

DOI: 10.13376/j.cbls/2022083

文章编号: 1004-0374(2022)06-0732-10

白介素在慢性疼痛的产生和维持中的作用

杨 静¹, 李鑫楠², 金 华^{2*}

(1 昆明理工大学医学院, 昆明 650504; 2 云南省第一人民医院麻醉科, 昆明 650200)

摘 要: 慢性疼痛已经成为全世界普遍关注的健康问题之一, 荟萃分析发现不分种类的慢性疼痛在中、低收入国家中发病率约 56%, 且呈逐年增长趋势, 给患者和社会带来了极大的医疗负担。关节炎、癌症、糖尿病性神经疾病、创伤后遗症、炎性肠病等疾病均合并不同程度的慢性疼痛。在慢性疼痛的发病机理中, 白介素介导的中枢神经系统炎症和外周伤害感受器敏化作用至关重要。该文将总结近年来白介素和慢性疼痛的研究进展, 为慢性疼痛治疗提供新的策略和靶标。

关键词: 白介素; 慢性疼痛; 痛觉过敏; 神经胶质细胞

中图分类号: R441.1

文献标志码: A

The role of interleukin in the generation and maintenance of chronic pain

YANG Jing¹, LI Xin-Nan², JIN Hua^{2*}

(1 Medical College, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650504, China;

2 Department of Anesthesia, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650200, China)

Abstract: Chronic pain has become one of the health problems of universal concern in the world. Meta-analysis found that the incidence of chronic pain of all kinds in middle- and low-income countries is about 56%, and it shows an increasing trend year by year, bringing enormous medical burden to patients and society. Arthritis, cancer, diabetic neuropathy, traumatic sequelae, inflammatory bowel disease and other diseases are associated with varying degrees of chronic pain. Interleukin (IL)-mediated inflammation of the central nervous system (CNS) and sensitization of peripheral nociceptors play an important role in the pathogenesis of chronic pain. This review, guided by interleukin, illustrates the relationship between interleukin and chronic pain, and attempts to provide new strategies for the treatment of chronic pain and new targets for development of new drugs.

Key words: interleukin; chronic pain; hyperpathia; glial cells

慢性疼痛已经成为全球范围内广泛关注的健康问题之一, 该疾病以患者基数大、发病机理复杂、治疗难度大而备受医务工作者重视, 也为社会和患者带来了极大的医疗负担^[1]。慢性疼痛持续、反复地发作, 严重影响患者的健康状况和日常生活, 甚至发展为精神疾病如抑郁、焦虑等, 更有甚者因为不堪长期疼痛的折磨而选择自杀, 因而迫切需要开发更好的疼痛治疗方式和药物。白介素 (interleukin, IL) 在慢性疼痛的产生和维持中存在两方面的作用: 其一, 白介素可联合其他炎症因子通过破坏血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 的完整性进入中枢神经系统, 引起神经胶质细胞炎症并释放更多炎症因

子, 诱发中枢神经元炎症而引起中枢痛觉敏化; 其二, 白介素可直接或间接介导外周伤害感受器的敏化, 从而导致痛阈降低和原有疼痛加剧。鉴于白介素在慢性疼痛发病机制中发挥重要作用, 特异性地靶向白介素在慢性疼痛诱发和维持中的作用机制成为治疗慢性疼痛的重要突破点, 可以从根本上缓

收稿日期: 2022-02-14; 修回日期: 2022-03-27

基金项目: 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(202001AY070001-112, 202101AY070001-251); 云南省基础研究计划项目(202101AS070047)

*通信作者: E-mail: jinhuakm@163.com

解慢性疼痛, 改善甚至逆转疾病进程以获得确切的治疗效果。

1 白介素的来源与种类

白介素主要由多种免疫细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞等)分泌, 是一类作用于全身多种细胞的糖蛋白, 参与调节免疫细胞的活化、增殖、分泌等, 在炎症反应进展中发挥重要作用。当机体遭受外界侵害或引发自身免疫性炎症时, 体液中的炎症细胞被激活并释放大量炎症因子参与到机体对抗侵害的免疫反应中。然而, 体液中的炎症细胞并非白介素的唯一来源, 有研究表明, 将慢性骨关节炎患者的脑脊液注入到人工培养的神经胶质细胞 T98G 中, 可诱导 T98G 细胞释放大量炎症因子, 包括 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等, 可见神经胶质细胞被炎症因子激活后可产生更多炎症因子, 表明神经胶质细胞也是白介素的重要来源之一^[2]。目前已知的白介素有 33 个种类, 但其衍生物众多, 如 IL-1 β 、IL-36 α 、IL-36 γ 等。其中与疼痛相关的白介素包括促炎白介素 IL-1、IL-6、IL-17、IL-36

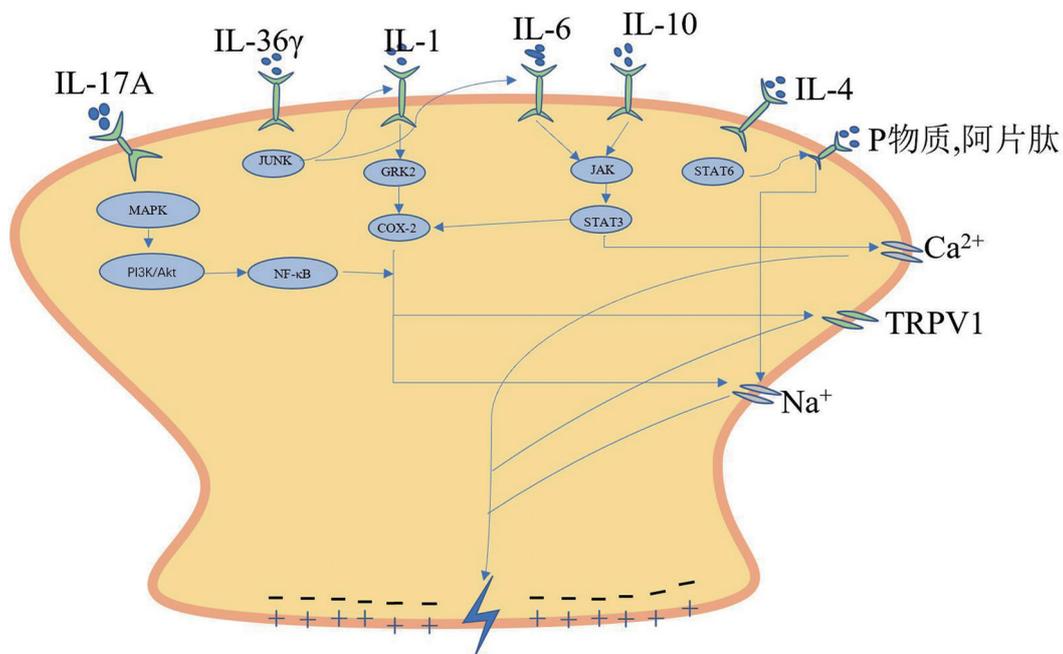
等, 以及抗炎白介素 IL-4、IL-10 等。炎症因子的种类不同, 作用位点及效应均不尽相同, 抗炎和促炎白介素共同调节疼痛的产生和维持(图 1)。

