IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۳۹۸ ، دوره ۳، شماره ۱، پیاپی ۹، صفحه ۱۷-۱

مقاله مروری

سازوکارهای محیطی القاکننده‌ی درد نوروپاتیک

پریسا حصاری، الهام رمضانی، مسعود فریدونی*

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

دریافت: ۲۶ تیر ۱۳۹۷ پذیرش: ۱۲ آبان ۱۳۹۷

چکیده

زمینه و هدف: درد عصبی یا درد نوروپاتیک تجربه‌ی حسی ناخوشآیندی است که اغلب به علت آسیب سلول‌های عصبی ایجاد می‌گردد. با توجه به دشواری‌های درمان درد نوروپاتیک، دانش مربوط به مکانیسم‌های القاء درد نوروپاتیک ممکن است راهگشا باشد، از این رو این مطالعه به مرور مکانیسم‌های محیطی دخیل در پاتوفیزیولوژی درد نوروپاتیک پرداخته است.

روش‌ها: این پژوهش به بررسی مطالعات انجام شده در طول سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۱۷ در زمینه سازوکارهای محیطی القاء درد نوروپاتیک از پایگاه داده‌های پابمد پرداخته است.

یافته‌ها: در این مقاله مروری، بسیاری از مکانیسم‌های محیطی دخیل در درد نوروپاتیک مورد توجه قرار گرفته است و گیرنده‌ها و کانال‌های یونی، فیزیولوژی سیناپسی درگیر در فرآیند درد همانند جوانه زنی جانبی و همچنین تنظیمات میانجیگرهای موثر در درد به ویژه در مطالعات درون تن بررسی شده است. به‌طورکلی حساس‌شدن گیرنده‌های درد، تغییر در بیان و فراوانی کانال‌های یونی گیرنده‌های درد، ایجاد جوانه‌های جانبی سلول‌های عصبی از جمله سازوکارهای محیطی القاء درد نوروپاتیک می‌باشند.

نتیجه‌گیری: با توجه به دشواری‌های تشخیص و درمان درد نوروپاتیک، روش‌های درمانی دارویی و غیردارویی و همچنین روش‌های درمانی ترکیبی بسیار حائز اهمیت هستند. از جمله روش‌های درمانی دارویی می‌توان به استفاده از داروهای ایفاکننده نقش آنتاگونیست گیرنده‌ها و کانال‌های درگیر در فرآیند درد از جمله داروهای بی‌حس‌کننده موضعی و اپیوئیدها و از روش‌های درمانی غیردارویی نیز می‌توان به فیزیوتراپی، تحریک نخاع و روش‌های مدرن جراحی اشاره نمود. همچنین در این راستا می‌توان از ترکیبات دارویی با منبع طبیعی برای مهار سازوکارهای ذکر شده نیز استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: درد نوروپاتیک، محرک آسیب‌رسان، مکانیسم محیطی

مقدمه

درد احساس ناخوشایندی است که جزء ضروری سیستم دفاعی بدن به شمار می‌رود. در واقع، درد یک هشدار سریع برای سیستم عصبی به منظور آغاز پاسخ حرکتی برای به حداقل رساندن آسیب فیزیکی فراهم می‌کند [۱]. اما درد نوروپاتیک یا درد عصبی به درد ناشی از آسیب عصب گفته می‌شود که بسته به جایگاه آسیب می‌تواند به دو نوع درد نورپاتیک محیطی و مرکزی تقسیم شود. از آنجا که در این نوع درد محرک آشکاری وجود ندارد در نتیجه درمان آن نسبت به درد نوسیسپتیو[1] یا درد معمولی مشکل می‌باشد، زیرا در درد نوسیسپتیو از بین بردن محرک باعث کاهش درد خواهد شد اما در درد نوروپاتیک این امکان وجود ندارد [۱]. اغلب به نظر می‌رسد دردهای نوروپاتیک هیچ علت واضح و مشخصی نداشته باشند اما شایع‌ترین علل آن قطع عضو، مشکلات مربوط به کمر، لگن و پا، شیمی درمانی، اعتیاد به الکل، مشکلات عصب سه قلو، دیابت، مالتیپل اسکلروزیس، ایدز، جراحی ستون فقرات و زونا می‌باشند. با این حال بیشتر از این که درد نوروپاتیک نشان از آسیب موضع حساس درد داشته باشد، احساسی آزاردهنده است که انعکاس اختلالات در مسیرهای عصبی مرتبط با درد است و آن اختلالات باید برطرف گردد [۲].

[1] Nociceptive

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: fereidoni@ferdowsi.um.ac.ir (ORCID ID: 0000-0001-5250-898X)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]

همانطور که بیان شد دو نوع درد نوروپاتیک شناخته شده است: درد نوروپاتیک محیطی، که ناشی از آسیب یا جراحت به گیرنده‌های اولیه درد[2] یا فیبرهای محیطی درد می‌باشد و درد نوروپاتیک مرکزی که توسط آسیب به سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شود. از جمله سازوکارهای مرکزی دخیل در ایجاد درد نوروپاتیک می‌توان به موارد افزایش فعالیت در نواحی درد اولیه و سایر نواحی ماتریکس درد و بکارگیری بیش از حد نواحی قشری مافوق شبکه عصبی درد و همچنین از عوامل دیگر مشارکت‌کننده در ایجاد درد نوروپاتیک مرکزی می‌توان به سازماندهی مجدد قشری و انعطاف‌پذیری عصبی نابهنجار، تغییراتی در نوروشیمی مغز، تغییرات در ساختار مغز و اختلال در عملکرد شبکه‌های مغزی اشاره نمود [۲]. این تحقیق بر روی سازوکارهای محیطی القا درد نوروپاتیک متمرکز شده است که در ادامه هر یک به صورت جدا مورد بحث قرار می گیرد [۱]. امید است این مطالعه مروری، با بررسی سازوکارهای محیطی مشارکت‌کننده در ایجاد درد نوروپاتیک درب‌های نوینی را از خلاقیت و ایجاد روش‌هایی در جهت مهار سازوکارهای مذکور و لذا پیشگیری یا مهار القا درد نوروپاتیک که به سازوکارهای محیطی وابسته‌اند بگشاید.

