

· 专论与综述 ·

带状疱疹后遗神经痛的动物模型及病理机制研究

孙娇丽 王 鹏[△]

(华中科技大学同济医学院附属同济医院麻醉科 湖北 武汉 430030)

摘要 带状疱疹后遗神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)是带状疱疹最常见的并发症,其发生率随年龄的增加而增加,并且严重影响患者的生活质量。目前 PHN 的治疗多采用复合用药,但效果不佳。阻碍其治疗发展的关键是对 PHN 的发病机制不甚清楚,究其根本原因是缺乏与临床符合的动物模型。目的 综述带状疱疹病毒感染模型的改良和进展,使 PHN 的病理机制得到进一步揭示。内容 介绍与 PHN 相关的水痘-带状疱疹病毒潜伏感染模型、体外模型及慢性感染模型,综述与 PHN 发生发展有关的潜伏机制、与其他神经病理性痛相似的机制及近年来较为关注的中枢与外周损伤机制。趋向 进一步研究与人类水痘带状疱疹病毒感染更为相似的动物模型,并随其改良和进展,使发生 PHN 的机制得到进一步的阐释。

关键词 带状疱疹;带状疱疹后遗神经痛;动物模型;病理机制

中图分类号 R752.12, Q95-3 文献标识码 A 文章编号:1673-6273(2012)25-4953-03

The Animal Model and Pathogenesis Research of Postherpetic Neuralgia

SUN Jiao-li, WANG Peng[△]

(Department of Anesthesiology of Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hunbei, 430030, China)

ABSTRACT: PHN (Postherpetic neuralgia, PHN) is the most common complication of shingles zoster, the incidence of which is increased with age, which affect the quality of patient seriously. At the present, the PHN is often treated with complex medication, but the affect is not obvious. However, the development of therapies to PHN has been hampered by the unclear of the pathogenesis of PHN, and further more by the lock of animal models which is coincident with clinical. This review introduced the improvement and further research of the animal model infected by VZV (varicella zoster virus, VZV), the pathological of PHN will be further revealed. Content: The animal model of latent infection, in vitro infection and chronic infection associated with PHN are described, in additional, the latent mechanism, the mechanism similar with the other neuropathic pain and the damage of centrum and periphery which is paid more attention by the research are also introduced in detail. Trend: With the further research of animal model which is more coincident with clinical, and the pathological mechanism of PHN will be further revealed with progressing of animal model of PHN.

Key words: Shingles zoster; Postherpetic neuralgia; Animal model; Pathogenesis

Chinese Library Classification(CLC): R752.12, Q95-3 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)25-4953-03

引言

带状疱疹后遗神经痛(Postherpetic neuralgia, PHN)是由水痘-带状疱疹病毒(varicella zoster virus, VZV)引起的,是带状疱疹最常见的并发症。通常将它定义为带状疱疹皮损治愈后在原发疱疹部位出现的持续性的自发痛、轻触痛和感觉异常。Robert G. Dalziel 等人则认为带状疱疹发生后一个月的持续性严重疼痛或疼痛持续 3 个月之久即可诊断为带状疱疹后遗神经痛(post-herpetic neuralgia, PHN)^[1]。据相关报道带状疱疹患者中有 9%~18%发展为 PHN^[2],并且 PHN 的发生是年龄依赖性的,随年龄的增加发病率也增加,年龄大于 60 岁人群年龄组发病率明显增加^[3]。还有些报道认为 PHN 的发生有性别差异:女

性(尤其是 50~70 岁)的发生率高于男性。PHN 所致的疼痛性质多样如烧灼、针刺、刀割、紧束感等。多有痛觉过敏(hyperalgesia)和痛觉异常(allodynia),如风吹、轻触即可引起疼痛,而且疼痛可持续数周、数月甚至数年,可导致病人户外活动减少、睡眠障碍、焦虑抑郁等表现,严重影响患者的生活质量和身心健康。因 PHN 的病理机制不甚清楚,目前对于带状疱疹后遗神经痛的治疗虽多种多样,但都缺乏有效性,仍有相当一部分病人得不到有效地控制。长期以来,国内外不少专家都致力于寻找与临床症状相似的 PHN 动物模型用于 PHN 的病理机制研究。近年,有关 PHN 的动物模型进展迅速,有利于进一步认识 PHN 的病理机制。