2 白介素在慢性疼痛中的调控机制

2.1 促炎白介素对慢性疼痛的影响

2.1.1 白细胞介素-1 (IL-1)

IL-1 是早期被证明参与炎症反应的重要促炎因子之一, 在外周伤害感受器敏化和中枢痛觉敏化的病理过程中均发挥重要作用。IL-1 激活血脑屏障内皮细胞上的 IL-1 受体, 抑制内皮血红素氧化酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 活性, 使得黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 表达上调, 介导中枢神经系统炎症^[3]。其次, IL-1 也参与了外周伤害感受器的敏化, 导致原有疼痛加剧或将正常刺激视为疼痛。在将复杂区域疼痛综合征转移到小鼠模型的研究中, Helyes 等^[4]引入长期慢性疼痛患者的血清蛋白至小鼠腹腔后, 小鼠出现伤口肿胀和痛觉敏化; 取材后发现, 与疼痛相关的脊髓和大脑区域显示高水平且持续的小胶质细胞和星形



促炎因子: IL-1、IL-6介导了血脑屏障(BBB)的损伤, 促进体液中的促炎因子进入中枢神经系统诱发感觉神经元敏化, 同时也可作用于伤害感受器上的辣椒素受体1 (TRPV1)、电压门控钠离子通道(NaV)、Ca²⁺通路, 介导外周伤害感受器的敏化; IL-17激活星形胶质细胞, 扩大脊髓炎症反应并促进环氧化酶-2 (COX-2)的合成, 参与调节疼痛信号的产生和传导; IL-36 γ 介导神经胶质细胞炎症, 促进炎性介质的释放, 参与对疼痛的调节。抗炎因子: IL-4通过刺激巨噬细胞分泌阿片肽, 参与对疼痛的调节; IL-10既可以减轻神经系统炎症, 下调神经元上NaV的表达水平和活性, 也可以刺激小胶质细胞分泌阿片肽, 从而抑制疼痛。

图1 白介素在疼痛中的作用机制

胶质细胞活化；此外，特异性敲除小鼠 IL-1 基因或者使用 IL-1R 受体阻断剂则可抑制上述变化。Gabay 等^[5]研究发现，在小鼠皮下植入载有 IL-1 的渗透微泵，观察到小鼠出现明显的自残行为和更高的痛觉敏感性；而使用 IL-1R 拮抗剂治疗，可显著延缓小鼠出现自残行为的时间和减轻自残行为的剧烈程度。利用免疫荧光标记可见伤害感受器上辣椒素受体 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 和 IL-1R 共表达，通过研究发现：(1) IL-1 通过激活 IL-1R 及其下游的蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 通路从而介导高度富集在伤害感受器上的 TRPV1 磷酸化，引起痛觉敏化，而阻断 IL-1R 可以防止疼痛和痛觉敏化的产生，但不会影响炎症的进程；(2) IL-1 也可以诱导环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 高表达，导致炎症过程中的前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PEG2) 合成增加，而 PEG2 作为一种炎症因子，可以通过 PKC 通路激活 TRPV1 的磷酸化从而介导痛觉过敏，亦可以直接激活伤害感受器上的电压门控钠离子通道 (voltage gated sodium channel, Nav) 产生痛觉；(3) IL-1 抑制 HO-1 的功能从而导致血脑屏障完整性受损是炎症因子引起中枢神经系统炎症的启动因素^[6-7]。综上，IL-1 不但诱发了中枢感觉痛觉敏化，也介导了外周伤害感受器上的 TRPV1 的磷酸化而引起感受器敏化，而敏化的中枢感觉神经元和外周感受器在慢性疼痛的产生和维持中均发挥重要作用。IL-1 β 作为 IL-1 中一个重要的亚型，有研究表明 IL-1 β 激活伤害感受器上的 IL-1R 可抑制其下游的 G 蛋白偶联受体激酶 2 (G protein coupled receptor kinase 2, GRK2) 的活性，介导痛觉感受器上 TRPV1 的活化并增加细胞内 TRPV1 的外化；不仅如此，IL-1 β 也可以激活小胶质细胞和星形胶质细胞，上调黏附分子 Vcam-1、Icam-1 和趋化因子受体、血管生成因子等的表达，引起体液中的免疫细胞向中枢聚集并释放炎症因子，诱发中枢神经元炎症，从而产生中枢痛觉敏化^[8]。目前的研究证实 IL-1R 拮抗剂可改善痛觉过敏的症状，有望据此开发出相应药物用于慢性疼痛的治疗。

2.1.2 白细胞介素-6 (IL-6)

IL-6 是一种促炎细胞因子，生理状态下即少量存在于神经元和神经胶质细胞中，主要由 T 细胞、巨噬细胞、小胶质细胞和星形胶质细胞分泌。在脊髓中，IL-6 激活 IL-6R 通过 Janus 激酶 / 信号转导子和转录激活子 (Janus kinase/signal transducer and

activator of transcription, JAK/STAT) 途径损伤血脑屏障内皮细胞，进一步活化小胶质细胞和星形胶质细胞，产生更多的 IL-6 作用于神经元，引发神经元炎症和神经病理性疼痛^[9]。有报道称 IL-6 在急性和慢性关节炎疼痛的产生和维持中发挥重要作用^[10]。IL-6R 的生物学功能依赖其下游的糖蛋白 130 (glycoprotein 130, gp130) 的转导活性，IL-6 通过与靶细胞 IL-6R 结合，活化其下游的 gp130，激活 JAK/STAT 途径和丝裂原活化蛋白激酶级联 (mitogen-activated protein kinases cascade, MAPK cascade) 从而发挥广泛的生物学效应：通过 IL-6/sIL-6R 反式信号通路 (trans-signaling) 上调神经元细胞膜 T 型钙离子通道 Ca_v3.2 的表达，增加内向钙电流密度，导致兴奋性神经递质分泌增多和神经元敏化^[11-13]。也有研究表明，在抗原诱导的关节炎模型中，相对于对照组，注入可溶性 gp130 的实验组小鼠可检测到 IL-6、IL-2、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 表达降低^[14]。还有研究表明，关节炎产生的慢性疼痛不仅与关节中产生的 IL-6 相关，也与炎症因子导致脊髓中神经胶质细胞释放 IL-6 有关，并且可溶性 gp130 的注入可以减弱 IL-6 的作用^[15]。由此可见，IL-6 参与破坏血脑屏障进入中枢，诱导小胶质细胞和星形胶质细胞活化并扩增产生大量的包括 IL-6 在内的炎症因子，神经炎症的程度与 IL-6 的表达水平相关。IL-6R 通过 gp130 促进 CGRP 的释放参与诱发中枢炎症，该机制对慢性疼痛的产生和维持有至关重要的作用。IL-6 在脊髓中通过上调钙离子通道的表达水平以增加兴奋性神经递质的释放从而产生易化作用，引起疼痛传导通路的可塑性改变。这种作用高度依赖于 IL-6R 下游的 gp130，可溶性 gp130 已被证实可以解除 IL-6 促炎及导致疼痛的作用，据此可进一步研究以开发新的治疗疼痛的药物。

