定义为炎性痛觉过敏因子, 引发了人们对细胞因子在炎症和痛觉过敏中所发挥作用的兴趣。IL-1 β 在痛觉过敏产生中所发挥的作用, 很多资料都直接来源于外周或者中枢注射 IL-1 β 的实验: 外周组织注射 IL-1 β 会诱发机械和热痛觉过敏^[5], 如在 SD 大鼠坐骨神经内注入 IL-1 β , 会诱发热痛觉过敏^[11]; 小鼠鞘内注射 IL-1 β 会产生疼痛行为^[12]; 正常大鼠鞘内注射 IL-1 β 诱发机械痛觉过敏^[13]和热痛觉过敏^[14, 15], 阻断脑脊液中 IL-1 β 的增加会减轻痛觉过敏^[16]。这些实验说明, IL-1 β 是一个强有力的机械和热痛觉过敏诱发因子, 但也有学者提出相反意见, 正常大鼠鞘内注射 IL-1 β 对热刺激引发的缩脚潜伏期没有任何影响^[17]。

在炎性疼痛动物模型中, 脚底注射炎性因子伴随着炎症组织和脊髓中 IL-1 β 及其他细胞因子浓度的升高, 会诱发机械和热痛觉过敏。在完全弗氏佐剂炎性模型(CFA 模型)中, 炎症组织 IL-1 β 浓度升高了 8~9 倍, 脊髓中的 IL-1 β 浓度也显著升高, 全身性给予白介素受体阻滞药——阿那白滞素减轻了炎症性痛觉过敏^[18]。Samad 等^[16]脚底注射 CFA 诱发炎症, 发现不仅脚底中 IL-1 β 含量升高, 脑脊液中 IL-1 β 含量也升高, 从不能被检测到增加到 50 pg/mL, 鞘内注射 IL-1 β 受体拮抗剂能减轻 CFA 诱发的外周炎

症。Zhang 等^[19]也发现, CFA 炎症模型中, 同侧脊髓中的 IL-1 β 含量显著增加, 鞘内注射 IL-1ra 减轻了脚底的炎症性痛觉过敏。SD 大鼠脚底注射福尔马林发现注射部位的 IL-1 β 显著增高^[20], 脊髓内给予 IL-1 抑制剂阻断了福尔马林诱导的伤害行为, 暗示着在这一疼痛模型中 IL-1 β 能够诱发痛觉过敏^[21]。以上这些都说明, IL-1 β 参与了从外周炎症部位到脊髓的伤害性信息的传递和加工过程并且加剧了炎症诱导的痛觉过敏, 扩大了炎症反应。然而, 也有学者提出了相反意见, 角叉菜胶致炎后, 鞘内注射 IL-1 β 起抗伤害作用^[17]。

炎性痛是指由创伤、感染等引起的外周组织损伤导致炎症时所发生的疼痛, 它的主要特征是受损组织对热刺激和机械刺激的敏感性增加。组织损伤后, 会释放各种炎症因子, 包括: 缓激肽、蛋白酶、组胺、5-羟色胺、NO(nitric oxide)、类前列腺素、神经营养因子、细胞因子和 ATP 等^[22], 导致受损神经末梢兴奋或者敏化, 诱发疼痛和痛觉过敏并且维持其发展。以上研究表明: IL-1 β 是一种重要的促炎细胞因子, 组织受损后, 它在炎症部位及脊髓水平的浓度都会升高, 而且还能诱导其他促炎因子的释放, 促进、维持炎症反应, 引发炎性痛。

另外, 也有研究发现, IL-1 β 在神经病理性疼痛的发生和维持中发挥重要作用^[5]。在神经病理性疼痛动物模型中, 脊髓的 IL-1 β 含量会增加^[23]。在 CCI (chronic constriction injury, CCI) 模型的结扎侧, 7 d 后脊髓和 DRG 中 IL-1 β 的含量都会增加^[15]。在小鼠 CCI 模型中, IL-1 β 受体的中和抗体能减轻疼痛行为^[24]。IL-1 β 在癌症性痛觉过敏的发生中也发挥重要作用, 如在鼠类的骨癌疼痛模型中, 骨癌组织和脊髓中 IL-1 β 的含量都会增加, 给予 IL-1 受体拮抗剂后减轻了骨癌所引发的痛觉过敏^[18]。