۱. حساس‌شدن گیرنده‌های درد

گیرنده‌های درد در فیبرهای عصبی آوران اولیه بیان شده و قادر به رمزگذاری محرک مضر می‌باشند. این گیرنده‌ها در دو گروه اصلی؛ گیرنده‌های درد فیبر Aδ حرارتی-مکانیکی و گیرنده‌های درد فیبر C پلی مودال (چند محرک) طبقه‌بندی می‌شوند [۳]. گیرنده‌های درد توسط محرک‌های اختصاصی و مودالیته‌های مختلف از جمله محرک‌های مکانیکی، حرارتی و شیمیایی مضر فعال شده و به‌وسیله انواع متنوعی از پپتیدهای درونزاد همانند میانجی‌های التهابی (مانند برادی کینین، پروستاگلاندین و دیگر مشتقات آراشیدونیک اسید، انتقال‌دهنده‌های عصبی (آمینواسیدهای تحریکی، نوروکینین، سروتونین، نورآدرنالین، هیستامین)، متابولیت‌های لیپیدی مثل لیزوفسفاتیدیک اسید[3]، فاکتورهای رشد[4]، ماده P و مواد شیمیایی برونزاد تعدیل می‌گردند [۴]. این گیرنده‌ها شامل کانال‌های یونی حساس به اسید، گیرنده‌های P2X و تعدادی از کانال‌های پتانسیل گیرنده گذرا[5] مانند TRPM8 و TRPV1 هستند (شکل ۱) [۳]. از جمله گیرنده‌های مشارکت‌کننده در درد نوروپاتیک محیطی می‌توان به موارد زیر اشاره نمود (جدول ۱) [۴].

گیرنده پتانسیل گیرنده گذرا

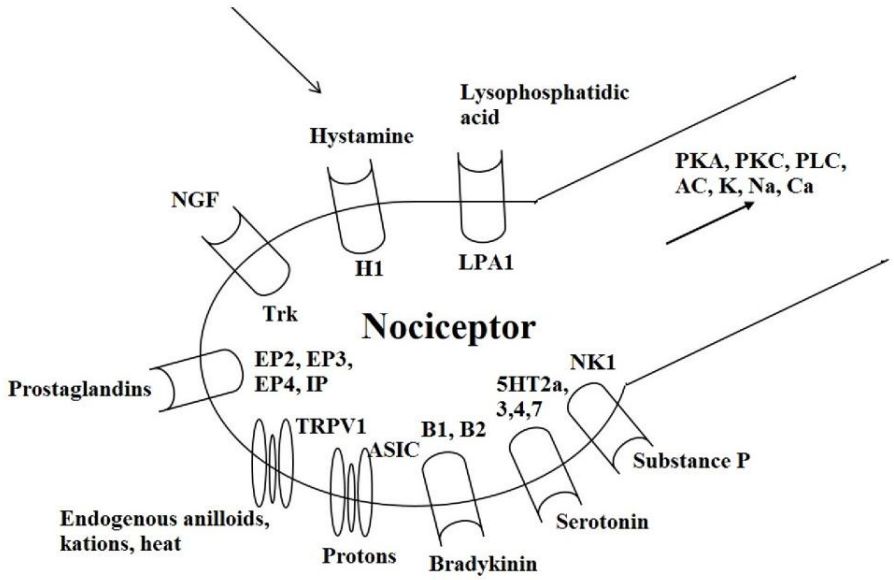
گیرنده‌های پتانسیل گیرنده گذرا پلی‌مودال بوده و توسط مودالیته‌های حرارتی، شیمیایی و مکانیکی تحریک می‌شوند. این کانال‌ها هم در اعصاب محیطی و هم در کراتینوسیت‌ها بیان می‌شوند. از جمله شناخته‌شده‌ترین خانواده‌های گیرنده‌های پتانسیل گیرنده گذرا ، وانیلوئید[6]، ملاستین[7]، اسیرسن[8]، TRPN (no mechanoreceptor potential C)، پلی‌سیستیک[9]، موکولیپین[10]، کانونیکال[11] می‌باشند. یکی از نشانه‌های درد نوروپاتیک عدم تحمل گرما است که به عنوان آلودینیا (پاسخ نوسیسپتیو و دردناک به محرک غیر آسیب‌زا) و هایپرآلژزیای (پاسخ تشدید شده نوسیسپتیو و دردناک به محرک آسیب‌زا) حرارتی شناخته می‌شود. سه مکانیسم مختلف در این فرآیند دخالت دارد که شامل افزایش بیان کانال‌های TRP بر روی فیبرهای عصبی و کراتینوسیت ها، کاهش آستانه فعال‌سازی کانال‌های TRP و جوانه‌زدن فیبرهای عصبی آسیب ندیده می‌باشند.

کانال‌های TRPA, TRPM ,TRPV جز کانال‌های TRP حساس به حرارت می‌باشند. در کانال‌های حساس به حرارت TRP، یک جریان رو به داخل کلسیم و سدیم منجر به شروع پتانسیل‌های عمل می‌شود. همچنین برخی از کانال‌های TRP همانند TRPV1 به ترکیبات خارجی مانند کپسایسین، ماده تند فلفل، حساس هستند. فعال‌سازی کانال‌های TRPV1 توسط دمای بالاتر از $44\ ^{\circ}C$ یا توسط ماده کپسایسین باعث افزایش سطوح کلسیم داخل‌سلولی می‌شود. جریان کلسیم در کراتینوسیت‌ها مسیر پیام‌رسانی داخل‌سلولی را فعال می‌کند و منجر به ترشح آدنوزین‌تری‌فسفات شده که این ماده به

[2] Nociceptor
[3] Lysophosphatidic acid (LPA)
[4] Nerve growth factor (NGF)

[5] Transient receptor potential (TRP)
[6] TRPV
[7] TRPM
[8] TRPA
[9] TRPP
[10] TRPML
[11] TRPC

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]



شکل ۱- گیرنده‌های درد: گیرنده‌های درد در فیبرهای عصبی آوران اولیه (فیبر Aδ و فیبر C) بیان شده و قادر به رمزگذاری محرک مضر می‌باشند. EP: ،Trk: tyrosine kinases ،NGF: Nerve growth factor ،TRPV1: transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 ،Prostaglandin ،ASIC: Acid-sensing ion channels ،B: Bradykinin ،5HT: Serotonin ،NK1: Neurokinin1 و PK: Protein kinase [۴].

گیرنده‌های P2X3 بر روی فیبرهای C و Aδ متصل می‌شود. کانال‌های TRPM8 در عدم تحمل سرما دخالت دارند و توسط دمای سرد غیرمضر در محدوده بین $^{\circ}C$ ۲۸-۲۵ فعال شده و بر روی فیبرهای C و Aδ بیان می‌شوند. کانال‌های TRPA1 توسط فیبر C و Aδ و همچنین بر روی کراتینوسیت‌ها بیان می‌شوند. این کانال توسط دمای سرد مضر (کمتر از $^{\circ}C$ ۱۷) فعال می‌شوند. فعال‌سازی TRPA1 منجر به افزایش بیان سایتوکاین‌های التهابی در اپیدرم می‌شود. این کانال یک میانجی اصلی عدم تحمل سرما بعد از جراحت عصب است (جدول ۱) [۵].

