

脊髓损伤后神经病理性疼痛机制的研究进展

刘俊^{1a}, 高峰^{1a}, 李迪^{1a,2}, 李建军^{1a,1b,2}

【关键词】 脊髓损伤;神经病理性疼痛;机制

【中图分类号】 R49;R683.2 【DOI】 10.3870/zgkf.2020.09.010

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)对患者造成严重心理伤害,对家庭造成沉重经济负担,并对社会造成巨大劳动力损失。SCI后神经重塑对神经功能的恢复至关重要,但其可能促进神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)的产生, NP通常有两个突出的症状:异常性疼痛(本身存在自发性疼痛并由通常不会引起疼痛的刺激诱发疼痛加重)和痛觉过敏(通常引起疼痛的刺激引起的疼痛增加)^[1], 50%~60%的SCI患者产生了相关症状^[2],推高了医疗保健费用^[3]。

最近的研究表明SCI引起持续的神经胶质细胞活化^[4],并伴有神经元过度活跃,从而为中枢神经性疼痛提供了基础,过度活跃的感觉神经元和神经胶质细胞过表达受体和离子通道,启动并维持膜结合蛋白的激活以及随后的细胞内下游事件,这些事件进而通过正反馈导致持续的神经元活动亢进。在脊髓的受伤部位,由于免疫反应引起的继发性损伤在主要损伤后一周内发生,在这种免疫反应中,星形胶质细胞通过异常的增殖和激活发挥重要作用。反应性星形胶质细胞表现为促炎和神经退行性表型,它们产生各种促炎性细胞因子和神经毒性剂,这些因子会诱导神经元过度兴奋、神经元细胞死亡以及神经胶质瘢痕的形成,从而阻碍神经元轴突的再生^[5]。但具体机制尚不明确,本文为神经病理性疼痛最新研究方向作一综述。

1 神经胶质细胞活化相关

1.1 S100 钙结合 β 蛋白

S100 钙结合 β 蛋白(S100 calcium-binding protein β , S100 β)是 EF-手形(exchange factor hand, EF-hand)钙结合蛋白家族的成员,主要由中枢神经系统中的星形胶质细胞表达,在反

应性星形胶质细胞中其产生和分泌得以增强,该蛋白在高细胞外浓度下显示神经毒性作用^[6],分泌到细胞外空间的 S100 β 促进了进一步的星形细胞活化,从而引起 S100 β 自分泌循环^[7],抑制星形胶质细胞产生 S100 β 可能是一种调节由于星形胶质细胞活化引起的炎症的有效方法。阿伦迪酸 ONO-2506(arundic acid ONO-2506, ONO-2506)是一种通过抑制星形胶质细胞产生 S100 β 来抑制星形胶质细胞活化的药物,在脑外伤和缺血性脑损伤中,已证明 ONO-2506 可以减少病变扩大并改善神经功能,并且已经报道了其对 SCI 后运动功能恢复的作用^[8]。在不完全 SCI 的大鼠模型中,ONO-2506 的给药可减轻 SCI 后的神经性疼痛,组织学结果支持抑制 S100 β 产生和星形细胞活化有助于减轻 NP。另外,在损伤部位的 S100 β 表达强度与 NP 的严重程度之间证实了很强的相关性^[9]。

1.2 G 蛋白偶联受体 34

G 蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor, GPCR)可识别各种细胞外分子并产生引起细胞应答的细胞内信号,鉴于 GPCR 及其配体在受损神经元与周围神经胶质细胞之间的相互作用中起着关键作用^[10],研究者在运动神经损伤小鼠模型中进行了基因筛选,G 蛋白偶联受体 34(G-protein-coupled receptor 34, GPR34)在损伤后显示出明显的上调^[11]。多项转录组研究报道,GPR34 mRNA 在小胶质细胞中高度富集^[12],表明其在小胶质细胞功能中的重要作用,发现在中枢神经系统的某些区域,小胶质细胞的数量和形态发生了改变,在缺乏 GPR34 的小胶质细胞中,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)释放增加。在使用小鼠神经性疼痛模型探究 GPR34 在激活的小胶质细胞中的功能时发现 GPR34 介导的信号通过促进小胶质细胞的促炎反应而加剧了神经性疼痛^[13]。除创伤性损伤外,小胶质细胞介导的神经炎症还发生在神经退行性疾病中,它影响神经元的功能和存活^[14],是神经退行性疾病和神经损伤的潜在治疗靶标。