2.1.3 白细胞介素-17 (IL-17)

IL-17 是慢性疼痛发病机制中一个重要的炎症因子。有研究表明，在大鼠脊髓神经结扎模型中，IL-17 通过促进星形胶质细胞的增殖并促进其分泌炎症因子从而诱发脊髓炎症和神经病理性疼痛^[16]。在外周神经损伤模型中也发现了类似的结论。有研究表明，利用基因敲除技术在部分坐骨神经结扎模型中观察到 IL-17^{-/-} 小鼠较 IL-17^{+/+} 小鼠表现出更低的痛觉敏感性，其受损神经的炎症细胞浸润和促炎细胞因子水平也更低^[17]。IL-17 处于炎症网络的中心节点，可通过激活星形胶质细胞并上调 miR-409-3p

或 miR-1896 等 miRNA 的表达, 从而降低细胞因子信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 的表达以增加 STAT3 的磷酸化, 进而诱导炎症细胞因子 (IL-1 β 、IL-6、IP-10、MCP-1 和 KC) 的产生^[18]。IL-17 激活星形胶质细胞依赖 MAPK 信号通路、磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine protein kinases, Akt) 信号通路和下游 NF- κ B 信号通路的共同作用, 在这一过程中瞬时受体电位通道 (transient receptor potential canonical, TRPC) 是 IL-17 的作用靶点^[19]。脊髓炎症可导致罗氏胶质区内突触前膜和突触后膜上 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR) 和 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 表达增加、活性增强^[20]。AMPA 激活可进一步诱导 NMDAR 开放介导 K⁺、Na⁺、Ca²⁺ 内流细胞从而改变神经元的静息电位水平, 引起痛觉传导系统的可塑性改变。IL-17 对突触传递的调节作用尚不止于此, 有研究表明 IL-17 不仅可以增强突触的兴奋性突触后电位, 也可以抑制突触传递的抑制性突触后电位和抑制性神经递质 (如 γ -氨基丁酸) 诱导的电流, 而脊髓星形胶质细胞中过表达的 IL-17 足以诱发动物的机械性痛觉过敏^[21]。不仅如此, 在多发脊髓硬化症研究中还发现, IL-17 参与实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 中的持续性疼痛, 并作为钙/钙调素依赖性激酶 II α (Ca²⁺/calmodulin dependent protein kinase II α , CaMK II α) 的上游调节因子间接诱导了痛觉过敏^[22]。IL-17 不仅在中枢神经系统中影响疼痛的传导, 在关节滑膜中也影响炎症反应的强度从而影响慢性疼痛的产生。有研究表明, 在关节滑膜炎和股骨头坏死患者的关节液中检测到了更高水平的 IL-17^[23]。在椎间盘退变所致的下腰痛患者的研究中, 同样发现此类患者的血清 IL-17 高于健康志愿者, 但 IL-10 低于健康志愿者^[24]。这表明 IL-17 与关键炎症的进展有很高的相关性, 而炎症的进展往往伴随着疼痛这一临床症状的加重。McNamee 等^[25]也发现, 在 C57 小鼠足底注射重组 IL-17 可诱导小鼠痛觉过敏; 进一步的研究发现, 这种作用依赖于 IL-17 和 TNF、趋化因子联合作用, 引起中性粒细胞聚集和分泌更多的炎症因子, 造成中枢感觉神经元和外周伤害感受器敏化, 从而产生痛觉过敏。而抑制 IL-17 对疼

痛治疗亦有积极作用。用电针刺刺激穴位可抑制脊髓背角褪黑素受体 2 (melanotan 2, MT-2) 介导星形胶质细胞分泌 IL-17, 从而缓解坐骨神经卡压所致的神经病理性疼痛^[26]。由此可见, IL-17 作为炎症网络的重要节点, 通过激活星形胶质细胞以释放更多的炎症因子, 促进脊髓炎症的进一步发展, 改变疼痛传导通路的可塑性, 从而调节慢性疼痛; 同时也证明, IL-17 在慢性疼痛的产生、维持、传导过程中均发挥调节作用。靶向针对 IL-17/IL-17R 和精准抑制 IL-17 激活星形胶质细胞的相关通路或可获得针对慢性疼痛的治疗效果, 但目前尚无相关药物的研究, 需要进一步的实验予以验证。

2.1.4 白细胞介素-36 (IL-36)

IL-36 是一种重要的促炎因子, 可由活化的 T 细胞、单核细胞、神经胶质细胞等产生, 分为 IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 三种亚型。IL-36 α 、IL-36 β 和 IL-36 γ 通过 IL-1Rrp2 和 IL-1RAcP 激活 NF- κ B 和 MAPK 途径产生大量的细胞因子、趋化因子、黏附分子和酶等炎症介质, 参与慢性炎症和自身免疫性疾病的病理过程。研究发现 IL-36 γ 在慢性疼痛中扮演着重要角色, 而 IL-36 α 、IL-36 β 的作用尚未见报道。在完全弗氏佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA) 诱导的小鼠炎性疼痛模型中, 脊髓 IL-36 γ 和 IL-36R 的表达持续上调; 若鞘内注射 IL-36 γ , 可通过 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 通路激活星形胶质细胞和小胶质细胞, 引起 IL-1、IL-6 等释放, 从而诱导痛觉过敏; 若鞘内注射 IL-36R 拮抗剂, 可显著降低 CFA 诱导的慢性炎症疼痛样行为^[27-28]。由此可见, 在慢性炎症中, 高表达的 IL-36 γ 通过 JNK 通路激活神经胶质细胞从而促进神经系统炎症, 介导中枢感觉神经元的敏化; 而 IL-36 γ 也可以通过促炎作用调节 IL-1、IL-6 的表达, 间接改变疼痛传导通路的可塑性, 从而产生和维持慢性疼痛。特异性抑制 IL-36 γ /IL-36R 或可治疗慢性疼痛。目前关于 IL-36 及其衍生物在慢性疼痛中的作用尚未完全阐明, IL-36 对外周伤害感受器的敏化有无直接作用尚未可知, 有待进一步探究。

