

· 综述 ·

阿片肽及糖皮质激素与疼痛的神经免疫调节

王秀丽 综述 米卫东 审校

在正常机体内,阿片受体及其阿片肽系统通过各种复杂的神经网络调节着体内众多的神经递质、调质及激素的作用,保持体内各系统之间的功能平衡。近年来研究^[1]发现,阿片肽除了中枢镇痛机制外,在外周的传入神经末梢也存在着疼痛调节作用。通过对阿片肽外周镇痛机制的研究,人们发现其与神经免疫-内分泌之间的关联。炎症作为一种应激反应,刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴兴奋,而糖皮质激素是其最主要的应激激素之一。

周围神经损伤常产生持续存在的自发痛(spontaneous pain)、痛觉过敏(hyperalgesia)和痛觉超敏(allodynia),对阿片类药物如吗啡不敏感,临床治疗较困难。研究^[2]发现神经痛可激活脊髓胶质细胞,促炎因子增加,认为在神经损伤和痛敏形成过程中,神经免疫调节发挥着重要作用。炎症是由多种细胞和介质参与的综合过程,周围神经损伤后引起慢性疼痛的机制可归纳为炎症介质和细胞介素对神经纤维末梢的作用或周围神经损伤引起的伤害传入纤维的异常兴奋。长期组织损害或周围神经系统损伤,释放多种致痛因子,如缓激肽、腺苷、ATP、5-羟色胺(5-HT)、组织胺、细胞因子(cytokines, CKs)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)等,使感受伤害通路发生许多复杂变化,导致疼痛^[3]。糖皮质激素和阿片肽,正是针对这些炎症和免疫反应所必需的细胞因子及介质施加影响,调节损伤处微环境,而发挥抗炎镇痛和促进神经修复的作用。

1 阿片肽、糖皮质激素对 CKs 的作用

1.1 疼痛时 CKs 的变化 CKs 在慢性炎症中起着重要作用。周围神经损伤后,巨噬细胞大量入侵,合

成分泌 100 多种蛋白质分子(分子量 32 ~ 440 000 不等),其生物活性影响到细胞的生长与死亡以及免疫反应的每一方面。其分泌的 CKs 主要有:白介素(interleukin, IL)-1 α 、IL-1 β 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、干扰素(interferon, IFN)- α 、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 等^[4,5]。慢性疼痛、炎症和 IL-1 β 均增加 P 物质的生成^[6]。Jeanjean 等^[7]发现在弗氏佐剂诱导的鼠关节炎模型中,结扎坐骨神经后,在其损伤近端阿片受体和 P 物质明显增加。而单次足底注射 IL-1 β 可以提高阿片受体和 P 物质(substance P, SP)微粒的轴浆转运。给予辣椒素(capsaicin)或地塞米松预防大鼠可完全阻止 IL-1 β 的这一作用,提示 IL-1 β 可能作为一种敏感性伤害感受器和轴索变性的介质,参与整个慢性炎症和痛敏过程。

1.2 阿片肽对 CKs 的调节作用 阿片肽是阿片受体的天然配体,阿片受体存在多种亚型,包括 κ 、 μ 、 δ 、 ζ 、 ϵ 等,其广泛分布于神经系统,通过与阿片肽相互作用,介导许多生理活动,如对疼痛的调节、镇痛以及对行为、自主活动和神经内分泌系统的作用等。免疫细胞受各种炎性介质刺激可产生全长的阿片皮质激素原转录子。在垂体内,促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)和 IL-1 β 可促进 β -内啡肽和其它阿片皮质激素原源性阿片肽释放,在外周炎性组织内也有类似机制。Song 等^[8]研究了阿片 μ 受体在 IL-2 诱导的抗伤害过程中的作用。坐骨神经慢性压迫性损伤(chronic constriction injury, CCI)和慢性吗啡耐受大鼠,足底注射重组的人 IL-2,发现吗啡耐受和 CCI 大鼠,IL-2 诱导的抗伤害作用明显减弱,而正常大鼠 IL-2 的这种作用部分可被纳络酮阻断,CCI 组对纳络酮无效,认为阿片 μ 受体调节着 IL-2 诱导的抗伤害过程。Li JL^[9]等分别利用免疫组化染色和原位杂交双标技术观察到 μ 、 δ 和 κ 受体与 SP 共存于初级传入神经元及其中枢轴突末梢

收稿日期:2004-10-09

作者单位:100853 北京市,解放军总医院麻醉科

作者简介:王秀丽,女,1964 年 9 月生,河北省滦南县人,在读医学博士研究生,副主任医师,副教授。E-mail: guoyuexian@medmail.