1.3 连接蛋白 43

在许多 NP 模型中,缝隙连接(gap junction, GJ)通道的数量增加,尤其是连接蛋白 43(connexin43, Cx43)表达的上调,导致各种类型的细

基金项目:中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金课题(2019CZ-13)

收稿日期:2019-10-06

作者单位:1. 中国康复研究中心 a. 北京博爱医院,北京 100068, b. 神经损伤与康复北京市重点实验室,北京 100068;2. 中国康复科学所,北京 100068

作者简介:刘俊(1995-),男,硕士研究生,主要从事脊柱脊髓损伤的康复与治疗。

通讯作者:李建军,ccrc100@163.com

胞因子的分泌并参与 NP 的形成。GJ 广泛分布于哺乳动物的组织中^[15],星形胶质细胞是中枢神经系统中最丰富的细胞,主要表达 Cx43^[16]。除了影响缝隙连接外,Cx43 还调节各种细胞过程,例如细胞生长和分化,细胞迁移和细胞存活。Cx43 形成的缝隙连接在 SCI 后 NP 中发挥重要作用^[17],但其机制尚不清楚。神经损伤后,神经元与神经胶质细胞之间以及神经胶质细胞之间的 GJ 显著增加,并且神经胶质细胞对疼痛介质(例如 ATP)的敏感性也增加。同时,急性损伤期间受损神经元释放的 ATP 诱导 T 细胞、雪旺细胞和星形胶质细胞的死亡^[18]。长期的 ATP 作用会导致细胞分泌一系列细胞因子,从而进一步激活神经胶质细胞并加剧神经元损伤,已经发现星形胶质细胞中 Cx43 在 SCI 后迅速而持续地被上调,通过使用 Cx43 抑制剂,神经性疼痛已得到减轻,这将是值得探索的医学研究途径,有望为治疗神经性疼痛提供一种新兴方法。

2 其他

2.1 2 型氯化钾共转运蛋白 SCI 后 2 型氯化钾共转运蛋白(K^+-Cl^- cotransporter isoform 2, KCC2)的下调分别抑制运动神经元和背角间神经元,引起痉挛和神经性疼痛^[19]。研究表明[(4-溴-3,6-二乙氧基苯并环丁烯-1-基)甲胺氢溴酸盐]([(4-bromo-3,6-dimethoxybenzocyclobuten-1-yl)methylamine hydrobromide], TCB-2)特异性激活 5-羟色胺受体,可上调 KCC2 的功能,恢复运动神经元抑制,减少 SCI 诱导的痉挛^[20]。研究者测试了 TCB-2 对中枢性和周围性神经性疼痛的潜在镇痛作用,发现在急性脊髓损伤大鼠中,给予 TCB-2 可减少机械和热痛觉过敏。这种镇痛作用与背角膜 KCC2 表达的增加有关,并通过鞘内注射[(二氢茛菪基)氧基]链烷酸对 KCC2 进行药理阻断而得以阻止。相比之下,尽管背角膜 KCC2 表达略有增加,但 TCB-2 并未减轻周围神经损伤诱导的神经性疼痛,通过靶向 5-羟色胺受体来上调 KCC2 功能在治疗 SCI 而非周围神经损伤引起的神经性疼痛中具有治疗潜力。

2.2 γ -氨基丁酸能核 有研究表明 SCI 后神经性疼痛是由未定带(zona incerta, ZI)中 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能信号的降低引起的^[21]。SCI 后,未定带的 GABA 能核的活性受到抑制,ZI 的 GABA 能核可以抑制啮齿动物后丘脑的反应^[22],因此 SCI 抑制 ZI 的 GABA 能核中的活性会导致丘脑后核(posterior nucleus of the thalamus, PO)的活动随之增加,增加的 PO 活性与 SCI 后痛觉过敏的维持和表达相关。在 GABA 能信号是否影响 SCI

