

文章编号: 1004-0374(2013)10-1036-05

缓激肽B1受体与疼痛

晏燕花, 付国良, 洪炎国*

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

摘要: 缓激肽 B1 受体 (bradykinin 1 receptors, B1Rs) 是与 Gq 蛋白相偶联的受体。正常状态下, B1R 除了在神经系统中 (如脊髓背角浅层和感觉神经节) 有少数表达外, 其他机体组织中几乎不存在。在炎症或者神经受损的情况下, 脊髓背角浅层和感觉神经节 B1R 表达量大大上升, 参与炎性疼痛和神经病理性疼痛的产生和维持。近年来的研究表明, B1R 在糖尿病性神经病理疼痛的发病中起着重要的作用。阻断 B1R 能有效抑制糖尿病诱发的热痛觉过敏和冷觉及触觉超敏。此外, B1R 和癌症痛的发生也有密切关系, 所以, 对 B1R 的研究可能会为治疗这些临床顽症提供新的靶点。

关键词: 缓激肽 B1 受体; 炎性痛; 神经病理性痛

中图分类号: Q189; Q42; R338 **文献标志码:** A

Bradykinin B1 receptors (B1R) and pain

YAN Yan-Hua, FU Guo-Liang, HONG Yan-Guo*

(Fujian Key Laboratory of Developmental and Neurobiology, College of Life Science,
Fujian Normal University, Fuzhou 350108, China)

Abstract: Bradykinin 1 receptors (B1Rs) are coupled with Gq protein. In the normal condition, B1Rs are not expressed in the tissues except in the nervous system, such as superficial laminae of spinal dorsal horn and sensory ganglion. The expression of B1R in the spinal cord and DRG is greatly upregulated following inflammation and nerve injury, contributing to the induction and maintenance of inflammatory and neuropathic pain. Recently, studies have demonstrated that B1Rs play a pivotal role in diabetic neuropathic pain. Blockade of B1Rs can inhibit diabetes-induced heat hyperalgesia as well as cold and mechanical allodynia. In addition, B1Rs are also involved in cancer pain, so studies of B1Rs may provide a novel target for the treatment.

Key words: bradykinin B1 receptor; inflammatory pain; neuropathic pain

伤害性刺激激活外周伤害性感受器 (nociceptor), 其信息传到中枢产生疼痛或伤害性感受 (nociception)。在病理情况下, 伤害性刺激引起的疼痛更为剧烈, 或非伤害性刺激也引起疼痛感觉。前者称痛觉过敏 (hyperalgesia), 后者称痛觉超敏 (allodynia)。痛觉过敏和痛觉超敏是炎性痛和神经病理性痛的临床特征, 其主要机制之一是促痛介质 (pronociceptive mediators) 增多, 如谷氨酸、前列腺素、缓激肽 (bradykinin, BK)、5-羟色胺、P 物质、三磷酸腺苷、去甲肾上腺素、腺苷、神经生长因子等, 使伤害性感受器或脊髓背角伤害性神经元的兴奋性增加。Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-OH 组成

的九肽——缓激肽是一种重要的促痛介质。组织损伤时, 组织中的激肽原在激肽释放酶的作用下, 迅速水解而释放, 由此具备生物活性。通过大量的研究表明, 缓激肽在炎性痛和神经病理性痛的发生、维持中发挥重要的作用^[1]。

1 缓激肽B1受体简介

缓激肽受体分两类: 缓激肽 B1 受体 (brady

收稿日期: 2013-04-14; 修回日期: 2013-05-30

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31171072)