com. cn

通讯作者:米卫东,010-66939842, E-mail: wwdd1962@yahoo. com. cn

上,为阿片肽调节初级传入末梢释放 SP 提供了形态学依据。Vasudeva 等^[2]应用 RT-PCR、酶联免疫反应和免疫细胞学等技术,研究了丙戊茶碱(propentofylline,一种调节胶质细胞活性并具有抗炎作用的药物)对腰 5 脊髓神经横断诱发的痛觉过敏的影响,发现痛敏时脊髓神经元免疫反应增强,给予丙戊茶碱治疗可减缓痛敏的形成,并恢复神经痛大鼠急性吗啡的镇痛活性,结果与丙戊茶碱抑制胶质细胞活性的能力是一致的。认为胶质细胞和神经免疫的调节对于治疗和预防神经痛可能是潜在的治疗靶点。而胶质细胞活性和促炎因子反应的增加也可解释神经源性痛中吗啡镇痛效果的减弱^[10]。

1.3 糖皮质激素对 CKs 的调节作用 糖皮质激素可抑制 CKs 基因表达,CKs 基因如 c-fos、c-jun 等对糖皮质激素、糖皮质激素受体也具有调节作用,两者相互影响构成精细的神经内分泌免疫调节网络,维持机体免疫内环境的稳定^[11]。糖皮质激素通过与糖皮质激素受体结合而强烈地抑制 CKs 介导的炎症。糖皮质激素对抗 CKs 的效应主要通过(1)增加 mRNA 的裂解而使 IL-1, IL-3 减少;(2)抑制 IL-2 受体的合成;(3)活化转录因子活化蛋白-1(activator protein-1, AP1)调节转录;(4)直接与 AP1 相互作用。

2 阿片肽、糖皮质激素对组织源性介质的作用

2.1 疼痛时组织源性介质的变化 神经损伤或慢性炎症疼痛产生多种组织源性介质,如缓激肽(BK)、腺苷、5-HT、ATP、前列腺素(prostaglandins, PGs)、白三烯等,这些介质对疼痛的产生和维持起着重要作用。其中前列环素 I₂(prostaglandin I₂, PGI₂)是体内扩张血管最强的一种 PGs,而 PGF_{2α} 和 PGE₂ 可导致脊髓血管收缩,还可增加血管的通透性,并抑制 PGI₂ 的合成。另外,PGs 还参与血小板功能的调节,促进血小板凝聚,这些变化均加重血管损伤及神经的血供障碍。Ma 等^[12]发现坐骨神经结扎引起的神经痛大鼠的环氧酶(COX₂)上调,2~4 周达高峰,3 个月后明显下降,7 个月后消失,认为在神经损伤的最初几个月,损伤处过量的 PGs 对疼痛的维持发挥重要作用。Yamaguchi^[13]等应用激肽原 B₁ 和 B₂ 受体拮抗剂和缺乏激肽原突变基因的大鼠,通过神经 CCI 诱发的热和机械痛觉过敏,观察了缓激肽在神经痛的作用,证明在 CCI 术后 14 d,缓激肽和其受体(B₁、B₂)参与了痛觉过敏的产生和维持。

2.2 阿片肽对组织源性介质的调节 Walker^[14]研究发现 κ-阿片肽具有显著的抗炎作用,它可以缓解炎性疼痛的严重程度达 80%,并以剂量依赖方式减缓关节炎的症状。κ-阿片肽发挥抗炎作用是通过(1)减少黏附分子的表达;(2)抑制细胞转运;(3)减少肿瘤坏死因子释放和表达;(4)在关节组织中 SP 和降钙基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)蛋白水平的表达发生变化。在炎症瀑布反应过程中,κ-阿片肽显著的抗炎作用表现在其对炎性瀑布的多个位点起作用。炎症状态下,阿片肽由外周向轴突转运的能力增强,导致关节内周围神经末梢阿片受体上调。而神经肽(SP、CGRP)参与了佐剂关节炎的晚期相,SP 的作用和神经激肽-1(SP 受体拮抗剂)的效应预示联合阿片肽-神经激肽-1 治疗炎性疼痛具有广阔的前景,因为它可能从中枢分子水平降低药物的副作用。