گیرنده برادی کینین

جراحت عصب غالباً با التهاب موضعی عصب آسیب‌دیده و آزادسازی میانجی‌های التهابی مانند برادی کینین، پروستاگلاندین‌ها، فاکتور نکروز تومور (TNF)[12] و اینترلوکین-۱ بتا همراه است. آزادسازی چنین میانجی‌های پیش‌التهابی ممکن است نقش مهمی در توسعه و حفظ درد نوروپاتیک ایفا کند. برادی کینین یکی از قوی‌ترین میانجی‌های پیش التهابی می‌باشد که از کینینوژن‌های گلوبولین پلاسما توسط عمل کاتالیتیک کالیکرین‌ها تولید می‌شود. بعد از جراحت بافت، برادی کینین از بافت آسیب‌دیده آزاد شده و از طریق افزایش نفوذپذیری بافت، گشادی عروق، انقباض ماهیچه صاف و تحریک پایانه عصب حسی قادر به میانجگری درد و هایپرآلژزیا می‌شود. دو نوع گیرنده برادی کینین B1 و B2 شناخته شده است. گیرنده B2 در نورون‌های حسی بیان می‌شود درحالی که بیان گیرنده B1 بعد از جراحت بافت القا می‌شود. برادی کینین پاسخ‌های درد را از طریق گیرنده نوع B1، Gq و فسفولیپاز C بر روی فیبرهای فاقد میلین حساس به کپسایسین که ماده P را به عنوان انتقال‌دهنده نخاعی استفاده می‌کنند، ایجاد می‌کند. زمانی که اعصاب حسی دچار آسیب می‌شود بیان گیرنده B2 در نورون‌های شاخ پشتی نخاع (DRG)[13] به شدت کاهش می‌یابد درحالی‌که گیرنده B1 در نورون‌های با قطر بزرگ DRG بیان می‌شود. تغییر فنوتیپی از B2 به B1 در پاسخ‌های درد القاشده توسط برادی‌کینین نیز مشاهده شده است. افزایش پاسخ‌های القا شده برادی کینین از طریق این تغییر فنوتیپی به‌دنبال جراحت عصب ممکن است توسط این حقیقت که فیبرهای A میلین‌دار آستانه تحریک‌پذیری پایین‌تری نسبت به فیبرهای C غیرمیلینه دارند، توضیح داده شود [۶]. در سال ۲۰۱۴، فریدونی و همکارانش اثر تزریق نخاعی ویتامین K2 بر رفتار درد در آزمون‌های تکان دم و فرمالین در موش صحرایی را

[12] Tumor necrosis factor (TNF)

[13] Dorsal root ganglion (DRG)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]

جدول ۱- گیرنده‌ها دخیل در فرآیند درد

گیرنده‌های درد		
نام گیرنده	**ویژگی‌های گیرنده**	
	فعالیت گیرنده	**انواع گیرنده**
پتانسیل گیرنده گذرا (Transient receptor potential, TRP)	تحریک توسط مودالیته‌های حرارتی، شیمیایی و مکانیکی [۵].	TRPV (وانیلوئید)، TRPM (ملاستین)، TRPA (اسیرسن)، TRPN (no mechanoreceptor potential C)، TRPP (پلی سیستیک)، TRPML (موکولیپین)، TRPC (کانونیکال) [۵].
گیرنده برادی کینین	افزایش نفوذپذیری بافت، گشادی عروق، انقباض ماهیچه صاف و تحریک پایانه عصب حسی قادر به میانجی‌گری درد و هایپرآلژزیا [۶].	B1 و B2 [۶].
گیرنده‌های پروستاگلاندین	اتصال به پروستاگلاندین و توسعه و حفظ درد نوروپاتیک از طریق افزایش بازشدن کانال‌های سدیمی غیر حساس به TTX(Nav1.8) و بازشدن کانال کلسیمی دریچه‌دار ولتاژی [۸].	EP1, 2, 3, 4 [۸].
گیرنده‌های نوروپپتیدها	القا درد [۶].	گیرنده متصل‌شونده به نوروپپتیدهایی مانند پپتید روده‌ای وازواکتیو (VIP, *Vasoactive intestinal peptide*)، گالانین، نوروپپتید Y (Neuropeptide Y, NPY)، کوله سیستوکینین (Cholecystokinin, CCK)، پپتید فعال-کننده آدنیل سیکلاز هیپوفیزی (Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP) [۶].
گیرنده‌های متاثر از سایتوکاین‌ها، فاکتور رشد عصبی و فاکتور نکروز کننده تومور	اتصال به سایتوکاین، سپس افزایش بیان فاکتور رشد عصبی شده و در نهایت تحریک نوسیسپتورها از طریق افزایش بیان کانال‌های سدیمی دریچه‌دار ولتاژی القا درد بدنبال افزایش بیان فاکتور نکروز کننده تومور [۸-۱۰].	گیرنده متصل‌شونده به سایتوکاین‌ها، NGF و TNF [۸-۱۰].
کانال‌های یونی حساس به اسید	القا درد از طریق دپلاریزاسیون به دنبال کاهش pH و ایجاد اسیدوز [۱۰ و ۱۲].	ACIC1b و ACIC3 در نورون های ASIC1, 2a, 2b هم در سامانه عصبی مرکزی و هم در محیطی و همچنین در سلول های غیرعصبی [۱۰، ۱۲].
گیرنده لیزوفسفاتیدیک اسید (LPA)	واکنش با خانواده های G پروتئین اصلی (Gi, Gq, G12) و درنتیجه فعال سازی آبشارهای پایین دست از جمله MAPK (mitogen-activated protein kinase)، PKC (*Protein kinase C*) و Rho کیناز [۱۰].	LPA1 به طور عمده در DRG [۱۰].
گیرنده‌های پورینرژیک	تمامی گیرنده‌های آدنوزین P1 با G پروتئین‌ها جفت می‌شوند. گیرنده‌های P2 به دو زیرگروه P2X و P2Y تقسیم می‌شوند. P2X3 در نورون‌های حسی نوسیسپتیو در DRG بیان می‌شود و در شرایط درد نوروپاتیک دچار تنظیم افزایشی می‌شوند [۱۰].	P1 و P2 [۱۰].
گیرنده‌های شبه تول (Toll-like receptors, TLR)	فعال‌سازی TLR (۳ و ۷ و ۹) در نورون منجر به بیان میانجی‌های پیش التهابی مانند Prostaglandin E2، *Calcitonin gene related peptide* و Interleukin 1β می‌شود. فعال‌سازی TLR4 منجر به آزادسازی کلسیم داخل‌سلولی و به راه‌اندازی جریانات درونی و از طرفی افزایش فعالیت TRPV1 می‌گردد [۱۲].	TLR3, 4,7, 9 [۱۲].
گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا	جفت شدن به Gs تحریکی و در نتیجه افزایش کلسیم داخل‌سلولی و القا فرآیند درد [۸].	آلفا۱ (آلفا۱A، آلفا۱B، آلفا۱D) و آلفا۲ (آلفا۲A، آلفا۲B و آلفا۲C) [۸].