*通信作者: E-mail: yhong@fjnu.edu.cn

kinin 1 receptor, B1R) 和缓激肽 B2 受体 (bradykinin 2 receptor, B2R)^[2]。B2R 分布广泛, 是细胞的结构成分, 属结构性受体。B1R 和 B2R 不一样, 正常状态下, B1R 在机体组织中几乎不存在, 仅在中枢神经系统中少量表达^[3]。在病理情况下, 如组织炎症、神经损伤以及糖尿病等, B1R 会被诱导而快速产生, 故属可诱导性受体^[1]。尽管 B1R 的发现比 B2R 差不多要早 10 年, 但对其在炎症和疼痛中作用的研究远远没有 B2R 清楚。B1R 的激动剂有 des-Arg⁹-BK^[4]、Lys-des-Arg⁹-BK^[3]、des-Arg¹⁰-kallidin, 拮抗剂则有 R-954^[5]、Lys-[Leu⁸]des-Arg⁹-BK^[6] 以及最近合成的非肽类选择性拮抗剂 SSR240612。

缓激肽受体属于 G 蛋白偶联受体超家族, B1R 与 Gαq/11 和 Gαi 蛋白相偶联^[2], 具有典型的 7 个跨膜结构。人的 B1R 含有 353 个氨基酸, 相对分子质量为 4.0×10^4 , 比 B2R 略小 (B2R 含有 364 个氨基酸, 相对分子质量为 4.1×10^4)。B1R 和 B2R 的基因结构相似, 都位于 14 号染色体上, 是长度为 10 kb 左右的单拷贝基因。目前 B1R 基因已从人肺成纤维细胞基因库中分离, 为单拷贝基因, 含有 3 个外显子和 2 个内含子。一个内含子长为 7.0 kb, 另一个为 0.9 kb。3 个外显子分别为 92 bp、119 bp 和 1 086 bp。5' 端非编码区分布在前两个外显子中, 编码区全部在第三个外显子中, 外显子和内含子交接序列具有高度保守性。产生抗 B1R 抗体的抗原序列是 C 末端的 16 个氨基酸序列, 但去除 C-末端的 Arg 残基则生成 B1R 的特异性激动剂 des-Arg⁹-BK。

2 B1R在脊髓背角和感觉神经节中的分布

近年来研究证实, B1R 是可诱导性受体, 但在神经系统中又是结构性受体^[7]。也就是说正常状态下, B1R 除了在神经系统 (如脊髓背角浅层^[8] 和感觉神经节^[9]) 中有少数表达外, 其他机体组织中几乎不存在。免疫组织化学研究显示, 在脊髓背角 I 和 II 板层, 都有 B1R 表达^[7]。在背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 和三叉神经节中的 IB4 小细胞^[7,9] 及中型细胞^[9], 也都检测到 B1R。由于脊髓背角 I 和 II 板层及感觉神经节中, 小型细胞都是传递伤害性信息的神经组织, 故上述研究结果提示: B1R 与疼痛信息的传递有密切关系。在正常情况下, 神经系统中虽有 B1R 的表达, 但该受体是处于不活动状态, 以致给予 B1R 激动剂 des-Arg⁹-BK 不改变痛阈; 给予 B1R 拮抗剂也不影响急性痛^[10]。所以,