1 带状疱疹后遗神经痛动物模型

1.1 水痘-带状疱疹病毒(Varicella zoster virus, VZV)

VZV 属于 α 型的疱疹病毒,有 124884 个碱基对,约包含 70 个基因的双链线性 DNA 分子。其特征为生长周期短,细胞间的传递快,从而容易导致细胞、组织间的广泛感染^[4,5]。

VZV 感染机体后可引起两种不同的临床症状:水痘和带

作者简介:孙娇丽(1987-),女,硕士研究生,麻醉与疼痛,电话:15926279511, E-mail: sunjiaoli1987@163.com

[△]通讯作者:王鹏(1963-),男,博士后,教授,临床麻醉与疼痛,电话:13871469291, E-mail: chj@medmail.com.cn

(收稿日期 2012-03-18 接受日期 2012-04-13)

状疱疹。VZV 初次感染常见于儿童,引发水痘,之后水痘痊愈,但在部分患者,病毒可残留在脊髓背角的感觉神经根、三叉神经根等感觉神经根处,并可伴随患者一生。在机体免疫力低下时,潜伏的病毒可以再激活,并沿着感觉神经的走行,向感觉神经节支配的相应皮区扩散,在相应的神经节支配区域发生带状疱疹。其特点为成簇的水泡和严重的疼痛。在部分患者中,疱疹皮损治愈后仍遗留严重的疼痛,并可持续数周、数月甚至数年,被称为带状疱疹后遗神经痛(PHN)。

1.2 VZV 感染的动物模型

要研究 PHN 的发生机制及其痛觉异常的持续机制,必须要有一个恰当的动物模型。Fleetwood-Walker 等人,在其模型研究进展中起了关键作用。

在 1990 年 Sadzol-Delvaux^[6]等人第一次描述了 VZV 在周围神经潜伏感染的动物模型。这个模型是将感染 VZV 的 Mewo 细胞沿着健康成年大鼠的脊柱皮下注射。在接种后 9 个月没有观察到病毒感染的临床症状,但这 9 个月中均可检测到与病毒相关的物质。这个病毒潜伏模型为之后的研究提供了一个有用的工具:①可用于研究导致 VZV 致体内潜伏的细胞及分子机制;②可用于研究免疫系统,尤其是细胞免疫在病毒潜伏中的作用;③抗病毒药物对 VZV 潜伏动物的效应。但是在这个模型中并未出现与 PHN 相关的临床特征,因此它不适合作为研究 PHN 痛觉异常的动物模型,只能用于研究 VZV 潜伏。

2001 年 Michaela Kress 和 Helmut Fickenscher 等人^[7]建立了 VZV 感染大鼠 DRG (dorsal root ganglia)的体外模型。此模型的建立是将 VZV 与 DRG 共培养来观察 DRG 的功能改变。这个模型可用于观察 VZV 感染后 DRG 的功能改变,还可以用于进一步研究 VZV 感染后哪种受体亚型上调。但 DRG 神经元在感染 VZV 3~4 天后即裂解死亡,所以并不适合于研究 VZV 的潜伏感染,并且因为它是一个体外模型,也不能用于研究 VZV 所致的 PHN。