诱导的 NP 的研究中记录并比较了半切 SCI 模型和假手术大鼠模型之间的神经元活性,并分析了两种模型在用 GABA 受体激动剂或拮抗剂治疗后的神经元活性^[23]。结果发现与假手术对照组相比,进行了半切 SCI 的大鼠表现出后爪退缩阈值、潜伏期和 ZI 神经元活性降低,激动剂治疗增加了 ZI 神经元的放电率,而拮抗剂则导致其降低,用激动剂治疗的半切 SCI 大鼠表现出增加的后爪退缩阈值和潜伏期,此外该研究还发现向 ZI 中注入 GABA 能药物可恢复其抑制作用并改善神经性疼痛行为。

2.3 sigma-1 受体 有研究表明 sigma-1 受体(sigma-1 receptor, σ 1R)可能在 NP 的发展中起关键作用^[24], σ 1R 配体可能是一种有效的治疗靶点^[25],它们仅在病理条件下才有活性,已经对其在 NP 中的治疗潜力进行了研究^[26]。在 σ 1R 配体中, σ 1R 拮抗剂 MR309 在涉及疼痛途径敏化的动物模型上发挥抗痛觉过敏和抗痛觉过敏作用^[27-28]。研究发现 SCI 后通过反复施用 MR309 进行的预防性治疗减弱了急性期野生型 CD-1 瑞士雌性小鼠的 NP 产生。在外周损伤诱导的病理性疼痛模型中 σ 1R 的基因敲除导致小鼠疼痛相关行为的减弱^[29],此外这种脊髓损伤引起的 NP 的减轻与中枢致敏相关致病原上调缺乏有关^[24],这在受伤的野生型小鼠的脊髓中得到了证实。以 SCI 小鼠为研究对象,在受伤后连续 28d 用 MR309 进行给药,可对野生型小鼠的机械性和热痛觉过敏产生剂量依赖性的抑制^[29]。根据这些结果,在 SCI 之后重复进行 MR309 治疗是预防脊髓损伤后病理性疼痛发展的潜在药理策略。

2.4 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 在中枢神经系统和周围神经系统中,伤害性感受电路的敏化会导致异常性疼痛,新的基因表达支持这种致敏作用,这是疼痛途径的生化 and 结构重组所必需的^[30]。随着微阵列技术和测序技术的进步,与慢性疼痛相关的转录变化已得到广泛研究,可促进对各种慢性疼痛状态中的基因子集和转录差异的深入了解^[31]。蛋白质的细胞丰度在 mRNA 翻译水平上受到高度控制,翻译控制通过调节 mRNA 转化为蛋白质的效率来调节蛋白质水平。翻译控制涉及多种机制,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,mTOR 的激活,会促进下游效应物的磷酸化,进而调控 mRNA 的翻译^[32]。研究表明 mTOR 参与了痛觉信息的传递和调节^[33],SCI 后 mTOR 通道的蛋白表达增加了,在脊髓损伤中,脊髓 mTOR 通路和 mTOR 介导的 p70 核糖体 S6 蛋白激酶 1(p70 ribosomal S6 protein kinase, P70S6K)通路

和 4E 结合蛋白 4(4E-binding protein 4, 4E-BP1) 通路上调, 导致机械和热超敏反应。此外研究发现通过鞘内注射雷帕霉素阻断脊髓 mTOR 可显著抑制机械刺激和热刺激引起的疼痛反应, 在脊髓损伤大鼠中, 阻断脊髓磷脂酰肌醇 3 激酶通路(phosphatidylinositol 3-kinase pathway, p-PI3K) 可显著减弱 mTOR 通路的活动以及机械和热痛觉过敏, 抑制 mTOR 和 PI3K 降低了 SCI 大鼠背角中 P 物质和降钙素基因相关肽的增强水平, 降低 mTOR 通路的扩增表达, 从而导致 SCI 诱发的神经性病理性疼痛减弱^[34]。此外, 已有研究支持 mTOR 在调节长期神经元可塑性方面发挥重要作用的观点。雷帕霉素复合物 1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 对雷帕霉素更为敏感, mTORC1 在调节蛋白质合成和生长方面发挥着重要的作用, 通过抑制 mTORC1 翻译可降低与炎症相关的机械性超敏反应和神经性疼痛, mTORC1 激酶及其下游效应子的细胞外信号调节激酶途径(extracellular signaling-regulated kinase, ERK) 和机制靶点已被广泛研究, 以了解翻译在超敏反应发展中的作用^[35]。