正常时 B1R 不参与急性痛的形成。

3 B1R与炎性疼痛

炎性痛是指外周组织受到创伤、感染后造成中性粒细胞等炎性细胞浸润, 导致炎症水肿, 产生疼痛。免疫组织化学研究显示, 在大鼠的 DRG 感觉神经元以及其中枢和外周神经终端 (Aδ 纤维、C 纤维) 中有 B1R 的表达^[7]。炎性痛按照发病快慢可分为急性炎性痛和慢性炎性痛, B1R 在这两种炎性痛发病中都有参与。致痛物质, 如福尔马林^[11] 和完全弗氏佐剂^[12], 在 B1R 基因敲除动物中都不能诱发疼痛反应。给予 B1R 拮抗剂, 也能显著减轻福尔马林^[13] 和完全弗氏佐剂^[14] 诱发的疼痛。这表明 B1R 对炎性痛的发生具有重要作用。在慢性炎症性疾病中, 如哮喘、风湿性关节炎、多发性硬化症等, B1R 会作为免疫因素^[15] 对细菌毒素和细胞活性因子的反应^[15] 而表达上调。鞘内或腹腔注射 B1R 拮抗剂 R-954 能抑制炎性机械痛和热痛觉过敏^[16]。同样给予选择性 B1R 拮抗剂 B9858, 或敲除 B1R 基因, 能抑制给小鼠足底注射致炎物质 *trypomastigotes* 所引发的后期的水肿和痛觉过敏^[17]。这些说明 B1R 参与慢性炎症痛的维持。最近证实, 组织损伤早期 (3 h) 即可见 B1R 表达上调。静脉注射 ketorolac 后, 不但 B1R 表达上调, 且其上调与疼痛剧烈程度、TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) (表达热痛觉过敏的受体) 基因密切相关。这表明 B1R 也参与急性炎性疼痛的发生^[18]。

B1R 在炎症时表达上调可能有以下几种机制。(1) 细胞活性因子、神经营养因子等诱导 B1R 上调。炎症时会产生促炎因子, 包括细胞活性因子白细胞介素 1β (interleukin 1 β, IL-1β)、核转录因子 (nuclear factor kappa B, NF-κB)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor α, TNF-α)、神经营养因子 (neurotrophic factor, NTF) 和表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)^[6] 等。这些细胞因子激活相应的细胞受体, 经由不同的信号通路介导, 引起 B1 受体上调。在这些细胞因子中以 NF-κB 更为重要。NF-κB 不仅是重要的调控基因表达的促炎症因子^[19], 而且在炎症中, 它也是导致 B1R 上调的一个重要因素。给予 NF-κB 抑制剂能抑制人成纤维细胞中 IL-1β 诱导 B1R 表达的作用。有趣的是, B1R 的激活又能再刺激 NF-κB 的激活, 转而使 IL-1β 和 TNF-α 系统的激活进一步增强^[20]。这些研究结果表明, NF-κB 参与了 B1R 的表达, 同时也表明 B1R 与促炎症因子之间存在

互相促进的关系,这种互相促进所形成的正反馈在形成炎性疼痛中起重要作用。在临床炎性痛模型中,IL-1 β ^[21]和TNF- α ^[22]有明显的上调,其中TNF- α 在局部浸润的炎症细胞,特别是巨噬细胞中大量表达,促进B1R上调。(2)研究显示,嗜中性粒细胞的侵入有助于B1R的上调^[23]。辣椒素激活脊髓中的辣椒素的特异性受体TRPV1的活性后,脊髓中的B1R(mRNA、蛋白质水平)被诱导上调。给予缓激肽可诱导热痛觉过敏,同时B1R表达上调,但是注射辣椒平(capsazepine)之后,抑制TRPV1的活性,热痛觉过敏现象得到缓和,B1R表达下调^[24]。这些都表明,TRPV1促使了B1R的表达,B1R介导TRPV1的作用。(3)由上调的B2受体促使上调。B1受体和B2受体相互促进导致B1、B2受体交叉上调^[18]。(4)IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1,系统命名为CCL2)和趋化因子配体1(Cxc chemokine ligand 1, CXCL1)等细胞活性因子介导的级联反应对炎性痛的产生和维持有很大的作用^[25],这些级联反应都能促使B1R的上调。

4 B1R与神经病理性痛

神经病理性痛(neuropathic pain)是由于躯体感觉神经损伤导致中枢敏化,而致痛觉敏感性增高。感染、创伤、手术、放射线、代谢性疾病、肿瘤化疗、神经毒性药物、神经受压缺血、炎症和肿瘤等原因侵袭到中枢和外周神经,均可发生神经病理性痛。B1R参与神经损伤性、糖尿病性和骨肿瘤等3类常见神经病理性痛的发病。