2.2 抗炎白介素对慢性疼痛的影响

2.2.1 白细胞介素-4 (IL-4)

IL-4 是一种多效抗炎因子, 在神经炎症所致的病理性神经疼痛中具有保护作用, 主要来源于活化的 T 细胞、B 细胞和肥大细胞等免疫细胞。一方面, IL-4 激活巨噬细胞合成并分泌阿片肽激活阿片类受体减轻疼痛, 这种作用可被阿片受体拮抗剂减弱^[29];

另一方面, IL-4 通过调节神经元内 STAT6 的活性, 增加神经元上阿片类受体 μ 和 δ 的转录, 加强阿片类物质的镇痛作用, 减少兴奋性神经递质如肾上腺素、多巴胺、P 物质等的释放, 从而产生镇痛效应^[30]。直接神经损伤和慢性神经炎症均可以诱导 IL-4 合成增加, 从而参与对疼痛的调节。据报道, 在对坐骨神经卡压所致的慢性神经性疼痛的研究中, IL-4 基因敲除小鼠表现出机械性痛觉异常, 但没有冷热痛觉异常反应, 同时发现在 IL-4 基因敲除小鼠中 IL-10 和其余类型的阿片能受体过表达, 这可能是 IL-4 基因敲除小鼠暴露于疼痛中的反射性保护机制^[30]。Prado 等^[31]还发现, 小鼠的感觉神经元同时表达 IL-4R 和 IL-10R 两种受体, 而 IL-4 和 IL-10 的融合蛋白 IL4-10 FP 可发挥更好的镇痛效果, 且在慢性炎症时表达量更高; IL-4R 和 IL-10R 中任何一种受体的下调都会抑制 IL4-10 FP 的镇痛功能; 体外研究证实, IL4-10 FP 通过 JAK1 通路促进 IL-4R 和 IL-10R 在感觉神经元上的表达。van Helvoort 等^[32]证实, 引入外源性 IL4-10 FP 可显著减轻机械性异位疼痛, 且多次注射 IL4-10 FP 并未导致特异性抗体产生。由此可见, IL-4 不但可以抑制炎症进一步进展, 也可以提高阿片类受体的表达水平, 提高内源性镇痛物质的镇痛效应; 同时, 利用外源性激动剂模拟 IL-4 的作用以激动 IL-4R 调节阿片受体 μ 和 δ 的表达也被证实。但 IL-4 是否影响内源性镇痛物质(如内啡肽等)的表达缺乏相应研究, 且目前尚无 IL-4 相关药物被应用于临床疼痛的治疗; IL4-10 FP 已被证实可以模拟 IL-4 的作用, 激活 IL-4R 产生相应的生物学效应, 对于开发药物治疗慢性疼痛具有极大的参考价值。

2.2.2 白细胞介素-10 (IL-10)

IL-10 是一种重要的抗炎因子, 有减轻慢性疼痛程度的作用。活化的免疫细胞, 如单核细胞、外周血 T 细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞、星形胶质细胞等多种细胞可以分泌 IL-10。有报道称, IL-10 通过 STAT3 途径刺激脊髓小胶质细胞合成和分泌 β -内啡肽从而激动阿片受体产生镇痛作用, 鞘内注射 β -内啡肽中和抗体、阿片受体拮抗剂(纳洛酮)、STAT3 抑制剂等均可以逆转该作用^[33]。小胶质细胞激活在慢性疲劳综合征和纤维肌痛患者所经历的慢性疼痛的产生和维持中居于中心地位^[34]。一项关于姜黄素改善神经炎症的研究也证实, 姜黄素通过 JAK/STAT3/SOCS 通路上调 IL-10 和 IL-4 的表达以促进

小胶质细胞的激活, 从而达到缓解神经炎症和疼痛的目的^[35-36]。NADPH 氧化酶 2 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, NOX2) 参与调节活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 是神经系统中促炎/抗炎反应的关键酶, 该酶既可介导促炎反应也可介导抗炎反应, 而其抗炎反应的实现依赖于 IL-10/mi-R155 通路^[37]。化疗导致的周围神经损伤也常常是导致慢性疼痛的原因之一, IL-10 在化疗药物引起的周围神经损伤所致的慢性疼痛中亦有缓解作用。鞘内注射抗 IL-10 抗体可延缓紫杉醇所致的机械性疼痛的恢复, 在 IL-10 基因敲除小鼠中也观察到相同的现象; 紫杉醇存在时, 脊髓背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 中 IL-10R 的表达增加, 鞘内注射 IL-10 可抑制紫杉醇诱导的 DRG 自发放电, 从而抑制紫杉醇诱发的机械性异位痛, 这表明 IL-10 在脊髓水平对神经性疼痛和痛觉过敏具有抑制作用^[38]。由此可见, IL-10 通过激活小胶质细胞分泌内啡肽, 从而发挥抑制慢性疼痛的作用; 与此同时, 活化的小胶质细胞也可以通过免疫作用减轻神经炎症。也有报道称, 人为调节 IL-10 的表达水平可以缓解针刺所带来的疼痛反应^[39]。由此可见, 通过诱导 IL-10 的表达抑制疼痛是切实可行的方案。此外, IL4-10 FP 可同时激活 IL-4R 及 IL-10R 两个受体, 而两者所产生的生物学效应却不尽相同, 二者之间是否存在联系, 能否利用该作用机制开发新的药物靶点, 尚需更多研究证实。

2.3 小结

综上所述, 白介素在疼痛的诱导和维持中均发挥重要作用。在生理情况下, 由炎症因子、趋化因子、转录调节因子等各种细胞因子组成的网络处于稳定状态, 各种机制互相协调, 以维持机体的生理功能。当抗炎和促炎作用失衡时, 促炎因子激活免疫细胞释放更多的促炎因子促进炎症反应的进一步扩大, 同时也反应性诱发抗炎因子的释放。慢性疼痛则是促炎因子长期作用于中枢神经系统 and 外周伤害感受器产生痛觉敏化而导致的疼痛持续状态。白细胞介素作为重要的炎症因子之一, 在疼痛的产生和维持中至关重要。IL-1、IL-6 介导了血脑屏障的内皮细胞损伤, 从而破坏其完整性, 促进体液中的炎症因子向中枢聚集。在血脑屏障完整性被破坏的前提下, 进入中枢的促炎因子如 IL-1 β 、IL-6、IL-36 γ 、IL-17、ROS、NO 等激活神经胶质细胞扩大炎症反应, 同时也直接作用于中枢神经元诱发神经元炎症。炎症状态的神经元通过环磷酸腺苷-蛋白激酶 A

