

# 肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

## 神经胶质细胞参与吗啡耐受机制及治疗的研究进展

鄢文佳, 孙莉

### 引用本文:

鄢文佳, 孙莉. 神经胶质细胞参与吗啡耐受机制及治疗的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(01): 68-71.

YAN Wenjia, SUN Li. Role of Glial Cells in Morphine Tolerance and Treatment[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(01): 68-71.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0676>

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### 胶质瘤中MKK7与c-Jun磷酸化的表达及其相关性

Expression of MKK7 and Phospho-c-Jun in Glioma and Their Correlation

肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 790-795 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1780>

### 少突胶质细胞瘤中染色体1p/19q联合缺失与MGMT基因启动子甲基化的相关性

Correlation Between Codeletion of Chromosome 1p/19q and MGMT Promoter Methylation in Oligodendrogliomas

肿瘤防治研究. 2018, 45(8): 550-554 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1543>

### 胶质母细胞瘤循环肿瘤细胞的研究进展

Research Progress in Circulating Tumor Cells of Glioblastoma

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 1020-1022 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0603>

### 脑胶质瘤腮腺及骨髓转移1例报告

Parotid Gland and Bone Marrow Metastasis from Gliomas: A Case Report

肿瘤防治研究. 2018, 45(11): 936-937 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0430>

### 胶质瘤干细胞微环境及其治疗靶点的研究进展

Research Progress of Glioma Stem Cells Microenvironment and Therapeutic Targets

肿瘤防治研究. 2017, 44(11): 764-768 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0273>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0676

• 综述 •

# 神经胶质细胞参与吗啡耐受机制及治疗的研究进展

鄢文佳, 孙莉

**Role of Glial Cells in Morphine Tolerance and Treatment**

YAN Wenjia, SUN Li

*Department of Anesthesiology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China**Corresponding Author: SUN Li, E-mail: ykzlyysunli@126.com*

**Abstract:** Morphine is the most common potent analgesic for the treatment of severe pain. However, chronic administration of morphine would lead to the development of analgesic tolerance, and tolerance seriously inhibits the application of morphine in clinical medicine. To date, most studies on morphine tolerance have focused mainly on brain neurons. Recently, compelling evidences show that glia cells, especially microglia and astrocyte, also play a pivotal role. The article reviews the advances in the role of glia cells in the potential mechanisms and efficient treatments to morphine tolerance.

**Key word:** Morphine tolerance; Microglia; Astrocytes

**摘要:** 吗啡是临床上常用的强效镇痛药, 然而长期应用会导致其镇痛效能降低, 发生吗啡耐受。以往对吗啡耐受机制的研究主要集中在脊髓神经元敏化等中枢神经元机制, 近年来越来越多的学者开始关注神经胶质细胞, 特别是小胶质细胞和星形胶质细胞, 在吗啡耐受形成中的作用。本文简要综述了神经胶质细胞参与吗啡耐受的作用机制及其治疗的研究进展, 为解决临床上中重度疼痛治疗中的难点问题提供新的解决思路与依据。

**关键词:** 吗啡耐受; 小胶质细胞; 星形胶质细胞

中图分类号: R969.3; R614

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## 0 引言

吗啡是治疗癌症或非癌症患者中重度疼痛的一线用药<sup>[1]</sup>。然而, 长时间持续应用吗啡可能导致吗啡耐受, 主要表现为吗啡镇痛效果逐渐降低, 需要增加药物剂量才能达到同等的镇痛效果, 同时不良反应发生的概率和严重程度大大增加。这限制了吗啡作为一种有效镇痛药物在临床上的应用。吗啡耐受的机制十分复杂, 涉及多种因素。除了已知的神经元机制之外, 近年来研究表明<sup>[2-3]</sup>神经胶质细胞, 特别是小胶质细胞和星形胶质细胞, 已成为吗啡耐受潜在的重要机制。然而, 神经胶质细胞在吗啡耐受中的作用仍未阐明。本文综述了最近的相关研究进展, 讨论小胶质细胞和星形胶质细胞参与吗啡耐受的机制及其防治方案。