4.1 神经损伤性神经病理性痛

神经病理性痛大多数都是由神经损伤引起,故神经病理性痛一般都指神经损伤性神经病理性痛。动物模型,如坐骨神经慢性挤压损伤(chronic constriction injury)、局部坐骨神经损伤(partial sciatic nerve injury)和脊神经结扎(spinal nerve ligation)等都能模拟这一疾病。研究显示,在这些模型动物的脊髓背角腰段和背根神经节^[9, 26-27]以及脊神经和足部皮肤^[28]中,B1R的mRNA和蛋白质的表达都会上调;而鞘内^[29]或全身^[28]注射B1R拮抗剂des-Arg⁹-Leu⁸-BK,能显著减弱热痛觉过敏。这表明脊髓和外周组织中B1R参与神经病理性痛的发病。敲除B1受体基因后,神经损伤不再引起热痛觉过敏^[29]。同样有研究发现,通过对小鼠注射B1R特异性的拮抗剂des-Arg⁹-Leu⁸-BK也能显著缓解神经病理性痛的触觉超敏现象^[29],但有趣的是,Petcu

等^[27]发现对大鼠注射B1R阻断剂LF22-0542,仅能抑制神经损伤诱发的热痛觉过敏,而对触觉和冷刺激引起的痛觉超敏无效。通过这些研究提示,B1R参与神经病理性痛的发病,但B1R是否只参与神经病理性痛的部分感觉敏感性增强发生还有待进一步研究。

4.2 糖尿病性神经病理性痛

糖尿病是神经病理性痛的常见病因,糖尿病的患病率很高,遍及全球,其中高达30%的糖尿病患者都伴有顽固性神经病理性疼痛^[30]。用链脲佐菌素(streptozocin, STZ)在大小鼠可诱导出类似于1型糖尿病的病变,并表现热痛觉过敏和触觉超敏,被用作糖尿病性神经病理性痛模型。STZ并不是通过引起高血糖来损伤神经元,而是直接引起神经组织损伤^[31]。免疫荧光技术揭示,STZ糖尿病大鼠脊髓背角和初级感觉神经元上的B1R表达增加。B1R通过下调髓磷脂蛋白(如MBP、MPZ和PMP22)促进A δ 纤维脱髓鞘,脱去髓鞘后的A δ 纤维芽和A β 纤维的突触能导致促痛神经肽,如钙调素相关基因肽和P物质的释放,从而产生触诱发痛^[32]。若给STZ大鼠的脊髓鞘内注射B1R的激动剂,神经元则能释放P物质^[15]。全身注射B1R激动剂des-Arg⁹-bradykinin会加重STZ诱发的热痛觉过敏,而注射B1R拮抗剂R-715或R-954则消除STZ诱发的热痛觉过敏^[33],但在B1R基因敲除动物中,STZ不再诱发疼痛反应^[34]。急性和慢性给予B1R拮抗剂则分别短暂性^[35]和持续性地^[36]抑制冷觉与触觉超敏。这些研究都说明,B1R是糖尿病产生神经病理性痛的重要致病因素。

Talbot等^[37]研究显示,B1R在STZ模型大鼠脊髓背角、星形胶质细胞和小胶质细胞中有大量表达。小胶质细胞抑制剂(米诺环素或氟代柠檬酸)能翻转STZ糖尿病大鼠B1R的上调,同时抑制糖尿病性神经病理疼痛和B1R激动剂所诱发的热痛觉过敏和机械痛觉超敏^[35]。并且B1R拮抗剂也能预防糖尿病性神经病理痛的产生。这些都说明小胶质细胞上表达的B1R在早期糖尿病性神经病理痛中起着重要作用。促炎性细胞因子可能参与脊髓背角小胶质细胞诱导产生B1R,因为小胶质细胞抑制剂也能使糖尿病鼠炎性细胞因子(IL-1 β 和TNF- α)的水平恢复正常。Pabreja等^[38]研究证实,米诺环素能抑制STZ诱导的冷痛觉超敏和热痛觉过敏,以及脊髓IL-1 β 、TNF- α 、过氧化脂质和硝化脂类的过表达。这些结果都表明,米诺环素通过抑制小胶质