2004 年 Robert G. Dalziel^[8]等人之前研究的基础上成功建立了一个 VZV 慢性感染的动物模型。此模型将感染 VZV 的 CV-1 细胞(非洲绿猴肾母纤维细胞)皮下注射于大鼠左趾蹼,感染后 3~4 天大鼠开始出现痛觉异常,14 天左右痛觉异常的阈值最低,该症状至少持续 60 天,第 75 天痛觉异常开始消失,第 100 天左右恢复到基线水平,这与临床上患者的 PHN 发生、消退过程相似。并且作者还将 VZV 与 HSV-1 感染进行比较发现,HSV-1 感染后 1~2 天动物出现痛觉异常和痛觉过敏,7~8 天后即消失,而且 HSV-1 所致的痛觉过敏与痛觉异常可用抗病毒药物拮抗,而 VZV 感染所致的痛觉异常则不能用抗病毒药物来拮抗,这与临床上 PHN 患者用抗病毒药治疗效果不佳相符。以上很大程度上支持 VZV 所导致的痛觉异常是由于 VZV 在宿主神经系统潜伏感染的结果,而并非病毒本身复制过程或是复制引起的组织损伤和伴随炎症反应的结果。这个模型具有可重复性,并且痛觉异常的时程较长,这些说明可以用它来研究 PHN 的痛觉过敏机制及药物临床疗效的评价。这个模型亦是目前运用最多的并认为是相对可靠的用于研究 PHN 的模型。之后 F. S. Hasnie^[8]等人进一步对大鼠感染 VZV 后的行为学进行研究,为之后 PHN 动物模型的建立提供了依据。但

大鼠并没有出现像临床上患者所见的皮损(水泡或疱疹)。可见目前并没有一种模型可以完全复制人类的 VZV 感染过程,有待于进一步研究与临床症状更符合的模型。

2 带状疱疹后遗神经痛的病理机制研究

虽然多数学者认为 PHN 与病毒的潜伏感染有关,但对于潜伏感染的病毒如何被激活及带状疱疹又怎样发展为 PHN,目前尚无定论。以往研究和经验证实,带状疱疹急性痛和 PHN 的发病机制和持续痛的机制相当复杂,至今仍不清楚。并且国内对于 PHN 发病机制的研究更是寥寥无几。虽然目前也有多数人认为 PHN 潜在的病理痛机制与其他的神经病理性痛发生机制类似,但对于潜伏的 VZV 是如何与神经系统发生联系而导致随后的变化等都还不明了。

PHN 的危险因素包括高龄、带状疱疹发生期间急性痛的严重程度和皮损发生前的前驱症状等。有以上高危因素的病人中 50%~75%的患者在皮损发生后存在持续 6 个月之久的疼痛^[9]。

2.1 VZV 的潜伏

PHN 与其他的神经病理性痛有很多相似之处,其不同之处在于 VZV 存在潜伏感染。目前认为,病毒主要潜伏在神经节细胞,潜伏期间,病毒基因顺序转录。IE 基因(immediate early gene)首先表达,紧接着参与病毒复制的早期基因被激活表达。在人类的背根神经节和大鼠模型的潜伏感染中发现至少有 6 个基因参与其中 ORF4、21、29、62、63、66^[10]。IE62 是病毒颗粒的组成部分,并且可能在激活病毒基因进入下一步转录中起重要作用^[11]。Gene 63 表达可认为是 VZV 潜伏的标志^[12]。目前,研究发现 ORF61 也参与其中^[13]。VZV 编码的极早期蛋白(immediate-early, IE)称为 ORF61p,ORF61p 的 E3 泛素化连接酶的活性在调节自身稳定性和核分布中起重要作用,并且可介导含 Sp100 的核小体的分散。

2.2 与其它病理性神经痛类似的机制

Emer M. Garry^[14]等人利用大鼠感染 VZV 的慢性疼痛模型,结合神经纤维亚型的 marker 研究发现 VZV 感染后的 DRG 表型改变(Na 离子、Ca 离子通道表达上调,神经损伤标记物 ATF-3 表达增加等)与其他的神经病理性痛改变相似。据此推测 PHN 可能与周围传入神经自发电位或者周围神经退变所致的脊髓背角神经元过度兴奋有关。在一些患者中,在传入神经可检测到自发的异位电活动,这可能与局部的 Na 通道及受体等表达增加有关。在有些患者中发现脊髓背角持续释放氨基酸、神经肽类致突触后膜受体表达增加,可致神经过度兴奋。可见异位自发电活动及中枢敏化在 PHN 的发生发展中也起一定作用^[15]。