## 1 阿片类药物对神经胶质细胞的调节

### 1.1 神经胶质细胞激活

中枢神经系统神经胶质细胞是调节神经系统稳态的非神经元细胞, 介导和调节疼痛的持续状态。长期应用吗啡导致中枢神经系统胶质细胞活化, 抑制脊髓胶质细胞激活可以减弱吗啡耐受。大量研究证实神经胶质细胞参与吗啡耐受, 但与吗啡耐受相关的胶质细胞存在部位目前仍有争议。既往研究发现伏隔核、中脑导水管周围灰质、中脑腹侧被盖区胶质细胞激活有助于吗啡耐受形成<sup>[4-6]</sup>。然而, 最新研究表明吗啡耐受所引起的胶质细胞激活主要发生在脊髓水平, 未观察到大脑神经胶质细胞活化<sup>[2,7]</sup>。

星形胶质细胞和小胶质细胞在吗啡耐受中发挥不同作用。脊髓小胶质细胞只参与吗啡耐受形成的过程, 对其维持无影响<sup>[8]</sup>。小胶质细胞抑制剂米诺环素预先给药可以延缓大鼠吗啡耐受的形成, 但重复给药并不能逆转已经出现的吗啡耐受<sup>[9]</sup>。

### 1.2 神经炎性反应

近十年研究表明, 吗啡引起神经胶质细胞介导的神经炎性反应<sup>[10]</sup>。活化的神经胶质细胞合

收稿日期: 2018-05-22; 修回日期: 2018-08-02

基金项目: 国家自然科学基金(81671099)

作者单位: 100021 北京, 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院麻醉科

通信作者: 孙莉, E-mail: ykzlyysunli@126.com

作者简介: 鄢文佳(1992-), 女, 硕士在读, 主要从事疼痛治疗的基础与临床研究

成并释放大量胶质介质,如细胞因子、趋化因子、生长因子、蛋白酶等,进而促进胶质细胞间及胶质细胞-神经元之间的相互作用。促炎细胞因子白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、趋化因子CCL2和CXCL1是被广泛研究的胶质介质<sup>[11-12]</sup>。胶质介质水平升高的同时,小胶质细胞表面标志物Iba1、ATP受体(P2X4R、P2X7R)和Toll样受体4 (TLR4)及星形胶质细胞表面标志物GFAP表达增加。胶质介质可以有力地调节脊髓突触传递。在突触前水平,趋化因子P物质、谷氨酸和降钙素基因相关肽(CGRP)等释放增加,从而增强兴奋性突触传递,或者部分通过抑制抑制性突触传递导致脊髓神经元兴奋性增加,即中枢敏化,从而引发和维持吗啡耐受<sup>[2,13]</sup>。存在于植物中的多酚化合物白藜芦醇具有神经保护、抗癌、抗炎等作用。白藜芦醇可以逆转吗啡输注过程中促炎因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 表达增加<sup>[14]</sup>。TNF- $\alpha$ 与其受体TNFRs结合,调节TNF- $\alpha$ 介导的炎症反应信号转导。进一步研究发现,白藜芦醇可能通过减少大鼠脊髓中组蛋白去乙酰化酶HDAC1表达,逆转TNF- $\alpha$ 及其受体TNFR1表达增加,从而恢复吗啡的镇痛作用。对于长期使用吗啡的患者,预先应用白藜芦醇可以作为临床疼痛辅助治疗<sup>[15]</sup>。

促炎细胞因子和抗炎细胞因子均参与吗啡耐受的形和维持。IL-10和转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )是强大的抗炎细胞因子,具有广泛的生物学作用。研究发现,大鼠鞘内持续注射吗啡可增加脊髓促炎细胞因子的表达、降低IL-10的水平。抗癫痫药物加巴喷丁与吗啡合用时可以使这些变化最小化,且能被抗IL-10抗体逆转。因此加巴喷丁可以增强吗啡抗伤害性感受作用<sup>[16]</sup>。脂氧素是内源性脂肪氧合酶衍生的类花生酸,可以在炎症反应中起到“制动信号”的作用。脂氧素A4稳定合成类似物LXA4ME通过上调抗炎细胞因子IL-10和TGF- $\beta$ 1的表达抑制小胶质细胞及星形胶质细胞活化<sup>[17]</sup>。