2.5 基质金属蛋白酶 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) 在介导炎症反应、细胞信号传导、细胞迁移、细胞外基质降解以及组织重塑和修复中起着不可或缺的作用, 它们是中枢神经系统继发性损伤的发病机理中的主要成分。Gurwattan 等^[36] 研究了大鼠 SCI 诱导的 NP 与 ERK 和 Wnt/ β -连环蛋白活性相关的基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 信号通路的关系, 旨在探讨 MMP-2 在 SCI 诱导的 NP 中的意义及其与 ERK 和 β -catenin 相互作用中细胞和分子变化的关联, 并证实慢性 NP 与 MMP-2、 β -catenin 和 ERK 表达的变化有关。与假手术大鼠和未显示痛觉过敏的受伤大鼠相比, MMP-2 和 β -catenin 的表达在第 21d~第 42d 升高并逐渐增加, 磷酸化 ERK(phosphorylated ERK, phospho-ERK) 的表达在第 21d 增加, 但在第 42d 恢复到基线水平, 而总 ERK 水平则保持相对不变和恒定, 表明磷酸化-ERK 的瞬时上调与 SCI 诱导的 NP 状态后 β -catenin 和 MMP-2 的初始上调有关。周围神经损伤和脊髓损伤具有许多相同的神经炎症和疼痛诱导的介质。在周围神经损伤模型中, 基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 通过白介素 1 β 裂解以及小胶质细胞活化诱导 NP, MMP-2 似乎通过持续的白介素 1 β 裂解并在损伤后期诱导星形胶质细胞活化和增殖而在 NP 的持久性中发挥作用^[37]。

2.6 活性氧 有证据表明活性氧(reactive oxygen

species, ROS) 可能会导致 SCI 动物产生 NP^[38]。ROS 可以在疼痛过程中充当特定的信号分子, 通过施用清除剂或抗氧化剂化合物降低 ROS 水平可以减弱各种慢性疼痛动物模型中的伤害感受行为^[39]。损伤后数周, 病变周围的反应性小胶质细胞/巨噬细胞 NADPH 氧化酶 2(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, NOX2) 表达增加^[40], NOX2 是细胞外和细胞内 ROS 的关键诱导剂^[39], 研究中发现全身性施用特定的 NOX2 抑制剂或耗竭 NOX2 可减弱小鼠胸脊髓损伤后机械、热皮肤超敏反应的发展并改善运动功能。NOX2 基因敲除小鼠在 SCI 后显示出组织损伤的减少和存活神经元的增加, 并减少了巨噬细胞的浸润、ROS 的产生以及促炎基因的表达。

3 前景与展望

神经性病理性疼痛是 SCI 后神经元重塑的副产物, 是脊髓局部机械性压迫、缺血、炎症导致的神经系统损伤引起的病理性反应, 最常由触觉和冷、热刺激引起, 常于 SCI 后 1 年内产生, 其症状重, 持续时间长, 处理困难, 对情绪、睡眠、生活质量、社会活动、休闲娱乐以及就业产生了负面影响, 其产生机制复杂, 不同的疼痛状态以及损伤特征可能反映不同的潜在机制。

神经性病理性疼痛包含异常性疼痛和痛觉过敏。异常性疼痛的定义为在无外界刺激情况下, 自发地感觉身体某一部位有异常感觉, 如触电感、蚁走感等, 这种病理性疼痛动物模型并不成熟, 文献中几乎未提到。痛觉过敏定义为对刺激的反应超过正常, 轻微的刺激可引起剧痛, 此种病理性疼痛动物模型较为成熟, 学者们对其进行了广泛研究, 大部分专注于 SCI 后神经胶质细胞的活化, 现阶段研究集中于对 S100 β 、GPR34、CX43、KCC2 等靶点的调节, 证实了它们对神经病理性疼痛发生有影响, 但远远不足以解决临床问题, 大量患者仍受疼痛折磨, 故继续积极探索神经性病理性疼痛的发生机制并寻找明确有效的临床治疗手段仍是主要任务。