细胞激活、减弱促炎性因子导致的炎症以及降低糖尿病鼠脊髓的氧化应激等机制抑制糖尿病性神经病理痛。因此, B1R的激活对胶质细胞的激活起着正反馈作用, 使炎症病程加重、延长, 抑制小胶质细胞 B1R 也就能减缓糖尿病性神经病理痛。

4.3 B1R与骨癌痛

癌症痛主要是因为癌细胞损伤到神经所致, 所以癌症痛也属于神经病理性痛。其中, 临床常见的为骨癌痛。与其他癌症痛不一样的是骨癌痛具有炎性痛和神经病理性痛以及脊髓背角细胞活跃等独特的生理特征^[39], 目前研究主要集中在神经病理性痛方面。骨癌痛兼具自发性痛、痛觉过敏和痛觉超敏的特征^[40]。在溶骨性和成骨细胞性的癌症中, 常常出现组织损伤, 其增多的巨噬细胞侵入宿主组织, 进一步加剧神经损伤^[41]。研究显示, 神经组织损伤后, 在肿瘤细胞以及与肿瘤相关的巨噬细胞的刺激下, 缓激肽的表达会上调^[42], 同时支配骨的表达降钙素基因相关肽的神经突触^[43]以及中小型感觉神经元也会表达 B1R^[44]。在骨癌中, 骨癌细胞释放的缓激肽, 以及感觉神经元上的 B1R 受体的激活能促使骨癌痛加重, 提示 B1R 参与了骨癌痛的发病^[44]。皮下注射 B1R 拮抗剂可以显著缓解骨癌所致的痛觉过敏^[44], 更说明 B1R 参与了骨癌痛的发病。

5 结语

B1R 是介导 BK 作用的受体之一, 但在健康情况下, 表达甚微或不表达, 当出现炎症或神经损伤时, B1R 的表达量大大增加。给予 B1R 的激动剂或 BK 的情况下, 都会增加大鼠的痛觉过敏现象。而注射 B1R 的拮抗剂则抑制痛觉过敏。最近关于 B1R 和糖尿病性神经病理痛以及骨癌痛的研究结果尤其值得重视。因为对于这两类疼痛, 传统的止痛药物副作用太大, 因而使其成为临床顽症。研究 B1R 在糖尿病性神经病理痛和骨癌痛中的作用及其细胞学机制, 必然为开拓治疗这两类临床顽症的新的靶点带来希望。

[参 考 文 献]