## 2 小胶质细胞参与吗啡耐受的可能机制及治疗

### 2.1 Toll样受体4的有关研究

先天性免疫系统调节中枢神经系统内阿片类药物的作用。Toll样受体4 (TLR4)是一种体内固有的免疫受体,主要分布在小胶质细胞上,被认为是吗啡引起小胶质细胞活化和脊髓神经炎症反应的关键介质之一。阿片类药物与TLR4的脊髓分化因子-2 (MD-2)结合,触发下行信号通路、激活NLRP3炎症小体,通过Toll/白细胞介素-1受体(TIR)识别内在的危险信号,产生促炎性反应信号<sup>[18-19]</sup>。热休克蛋白(HSP)是TLR4的内源性激动剂,吗啡诱导

神经元释放HSP70,激活小胶质细胞并触发TLR4介导的炎症反应,导致p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)氧化磷酸化和NOD样受体家族蛋白3 (NLRP3)炎症小体活化介导的吗啡耐受。Qu等研究发现降糖药格列本脲可以通过抑制HSP70释放,减弱吗啡耐受<sup>[20]</sup>。抑制TLR4基因表达或阻断TLR4下游信号均可导致阿片类药物镇痛强度及持续时间明显增加<sup>[21-22]</sup>。然而,TLR4在吗啡耐受中的作用也受到质疑。在TLR4突变体和TLR4无效小鼠中,吗啡引起的耐受性并没有改变。TLR4可能不是阿片类药物引起镇痛耐受所必需的介质<sup>[23]</sup>。

### 2.2 ATP与ATP受体(P2X4R、P2X7R)的有关研究

ATP是细胞外调节多种细胞过程的信号转导分子,包括突触传递、伤害感受性信号传递、细胞凋亡等。长期应用吗啡促进神经系统内ATP释放,细胞外ATP与细胞表面ATP受体结合后诱导p38 MAPK氧化磷酸化,进而合成和释放促炎细胞因子<sup>[3,24]</sup>。

P2X属于ATP门控非选择性阳离子通道受体,包括1-7亚型。P2X4R主要通过激活小胶质细胞,增加小胶质细胞迁移参与吗啡耐受。Horvath等发现P2X4R反义寡核苷酸抑制吗啡所致的P2X4R表达增多,同时减少Iba1和 $\mu$ 受体的表达,抑制吗啡耐受<sup>[25]</sup>。但小胶质细胞表面是否存在 $\mu$ 受体仍有争议<sup>[7]</sup>。P2X7R主要分布在小胶质细胞。吗啡通过Scr蛋白酪氨酸激酶作用于 $\mu$ 受体,增强P2X7R活性、诱导吗啡耐受。P2X7R羧基端的酪氨酸Y382-384介导吗啡对P2X7R活性的调节,靶向作用于该位点减弱吗啡耐受且不影响P2X7R的正常功能<sup>[26]</sup>。

吗啡使TLR4和P2X4通路相互作用介导小胶质细胞激活并释放IL-1 $\beta$ 。吗啡通过TLR4增加IL-1 $\beta$ 合成,同时通过P2X4R促进IL-1 $\beta$ 释放。而且吗啡通过TLR4内化作用增加P2X4R表达<sup>[24]</sup>。

### 2.3 p38 MAPK的有关研究

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是一组被不同细胞外刺激激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,调控多种生理活动,如大脑神经元的可塑性、神经元凋亡、炎症反应等。MAPK分为4个亚族:p38、JNK、ERK1/2、ERK5,分别表达于不同细胞类型、形成不同的MAPK级联通路。其中p38表达于小胶质细胞、JNK主要表达于星形胶质细胞。长期应用吗啡诱导胶质细胞MAPK活化,通过调节下游信号分子,如瞬时受体电位香草酸1 (TRPV1)、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等,调节脊髓突触传递,诱导脊髓背角伤害性神经元兴奋性增加,即中枢敏化作用,从而导致吗啡耐受<sup>[27-28]</sup>。