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]

نشان دادند. ویتامین k2 با دارا بودن اثرات مهاری بر استرس اکسیداتیو وROSها[14] و هم‌چنین اثرات مهاری بر برادی کینین و آنزیم‌های Inos و COX-2 موجب کاهش درد التهابی شد. با توجه به مکانیسم‌های مشترک بین درد التهابی و درد نوروپاتیک می‌توان از ویتامین K2 به منظور کاهش درد نوروپاتیک استفاده نمود (جدول ۱) [۷].

گیرنده‌های پروستاگلاندین

به دنبال جراحت عصب، بیان گیرنده‌های پروستاگلاندین (Prostaglandin E2 receptor 1, 2, 3, 4) در عصب آسیب‌دیده افزایش می‌یابند. در نتیجه، از این طریق پروستاگلاندین همانند برادی‌کینین به عنوان میانجی‌های پیش‌التهابی نقش مهمی در توسعه و حفظ درد نوروپاتیک ایفا می‌کند. نسبت قابل‌توجهی از گیرنده‌های پروستاگلاندین‌ها روی ماکروفاژهای فیلترکننده قرار دارند. مهار سیکلواکسیژناز محیطی، باعث کاهش لیگاند این گیرنده‌ها شده و در نتیجه جراحت عصب القاشده هایپرآلژزیا را معکوس می‌کند. دو مکانیسم ممکن برای این فرآیند ذکر شده است: در مکانیسم اول بیان شده است که گیرنده‌های پروستاگلاندین می‌توانند فعال‌سازی پایانه محیطی را تحریک کنند. بنابراین پروستانوئیدها می‌توانند بازشدن کانال‌های سدیمی غیرحساس به تترودوتوکسین (Nav1.8) را افزایش داده، از اینرو دپلاریزاسیون غشا را در آوران‌های کوچک اولیه راه‌اندازی کند. سازوکار دوم به این صورت می‌باشد که پروستانوئیدها می‌توانند بازشدن کانال کلسیمی دریچه‌دار ولتاژی را تحریک نموده و منجر به افزایش آزادسازی فراخوانده شده میانجی و لذا دپلاریزاسیون شوند (جدول ۱) [۸].

گیرنده‌های نوروپپتیدها

نورون‌های حسی اولیه تعدادی از پپتیدهای انتقال‌دهنده‌های عصبی و یا تعدیل‌کننده‌های عصبی را بیان می‌کنند. بعد از آکسوتومی (قطع عصب) محیطی، نوروپتیدهایی مانند ماده P، پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین[15] و سوماستاتین که به فراوانی در نورون‌های حسی حضور دارند دچار تنظیم کاهشی می‌شوند و نوروپپتیدهایی مانند پپتید روده‌ای وازواکتیو[16]، گالانین، نوروپپتید Y[17]، کوله سیستوکینین[18]، پپتید فعال‌کننده آدنیل سیکلاز هیپوفیزی[19] که در سطوح اندک در نورون‌های حسی بیان می‌شوند به طور چشم‌گیری افزایش می‌یابند و به عنوان میانجی‌های عصبی در القا درد نقش دارند (جدول ۱) [۶].

گیرنده‌های متاثر از سایتوکاین‌ها، فاکتور رشد عصبی و فاکتور نکروزکننده تومور

گیرنده‌های درد شامل انواع زیادی از گیرنده‌ها مرتبط با سیستم ایمنی می‌باشند (این گیرنده‌ها قادر به فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی درگیر در پاسخ ایمنی می‌باشند). به‌طورکلی، آسیب عصب آبشاری از پاسخ‌های ایمنی را فرا می‌خواند. آسیب عصب منجر به فیلتراسیون ماکروفاژ، فعال‌سازی سلول‌های تی و افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شود. سایتوکاین L-1β منجر به افزایش بیان فاکتور رشد عصبی (NGF)[20] شده و NGF احتمالاً قادر به تحریک نوسیسپتورها می‌باشد [۹].

در مطالعات فراوانی به اثرات NGF به عنوان یک میانجی درد ناشی از آسیب بافت اشاره شده است. در یافته‌های حاصل از این مطالعات گزارش شده است که بیان NGF در شرایط دردناک افزایش می‌یابد و تزریق آن به موش‌های صحرایی منجر به هایپرآلژزیای مکانیکی و حرارتی می‌شود. افزایش میزان پتانسیل عمل نورون‌های آوران بعد از جراحت عصب ناشی از بیان کانال‌های سدیمی دریچه‌دار ولتاژی است. در واقع، NGF قادر به افزایش بیان کانال سدیمی دریچه‌دار ولتاژی در درد نوروپاتیک است که با حساس‌سازی گیرنده‌های درد محیطی مرتبط می‌شود. اخیراً در مدل (CCI)[21]، NGF در DRG همان طرف، نخاع و همچنین اطراف قنات مرکزی (PAG)[22] افزایش پیدا می‌کند. به علاوه، بیان آن در هسته قرمز مغز موش‌های صحرایی نیز افزایش می‌یابد. یکی از سازوکارهای احتمالی عمل NGF ممکن است ناشی از تنظیم

[14] Reactive oxygen species (ROS)
[15] Calcitonin gene-related peptide (CGRP)

[16] Vasoactive intestinal peptide (VIP)
[17] Neuropeptide Y (NPY)
[18] Cholecystokinin (CCK)
[19] Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)
[20] Nerve growth factor (NGF)
[21] Controlled cortical impact (CCI)
[22] Periaqueductal central gray (PAG)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]

افزایشی چندین ژن مرتبط با درد در نورون‌های حسی اولیه DRG باشد. ژن‌هایی که ماده P، پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین ،TRPV1، کانال‌های سدیمی Nav1.8 و Nav1.9 و گیرنده اپیوئید مو[23] را کد می‌کنند، توسط NGF دچار تنظیم افزایشی می‌شوند [۱۰]. در مطالعه‌ای، ساغروانیان و همکاران به بررسی اثرات گیاه کمای بیابانی[24] بر درد در موش صحرایی پرداختند. براساس نتایج حاصل، احتمالاً عصاره گیاه کمای بیابانی به دلیل ایجاد درد احشایی در تجویز صفاقی، علاوه بر ایجاد درد ارجاعی در ناحیه دم، باعث فعالسازی گیرنده‌های TRPV1 به‌صورت غیرمستقیم شده و منجر به کاهش آستانه درد حرارتی می‌شود [۱۱].