(cyclic adenosine monophosphate-protein kinase A, cAMP-PKA) 途径激活超极化激活的环核苷酸门控阳离子通道 2 (hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated channel 2, HCN2), 从而介导神经元的痛觉敏化, 这一机制导致慢性疼痛长期、持续存在^[40]。同时, 白介素也发挥外周伤害感受器敏化的作用: IL-1 β 可以通过磷酸化途径激活 TRPV1, 也可以作用于伤害感受器上的 IL-1R, 促进 TRPV1 在神经末梢的表达, 造成外周伤害感受器敏感性增加。而作为抗炎因子的 IL-4 和 IL-10 在促炎因子升高的同时也保护性升高, 以对抗促炎因子对疼痛的调节作用。IL-4 可以抑制促炎因子 (IL-1、TNF- α 、PEG2) 的表达, 这一作用在慢性持续性疼痛的缓解中有重要意义。同时, IL-4 也可以激活 IL-4R 来促进巨噬细胞释放阿片肽以激活阿片受体产生镇痛作用, 还可以通过调节 STAT6 活性上调阿片类受体的表达从而增强阿片肽的作用。与此类似, IL-10 也可以激活小胶质细胞分泌阿片肽以减轻疼痛, 而引入外源性 IL-10 可缓解三叉神经痛, 表明 IL-10 在疼痛治疗中具有极大的潜力^[29, 41-42]。

3 白介素在疼痛的性别差异中的调控作用

近些年的研究表明, 疼痛的产生和维持机制在男性和女性中有明显的差别, 而免疫系统不同的生物学活动奠定了这种差异的基础: 雄性个体的痛觉产生和维持依赖于脊髓小胶质细胞, 而雌性个体的这一过程主要依赖 T 细胞^[43]。女性 (伴高水平雌激素和低水平睾酮) 表现出更高的干扰素水平和更多的具有促炎作用的 Th1 细胞; 相反, 睾酮水平较高的男性会抑制 CD4⁺ T 细胞的活性和分化, 并将其分化转向具有抗炎作用的 Th2 亚型, 这一转变可能是男性依赖小胶质细胞来调节疼痛的重要原因^[44]。白介素作为调节疼痛的重要炎症因子之一, 在疼痛性别差异的调节中也发挥关键作用。研究发现, IL-23 可刺激巨噬细胞释放 IL-17A 并通过后者激活痛觉感受器上的 TRPV1 来间接调节疼痛的产生, 雌激素对该过程起促进作用, 而雄激素起抑制作用^[45]。该研究表明, IL-23/IL-17A/TRPV1 轴是特异性调节女性疼痛的途径之一。也有研究证明, 雌激素缺乏导致了小鼠后肢骨质疏松和机械性痛觉过敏, 与支配后肢的 DRG 神经元中 CGRP 的表达上调有关, 而抗 IL-6 抗体注射减轻了痛觉过敏, 表明在雌激素影响疼痛的过程中, IL-6 在下游起作用^[46]。而在关节炎患者中也观察到女性患者发病率更高、症状往

往更重, 通过检测发现女性患者 IL-6 的表达水平更高, 推测 IL-6 或许是女性膝关节炎患者疼痛症状更重的原因^[47]。炎症小体核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 是一种自然免疫介质, 通过调节下游的 IL-1 β 进而调控疼痛。研究发现, NLRP3 在男性感觉神经元和非神经元细胞中表达可导致术后疼痛, 而在女性中则只有在感觉神经元中表达才可能参与调节疼痛; 而 IL-1 β 作为 NLRP3 的下游靶点, 可直接作用于感觉神经元引起疼痛, 因此 IL-1 β 直接参与调节疼痛的性别差异^[48-49]。一项关于化疗药 (紫杉醇) 导致的周围神经病变所致疼痛的研究发现, 雌性激素通过促进 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达从而影响疼痛的产生和维持^[50]。由此可见, 疼痛调节的性别差异与白介素的调控有极高的相关性, IL-1 β 、IL-6、IL-23 等均参与了该调节机制。在一项关于复杂区域疼痛综合征的研究中发现, IL-2、IL-4 也参与对疼痛性别差异的调控^[51]。可以明确的是, 白介素在疼痛的性别差异中具有重要的调控作用, 但具体调控机制以及是否还有未知类别的白介素也参与该过程尚不清楚, 有待进一步研究。

4 白介素的研究价值和临床应用前景

4.1 慢性疼痛的治疗现状

慢性疼痛由于发病机理复杂且各不相同, 治疗方式多种多样。针对恶性肿瘤所致的慢性疼痛, 通常采用阶梯疗法; 轻度疼痛通常选择非甾体类抗炎药, 如阿司匹林、对乙酰氨基酚、塞来昔布、布洛芬等; 中度疼痛则选择弱阿片类止痛药, 如曲马多片、曲马多缓释片、可待因等; 重度疼痛则选择强阿片类止痛药物, 如吗啡片、盐酸吗啡注射液、盐酸羟考酮缓释片、硫酸吗啡缓释片、芬太尼透皮贴等^[52-53]。针对神经病理性疼痛, 可在充分考虑药物的疗效、安全性和患者临床情况的基础上制定个性化的治疗方案: 一线治疗药物是度洛西汀、普瑞巴林、加巴喷丁、阿米替林 (三环抗抑郁药); 二线用药是 5% 利多卡因药膏和 8% 辣椒素贴剂; 三线治疗药物是曲马多、强阿片类药物、肉毒杆菌毒素 A 等^[54-55]。尽管现有治疗方式和药物众多, 但疗效欠佳且副作用较多, 也不能完全根治患者的慢性疼痛症状。因此, 学者们进行了积极的探索, 试图寻找其他更优的治疗方法。有学者提出将神经调质作为靶点来治疗慢性疼痛, 试图通过一定程度的电刺激或者心理疗法改变神经传导的兴奋性, 从而治疗

慢性疼痛^[56-58]。也有学者认为慢性疼痛和精神疾病如焦虑、抑郁等高度相关,通过心理辅导可对治疗产生积极作用,但结果证明缓解程度有限^[59]。也有学者认为慢性疼痛发病机制复杂,提出针对多因素进行综合性治疗,从整合医学的角度出发治疗慢性疼痛,但疗效也不尽如人意^[60]。目前临床工作中主流的治疗方法依旧是通过抗炎药、局麻药以及理疗和神经电生理治疗来应对慢性疼痛,只能缓解,无法根治。