2.3 糖皮质激素对组织源性介质的调节 糖皮质激素可通过增加脂皮素 1(lipocortin 1)的合成及释放而抑制炎症介质的生成,因为脂皮素(37kD)可抑制脂质生成所必需的磷脂酶 A₂(phospholipase A₂, PLA₂),且其抗脂质过氧化的作用可促进 PGI₂ 的合成,改善神经损伤处的血供,尤其是脊髓的血供。PGs 对巨噬细胞也具有趋化作用,而糖皮质激素对巨噬细胞的活动有明显的抑制作用,发挥其抗炎效应。

3 阿片肽、糖皮质激素对参与疼痛炎症反应各种离子及酶的作用

3.1 参与疼痛炎症反应各种离子及酶的变化 组织损伤或炎症反应时,C 纤维的末梢释放 SP/神经激肽(NK)和 CGRP,激活突触后膜的相应受体及 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-d-aspartate receptor, NMDA)门控离子通道,通过配体门控离子通道、G 蛋白耦联受体,激活细胞内多种蛋白酶,并使感受神经元特异性 Na⁺ 通道磷酸化。Ca²⁺ 大量内流使离子通道和膜受体磷酸化,神经元兴奋性增强,同时激活转录和翻译过程,合成新的蛋白和受体,脊髓神经元可塑性呈现长期变化^[15]。C 纤维分为两类:一类表达 SP、CGRP、酪氨酸激酶 A 受体,受 NGF 调节,终止于脊髓背角 I、II 层外侧;另一类有凝集素和 ATP 的 P₂X₃ 受体,受胶质源性神经生长因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)调节,终止于脊髓背角 II 层内侧。在突触前,阿片肽能神经元在初级

传入末梢释放内源性阿片肽,经“非突触释放”弥散到突触前并与其上的阿片受体结合,并将其激活,可直接降低 Ca^{2+} 电导,关闭初级传入 C 纤维末梢上的 Ca^{2+} 通道,或由于 K^+ 电导的增加,间接减少 Ca^{2+} 进入 C 纤维末梢,阻止兴奋性氨基酸递质的释放;内源性阿片肽也可作用于脊髓背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)神经元上的阿片受体,通过减少钙离子内流而抑制初级传入末梢的神经递质释放。

3.2 阿片肽对参与疼痛炎症反应各种离子及酶的调节 阿片受体对神经细胞内 Ca^{2+} 的作用机制较为复杂,受体激活后可抑制或刺激电压门控 Ca^{2+} 通道及动员细胞内钙库引起细胞钙库释放增加。在神经细胞上存在着三类 Ca^{2+} 通道,即电压门控 Ca^{2+} 通道(L,T,N,P等型钙通道)、激动剂受体门控 Ca^{2+} 通道以及胞内钙库 Ca^{2+} 通道。阿片受体被激活后可改变神经细胞内 Ca^{2+} 的动态平衡,影响神经细胞的功能。阿片受体属 G 蛋白耦联受体,通过与细胞内 cAMP、 Ca^{2+} 通道、蛋白激酶等第二信使耦联实现其跨膜信号转导。另外,吗啡能刺激脊髓背角释放腺苷, K^+ 去极化和 SP 只引起低水平腺苷释放,当 Ca^{2+} 大量内流时,腺苷释放增加。吗啡通过百日咳毒素敏感的 G 蛋白合成 1,4,5-三磷酸肌醇,增加细胞内含量,进一步激活蛋白激酶 C,使多种突触蛋白磷酸化,促进神经递质和神经肽的释放。由于阿片受体主要位于细胞内初级传入纤维上,神经损伤后,阿片受体数量减少,与腺苷受体结合的 G 蛋白数量增加,胶质细胞被激活并参与神经源性痛发病的全过程^[16]。

3.3 糖皮质激素对参与疼痛炎症反应各种离子及酶的调节 糖皮质激素的作用主要是通过细胞内高亲和力、低容量糖皮质激素受体介导的。它具有调节细胞凋亡作用,其调节的信号传递与激素受体激活、蛋白激酶 C 的活化等因素有关。糖皮质激素通过与磷脂牢固结合,防止遭受自由基的攻击、逆转 Ca^{2+} 在神经损伤后细胞内外不平衡的分布,提高 K^+/Na^+ ATP 酶、 Mg^{2+} ATP 酶活性等作用机制,从而抑制神经损伤部位的脂质过氧化反应。其作用机制可能是通过大剂量糖皮质激素能够同低亲和力糖皮质激素受体结合,或者直接进入细胞内来完成细胞信使传递作用,同时与 NGF 等促生长因子有协同作用。所以近年来,人们认为糖皮质激素具有保护神经细胞的功能^[17]。