3 IL-1 β 在炎性痛中可能的作用机制

3.1 IL-1 β 在炎性痛中的外周作用机制

IL-1 β 促炎作用的一个可能机制是通过复杂的信号级联放大效应诱导其他伤害性分子的释放, 与其一同作用, 促进炎症发生。角叉菜胶诱发炎症后, 炎症组织中 TNF- α 、IL-1 β 和 CINC-1 (chemokine-induced neutrophil chemoattractant-1, CINC-1) 的浓度都升高^[25], 研究显示: 角叉菜胶以级联的形式诱导促炎因子的释放^[26], TNF- α 触发 IL-1 β 和 CINC-1 的

释放^[27, 28], IL-1 β 和CINC-1最后各自诱导前列腺素和组胺的合成, 引发炎症^[27], 即IL-1 β 和其他促炎因子、炎性因子协同作用, 最终引发炎症。另外, IL-1 β 产生疼痛的效果还可以通过神经生长因子来调节, 它能上调炎症组织的神经生长因子来诱发痛觉过敏反应^[29], 且不仅IL-1 β 的阻断分子或者抗血清能阻断IL-1 β 诱发的疼痛, 神经生长因子的阻断分子和抗血清也能阻断IL-1 β 产生的疼痛^[30]。

IL-1 β 作用的另一个可能机制是直接作用于伤害感受器。在周围神经中, DRG神经元及施万细胞都发现有IL-1 β ^[31]。另外, RT-PCR(reverse transcription-polymerase chain reaction)和原位杂交显示, DRG中有IL-1RI mRNA的表达^[32]。IL-1 β 可通过神经元受体TRPV1、GABA、NMDA等调节神经元的兴奋性^[33]。在机体内, IL-1 β 可以在1 min内使伤害性纤维兴奋^[34], 体外制备好的皮肤神经短时间暴露于IL-1 β 中, 会促进热刺激引起的降钙素基因相关肽的释放^[35], 这些都暗示着IL-1 β 有一个更直接的作用。

3.2 在脊髓水平IL-1 β 参与炎性痛调节的可能机制

N-甲基-D-天门冬氨酸受体 (*N*-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)是离子型谷氨酸受体, 在中枢神经系统广泛分布。在脊髓后角浅层参与伤害性信息的处理和传递过程, 还能诱发和维持疼痛状态下的中枢敏化^[36]。NMDAR是由NR1和NR2或NR3组成的异聚体, 其中NR1是NMDAR最重要的必需亚基, 它在炎性和神经病理性疼痛模型的磷酸化调节着NMDAR在伤害性信息传递过程中的活性^[37], NR2和NR3则修饰了整个受体的功能特性。还有研究表明: NR1的磷酸化与疼痛行为的出现具有相关性^[38]。脊髓背角和脑中存在IL-1 β 的受体^[16, 19]。免疫双标证明IL-1RI和NR1共存于脊髓神经元中^[19]。在脚底注射CFA诱发炎症性痛觉过敏后, 脊髓内给予IL-1ra, 发现IL-1ra通过阻止NMDAR亚基NR1的磷酸化减轻了外周的炎症性痛觉过敏^[19]。这与前人的研究相一致, IL-1ra能够抑制炎症性痛觉过敏和炎症所诱导的NMDAR的磷酸化, 而NMDAR的磷酸化与组织和神经的疼痛敏感性相关^[5]。这些表明: 脊髓中上调的IL-1 β 通过磷酸化NMDAR参与脊髓水平的伤害信息的传递和加工过程, 使脊髓中伤害感受过程易化, 促进炎症引起的痛觉过敏。

环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是前列腺素(prostaglandins, PGs)合成过程中一个主要的限速酶,

它有3种同工酶, 分别为COX-1、COX-2、COX-3。COX-2为诱导型酶, 正常情况下在细胞中的含量非常少, 但可被炎症刺激和细胞因子等诱导表达, 催化PGs的合成。PGs既是炎症介质, 也是一类重要的疼痛介质, 脊髓背角神经元中COX-2诱导产生的类前列腺素通过易化伤害纤维释放递质或者直接激活脊髓背角神经元类前列腺素受体来促进外周炎症性痛觉过敏的产生和维持^[16]。PGE₂在中枢发挥作用时, 能促进热痛觉过敏和机械异常性疼痛的发展^[39], 并且在伤害性信息的处理过程中, PGE₂在脊髓水平的浓度通常被作为判断中枢致敏的标志^[40]。研究发现CFA诱发炎症后, 脑脊液中IL-1 β 浓度显著升高, 且能通过诱导COX-2的表达上调使中枢的PGE₂增加, 促进炎性疼痛的超敏反应^[16]。在福尔马林模型中也发现: 外周炎症能上调IL-1 β 对脊髓水平PGE₂的诱导功能, 促进福尔马林诱导的中枢敏化, 且IL-1 β 这一功能主要是通过介导COX-2的活性来实现的^[41]。这些资料表明: 外周炎症后, 中枢中上调的IL-1 β 能通过COX-2/PGE₂通路促进痛觉过敏的发展。另外, 还有研究发现, 鞘内注射IL-1 β 通过激活脊髓的iNOS-NO级联(the inducible nitric oxide synthase-nitric oxide)来诱发热痛觉过敏^[14]。