4.2 白介素在慢性疼痛治疗中的应用价值

白介素作为作用最为广泛的炎性细胞因子之一,在慢性疼痛的诱发和维持中起到了关键性作用。白介素介导的血脑屏障损伤是中枢炎症发病的启动因素。同时,白介素也参与中枢痛觉感受器和外周伤害感受器的敏化。因此,调节白介素的表达水平是治疗慢性疼痛切实可行的一种方式:其一,抑制促炎因子的表达,从而控制炎症和痛觉敏化的过程;其二,上调抗炎因子(如IL-4、IL-10)的表达水平,提高内源性镇痛物质的镇痛作用。IL-1和IL-6可破坏血脑屏障的完整性,而抑制IL-6的功能可减轻小鼠的疼痛样行为和痛觉敏化^[61];由此可见,以抑制剂调节IL-1和IL-6的作用或敲除IL-1R和IL-6R可能是治疗炎症的新策略。IL-1 β 在关节炎模型中高水平表达,并参与疼痛的产生和痛觉敏化的调节。研究表明,特异性敲除TPRV1和IL-1R可防止机械性痛觉过敏的发生,而条件性恢复IL-1R可诱导小鼠的疼痛样行为^[7]。Terkeltaub等^[62]也发现,阻断IL-1 β /IL-1R通路可以有效缓解关节炎所致的慢性疼痛,可见IL-1R是治疗慢性疼痛的一个潜在靶点。Leung等^[63]研究发现,人为注射外源性IL-10或者有规律的运动(增加肌肉中的IL-10)可产生镇痛作用。Kawalkowska等^[64]的研究也发现,一种新开发的免疫细胞因子F8-IL-4可联合地塞米松治疗关节炎,通过提高关节及脾脏中的调节性T细胞和抗炎巨噬细胞的百分比产生更多的IL-10,从而在关节炎患者中获得长期、持久的疗效,且停药后不会反弹。关于IL-10在关节炎中的作用,其治疗效果有限可能是由于其在淋巴器官中的驻留不足,而淋巴器官是抗原识别的主要来源,Yuba等^[65]试图构建IL-10-血清蛋白(SA-IL-10)以期延长IL-10的滞留时间,获得更好的疗效。实验结果证明,与未修饰的IL-10相比,SA-IL-10组合可使IL-10在炎症部位的浓度更高,并降低炎症部位IL-17A的表达水平,保护关节形态。由此可见,以白介素为

切入点治疗慢性炎症、控制慢性疼痛是切实可行的方案,通过抑制促炎因子的作用或扩大抗炎因子的作用可以抑制炎症的发展和保护机体组织不受炎症因子的侵蚀,缓解甚至逆转慢性炎症的发展。近些年研究中发现干细胞在治疗慢性疼痛中也具有可靠的疗效,干细胞分泌抗炎因子的功能可以抑制炎症微环境,改善中枢和周围神经系统炎症,但目前尚处于基础研究阶段,需要更多研究证实该方案的有效性并推进临床转化^[66]。

4.3 白介素在慢性疼痛诊断中的应用前景

白介素与炎症的诱发和维持密切相关,参与了慢性炎症所致的组织损伤、慢性疼痛的调节等病理过程。有研究证明IL-6、IL-17等促炎因子的水平与慢性疼痛评分呈正相关,而血清中IL-4、IL-10水平与疼痛评分呈负相关,且联合检测IL-6、IL-10、IL-17等的表达水平可显著提高RA的诊断水平^[67-68]。由此可推测,检测体液或者血液中IL-6、IL-10、IL-17的表达水平,或可作为临床诊断慢性疼痛的依据和慢性疼痛的分级标准。在以慢性疼痛为主要症状的疾病中,关节炎最具代表性,如何在早期确诊往往是治疗的关键所在。联合检测白介素在这类疾病中的表达水平,可显著提高早期检出率,也可以为评价治疗效果提供可靠依据。

5 总结与展望

现有研究成果多针对单一白介素,而炎症因子间存在互相调节作用。如IL-17作为炎症网络的重要节点,对多种炎症因子均有调节作用,因此炎症因子之间存在极其复杂的相互串扰。但目前对不同种类白介素在慢性疼痛调节机制中的相互作用尚无明确的认知,有待进一步探究。近些年关于白介素在慢性疼痛中的作用机制研究多集中在关节炎所致的慢性疼痛,关于炎性肠病、糖尿病性神经痛、癌症等所致的慢性疼痛机制的研究鲜少见到。Midenfjord等^[69]的研究表明,中枢痛觉敏化是炎性肠病出现肠外症状(如腹痛)的主要原因,炎症肠病的疼痛程度与炎症严重程度正相关。而早期的研究发现,IL-1与IL-1R拮抗剂(IL-1RA)失衡可能是炎性肠病发病的重要机制之一,但缺乏进一步的证据^[70]。关于其他炎症因子在炎性肠病中的作用机制研究很少,有待进一步拓展。此外,疼痛的性别差异是疼痛的研究热点之一,白介素作为调节疼痛产生和维持的重要炎症因子之一,在其中发挥关键作用,但其作用机理和影响因素尚未阐明,需要进一

步的探索。

全球罹患慢性疼痛的患者人数众多, 而现有的治疗方法疗效欠佳, 迫切需要新的治疗方法和药物。大量研究证明, 白介素在慢性疼痛的诱发和维持中发挥至关重要的作用。针对白介素对慢性疼痛的调节机制, 阻断促炎因子所致的血脑屏障损伤、感觉神经元敏化、伤害感受器敏化等作用, 均可减少痛觉信号的产生或缓解现有疼痛, 通过上调抗炎因子的表达或引入外源性抗炎因子模拟物也可获得缓解疼痛的疗效。此外, 白介素是炎症早期的炎症因子之一, 在整个炎症网络中发挥重要的调节作用。因此, 以白介素的作用机制为靶点研发新药具有极大的研究价值和前景。同时, 以白介素为切入点控制炎症反应, 不仅可减轻慢性炎症对组织的损伤, 也可从根本上治疗慢性疼痛。但目前白介素相关的药物相对单一且疗效欠佳, 亟需进一步的研究和开发。同时, 在临床治疗疼痛时还需关注疼痛的性别差异, 以白介素为切入点, 针对这些差异定制个性化治疗方案有望成为治疗有性别差异的疼痛的新策略。

[参 考 文 献]