- [1] Guevara-Lora I. Kinin-mediated inflammation in neurodegenerative disorders. *Neurochem Int*, 2012, 61(1): 72-8
- [2] Calixto JB, Medeiros R, Fernandes ES, et al. Kinin B1 receptors: key G-protein-coupled receptors and their role in inflammatory and painful processes. *Br J Pharmacol*, 2004, 143(7): 803-18
- [3] Marceau F, Regoli D. Bradykinin receptor ligands: therapeutic perspectives. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(10): 845-52
- [4] Fernandes PD, Gomes Nde M, Sirois P. The bradykinin B1 receptor antagonist R-954 inhibits Ehrlich tumor growth in rodents. *Peptides*, 2011, 32(9): 1849-54
- [5] Talbot S, Couture R. Emerging role of microglial kinin B1 receptor in diabetic pain neuropathy. *Exp Neurol*, 2012, 234(2): 373-81
- [6] Leeb-Lundberg LM, Marceau F, Muller-Esterl W, et al. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev*, 2005, 57(1): 27-77
- [7] Wotherspoon G, Winter J. Bradykinin B1 receptor is constitutively expressed in the rat sensory nervous system. *Neurosci Lett*, 2000, 294(3): 175-8
- [8] Ma QP, Heavens R. Basal expression of bradykinin B(1) receptor in the spinal cord in humans and rats. *Neuroreport*, 2001, 12(11): 2311-4
- [9] Ma QP, Hill R, Sirinathsinghji D. Basal expression of bradykinin B1 receptor in peripheral sensory ganglia in the rat. *Neuroreport*, 2000, 11(18): 4003-5
- [10] Rust NM, Papa MP, Scovino AM, et al. Bradykinin enhances Sindbis virus infection in human brain microvascular endothelial cells. *Virology*, 2012, 422(1): 81-91
- [11] Ferreira J, Campos MM, Araujo R, et al. The use of kinin B1 and B2 receptor knockout mice and selective antagonists to characterize the nociceptive responses caused by kinins at the spinal level. *Neuropharmacology*, 2002, 43(7): 1188-97
- [12] Ferreira J, Campos MM, Pesquero JB, et al. Evidence for the participation of kinins in Freund's adjuvant-induced inflammatory and nociceptive responses in kinin B1 and B2 receptor knockout mice. *Neuropharmacology*, 2001, 41(8): 1006-12
- [13] Chichorro JG, Lorenzetti BB, Zampronio AR. Involvement of bradykinin, cytokines, sympathetic amines and prostaglandins in formalin-induced orofacial nociception in rats. *Br J Pharmacol*, 2004, 141(7): 1175-84
- [14] Fox A, Wotherspoon G, McNair K, et al. Regulation and function of spinal and peripheral neuronal B1 bradykinin receptors in inflammatory mechanical hyperalgesia. *Pain*, 2003, 104(3): 683-91
- [15] Couture R, Harrisson M, Vianna RM, et al. Kinin receptors in pain and inflammation. *Eur J Pharmacol*, 2001, 429(1-3): 161-76
- [16] Dray A, Perkins M. Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci*, 1993, 16(3): 99-104
- [17] Todorov AG, Andrade D, Pesquero JB, et al. *Trypanosoma cruzi* induces edematogenic responses in mice and invades cardiomyocytes and endothelial cells *in vitro* by activating distinct kinin receptor (B1/B2) subtypes. *FASEB J*, 2003, 17(1): 73-5
- [18] Hamza M, Wang XM, Adam A, et al. Kinin B1 receptors contributes to acute pain following minor surgery in