2.3 皮肤神经支配密度改变

Head 和 Campbell's 1900 年专题论文^[16]创建的皮肤表面感觉神经分布的地图,现在仍在运用。1996 年 Rowbotham 的研究^[17]发现带状疱疹有异常神经痛者,其末梢神经(包括伤害性感受神经末梢)密度增加,而感觉缺失者末梢神经密度减低,临床表现为相应的感觉神经支配区域(皮损区)疼痛。之后有报道认为,病毒再激活时释放病毒颗粒,影响周围神经细胞和神经胶质细胞,导致神经末梢的永久性损害。带状疱疹急性期主要损害 A 类神经纤维,随着疾病进展,病毒向邻近表皮扩散,导

致 C 类神经纤维破坏,最终 A/C 神经纤维的比例在 PHN 相关的复杂性疼痛和感觉异常中起重要作用^[18,19]。但研究发现周围神经末梢的损害并不与 PHN 的疼痛呈正相关,并且发现带状疱疹最后发展为 PHN 与没有发展为 PHN 者相比较,前者有脊髓背角的损害,可见脊髓及以上水平可能也参与了 PHN 的发生发展。这些说明 PHN 的发生与周围及中枢神经的损害都有关系,并且认为 VZV 通过直接感染脊髓或跨突触变形导致的中枢神经系统损伤可能在 PHN 的发生中也起了关键作用^[2]。

3 病理机制及治疗展望

带状疱疹后遗神经痛无疑是困扰中、老年人群的顽症之一,是公认的世界级疼痛性疾病。目前临床治疗多采用抗病毒、营养神经、镇痛、三环类抗抑郁药、NSAIDs 等常规对症治疗,效果均不佳。近年还有人行疫苗研究来预防带状疱疹的发生。尽管疫苗可能会对预防急性的带状疱疹有一定效果,但没有足够的证据表明其可有效预防 PHN 的发生,并且成本昂贵和人们对疫苗的认识不足,并没有得到很好的应用。因此亟待对其发病机制进行深入研究,以便能够为有效预防或治疗 PHN 的药物或方法的研究提供理论依据。结合 Rowbotham 的发现,PHN 的临床表现及对神经源性炎症的相关研究^[20]推测神经源性炎症参与了 PHN 的发生发展。其机制之一,炎症介质作用于伤害感受纤维,当周围组织受到伤害时,脊髓后根的初级传入纤维逆向电活动使这些神经元释放炎症介质,促进疼痛发生。越来越多的研究表明,初级传入纤维的逆向电活动主要有脊髓背角的反射产生,交感神经传出纤维则通过与初级传入纤维神经元和/或其神经末梢相互作用而对炎性痛起调制作用。而激活 TRPV-1(辣椒素激活瞬时受体电位香草酸亚型 1 受体)后能够触发中枢介导的逆向电活动,及脊髓背角神经节的反射,从而参与了带状疱疹后遗神经痛的分子机制,因此可通过探讨 TRPV-1 在 PHN 发生发展中的作用和机制,来为 PHN 的治疗寻求新的治疗靶点。

参考文献(References)