在小胶质细胞中,IL-1 $\beta$ 的前体通过NLRP3炎症小体产生成熟的IL-1 $\beta$ 。天然产物原花青素通过抑制IL-1 $\beta$ 、NLRP3炎症小体活化和p38 MAPK氧化磷



酸化, 减弱吗啡耐受<sup>[28]</sup>。单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMPK) 是一种细胞能量感应分子, 可调节能量平衡和代谢应激, 并参与调控神经炎症反应。AMPK 活化能抑制MAPK信号转导<sup>[29-30]</sup>。研究发现, 二甲双胍通过增加AMPK氧化磷酸化抑制吗啡诱导的p38 MAPK氧化磷酸化、促炎细胞因子和TLR-4的表达上调。因此二甲双胍抑制吗啡诱导的小鼠脊髓小胶质细胞活化, 减弱慢性吗啡耐受<sup>[31]</sup>。利多卡因通过抑制脊髓p38 MAPK氧化磷酸化、上调细胞因子信号抑制物SOCS水平, 从而抑制神经炎症反应、减弱吗啡耐受<sup>[32]</sup>。中药芍药苷也是通过抑制p38 MAPK信号通路、下调促炎性因子, 抑制脊髓小胶质细胞激活<sup>[33]</sup>。

### 3 星形胶质细胞参与吗啡耐受的可能机制及治疗

#### 3.1 星形胶质细胞表面受体的有关研究

星形胶质细胞表面存在与吗啡耐受相关的受体, 如阿片受体、烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChRs)、N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDA受体) 等。但是 $\mu$ 阿片受体是否存在于脊髓胶质细胞仍有争议<sup>[7,34]</sup>。Tsai等研究人员发现中药白藜芦醇预先给药通过下调NMDAR亚基NR1、NR2的表达和神经炎症反应, 减弱大鼠吗啡耐受。白藜芦醇调节NMDAR的表达可能与突触后致密物质-95蛋白减少有关<sup>[14]</sup>。 $\alpha 7$  nAChRs存在于星形胶质细胞表面, 其活化后增加细胞内 $Ca^{2+}$ 水平, 通过Nrf2和NF- $\kappa$ B通路相互作用介导抗炎性反应<sup>[35]</sup>。进一步研究星形胶质细胞上nAChRs的功能, 有利于对nAChRs与吗啡耐受之间关系的认识。

#### 3.2 三磷酸腺苷敏感的钾 ( $K_{ATP}$ ) 通道和JNK信号通路的有关研究

$K_{ATP}$ 通道分布于全身多个组织, 是通过调节膜兴奋性来匹配细胞能量平衡的既定药物靶点。细胞内ATP/ADP水平调控 $K_{ATP}$ 通道的活性。当细胞内ATP处于高水平时,  $K_{ATP}$ 通道关闭、细胞膜去极化; ADP处于高水平时,  $K_{ATP}$ 通道开放、细胞膜超极化。Cao等研究发现,  $K_{ATP}$ 开放剂cromakalim预先给药后通过抑制JNK氧化磷酸化, 剂量依赖性地抑制吗啡诱导的星形胶质细胞活化, 导致IL-1 $\beta$ 释放减少, 从而减弱慢性吗啡耐受<sup>[27]</sup>。Marcus等证实JNK信号在吗啡耐受中发挥至关重要作用。SP600125抑制JNK信号通路, 从而延迟吗啡耐受<sup>[36]</sup>。

#### 3.3 细胞外信号调节激酶的有关研究

细胞外信号调节激酶 (ERK) 是一种MAPK。吗啡诱导降钙素基因相关肽 (CGRP) 合成, 其作用于星形胶质细胞表面CGRP受体后激活ERK, 接着导致促炎细胞因子的合成和释放增加, 从而诱导吗啡耐受<sup>[37]</sup>。瑞舒伐他汀是临床上常用的降脂药, 近来研究发现, 他汀类药物也具有抗炎作用。Li等研究发现, 当吗啡耐受已经建立时, 瑞舒伐他汀通过

减少ERK42/44活化及TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 表达, 抑制脊髓星形胶质细胞活化, 重塑吗啡的镇痛作用<sup>[38]</sup>。