- [1] Jackson T, Thomas S, Stabile V, et al. Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2015, 385: S10
- [2] Liu W, Li C, Tan FCK, et al. Cerebrospinal fluid of chronic osteoarthritic patients induced interleukin-6 release in human glial cell-line T98G. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20: 69
- [3] Hauptmann J, Johann L, Marini F, et al. Interleukin-1 promotes autoimmune neuroinflammation by suppressing endothelial heme oxygenase-1 at the blood-brain barrier. *Acta Neuropathol*, 2020, 140: 549-67
- [4] Helyes Z, Tékus V, Szentes N, et al. Transfer of complex regional pain syndrome to mice via human autoantibodies is mediated by interleukin-1-induced mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 13067-76
- [5] Gabay E, Wolf G, Shavit Y, et al. Chronic blockade of interleukin-1 (IL-1) prevents and attenuates neuropathic pain behavior and spontaneous ectopic neuronal activity following nerve injury. *Eur J Pain*, 2011, 15: 242-8
- [6] Hsieh C, Lee Y, Lee J, et al. Interleukin-1 receptor antagonist ameliorates the pain hypersensitivity, spinal inflammation and oxidative stress induced by systemic lipopolysaccharide in neonatal rats. *Neurochem Int*, 2020, 135: 104686
- [7] Mailhot B, Christin M, Tessandier N, et al. Neuronal interleukin-1 receptors mediate pain in chronic inflammatory diseases. *J Exp Med*, 2020, 217: e20191430
- [8] Willemen H, Eijkelkamp N, Wang H, et al. Microglial/macrophage GRK2 determines duration of peripheral IL-1 β -induced hyperalgesia: contribution of spinal cord CX3CR1, p38 and IL-1 signaling. *Pain*, 2010, 150: 550-60
- [9] Dominguez E, Rivat C, Pommier B, et al. JAK/STAT3 pathway is activated in spinal cord microglia after peripheral nerve injury and contributes to neuropathic pain development in rat. *J Neurochem*, 2008, 107: 50-60
- [10] Boettger M, Leuchtweis J, Kümmel D, et al. Differential effects of locally and systemically administered soluble glycoprotein 130 on pain and inflammation in experimental arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12: R140
- [11] Heinrich P, Behrmann I, Haan S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*, 2003, 374: 1-20
- [12] Ding CP, Guo YJ, Li HN, et al. Red nucleus interleukin-6 participates in the maintenance of neuropathic pain through JAK/STAT3 and ERK signaling pathways. *Exp Neurol*, 2018, 300: 212-21
- [13] Liu Q, Chen W, Fan X, et al. Upregulation of interleukin-6 on Cav3.2 T-type calcium channels in dorsal root ganglion neurons contributes to neuropathic pain in rats with spinal nerve ligation. *Exp Neurol*, 2019, 317: 226-43
- [14] Ebbinghaus M, Segond von Banchet G, Massier J, et al. Interleukin-6-dependent influence of nociceptive sensory neurons on antigen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 334
- [15] Vazquez E, Kahlenbach J, Segond von Banchet G, et al. Spinal interleukin-6 is an amplifier of arthritic pain in the rat. *Arthritis Rheum*, 2012, 64: 2233-42
- [16] Sun C, Zhang J, Chen L, et al. IL-17 contributed to the neuropathic pain following peripheral nerve injury by promoting astrocyte proliferation and secretion of proinflammatory cytokines. *Mol Med Rep*, 2017, 15: 89-96
- [17] Day YJ, Liou JT, Lee CM, et al. Lack of interleukin-17 leads to a modulated micro-environment and amelioration of mechanical hypersensitivity after peripheral nerve injury in mice. *Pain*, 2014, 155: 1293-302
- [18] Liu X, Zhou F, Yang Y, et al. MiR-409-3p and miR-1896 co-operatively participate in IL-17-induced inflammatory cytokine production in astrocytes and pathogenesis of EAE mice via targeting SOCS3/STAT3 signaling. *Glia*, 2019, 67: 101-12
- [19] Zhang Y, Huang R, Zhang Y, et al. IL-17 induces MIP-1 α expression in primary mouse astrocytes via TRPC channel. *Inflammopharmacology*, 2016, 24: 33-42
- [20] Dedek A, Xu J, Kandegedara C, et al. Loss of STEP61 couples disinhibition to N-methyl-d-aspartate receptor potentiation in rodent and human spinal pain processing. *Brain*, 2019, 142: 1535-46
- [21] Luo H, Liu HZ, Zhang WW, et al. Interleukin-17 regulates neuron-glia communications, synaptic transmission, and neuropathic pain after chemotherapy. *Cell Rep*, 2019, 29: 2384-97
- [22] Hu X, Huang F, Wang ZJ. CaMKII α mediates the effect of IL-17 to promote ongoing spontaneous and evoked pain in multiple sclerosis. *J Neurosci*, 2018, 38: 232-44
- [23] Zou D, Zhang K, Yang Y, et al. Th17 and IL-17 exhibit