- humans. *Mol Pain*, 2010, 6:12
- [19] Ghosh S, Hayden MS. New regulators of NF- κ B in inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(11): 837-48
- [20] Talbot S, Lin JC, Lahjouji K, et al. Cigarette smoke-induced kinin B1 receptor promotes NADPH oxidase activity in cultured human alveolar epithelial cells. *Peptides*, 2011, 32(7): 1447-56
- [21] Lee YS, Kim H, Brahim JS, et al. Acetaminophen selectively suppresses peripheral prostaglandin E2 release and increases COX-2 gene expression in a clinical model of acute inflammation. *Pain*, 2007, 129(3): 279-86
- [22] Phagoo SB, Yaqoob M, Herrera-Martinez E, et al. Regulation of bradykinin receptor gene expression in human lung fibroblasts. *Eur J Pharmacol*, 2000, 397(2-3): 237-46
- [23] Passos GF, Fernandes ES, Campos MM, et al. Kinin B1 receptor up-regulation after lipopolysaccharide administration: role of proinflammatory cytokines and neutrophil influx. *J Immunol*, 2004, 172(3): 1839-47
- [24] Talbot S, Dias JP, Lahjouji K, et al. Activation of TRPV1 by capsaicin induces functional kinin B(1) receptor in rat spinal cord microglia. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 16
- [25] Wang XM, Hamza M, Wu TX, et al. Upregulation of IL-6, IL-8 and CCL2 gene expression after acute inflammation: Correlation to clinical pain. *Pain*, 2009, 142(3): 275-83
- [26] Levy D, Zochodne DW. Increased mRNA expression of the B1 and B2 bradykinin receptors and antinociceptive effects of their antagonists in an animal model of neuropathic pain. *Pain*, 2000, 86(3): 265-71
- [27] Petcu M, Dias JP, Ongali B, et al. Role of kinin B1 and B2 receptors in a rat model of neuropathic pain. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(2): 188-96
- [28] Werner MF, Kassuya CA, Ferreira J, et al. Peripheral kinin B(1) and B(2) receptor-operated mechanisms are implicated in neuropathic nociception induced by spinal nerve ligation in rats. *Neuropharmacology*, 2007, 53(1): 48-57
- [29] Ferreira J, Beirith A, Mori MA, et al. Reduced nerve injury-induced neuropathic pain in kinin B1 receptor knock-out mice. *J Neurosci*, 2005, 25(9): 2405-12
- [30] Kumar S, Arun KH, Kaul CL, et al. Effects of adenosine and adenosine A2A receptor agonist on motor nerve conduction velocity and nerve blood flow in experimental diabetic neuropathy. *Neurol Res*, 2005, 27(1): 60-6
- [31] Calvo M, Bennett DL. The mechanisms of microgliosis and pain following peripheral nerve injury. *Exp Neurol*, 2012, 234(2): 271-82
- [32] Ueda H. Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacol Ther*, 2006, 109(1-2): 57-77
- [33] Gabra BH, Sirois P. Kinin B1 receptor antagonists inhibit diabetes-induced hyperalgesia in mice. *Neuropeptides*, 2003, 37(1): 36-44
- [34] Gabra BH, Merino VF, Bader M, et al. Absence of diabetic hyperalgesia in bradykinin B1 receptor-knockout mice. *Regul Pept*, 2005, 127(1-3): 245-8
- [35] Talbot S, Chahmi E, Dias JP, et al. Key role for spinal dorsal horn microglial kinin B1 receptor in early diabetic pain neuropathy. *J Neuroinflammation*, 2010, 7(1): 36
- [36] Dias JP, Talbot S, Senecal J, et al. Kinin B1 receptor enhances the oxidative stress in a rat model of insulin resistance: outcome in hypertension, allodynia and metabolic complications. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12622
- [37] Talbot S, Theberge-Turmel P, Liazoghli D, et al. Cellular localization of kinin B1 receptor in the spinal cord of streptozotocin-diabetic rats with a fluorescent [Nalpha-Bodipy]-des-Arg9-bradykinin. *J Neuroinflammation*, 2009, 6: 11
- [38] Pabreja K, Dua K, Sharma S, et al. Minocycline attenuates the development of diabetic neuropathic pain: possible anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms. *Eur J Pharmacol*, 2011, 661(1-3): 15-21
- [39] Colvin L, Fallon M. Challenges in cancer pain management--bone pain. *Eur J Cancer*, 2008, 44(8): 1083-90
- [40] Wang XW, Li TT, Zhao J, et al. Extracellular signal-regulated kinase activation in spinal astrocytes and microglia contributes to cancer-induced bone pain in rats. *Neuroscience*, 2012, 217: 172-81
- [41] Hussein O, Tiedemann K, Murshed M, et al. Rapamycin inhibits osteolysis and improves survival in a model of experimental bone metastases. *Cancer Lett*, 2012, 314(2): 176-84
- [42] Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(1): 71-8
- [43] Averill S, McMahan SB, Clary DO, et al. Immunocytochemical localization of trkA receptors in chemically identified subgroups of adult rat sensory neurons. *Eur J Neurosci*, 1995, 7(7): 1484-94
- [44] Sevcik MA, Ghilardi JR, Halvorson KG, et al. Analgesic efficacy of bradykinin B1 antagonists in a murine bone cancer pain model. *J Pain*, 2005, 6(11): 771-5