#### 3.4 NMDAR-NR1/ $Ca^{2+}$ /PKC通路的有关研究

谷氨酸所介导的星形胶质细胞与神经元间 $Ca^{2+}$ 信号转导是调控痛觉的一条重要通路。星形胶质细胞可通过谷氨酸调控 $Ca^{2+}$ 通道, 反馈并影响神经元的兴奋性、调节突触的传递, 此信号转导过程又可反作用于星形胶质细胞<sup>[39]</sup>。星形胶质细胞表面存在离子型谷氨酸受体NMDA受体。吗啡通过NMDA受体激活下游的钙调蛋白 (CaM), 使细胞膜上电压门控 $Ca^{2+}$ 通道开放, 引起细胞内 $Ca^{2+}$ 增加, 进而激活PKC和一系列抗阿片类药物功能的神经肽, 使阿片受体功能失调、作用下降, 导致阿片类药物耐受<sup>[40]</sup>。有研究发现, 褪黑素和吗啡同时使用可以明显抑制脊髓中NMDA亚基NR1和蛋白激酶PKC $\gamma$ 的表达, 从而减弱吗啡耐受<sup>[41]</sup>。

小胶质细胞和星形胶质细胞被认为是中枢神经系统中阿片类药物耐受相关的细胞因子的主要来源, 而且存在多种与神经元相同的受体和信号转导通路。神经胶质细胞通过其表面的受体和离子通道与吗啡发生作用, 引起神经炎症反应。胶质细胞产生的胶质介质可以诱导脊髓背角中伤害性神经元过度兴奋, 介导神经胶质细胞-神经元的级联反应, 进而参与吗啡耐受的形成。

神经胶质细胞介导的神经炎症反应是一个复杂的分子系统, 多个神经胶质细胞亚群可能共同参与吗啡耐受的发生发展。识别相关的病理性神经胶质细胞亚群及神经解剖部位, 对于了解长期应用阿片类药物可能导致的神经退行性改变非常重要。除了利用细胞表面标志物Iba1和GFAP免疫染色定位部分相关神经胶质细胞, 也可以应用流式细胞仪和RNA测序等方法研究胶质细胞激活的详细信息, 有助于确定更有用的生物标志物及发现新的吗啡耐受相关的信号转导通路。进一步深入研究吗啡耐受机制有助于发现吗啡耐受药物治疗的新靶点, 开发和使用能提高阿片类药物临床疗效的辅助用药, 如神经胶质细胞、胶质介质的抑制剂等。目前关于吗啡耐受的机制及其治疗的研究大多是在动物模型的基础上完成的, 亟需通过大量随机对照临床试验, 为抑制吗啡耐受的有效措施提供更有力的证据。

#### 参考文献:

- [1] Grettton SK, Ross JR, Rutter D, *et al.* Plasma morphine and metabolite concentrations are associated with clinical effects of morphine in cancer patients[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2013, 45(4): 670-80.
- [2] Jokinen V, Sidorova Y, Viisanen H, *et al.* Differential Spinal and Supraspinal Activation of Glia in a Rat Model of Morphine Tolerance[J]. *Neuroscience*, 2018, 375: 10-24.