4 小结

炎性疼痛及其诱发的痛觉过敏是多因素相互作用的复杂过程, 炎性反应过程中IL-1 β 是一个重要的介质, 在疼痛的机制研究中占有举足轻重的地位。在外周组织, IL-1 β 的释放能使伤害信息的传入敏化并且诱发炎症及机械和热痛觉过敏, 使对感觉刺激的行为反应受到影响; 在脊髓水平, IL-1 β 的释放可以通过不同的机制来调节疼痛, 这可能是慢性疼痛长期持续的原因之一。即IL-1 β 不仅在外周神经系统参与痛觉传导通路的调制, 而且还参与伤害性信息的传递、加工处理过程, 在中枢神经系统也发挥着调制疼痛的作用。

总之, IL-1 β 在不同水平参与着炎症过程, 弄清IL-1 β 的作用机制可以为炎性疼痛的治疗提供一个新渠道。迄今为止, 对于IL-1 β 在炎性疼痛中的作用机制的研究有了一定的进展, 但在许多方面仍然不是很清楚。随着分子生物学技术的发展、新研究方法的出现, 以及通过多学科协作、综合运用各种手段进行全方位研究, 人们将彻底认识其确切的细胞和分子机制, 并由此开发出更加有效的新一代疼

痛治疗药物和手段。

[参 考 文 献]