- [1] Dalziel RG, Bingham S, Sutton D, et al. Allodynia in rats infected with varicella zoster virus—a small animal model for post-herpetic neuralgia [J]. *Brain Research Reviews*, 2004, 46: 234-242
- [2] Wim Opstelten, Janet McElhaney, Birgit Weinberger, et al. The impact of varicella zoster virus: Chronic pain [J]. *Journal of Clinical Virology*, 2010, 48 Suppl 1: 8-13
- [3] Sigurdur Helgason, general practitioner, Gunnar Petursson, et al. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up[J]. *BMJ*, 2000,321 (7264): 794
- [4] A.J. Davison and J.E. Scott. The complete DNA Sequence of Varicella-Zoster Virus[J]. *J Gen Virol*, 1986,67: 1759-1816
- [5] B. Roizman, L.E. Carmichael, F. Deinhardt, et al. Definition, provisional nomenclature, and taxonomy. The herpesvirus study group, the international committee on taxonomy viruses [J]. *Intervirology*, 1981,16: 201-217
- [6] Sadzot-Delvaux C, Merville-Louis MP, Marc P, et al. An in vivo model of varicella-zoster virus latent infection of dorsal root ganglia [J]. *J Neurosci Res*, 1990,26(1):83-89
- [7] Kress, M, Fickenscher, H. Infection by human varicella-zoster virus confers norepinephrine sensitivity to sensory neurons from rat dorsal root ganglia[J]. *FASEB J*, 2001,15(6): 1037-1043
- [8] F.S. Hasnie, J. Breuer, S. Parker, et al. Further characterisation of a rat model of varicella zoster virus (VZV) - associated pain: relationship between mechanical hypersensitivity and anxiety-related behavior; and the influence of analgesic drugs [J]. *Neuroscience*, 2007,144(4): 1495-1508
- [9] Dworkin RH, Schmader KE. Epidemiology and natural history of herpes zoster and postherpetic neuralgia [M]. In: Watson CPN, Gershon AA, eds. *Herpes zoster and postherpetic neuralgia*. 2nd ed. New York: Elsevier Press, 2001 :39-64
- [10] Peter GE Kennedy and Randall J Cohrs. Varicella-zoster virus human ganglionic latency: a current summary [J]. *Journal of NeuroVirology*, 2010, 16(6): 411-418
- [11] White K, Peng H, Hay J, et al. Role of the IE62 Consensus Binding Site in Transactivation by the Varicella-Zoster Virus IE62 Protein[J]. *J virol*, 2010, 84(8): 3767-3779
- [12] Cohrs RJ, Gilden DH. Prevalence and abundance of latently transcribed varicella-zoster virus genes in human ganglia [J]. *J Virol*, 2007, 81(6): 2950-2956
- [13] Walters MS, Kvratsous CA, Silverstein SJ. The RING Finger Domain of Varicella-Zoster Virus ORF61p Has E3 Ubiquitin Ligase Activity That Is Essential for Efficient Autoubiquitination and Dispersion of Sp100-Containing Nuclear Bodies [J]. *J Virol*, 2010, 84 (13): 6861-6865
- [14] Emer M. Garry, Ada Delaney, Heather A. Anderson, et al. Varicella zoster virus induces neuropathic changes in rat dorsal root ganglia and behavioral reflex sensitisation that is attenuated by gabapentin or sodium channel blocking drugs [J]. *Pain*, 2005, 118: 97-111
- [15] Ralf Baron, Andreas Binder, Gunnar Wasner. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 809-819
- [16] Head H, Campbell AW. The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory localisation [J]. *Brain*, 1900, 23:353-352
- [17] Michael C. Rowbotham, Gil Yosipovith, M. Kari Connolly, et al. Cutaneous Innervation Density in the Allodynic Form of Postherpetic Neuralgia[J]. *Neurobiology of Disease*, 1996, 3: 205-214
- [18] Seal RP, Wang X, Guan Y, et al. Injury-induced mechanical hypersensitivity requires C-low threshold mechanoreceptors [J]. *Nature*, 2009, 462(7273):651-655
- [19] Dworkin RH, Gnann JW Jr, Oaklander AL, et al. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia.[J] *J Pain*, 2008, 9(1 Suppl 1):37-44
- [20] Lin Q, Li D, Xu X, et al. Roles of TRPV-1 and neuropeptide receptors in dorsal root reflex-mediate neurogenic inflammation induced by intradermal injection of capsaicin [J]. *Mol Pain*, 2007, 25(3): 30