- [3] Wen YR, Tan PH, Cheng JK, *et al.* Microglia: a promising target for treating neuropathic and postoperative pain, and morphine tolerance[J]. *J Formos Med Assoc*, 2011, 110(8): 487-94.
- [4] Eidson LN, Murphy AZ. Persistent Peripheral Inflammation Attenuates Morphine-Induced Periaqueductal Gray Glial Cell Activation and Analgesic Tolerance in the Male Rat[J]. *J Pain*, 2013, 14(4): 393-404.
- [5] Zhang XQ, Cui Y, Cui Y, *et al.* Activation of p38 signaling in the microglia in the nucleus accumbens contributes to the acquisition and maintenance of morphine-induced conditioned place preference[J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(2): 318-25.
- [6] Taylor AM, Castonguay A, Ghogha A, *et al.* Neuroimmune Regulation of GABAergic Neurons Within the Ventral Tegmental Area During Withdrawal from Chronic Morphine[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(4): 949-59.
- [7] Corder G, Tawfik VL, Wang D, *et al.* Loss of  $\mu$  opioid receptor signaling in nociceptors, but not microglia, abrogates morphine tolerance without disrupting analgesia[J]. *Nat Med*, 2017, 23(2): 164-73.
- [8] Leduc-Pessah H, Weilinger NL, Fan CY, *et al.* Site-Specific Regulation of P2X7 Receptor Function in Microglia Gates Morphine Analgesic Tolerance[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(42): 10154-72.
- [9] Zhang X, Wang J, Yu T, *et al.* Minocycline can delay the development of morphine tolerance, but cannot reverse existing tolerance in the maintenance period of neuropathic pain in rats[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(1): 94-101.
- [10] Grace PM, Maier SF, Watkins LR. Opioid-induced central immune signaling: implications for opioid analgesia[J]. *Headache*, 2015, 55(4): 475-89.
- [11] Zhao CM, Guo RX, Hu F, *et al.* Spinal MCP-1 contributes to the development of morphine antinociceptive tolerance in rats[J]. *Am J Med Sci*, 2012, 344(6): 473-9.
- [12] Sun Y, Sahbaie P, Liang D, *et al.* Opioids enhance CXCL1 expression and function after incision in mice[J]. *J Pain*, 2014, 15(8): 856-66.
- [13] Mélik Parsadaniantz S, Rivat C, Rostène W, *et al.* Opioid and chemokine receptor crosstalk: a promising target for pain therapy?[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(2): 69-78.
- [14] Tsai RY, Chou KY, Shen CH, *et al.* Resveratrol regulates N-methyl-D-aspartate receptor expression and suppresses neuroinflammation in morphine-tolerant rats[J]. *Anesth Analg*, 2012, 115(4): 944-52.
- [15] Tsai RY, Wang JC, Chou KY, *et al.* Resveratrol reverses morphine-induced neuroinflammation in morphine-tolerant rats by reversal HDAC1 expression[J]. *J Formos Med Assoc*, 2016, 115(6): 445-54.
- [16] Bao YH, Zhou QH, Chen R, *et al.* Gabapentin attenuates morphine tolerance through interleukin-10[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(2): 71-6.
- [17] Jin H, Li YH, Xu JS, *et al.* Lipoxin A4 analog attenuates morphine antinociceptive tolerance, withdrawal-induced hyperalgesia, and glial reaction and cytokine expression in the spinal cord of rat[J]. *Neuroscience*, 2012, 208: 1-10.
- [18] Hutchinson MR, Lewis SS, Coats BD, *et al.* Possible involvement of toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor-2 activity of opioid inactive isomers causes spinal proinflammation and related behavioral consequences[J]. *Neuroscience*, 2010, 167(3): 880-93.
- [19] Eidson LN, Murphy AZ. Blockade of Toll-Like Receptor 4 Attenuates Morphine Tolerance and Facilitates the Pain Relieving Properties of Morphine[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(40): 15952-63.
- [20] Qu J, Tao XY, Teng P, *et al.* Blocking ATP-sensitive potassium channel alleviates morphine tolerance by inhibiting HSP70-TLR4-NLRP3-mediated neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 228.
- [21] Shafie A, Moradi F, Izadpanah E, *et al.* Neuroprotection of donepezil against morphine-induced apoptosis is mediated through Toll-like receptors[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764: 292-7.
- [22] Hutchinson MR, Zhang Y, Shridhar M, *et al.* Evidence that opioids may have toll-like receptor 4 and MD-2 effects[J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(1): 83-95.