4 阿片肽、糖皮质激素对神经因子(neurokines)的作用

4.1 疼痛时神经因子的变化 周围神经损伤后,在

神经元与靶细胞建立正确的联系过程中,必须获得足够的营养支持才能保持神经元存活和轴突延伸,促使神经再生。近年发现,在血细胞生成、炎症和免疫反应中包含多种具有明显的神经营养潜力的多肽因子,这些因子称为神经营养细胞因子(neurotrophic cytokines)或神经因子。在正常情况下,神经元与其微环境中的神经因子之间保持“稳定状态”,但当神经损伤后,这种状态被打破,神经细胞发生巨大的形态和生化改变,大量轴浆与神经元分离,因此神经元必须及早向外周发出更多突起而尽量获得原来的轴浆量,以保持神经元存活和再生。

在组织炎症和神经损伤时,NGF 可以促使炎症反应产生痛敏,外周神经纤维周围的成纤维细胞和神经膜细胞释放 NGF,刺激肥大细胞释放组胺,直接作用于外周感觉神经末梢,增加其兴奋性。NGF 是神经系统重要的神经因子,除能促进创伤后神经纤维的再生外,它还对免疫、造血等非神经系统具有重要的调节作用,它可以通过调节炎症细胞的免疫功能和活性而促进损伤组织的修复。高水平的 NGF 趋化并活化炎症细胞,促进其增殖及释放细胞因子和炎症介质,在创伤后局部疼痛、痛觉过敏的发生中也发挥重要作用。

4.2 阿片肽对神经因子的调节 在神经损伤引起的痛敏中,一方面由于 NGF 促进 DRG 外周轴突长芽,使外周感受野扩大,同时也由于 NGF 促进 SP、BK、5-HT 等释放,维持对感受器的刺激。此外,组织损伤和炎症激活免疫细胞释放 CKs, IL-1 β 、TNF α 刺激 NGF 的合成,调节 SP 的释放。由于阿片受体与 SP 共存于初级传入神经元及其中枢轴突末梢上,所以阿片肽参与调节初级传入末梢 SP 的释放。调节是一缓慢过程,而 NGF 的释放是一快速作用,NGF 的快速作用还包括阿片受体的激活,刺激 G 蛋白使钙电流增加。因此,NGF、细胞因子、阿片肽和其他致炎介质之间形成一正反馈调节,参与慢性疼痛的形成和维持。

4.3 糖皮质激素对神经因子的调节 Neveu 等^[18]研究发现大鼠坐骨神经损伤后,在成纤维 L929 细胞中首次发现糖皮质激素对 NGF 的负向调节作用,而另一皮质激素,1,25-二羟 VD_3 [1,25-(OH) $_2\text{D}_3$] 在大鼠 L929 细胞中可促进 NGF 的合成。两种皮质激素可以通过精细调节来调控 NGF 基因的表达。另外,糖皮质激素能调节 NGF 对神经元的特异性作用,它可协同 NGF,使酪氨酸羟化酶活性增加,对完成神经递质合成及传导有允许作用。Scaccianoce 等^[19]研究

了 NGF 对基础和促肾上腺皮质激素刺激的皮质醇释放的影响。证实 NGF 可以激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,参与了肾上腺皮质活动的调控作用。

神经损伤后, c-fos 基因表达增多, NGF 和糖皮质激素能部分抑制损伤后 c-fos 基因表达,进而保护神经细胞。Marz 等^[20]发现 IL-6 诱导的 NGF 家族表达与 IL-6 的剂量呈正相关,且鼠脑各区域的星形胶质细胞对细胞因子的诱导作用呈现出不同的反应,其中 NGF 表达最高的区域是皮层和海马。而海马也是皮质激素受体高表达的区域,二者通过调节多种基因表达而产生神经保护作用^[17]。而糖皮质激素则是 NGF 作用的关键激素。