【参考文献】

- [1] 贾延劫, 李燕飞, 陈雪梅. 脊髓损伤后神经性病理性疼痛的研究现状[J]. 内科理论与实践, 2017, 12(2): 92-96.
- [2] Andresen SR, Bering-Sorensen F, Hagen EM, et al. Pain, spasticity and quality of life in individuals with traumatic spinal cord injury in Denmark[J]. Spinal Cord, 2016, 54(11): 973-979.
- [3] Rubinelli S, Glassel A, Brach M. From the person's perspective: Perceived problems in functioning among individuals with spinal cord injury in Switzerland [J]. J Rehabil Med, 2016, 48(2): 235-243.
- [4] Gwak YS, Hulsebosch CE, Leem JW. Neuronal-Glial Interactions Maintain

- Chronic Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury[J]. *Neural Plast*, 2017, 2017:2480689.
- [5] Hulsebosch CE. Gliopathy ensures persistent inflammation and chronic pain after spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2008, 214(1):6-9.
- [6] Asano T, Mori T, Shimoda T, et al. Arundic acid(ONO-2506) ameliorates delayed ischemic brain damage by preventing astrocytic overproduction of S100 β [J]. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2005, 4(2):127-142.
- [7] Michetti F, D'Ambrosi N, Toesca A, et al. The S100 β story: from biomarker to active factor in neural injury[J]. *J Neurochem*, 2019, 148(2):168-187.
- [8] Hanada M, Shinjo R, Miyagi M, et al. Arundic acid (ONO-2506) inhibits secondary injury and improves motor function in rats with spinal cord injury[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 337(1-2):186-192.
- [9] Ishiguro H, Kaito T, Hashimoto K, et al. Administration of ONO-2506 suppresses neuropathic pain after spinal cord injury by inhibition of astrocytic activation[J]. *Spine J*, 2019, 19(8):1434-1442.
- [10] Old EA, Malcangio M. Chemokine mediated neuron-glia communication and aberrant signalling in neuropathic pain states[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(1):67-73.
- [11] Gamo K, Kiryu-Seo S, Konishi H, et al. G-protein-coupled receptor screen reveals a role for chemokine receptor CCR5 in suppressing microglial neurotoxicity[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(46):11980-11988.
- [12] Tischner D, Grimm M, Kaur H, et al. Single-cell profiling reveals GPCR heterogeneity and functional patterning during neuroinflammation[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(15):e95063.
- [13] Sayo A, Konishi H, Kobayashi M, et al. GPR34 in spinal microglia exacerbates neuropathic pain in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):82-82.
- [14] Konishi H, Kiyama H. Microglial TREM2/DAPI2 Signaling: A Double-Edged Sword in Neural Diseases[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12:206-206.
- [15] Freitas-Andrade M, Naus CC. Astrocytes in neuroprotection and neurodegeneration: The role of connexin43 and pannexin1[J]. *Neuroscience*, 2016, 323:207-221.
- [16] Liu J, Huang D. [Progress in gap junction protein 43 in chronic pain][J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2018, 43(1):95-99.
- [17] Wang A, Xu C. The role of connexin43 in neuropathic pain induced by spinal cord injury[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(6):555-561.
- [18] Retamal MA, Riquelme MA, Stehberg J, et al. Connexin43 Hemichannels in Satellite Glial Cells, Can They Influence Sensory Neuron Activity? [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:374-374.
- [19] Sanchez-Brualla I, Boulenguez P, Brocard C, et al. Activation of 5-HT_{2A} Receptors Restores KCC2 Function and Reduces Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury[J]. *Neuroscience*, 2018, 387:48-57.
- [20] Bos R, Sadlaoud K, Boulenguez P, et al. Activation of 5-HT_{2A} receptors upregulates the function of the neuronal K-Cl cotransporter KCC2[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(1):348-353.