- [1] Leon LR. Cytokine regulation of fever: studies using gene knockout mice. *J Appl Physiol*, 2002, 92(6): 2648-55
- [2] Obreja O, Rathee PK, Lips KS, et al. IL-1 β potentiates heat-activated currents in rat sensory neurons: involvement of IL-1RI, tyrosine kinase, and protein kinase C. *FASEB J*, 2002, 16(12): 1497-503
- [3] Dinarello CA. Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1997, 8(4): 253-65
- [4] Subramaniam S, Stansberg C, Cunningham C. The interleukin 1 receptor family. *Dev Comp Immunol*, 2004, 28(5): 415-28
- [5] Ren K, Torres R. Role of interleukin-1 β during pain and inflammation. *Brain Res Rev*, 2009, 60(1): 57-64
- [6] Touzani O, Boutin H, Chuquet J, et al. Potential mechanisms of interleukin-1 involvement in cerebral ischaemia. *J Neuroimmunol*, 1999, 100(1-2): 203-15
- [7] Kimya Y, Akdis C, Cengiz C, et al. Plasma interleukin-1 β interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1997, 73(1): 17-21
- [8] Burger D, Dayer JM, Palmer G, et al. Is IL-1 α good therapeutic target in the treatment of arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006, 20(5): 879-96
- [9] Braddock M, Quinn A. Targeting IL-1 in inflammatory disease: new opportunities for therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(4): 330-9
- [10] Ferreira SH, Lorenzetti BB, Bristow AF, et al. Interleukin-1 as a potent hyperalgesic agent antagonized by a tripeptide analogue. *Nature*, 1988, 334(6184): 698-700
- [11] Zelenka M, Schafers M, Sommer C. Intraneural injection of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α into rat sciatic nerve at physiological doses induces signs of neuropathic pain. *Pain*, 2005, 116(3): 257-63
- [12] Tadano T, Namioka M, Nakagawasai O, et al. Induction of nociceptive responses by intrathecal injection of interleukin-1 in mice. *Life Sci*, 1999, 65(3): 255-61
- [13] Reeve AJ, Patel S, Fox A, et al. Intrathecally administered endotoxin or cytokines produce allodynia, hyperalgesia and changes in spinal cord neuronal responses to nociceptive stimuli in the rat. *Eur J Pain*, 2000, 4(3): 247-57
- [14] Sung CS, Wen ZH, Chang WK, et al. Intrathecal interleukin-1 administration induces thermal hyperalgesia by activating inducible nitric oxide synthase expression in the rat spinal cord. *Brain Res*, 2004, 1015(1-2): 145-53
- [15] Mika J, Korostynski M, Kaminska D, et al. Interleukin-1 α has antiallodynic and antihyperalgesic activities in a rat neuropathic pain model. *Pain*, 2008, 138(3): 587-97
- [16] Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, et al. Interleukin-1 β -mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*, 2001, 410(6827): 471-5
- [17] Souter AJ, Garry MG, Tanelian DL. Spinal interleukin-1 β reduces inflammatory pain. *Pain*, 2000, 86(1-2): 63-8
- [18] Baamonde A, Curto-Reyes V, Juarez L, et al. Antihyperalgesic effects induced by the IL-1 receptor antagonist anakinra and increased IL-1 β levels in inflamed and osteosarcoma-bearing mice. *Life Sci*, 2007, 81(8): 673-82
- [19] Zhang RX, Li AH, Liu B, et al. IL-1ra alleviates inflammatory hyperalgesia through preventing phosphorylation of NMDA receptor NR-1 subunit in rats. *Pain*, 2008, 135(3): 232-9
- [20] Sweitzer SM, Colburn RW, Rutkowski M, et al. Acute peripheral inflammation induces moderate glial activation and spinal IL-1 β expression that correlates with pain behavior in the rat. *Brain Res*, 1999, 829(1-2): 209-21
- [21] Watkins LR, Martin D, Ulrich P, et al. Evidence for the involvement of spinal cord glia in subcutaneous formalin induced hyperalgesia in the rat. *Pain*, 1997, 71(3): 225-35
- [22] Haddad JJ. On the enigma of pain and hyperalgesia: a molecular perspective. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 353(2): 217-24
- [23] DeLeo JA, Colburn RW, Rickman AJ. Cytokine and growth factor immunohistochemical spinal profiles in two animal models of mononeuropathy. *Brain Res*, 1997, 759(1): 50-7
- [24] Sommer C, Petrusch S, Lindenlaub T, et al. Neutralizing antibodies to interleukin-1 receptor reduce pain associated behavior in mice with experimental neuropathy. *Neurosci Lett*, 1999, 270(1): 25-8
- [25] Oliveira MCG, Pelegrini-da-Silva A, Tambeli CH, et al. Peripheral mechanisms underlying the essential role of P2X₃, 2/3 receptors in the development of inflammatory hyperalgesia. *Pain*, 2009, 141(1-2): 127-34
- [26] Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB, et al. The pivotal role of tumor necrosis factor α in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol*, 1992, 107(3): 660-4
- [27] Ferreira SH, Lorenzetti BB, Cunha FQ, et al. Bradykinin release of TNF- α plays a key role in the development of inflammatory hyperalgesia. *Agents Actions*, 1993, 38 Spec No: C7-9
- [28] Ferreira SH, Lorenzetti BB, Poole S. Bradykinin initiates cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol*, 1993, 110(3): 1227-31
- [29] Safieh-Garabedian B, Kanaan SA, Jalakhian RH, et al. Involvement of interleukin-1 β , nerve growth factor, and prostaglandin-E₂ in the hyperalgesia induced by intraplantar injections of low doses of thymulin. *Brain Behav Immun*, 1997, 11(3): 185-200
- [30] McMahon SB, Cafferty WB, Marchand F. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. *Exp Neurol*, 2005, 192(2): 444-62
- [31] Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett*, 2004, 361(1-3): 184-7
- [32] Copray JC, Mantingh I, Brouwer N, et al. Expression of interleukin-1 β in rat dorsal root ganglia. *J Neuroimmunol*, 2001, 118(2): 203-11
- [33] Schafers M, Sorokin L. Effect of cytokines on neuronal excitability. *Neurosci Lett*, 2008, 437(3): 188-93
- [34] Fukuoka H, Kawatani M, Hisamitsu T, et al. Cutaneous

- hyperalgesia induced by peripheral injection of interleukin-1 β in the rat. *Brain Res*, 1994, 657(1-2): 133-40
- [35] Oprea A, Kress M. Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α , IL-1 β , and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin. *J Neurosci*, 2000, 20(16): 6289-93
- [36] Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, et al. The role of *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg*, 2003, 97(4): 1108-16
- [37] Zhang X, Wu J, Lei Y, et al. Protein phosphatase modulates the phosphorylation of spinal cord NMDA receptors in rats following intradermal injection of capsaicin. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, 138(2): 264-72
- [38] Ultenius C, Linderöth B, Meyerson BA, et al. Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. *Neurosci Lett*, 2006, 399(1-2): 85-90
- [39] Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol*, 1999, 57(1): 1-164
- [40] Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases [correction of cyclooxygenases] in the spinal cord. *Prog Neurobiol*, 2001, 64(4): 327-63
- [41] Shi L, Smolders I, Umbrin V, et al. Peripheral inflammation modifies the effect of intrathecal IL-1 β on spinal PGE₂ production mainly through cyclooxygenase-2 activity. A spinal microdialysis study in freely moving rats. *Pain*, 2006, 120(3): 307-14