- [23] Mattioli TA, Leduc-Pessah H, Skelhorne-Gross G, *et al.* Toll-like receptor 4 mutant and null mice retain morphine-induced tolerance, hyperalgesia, and physical dependence[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97361.
- [24] Liang Y, Chu H, Jiang Y, *et al.* Morphine enhances IL-1 $\beta$  release through toll-like receptor 4-mediated endocytic pathway in microglia[J]. *Purinergic Signal*, 2016, 12(4): 637-45.
- [25] Horvath RJ, Romero-Sandoval AE, De Leo JA. Inhibition of microglial P2X4 receptors attenuates morphine tolerance, Iba1, GFAP and  $\mu$  opioid receptor protein expression while enhancing perivascular microglial ED2[J]. *Pain*, 2010, 150(3): 401-13.
- [26] Leduc-Pessah H, Weilinger NL, Fan CY, *et al.* Site-Specific Regulation of P2X7 Receptor Function in Microglia Gates Morphine Analgesic Tolerance[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(42): 10154-72.
- [27] Cao Z, Dai W, Zhang R, *et al.* Opening of the Adenosine Triphosphate-sensitive Potassium Channel Attenuates Morphine Tolerance by Inhibiting JNK and Astrocyte Activation in the Spinal Cord[J]. *Clin J Pain*, 2016, 32(7): 617-23.
- [28] Cai Y, Kong H, Pan Y, *et al.* Procyanidins alleviates morphine tolerance by inhibiting activation of NLRP3 inflammasome in microglia[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 53.
- [29] O'Neill LA, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation[J]. *Nature*, 2013, 493(7432): 346-55.
- [30] Lee YY, Park JS, Lee EJ, *et al.* Anti-inflammatory mechanism of ginseng saponin metabolite Rh3 in lipopolysaccharide-stimulated microglia: critical role of 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase signaling pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(13): 3472-80.
- [31] Pan Y, Sun X, Jiang L, *et al.* Metformin reduces morphine tolerance by inhibiting microglial-mediated neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 294.
- [32] Zhang Y, Tao GJ, Hu L, *et al.* Lidocaine alleviates morphine tolerance via AMPK-SOCS3-dependent neuroinflammation suppression in the spinal cord[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 211.
- [33] Jiang C, Xu L, Chen L, *et al.* Selective suppression of microglial activation by paeoniflorin attenuates morphine tolerance[J]. *Eur J Pain*, 2015, 19(7): 908-19.
- [34] Kao SC, Zhao X, Lee CY, *et al.* Absence of mu opioid receptor mRNA expression in astrocytes and microglia of rat spinal cord[J]. *Neuroreport*, 2012, 23(6): 378-84.
- [35] Patel H, McIntire J, Ryan S, *et al.* Anti-inflammatory effects of astroglial  $\alpha$ 7 nicotinic acetylcholine receptors are mediated by inhibition of the NF- $\kappa$ B pathway and activation of the Nrf2 pathway[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 192.
- [36] Marcus DJ, Zee M, Hughes A, *et al.* Tolerance to the antinociceptive effects of chronic morphine requires c-Jun N-terminal kinase[J]. *Mol Pain*, 2015, 11: 34.
- [37] Wang Z, Ma W, Chabot JG, *et al.* Calcitonin gene-related peptide as a regulator of neuronal CaMKII-CREB, microglial p38-NF $\kappa$ B and astroglial ERK-Stat1/3 cascades mediating the development of tolerance to morphine-induced analgesia[J]. *Pain*, 2010, 151(1): 194-205.
- [38] Li W, Li Y, Zhu S, *et al.* Rosuvastatin attenuated the existing morphine tolerance in rats with L5 spinal nerve transection through inhibiting activation of astrocytes and phosphorylation of ERK42/44[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 584: 314-9.
- [39] Papa M, De Luca C, Petta F, *et al.* Astrocyte-neuron interplay in maladaptive plasticity[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 42: 35-54.
- [40] Garzón J, Rodríguez-Muñoz M, Sánchez-Blázquez P. Direct association of Mu-opioid and NMDA glutamate receptors supports their cross-regulation: molecular implications for opioid tolerance[J]. *Curr Drug Abuse Rev*, 2012, 5(3): 199-226.
- [41] Song L, Wu C, Zuo Y. Melatonin prevents morphine-induced hyperalgesia and tolerance in rats: role of protein kinase C and N-methyl-D-aspartate receptors[J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15: 12.

[编辑: 周永红; 校对: 杨卉]

作者贡献:

焉文佳: 综述撰写; 孙莉: 综述审核