5 阿片肽与糖皮质激素在疼痛中的相互作用

神经系统可通过胶质细胞合成许多“神经源性类固醇激素”,这类激素通过细胞内高亲和力受体发挥其全身生物学效应,临床上也证实糖皮质激素对炎症与疼痛有治疗作用^[21]。近年来的研究发现糖皮质激素能抑制巨噬细胞吞噬和递呈抗原,抑制淋巴细胞增殖,减少淋巴因子和抗体产生。Vissers 等^[22]研究发现坐骨神经 CCI 损伤可降低大鼠双侧福尔马林反应,这种行为学变化伴随着血浆肾上腺皮质激素和皮质酮水平的降低,认为 CCI 减少了福尔马林致痛作用,抑制了下丘脑-垂体-肾上腺轴的活性。Zhang 等^[23]证实糖皮质激素可以通过中枢通路抑制痛敏反应,并上调脊髓前强啡肽原 mRNA 的表达,参与脊髓镇痛作用。Kingery 等^[24]发现每日持续注入甲泼尼龙 3 mg/kg 共 21 d,可逆转热痛觉和机械性痛觉过敏,这种效应在停药后至少持续 1 周,认为糖皮质激素抑制神经性痛觉过敏和脊髓 c-fos 表达,而 fos 蛋白可与脊髓背角神经元的前强啡肽原 mRNA 共同表达。另外反义 c-fos mRNA 可以抑制 fos 蛋白和由炎症引起的前强啡肽原 mRNA 和强啡肽 A(1-8)的表达^[25]。在脊髓背角浅层存在大量的糖皮质激素受体,这些受体与 fos 蛋白共存,而 fos 蛋白是伤害性刺激后 DRG 激活的标志,配体激活的糖皮质激素受体可以抑制 c-fos 表达和其相应配体的活性。

免疫系统是阿片肽的来源之一,由于炎症的作用,阿片激动剂更容易接近外周神经的阿片受体,组织损伤和炎症不仅增加阿片肽受体在 DRG 神经元的表达,而且提高阿片受体在感觉神经元周围末梢的转运和积聚,含有阿片肽的免疫细胞可以向炎性组织转移。它受血管内皮黏附分子上调和含有阿片

肽免疫细胞基因表达所控制,刺激阿片肽分泌,而促皮质激素释放因子、细胞因子及各自的受体均可出现在阿片表达的粒细胞中^[26], Mousa 等^[27]的研究也证实了这一点。同时,炎症可破坏在正常情况下对大分子量或亲水物质(如肽类)起弥散屏障作用的神经束膜。体外实验发现,低 pH 值内环境可以通过增加阿片受体与 G 蛋白的相互作用,加强阿片激动剂的作用效果。从而提示,炎症介质刺激了阿片受体向外周的轴浆转运。在炎症状态,神经元内的 cAMP 浓度增加,阿片肽降低传入神经的兴奋性作用更加明显。此外,在免疫细胞上,也存在着阿片肽的结合位点,阿片肽能调节这些细胞的增殖和活化功能,如肥大细胞脱颗粒,超氧化物的产生等。总之,阿片样物质在炎症组织中更容易与初级传入神经元上的阿片受体接近,发挥外周镇痛作用。

内源性和外源性糖皮质激素均可以通过抑制脊髓前强啡肽原 mRNA 的表达参与镇痛,糖皮质激素受体 α 基因转染对核转录因子 NF- κ B 活化及转录调控均有作用,有利于更好地发挥其抗炎镇痛效果^[23],调节损伤局部的微环境,促进损伤神经的修复。糖皮质激素通过抗炎作用,促进损伤组织修复的这种机制,为临床应用提供了理论依据。

综上所述,阿片肽、糖皮质激素及其受体相互作用并调节损伤处的微环境,参与镇痛和抗炎作用。相信在不远的将来,这些发现将促进新的治疗方法的发展,并为寻找疼痛新的治疗靶点、开发新的药物提供理论基础。

参考文献

- 1 Truong W, Cheng C, Xu QG, et al. Mu opioid receptors and analgesia at the site of a peripheral nerve injury. *Ann Neurol*, 2003, 53:366-375.
- 2 Vasudeva R, Flobert T, Maria D, et al. Anti-hyperalgesic and morphine-sparing actions of propentofylline following peripheral nerve injury in rat: mechanistic implications of spinal glia and proinflammatory cytokines. *Pain*, 2003, 104:655-664.
- 3 Machelska H. Functional evidence of pain control by the immune system. *Adv Exp Med Biol*, 2003, 521:88-97.
- 4 Lau LT, Yu Ach. Astrocyte produce and release interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon-gamma following traumatic and metabolic injury. *J Neurotrauma*, 2001, 18:351-359.
- 5 Cunha FQ, Ferreira SH. Peripheral hyperalgesic cytokines. *Adv Exp Med Biol*, 2003, 521:22-39.
- 6 Milligan ED, Connor Kao, Nguyen KJ, et al. Intrathecal HIV-1