سلول‌های گلیال مرتبط با درد منبع اصلی NGF هستند. در مدل درد نوروپاتیک به‌دست‌آمده توسط آکسوتومی محیطی، سطوح NGF اولیه به دلیل قطع انتقال از بافت‌های هدف کاهش می‌یابد. سطوح NGF سپس به حالت اول باز می‌گردد چون سلول‌های ماهواره‌ای گلیال شروع به ساختن مجدد NGF می‌کنند و آن را به نورون‌ها عرضه می‌کنند. سنتز NGF و NT-3 (neurotrophin-3) در نورون‌های اطراف سلول‌های ماهواره‌ای در DRG آسیب دیده، ۴۸ ساعت پس از جراحت عصب دچار تنظیم افزایشی می‌شود و این نشان می‌دهد که NT مشتق از سلول ماهواره‌ای در القای جوانه‌زدن سمپاتیکی به دنبال جراحت عصب محیطی درگیر می‌شود [۱۰].

همچنین در جراحت عصب، افزایش بیان TNF در سلول‌های شوان اطراف آکسون‌ها و نیز در خود آکسون‌ها وجود دارد. به دنبال جراحت، مقدار TNF در نورون‌هایی با قطر بزرگ و کوچک در DRG افزایش می‌یابد. همچنین حساسیت به TNF برون‌زاد در مقایسه با سلول‌های عصبی سالم هزار برابر افزایش می‌یابد (جدول ۱) [۸].

کانال‌های یونی حساس به اسید

برای عملکرد طبیعی سلول‌ها pH پایدار ضروری می‌باشد. در شرایط فیزیولوژیک طبیعی، مکانیسم‌های متنوع انتقال H^+، PH خارج‌سلولی را در میزان ۷/۳ و pH داخل‌سلولی را در حد ۷ حفظ می‌کنند. درشرایط پاتولوژیکی مانند التهاب، عفونت، نوروتروما، تشنج صرعی، جراحت بافت، اجتماع اسیدلاکتیک ناشی از افزایش متابولیسم بی‌هوازی گلوکز و آزادسازی هیدروژن از هیدرولیز آدنوزین سه فسفات منجر به کاهش pH و ایجاد اسیدوز و در نهایت القا درد می‌گردد [۱۰]. گیرنده‌های غشایی که مستقیما اسیدوز خارج‌سلولی را دریافت می‌کنند کانال‌های یونی حساس به اسید (ASIC)[25] هستند، عضوی از کانال‌های کاتیونی انتخابی سدیمی که به خانواده کانال‌های سدیمی اپی‌تلیال[26] تعلق دارند. توزیع نسبی انواع کانال‌های ASIC بین سامانه عصبی محیطی و مرکزی وجود دارد. درحالی که ASIC1b و ASIC 3 در نورون‌های حسی بیان می‌شوند، ASIC1a ,2a,2b هم در سامانه عصبی مرکزی و هم در محیطی و همچنین در سلول‌های غیرعصبی بیان می‌شوند [۱۲]. تغییر pH باعث فعال‌سازی ASIC و در نتیجه دپلاریزاسیون نورون‌ها و احساس درد می‌شود. گیرنده ASIC3 عمدتاً در ادراک حسی مولتی مودال مشارکت می‌کند که ناشی از محرک‌های درد، مکانیکی و شیمیایی و سایر مودالیته‌های دیگر ادراک حسی می‌باشد. در مقابل،ASIC1 ایفاگر نقش‌های زیادی در سامانه عصبی مرکزی از جمله انتقال سیناپسی، یادگیری ترس و حافظه، پایان تشنج، مرگ عصبی ایسکمیک، حساس‌سازی مرکزی درد، اعتیاد دارویی و توسعه بسیاری از بیماری‌های نورودژنراتیو می‌باشد.

گیرنده ASIC3 در غشاهای نورون های حسی محیطی و بافت‌های غیرعصبی به میزان زیاد بیان می‌شود. سیگنال‌های التهابی مرتبط با آسیب بافت مانند میانجی‌های پیش‌التهابی (فاکتور رشد عصبی، سروتونین، برادی کینین و...) بیان ASIC3 را افزایش می‌دهند که ممکن است به عنوان یک سازوکار حساس‌سازی با واسطه عمل ASIC3 در درد التهابی عمل کند.

در مقابل، گیرنده ASIC1b در نورون‌های محیطی، ASIC1a هم در نورون‌های مرکزی و هم در محیطی بیان می‌شوند. کانال‌های ASIC1a با تحریک‌پذیری عصبی، انتقال سیناپسی، انعطاف‌پذیری سیناپسی و توسعه خارهای دندریتی در سامانه عصبی مرکزی همکاری می‌کنند. کانال‌های ASIC1a به عنوان آشکارکننده پروتون‌های خارج‌سلولی و فعال‌کننده‌های غیرپروتونی مانند توکسین‌ها برای استخراج پاسخ درد عمل می‌کنند.

[23] μ-opioid receptor
[24] *Ferula szowitsiana*
[25] Acid-sensing ion channels (ASICs)
[26] Epithelial Na^+ channel/degenerin (ENaC/DEG)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]

علاوه بر ASIC، کانال‌های یونی دیگر مانند TRPV1 (گیرنده کپسایسین) توسط پاسخ‌دادن در DRG در محدوده کمتراز pH معادل ۶/۰ با سازوکارهای درد همکاری می‌کنند. همه ASICها در نورون‌های اولیه عصب واگ، عصب سه قلو و گانگلیون ریشه پشتی نخاع حضور دارند (جدول ۱) [۱۰].