- higher levels in osteonecrosis of the femoral head and have a positive correlation with severity of pain. *Endokrynol Pol*, 2018, 69: 283-90
- [24] Banimostafavi E, Fakhari M, Abediankenari S, et al. Determining serum levels of IL-10 and IL-17 in patients with low back pain caused by lumbar disc degeneration. *Infect Disord Drug Targets*, 2021, 21: e270421185135
- [25] McNamee KE, Alzabin S, Hughes JP, et al. IL-17 induces hyperalgesia via TNF-dependent neutrophil infiltration. *Pain*, 2011, 152: 1838-45
- [26] Deng LY, Zhou S, Chen QH, et al. Melatonin receptor 2 mediated spinal dorsal horn astrocytes IL-17 inhibition contributes to electroacupuncture analgesia in neuropathic pain rats. *Zhen Ci Yan Jiu*, 2021, 46: 562-9
- [27] Li Q, Liu S, Li L, et al. Spinal IL-36 γ /IL-36R participates in the maintenance of chronic inflammatory pain through astroglial JNK pathway. *Glia*, 2019, 67: 438-51
- [28] Ngo VL, Kuczma M, Maxim E, et al. IL-36 cytokines and gut immunity. *Immunology*, 2021, 163: 145-54
- [29] Celik MÖ, Labuz D, Keye J, et al. IL-4 induces M2 macrophages to produce sustained analgesia via opioids. *JCI Insight*, 2020, 5: e133093
- [30] Üçeyler N, Topuzoğlu T, Schiesser P, et al. IL-4 deficiency is associated with mechanical hypersensitivity in mice. *PloS One*, 2011, 6: e28205
- [31] Prado J, Westerink RHS, Popov-Celeketić J, et al. Cytokine receptor clustering in sensory neurons with an engineered cytokine fusion protein triggers unique pain resolution pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118: e2009647118
- [32] van Helvoort EM, de Visser HM, Lafeber FPJG, et al. IL4-10 fusion protein shows DMOAD activity in a rat osteoarthritis model. *Cartilage*, 2021, 13: 1155S-64S
- [33] Wu HY, Mao XF, Tang XQ, et al. Spinal interleukin-10 produces antinociception in neuropathy through microglial β -endorphin expression, separated from antineuroinflammation. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 504-19
- [34] Yasui M, Menjyo Y, Tokizane K, et al. Hyperactivation of proprioceptors induces microglia-mediated long-lasting pain in a rat model of chronic fatigue syndrome. *J Neuroinflammation*, 2019, 16: 67
- [35] Porro C, Cianciulli A, Trotta T, et al. Curcumin regulates anti-inflammatory responses by JAK/STAT/SOCS signaling pathway in BV-2 microglial cells. *Biology (Basel)*, 2019, 8: 51
- [36] Mollazadeh H, Cicero AFG, Blesso CN, et al. Immune modulation by curcumin: the role of interleukin-10. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59: 89-101
- [37] Sabirzhanov B, Li Y, Coll-Miro M, et al. Inhibition of NOX2 signaling limits pain-related behavior and improves motor function in male mice after spinal cord injury: participation of IL-10/miR-155 pathways. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 73-87
- [38] Krukowski K, Eijkelkamp N, Laumet G, et al. CD8⁺ T cells and endogenous IL-10 are required for resolution of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Neurosci*, 2016, 36: 11074-83
- [39] Yu ML, Wei RD, Zhang T, et al. Electroacupuncture relieves pain and attenuates inflammation progression through inducing IL-10 production in CFA-induced mice. *Inflammation*, 2020, 43: 1233-45
- [40] Herrmann S, Rajab H, Christ I, et al. Protein kinase A regulates inflammatory pain sensitization by modulating HCN2 channel activity in nociceptive sensory neurons. *Pain*, 2017, 158: 2012-24
- [41] Labuz D, Celik MÖ, Seitz V, et al. Interleukin-4 induces the release of opioid peptides from M1 macrophages in pathological pain. *J Neurosci*, 2021, 41: 2870-82
- [42] Iwasa T, Afroz S, Inoue M, et al. IL-10 and CXCL2 in trigeminal ganglia in neuropathic pain. *Neurosci Lett*, 2019, 703: 132-8
- [43] Mapplebeck JC, Beggs S, Salter MW. Molecules in pain and sex: a developing story. *Mol Brain*, 2017, 10: 9
- [44] Sorge RE, Totsch SK. Sex differences in pain. *J Neurosci Res*, 2017, 95: 1271-81
- [45] Luo X, Chen O, Wang Z, et al. IL-23/IL-17A/TRPV1 axis produces mechanical pain via macrophage-sensory neuron crosstalk in female mice. *Neuron*, 2021, 109: 2691-706
- [46] Wakabayashi H, Kato S, Nagao N, et al. Interleukin-6 inhibitor suppresses hyperalgesia without improvement in osteoporosis in a mouse pain model of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 2019, 104: 658-66
- [47] Mun CJ, Letzen JE, Nance S, et al. Sex differences in interleukin-6 responses over time following laboratory pain testing among patients with knee osteoarthritis. *J Pain*, 2020, 21: 731-41
- [48] Cowie AM, Dittel BN, Stucky CL. A novel sex-dependent target for the treatment of postoperative pain: the NLRP3 inflammasome. *Front Neurol*, 2019, 10: 622
- [49] Cowie AM, Menzel AD, O'Hara C, et al. NOD-like receptor protein 3 inflammasome drives postoperative mechanical pain in a sex-dependent manner. *Pain*, 2019, 160: 1794-816
- [50] Wang YC, Li N, Zhao Y, et al. Effects of female sex hormones on chemotherapeutic paclitaxel-induced neuropathic pain and involvement of inflammatory signal. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018, 32: 1157-63
- [51] Tang C, Li J, Tai WL, et al. Sex differences in complex regional pain syndrome type I (CRPS-I) in mice. *J Pain Res* 2017, 10: 1811-9
- [52] Ahn JS, Lin J, Ogawa S, et al. Transdermal buprenorphine and fentanyl patches in cancer pain: a network systematic review. *J Pain Res*, 2017, 10: 1963-72
- [53] Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 436-42
- [54] Bouchenaki H, Bégou M, Magy L, et al. Pharmacological management of neuropathic pain. *Thérapie*, 2019, 74: 633-43
- [55] Alcántara Montero A, Ibor Vidal PJ, Alonso Verdugo A, et al. Update in the pharmacological treatment of neuropathic pain. *Semergen*, 2019, 45: 535-45
- [56] Jensen MP, Day MA, Miró J. Neuromodulatory treatments for chronic pain: efficacy and mechanisms. *Nat Rev*

- Neurol, 2014, 10: 167-78
- [57] Shekelle PG, Cook IA, Miake-Lye IM, et al. Benefits and harms of cranial electrical stimulation for chronic painful conditions, depression, anxiety, and insomnia: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2018, 168: 414-21
- [58] Jones MG, Rogers ER, Harris JP, et al. Neuromodulation using ultra low frequency current waveform reversibly blocks axonal conduction and chronic pain. *Sci Transl Med*, 2021, 13: eabg9890
- [59] Kerns RD, Sellinger J, Goodin BR. Psychological treatment of chronic pain. *Annu Rev Clin Psychol*, 2011, 7: 411-34
- [60] Chen L, Michalsen A. Management of chronic pain using complementary and integrative medicine. *BMJ*, 2017, 357: j1284
- [61] Atzeni F, Nucera V, Masala IF, et al. IL-6 involvement in pain, fatigue and mood disorders in rheumatoid arthritis and the effects of IL-6 inhibitor sarilumab. *Pharmacol Res*, 2019, 149: 104402
- [62] Terkeltaub R, Sundry JS, Schumacher HR, et al. The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68: 1613-7
- [63] Leung A, Gregory NS, Allen LH, et al. Regular physical activity prevents chronic pain by altering resident muscle macrophage phenotype and increasing interleukin-10 in mice. *Pain*, 2016, 157: 70-9
- [64] Kawalkowska JZ, Hemmerle T, Pretto F, et al. Targeted IL-4 therapy synergizes with dexamethasone to induce a state of tolerance by promoting Treg cells and macrophages in mice with arthritis. *Eur J Immunol*, 2016, 46: 1246-57
- [65] Yuba E, Budina E, Katsumata K, et al. Suppression of rheumatoid arthritis by enhanced lymph node trafficking of engineered interleukin-10 in murine models. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73: 769-78
- [66] Okamoto-Okubo CE, Cassu RN, Joaquim JGF, et al. Chronic pain and gait analysis in dogs with degenerative hip joint disease treated with repeated intra-articular injections of platelet-rich plasma or allogeneic adipose-derived stem cells. *J Vet Med Sci*, 2021, 83: 881-8
- [67] Albeltagy ES, Elaziz SYA, Abozaid SY, et al. Interleukin 6, interleukin 17, disease-related and contextual factor association with depression, and its severity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2021, 40: 895-904
- [68] Qu CH, Hou Y, Bi YF, et al. Diagnostic values of serum IL-10 and IL-17 in rheumatoid arthritis and their correlation with serum 14-3-3 η protein. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 1899-906
- [69] Midenfjord I, Grinsvall C, Koj P, et al. Central sensitization and severity of gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome, chronic pain syndromes, and inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33: e14156
- [70] Casini-Raggi V, Kam L, Chong YJ, et al. Mucosal imbalance of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in inflammatory bowel disease. A novel mechanism of chronic intestinal inflammation. *J Immunol*, 1995, 154: 2434-40