- [21] Moon HC, Lee YJ, Cho CB, et al. Suppressed GABAergic signaling in the zona incerta causes neuropathic pain in a thoracic hemisection spinal cord injury rat model[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 632:55-61.
- [22] Huang W, Kabbari N, Brannan TK, et al. Association of a Functional Polymorphism in the CHRFAM7A Gene with Inflammatory Response Mediators and Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(21):3026-3033.
- [23] Moon HC, Lee YJ, Cho CB, et al. Suppressed GABAergic signaling in the zona incerta causes neuropathic pain in a thoracic hemisection spinal cord injury rat model[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 632:55-61.
- [24] Merlos M, Romero L, Zamanillo D, et al. Sigma-1 Receptor and Pain[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 244:131-161.
- [25] Vela JM, Merlos M, Almansa C. Investigational sigma-1 receptor antagonists for the treatment of pain[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24(7):883-896.
- [26] Hayashi T, Tsai SY, Mori T, et al. Targeting ligand-operated chaperone sigma-1 receptors in the treatment of neuropsychiatric disorders[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(5):557-577.
- [27] Castany S, Codony X, Zamanillo D, et al. Repeated Sigma-1 Receptor Antagonist MR309 Administration Modulates Central Neuropathic Pain Development After Spinal Cord Injury in Mice[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:222-222.
- [28] Romero L, Merlos M, Vela JM. Antinociception by Sigma-1 Receptor Antagonists: Central and Peripheral Effects[J]. *Adv Pharmacol*, 2016, 75:179-215.
- [29] Castany S, Gris G, Vela JM, et al. Critical role of sigma-1 receptors in central neuropathic pain-related behaviours after mild spinal cord injury in mice[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):3873-3873.
- [30] Uttam S, Wong C, Amorim IS, et al. Translational profiling of dorsal root ganglia and spinal cord in a mouse model of neuropathic pain[J]. *Neurobiol Pain*, 2018, 4:35-44.
- [31] Ray P, Törck A, Quigley L, et al. Comparative transcriptome profiling of the human and mouse dorsal root ganglia: an RNA-seq-based resource for pain and sensory neuroscience research[J]. *Pain*, 2018, 159(7):1325-1345.
- [32] Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR[J]. *Genes Dev*, 2004, 18(16):1926-1945.
- [33] Geranton SM, Jimenez-Diaz L, Torsney C, et al. A rapamycin-sensitive signaling pathway is essential for the full expression of persistent pain states[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(47):15017-15027.
- [34] Wang X, Li X, Huang B, et al. Blocking mammalian target of rapamycin (mTOR) improves neuropathic pain evoked by spinal cord injury[J]. *Transl Neurosci*, 2016, 7(1):50-55.
- [35] Khoutorsky A, Price TJ. Translational Control Mechanisms in Persistent Pain [J]. *Trends Neurosci*, 2018, 41(2):100-114.
- [36] Miranpuri GS, Schomberg DT, Alrfaii B, et al. Role of Matrix Metalloproteinases 2 in Spinal Cord Injury-Induced Neuropathic Pain[J]. *Ann Neurosci*, 2016, 23(1):25-32.
- [37] Detloff MR, Fisher LC, McGaughy V, et al. Remote activation of microglia and pro-inflammatory cytokines predict the onset and severity of below-level neuropathic pain after spinal cord injury in rats[J]. *Exp Neurol*, 2008, 212(2):337-347.
- [38] Walters ET. Neuroinflammatory contributions to pain after SCI: roles for central glial mechanisms and nociceptor-mediated host defense[J]. *Exp Neurol*, 2014, 258:48-61.
- [39] Siniscalco D, Fuccio C, Giordano C, et al. Role of reactive oxygen species and spinal cord apoptotic genes in the development of neuropathic pain[J]. *Pharmacol Res*, 2007, 55(2):158-166.
- [40] von Leden RE, Yauger YJ, Khayrullina G, et al. Central Nervous System Injury and Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase: Oxidative Stress and Therapeutic Targets[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(4):755-764.