لیزوفسفاتیدیک اسید (LPA)[۲۷]

لیزوفسفاتیدیک اسید می‌تواند از طریق دمیلینه‌کردن اعصاب محیطی به وسیله فعال‌سازی گیرنده LPA به عنوان یک عامل اصلی آغازکننده درد نوروپاتیک ایفای نقش کند. گیرنده LPA1 به طور عمده در DRG بیان می‌شود. این گیرنده قادر است با خانواده‌های G پروتئین اصلی (Gi, Gq, G12) واکنش دهد و درنتیجه منجر به فعال‌سازی آبشارهای پایین‌دست از جمله MAPK[۲۸]، PKC[۲۹]، Rho کیناز شود (جدول ۱) [۱۰].

گیرنده‌های پورینرژیک

از جمله مهمترین کوترانسمیتر در سامانه عصبی مرکزی و محیطی، آدنوزین ۵ تری فسفات می‌باشد. گیرنده‌های پورینرژیک تحت عنوان P1 و P2 شناسایی شده‌اند. تمامی گیرنده‌های آدنوزین P1 با G پروتئین‌ها جفت می‌شوند. گیرنده‌های P2 به دو زیرگروه P2X و P2Y تقسیم می‌شوند. P2X3 در نورون‌های حسی نوسیسپتیور در DRG بیان می‌شود. فعال‌سازی گیرنده P2X در نخاع موجب آلودینیا می‌شود. گیرنده‌های P2X4 در شرایط درد نوروپاتیک دچار تنظیم افزایشی می‌شوند.P2X7 و P2Y12 بر روی میکروگلیاها در درد نوروپاتیک دخیل هستند و در نهایت گیرنده‌های P2X2, P2X3, P2X4 و P2X6 در مسیر درد مشارکت دارند (جدول ۱) [۱۰].

گیرنده‌های شبه تول (TLRs)[۳۰]

این گیرنده‌ها نقش مهمی در ایمنی ذاتی از طریق توانایی اتصال به میانجیگرهای مولکولی بیماری‌زا (PAMPs)[۳۱] ایفا می‌کنند. اتصال PAMPs به این گیرنده‌ها باعث فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی القاکننده پاسخ‌های ضدمیکروبی خواهد شد. به طور کلی، TLRs در فعالسازی مسیرهای مشارکت‌کننده در آغاز پاسخ ایمنی ایفا نقش دارند [۱۳]. شواهدی مبنی بر بیان TLRs در نورون‌های حسی DRG و نورون‌های گانگلیون عصب سه‌قلو علاوه بر سلول‌های گلیا وجود دارد. بیان TLRs در این نورون‌های حسی در درد و احساس خارش دخالت دارد. احتمالاً نورون‌های حسی اولیه مستقیماً PAMP (لیگاندهای درون زاد TLRs) یا میانجیگرهای مولکولی آسیب‌زا (DAMP)[۳۲] (لیگاندهای برون‌زاد TLRs) را برای ارسال پیام‌های هشداردهنده به مغز شناسایی می‌کنند. فعال‌سازی TLRs (۳ و ۷ و ۹) در نورون‌های DRG به‌وسیله لیگاندهایشان منجر به بیان میانجی‌های پیش‌التهابی مانند پروستاگلاندین E2، اینترلوکین ۱ بتا و پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین (CGRP)[۳۳] می‌شود.

گیرنده TLR4 در نورون‌های عصب سه‌قلو واجد گیرنده کاپسایسین بیان می‌شوند. شواهد نشان می‌دهد که لیپوپلی ساکارید به‌عنوان آگونیست TLR4 می‌تواند به گیرنده‌هایی در نورون‌های عصب سه قلو متصل شود، آزادسازی کلسیم داخل سلولی و جریانات درونی را به راه اندازد و از طرفی فعالیت گیرنده کاپسایسین را افزایش داده و منجر به تحریک نورونی شود (جدول ۱) [۱۴].

گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا

بعد از جراحت عصب، گانگلیون رشته پشتی نخاع ممکن است به وسیله آوران‌های سمپاتیکی پس گانگلیونی تحریک شود و در پاسخ به آگونیست‌های آدرنرژیک تحریک نشان دهند. دو گیرنده آلفای آدرنرژیک وجود دارد: آلفا۱ و آلفا۲. برای هر دو نوع گیرنده سه زیر گروه شناخته شده است؛ آلفا۱A، آلفا۱B، آلفا۱D و آلفا۲A، آلفا۲B و آلفا۲C. به دنبال جراحت عصب بیان گیرنده آلفا۲A به‌طور قابل‌توجهی هم در آکسون‌های آسیب‌دیده و هم در جسم سلولی آکسون‌های سالم مجاور افزایش می‌یابد. فعال‌سازی گیرنده‌های آلفا۱ با جفت‌شدن به Gs تحریکی عمل نموده، کلسیم داخل سلولی را افزایش می‌دهد (جدول ۱).

[27] LPA
[28] Mitogen-activated protein kinase (MAPK)
[29] Protein kinase C (PKC)
[30] Toll-like receptors (TLRs)
[31] Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)
[32] Damage associated molecular pattern (DAMPS)
[33] Calcitonin gene-related peptide (CGRP)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]

بعد از جراحت عصب، پایانه‌های پس‌گانگلیونی به داخل گانگلیون رشته پشتی نخاع در محل آکسون‌های عصب آسیب‌دیده جوانه می‌زنند که ممکن است ناشی از افزایش بیان فاکتور رشد باشد. این فرایند توسط فعال‌سازی جدید نورون‌های DRG به وسیله تحریک سمپاتیکی بعد از جراحت عصب صورت می‌گیرد. نوروما (افزایش ضخامت بافت عصبی) همچنین توسط پایانه‌های سمپاتیکی پس‌گانگلیونی در طول این دوره جوانه می‌زند. چندین جنبه این جوانه‌زدن سمپاتیکی DRG جالب توجه می‌باشد:

۱. کلاف‌های-سبدی سمپاتیکی در DRG و نیز در DRG حذف‌شده از بیمارانی که از درد نوروپاتیک رنج می‌برند مشاهده می‌شود. پایانه‌ها دارای سلول‌های گانگلیونی در همه اندازه‌ها به خصوص سلول‌های گانگلیونی بزرگ هستند.

۲. جوانه‌زدن در همان سمت آسیب در DRG، اتفاق می‌افتد و همچنین تغییراتی در جوانه‌زدن سلول‌های گانگلیونی سمت مقابل به آسیب نیز وجود دارد.