- envelope glycoprotein gpl 20 induces enhanced pain states mediated by spinal cord proinflammatory cytokines. *J Neurosci*, 2001, 21:2808-2819.
- 7 Jeanjean AP, Moussaoui SM, Maloteaux JM, et al. Interleukin-1 beta induces long-term increase of axonally transported opiate receptor and substance P. *Neuroscience*, 1995, 68:151-157.
- 8 Song P, Zhao Z. Interleukin 2-induced antinociception partially coupled with mu-receptor. *Cytokine*, 2000, 12:1240-1242.
- 9 Li JL, Ding YQ, Li YQ, et al. Immunocytochemical localization of mu-opioid receptor in primary afferent neurons containing substance P or calcitonin-gene related peptide. A light and electron-microscope study in the rat. *Brain Res*, 1998, 794:347-352.
- 10 Sacerdote P, Limiroli E, Gaspari L. Experimental evidence for immunomodulatory effects of opioids. *Adv Exp Med Biol*, 2003, 521:106-116.
- 11 Kingery WS, Agashe GS, Sawamura S, et al. Glucocorticoid inhibition of neuropathic hyperalgesia and spinal Fos expression. *Anesth Analg*, 2001, 92:476-482.
- 12 Ma W, Eisenach JC. Cyclooxygenase 2 in infiltrating inflammatory cells in injured nerve is universally up-regulated following various types of peripheral nerve injury. *Neuroscience*, 2003, 121:691-704.
- 13 Yamaguchi S, Hayashi I, Okamoto H, et al. Amelioration of hyperalgesia by kinin receptor antagonists or kininogen deficiency in chronic constriction nerve injury in rat. *Inflamm Res*, 2003, 52:164-169.
- 14 Walker JS. Anti-inflammatory effects of opioids. *Adv Exp Med Biol*, 2003, 521:148-160.
- 15 Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 2000, 288:1765-1768.
- 16 Eisenach JC, Hood KH, Curry R. Preliminary efficacy assessment of intrathecal injection of an American formulation of adenosine in humans. *Anesthesiology*, 2002, 96:29-34.
- 17 Adathi N, Namba C, Nagaro T, et al. Dexamethasone reduces energy utilization in ischemic gerbil brain. *Eur J Pharmacol*, 2001, 427:119.
- 18 Neveu I, Burbot N, Jehan F, et al. Antagonistic effects of dexamethasone and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the synthesis of nerve growth factor. *Mol Cell Endocrinol*, 1991, 78:1-6.
- 19 Scaccianoce S, Lombardo K, Nicolai R, et al. Studies on the involvement of histamine in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation induced by nerve growth factor. *Life Sci*, 2000, 67:3143-3152.
- 20 Marz P, Heese K, Dimitriades-schmutz B, et al. Role of interleukin-6 and soluble IL-6 receptor in region-specific induction of astrocytic differentiation and neurotrophin expression. *Glia*, 1999, 26:191-200.
- 21 Nirschl R, Rodin D, Ochiai D, et al. Iontophoretic administration of dexamethasone sodium phosphate for acute epicondylitis. A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Am J Sports Med*, 2003, 31:189-195.
- 22 Vissers K, Adriaensen H, De Coster R, et al. A chronic-constriction injury of the sciatic nerve reduces bilaterally the responsiveness to formalin in rats: a behavioral and hormonal evaluation. *Anesth Analg*, 2003, 97:520-525.
- 23 Zhang RX, Lao LX, Qiao JT, et al. Endogenous and exogenous glucocorticoid suppresses up-regulation of preprodynorphin mRNA and hyperalgesia in rats with peripheral inflammation. *Neurosci Lett*, 2004, 359:85-88.
- 24 Kingery WS, Agashe GS, Sawamura S, et al. Glucocorticoid inhibition of neuropathic hyperalgesia and spinal Fos expression. *Anesth Analg*, 2001, 92:476-482.
- 25 Zhang Y, Nie H, Wang H, et al. C-fos antisense oligodeoxynucleotide decreases formalin-induced behavioral responses and both elevated c-fos protein and dynorphinA(1-8) expressions in dorsal horn of juvenile rats. *Chin J Neuroanat*, 2003, 19:243-250.
- 26 Mousa SA. Morphological correlates of immune-mediated peripheral opioid analgesia. *Adv Exp Med Biol*, 2003, 521:77-87.
- 27 Mousa SA, Zhang Q, Sitte N, et al. β -Endorphin containing memory-cells and μ -opioid receptors undergo site-directed transport into peripheral inflamed tissue. *J Neuroimmunol*, 2001, 115:71-78.