۳. تحریک ریشه‌های شکمی قطعه‌ها، محتوی آوران‌های گانگلیونی، فعالیت آکسون حسی توسط یک واکنش در پایانه محیطی در محل جراحت یا توسط یک واکنش در سطح DRG تولید خواهد کرد.

آسیب عصب، بیان آدرنوسپتور آلفا۱ را در فیبرهای آوران پوست راه‌اندازی می‌کند. درنتیجه، این نورون‌ها حساسیت آدرنرژیک را توسعه می‌دهند. حساسیت نورآدرنرژیک نوسیسپتورها بعد از آسیب کامل یا جزئی به عصب ایجاد می‌شود [۸].

۱-۱. حساس‌سازی محیطی گیرنده‌های درد به دنبال جراحت و التهاب محیطی

جراحت منجر به آزادسازی پتاسیم و پروستاگلاندین‌ها از سلول‌های آسیب دیده می‌شود. پتاسیم باعث فعال‌سازی پایانه‌های آزاد عصبی نوسیسپتیو (فیبر C و A دلتا) می‌شود. پروستاگلاندین‌ها نوسیسپتورها را برای فعال‌کننده‌هایی مانند پتاسیم حساس می‌کنند. محرک آنتی‌دورمیک در جوانب سبب آزادسازی ماده P و CGRP می‌شود. ماده P و CGRP نفوذپذیری مویرگ‌ها را افزایش می‌دهند بنابراین اجازه می‌دهند که پپتید برادی‌کینین از دیواره‌های مویرگ عبور کند و با قدرت نوسیسپتورها را فعال کند که به نوبه خود ماده P بیشتری آزاد می‌کند. ماده P برروی پلاکت‌ها برای آزادسازی سروتونین عمل می‌کنند که نوسیسپتورها را حساس کرده و دوباره منجر به آزادسازی بیشتر ماده P می‌شوند. ماده P همچنین منجر به آزادسازی هیستامین از ماست‌سل‌ها می‌شود که نوسیسپتورها را حساس می‌کند. پیش‌رفتن ۳ فرایند مذکور چرخه‌هایی از افزایش حساس‌سازی محیطی را راه‌اندازی می‌کند [۳].

۲-۱. حساس شدن فیبرهای آوران اولیه گیرنده‌های درد

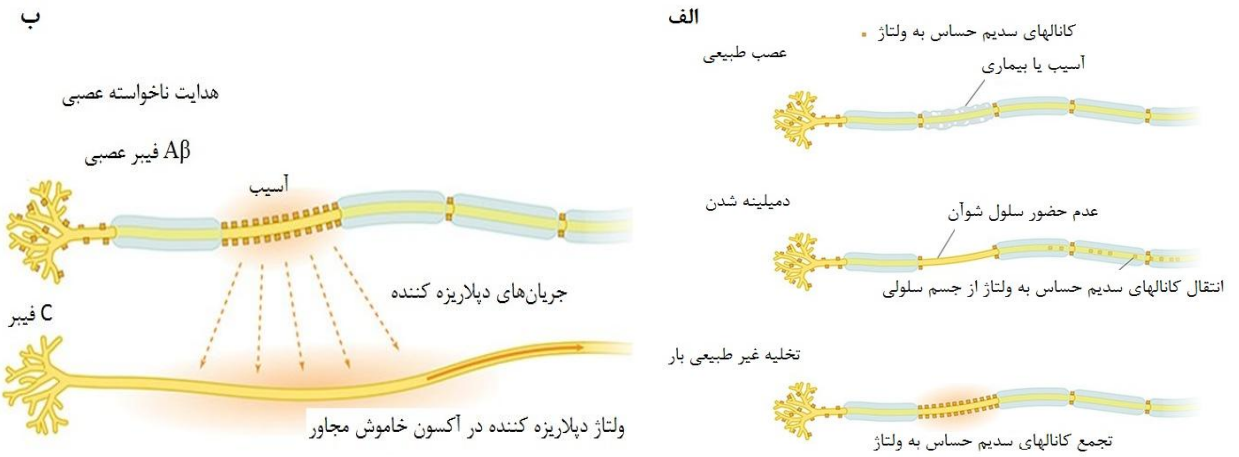
اعصاب آوران اولیه تنها هدایت‌کننده‌های ساده اطلاعات حسی نیستند. مطالعات نشان داده است که برش یا صدمه به اعصاب محیطی منجر به شماری از تغییرات موفوژنیک، فیزیولوژیک و بیوشیمیایی از جمله تخلیه خارج از محل (تخلیه غیرطبیعی بارEctopic discharge) و هدایت پیام ناخواسته (هدایت ناخواسته سیگنال Ephaptic conduction) (ایجاد ولتاژ دپلاریزه‌کننده در آکسون خاموش توسط جریان دپلاریزه‌کننده در آکسون مجاور آن) می‌شود که می‌توانند موجب ایجاد درد شوند (شکل ۲) [۱۲، ۱۳].

در نورون‌های آوران اولیه رسیدن به آستانه پتانسیل عمل بدون وجود محرک پدیده‌ای نادر است، درحالی‌که به دنبال آسیب عصب نشان داده شده که یک سطح افزایشی در شلیک نورون‌های آوران مرتبط با محل جراحت وجود دارد. این فرآیند تخلیه خارج از محل نامیده شده است. در اصل تخلیه بار غیرطبیعی در نوروما اتفاق می‌افتد. اگرچه مطالعات اخیر آشکار کرده‌اند که برخی تخلیه غیرطبیعی بار می‌تواند از DRG و نقاط دیگر در طول عصب نیز سرچشمه بگیرد [۱۴]. تعداد کمی از فیبرهای A (۱۰٪) نوسانات غشایی زیر آستانه در حالت استراحت یا در شرایط زیر دپلاریزاسیون نشان می‌دهند. به دنبال عمل متصل کردن اعصاب نخاعی به یکدیگر بوسیله.

جراحی (SNL)[34] این فرآیند تا ۲۳٪ در طی ۹ روز پس از جراحی افزایش پیدا نموده است. افزایشی مشابه در نوسانات غشا در فیبر C و A مشاهده شده است. این افزایش رفتار نوسانی، منجر به افزایش شلیک غیرطبیعی می‌شود، نوسانات اغلب به آستانه می‌رسد و متعاقب آن تحریک عرضی[35] نورون‌های دیگر برای تقویت این اثر صورت می‌گیرد [۱۴].

[34] Spinal nerve ligation (SNL)
[35] Cross excitation

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]



شکل ۲- دیس شارژهای اکتوپیک (تخلیه خارج از محل) و هدایت افاپتیک (هدایت ناخواسته پیام عصبی): برش یا صدمه به اعصاب محیطی منجر به شماری از تغییرات موفوژنیک، فیزیولوژیک و بیوشیمیایی از جمله تخلیه خارج از محل و هدایت ناخواسته پیام عصبی می‌شود که می‌توانند موجب ایجاد درد شوند. الف) به دنبال آسیب عصب سطح افزایشی در شلیک نورون‌های آوران مرتبط با محل جراحت ایجاد می‌گردد. این فرآیند تخلیه غیرطبیعی بار (دیس شارژ اکتوپیک) نامیده شده است. ب) به دنبال جراحت عصب، هدایت ناخواسته بین جمعیت‌های فیبرهای آوران در DRG و در نوروما توسعه می‌یابد، بدین صورت که جریان‌های دپلاریزه کننده در یک آکسون منجر به ایجاد ولتاژ دپلاریزه کننده در آکسون خاموش مجاور خواهد شد [۱۲، ۱۳].

از آنجا که نورون‌های DRG به‌طور مؤثری از یکدیگر جدا هستند، هدایت پیام ناخواسته[36] بعید است که به صورت طبیعی در نورون‌های DRG اتفاق بیفتد. با این وجود نشان داده شده که بعد از آسیب عصب تحریک متقابل به واسطه مواد شیمیایی در DRG ایجاد می‌شود و ثابت شده که دپلاریزاسیون متقابل به دنبال تحریک تتانی یا کزازی در اغلب نورون‌های DRG رخ می‌دهد. با توجه به آنچه که بحث شد، به دنبال آسیب عصب محیطی در پتانسیل غشا نورون‌های DRG تغییراتی حاصل می‌شود تا آن‌ها را به سطح آستانه شلیک نزدیک‌تر کند. این امکان وجود دارد که تحریک متقابل برای ایجاد یک شلیک خودبه‌خودی[37] کافی باشد. مطالعات اخیر شواهدی را برای تحریک متقابل بین فیبرهای A و C نیز فراهم کرده است. این مشاهدات پیشنهاد می‌کنند که پیشرفت فعالیت خود به خودی برای پیشرفت هایپرآلژزیا، آلودینیا و درد مداوم مرتبط با آسیب عصب از اهمیت برخوردار باشد [۱۴].

مطالعات بالینی فراوانی پیشنهاد می‌کنند که فعالیت خودبه‌خودی مسئول درد نوروپاتیک مداوم می‌باشد. اکنون مشخص شده که در دو گروه از فیبرهای آوران شامل نورون‌های حسی آسیب‌دیده و سلول‌های آسیب‌ندیده مجاور فعالیت خود به خودی به دنبال آسیب عصب پیشرفت می‌کند. این که تا چه حد هر گروه مسئول حفظ و آغاز درد نوروپاتیک است همچنان مورد بحث است [۱۴].

هدایت ناخواسته سیگنال در سلول‌های گانگلیون ریشه پشتی

به دنبال جراحت عصب، هدایت ناخواسته بین جمعیت‌های فیبرهای آوران در DRG و در نوروما توسعه می‌یابد، بدین صورت که جریان‌های دپلاریزه‌کننده در یک آکسون منجر به ایجاد ولتاژ دپلاریزه‌کننده در آکسون خاموش مجاور خواهد شد [۱۵].

درحالی‌که تغییرات بسیاری در نورون‌های آسیب‌دیده اتفاق می‌افتد، فیبرهای سالم مجاور فیبرهای آسیب‌دیده در جراحات عصبی جزئی می‌توانند به‌طور بالقوه به عنوان ورودی آوران غیرفراخوانده‌شده قرار گرفته و بنابراین حس‌های دردناک را نیز به وجود بیاورند. تغییرات در نورون‌های سالم می‌تواند ناشی از میانجی‌های تولید شده توسط آکسون‌های آسیب‌دیده، سلول‌های ایمنی و سلول‌های شوان باشد. [۱۶]. سه فاکتور مسئول ایجاد فعالیت خودبه‌خودی می‌باشند: تنظیم افزایشی کانال‌های سدیمی دریچه دار ولتاژی؛ شامل Nav1.3، Nav1.8، تنظیم کاهشی کانال‌های پتاسیمی و احتمالاً افزایش کانال‌های حساس به حرارت. عوامل بالقوه‌ای که باعث بروز

[36] Cross talk
[37] Ectopic

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]

جدول ۲- کانالهای دخیل در فرآیند درد

نام کانال	تغییر بیان کانال‌ها انواع کانال
کانال‌های سدیمی دریچه‌دار ولتاژی	وجود حداقل ۶ نوع کانال سدیمی در جسم سلولی نورون‌های آوران اولیه در DRG: کانال‌های حساس به تترودوتوکسین و مقاوم به تترودوتوکسین (TTX) کانال‌های حساس به TTX در سرتاسر سیستم عصبی مرکزی و غالباً در فیبرهای A در DRG کانال‌های مقاوم به TTX فقط در داخل یک زیرمجموعه نورون‌های آوران اولیه DRG مخصوصاً در فیبرهای C کوچکتر مرتبط با درد [۱۳].
کانال‌های پتاسیمی	کانال‌های پتاسیمی دومین ۲-منفذی (two-pore-domain K+ channels) TRESK (TWIK-related spinal cord potassium channel) نوع K2P18.1 ، TREK-2 و K2P 10.1 [۱۶].
کانال‌های کلسیمی دریچه‌دار ولتاژی	فعال‌شونده با ولتاژ بالا (High- voltage activate, HVA) شامل انواع P/Q, N, L و R و فعال-شونده با ولتاژ پایین (Low- voltage activate, LVA) شامل کانال‌های کلسیم نوع T (Ca_v3.1, 3.2, 3.3) [۱۰].
کانال‌های Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide–gated (HCN)	فعال‌سازی توسط نوکلئوتیدهای حلقوی cAMP و cGMP [۲۵]. ایجاد جریان‌های ضربان ساز Ih، Iq و If در بسیاری از سلول‌های تحریک‌پذیر مانند سلول‌های قلبی و نورون‌ها [۲۷].

فعالیت خود به خودی می‌شوند را می‌توان برای درمان درد نوروپاتیک مورد هدف قرار داد که شامل استفاده از مسدودکننده‌های کانال سدیمی، تحریک‌کننده‌های کانال‌های پتاسیمی، مسدودکننده‌های کانال‌های حساس به حرارت، تنظیم سازوکارهای مسئول تغییرات در تراکم، توزیع و کینتیک این کانال‌ها، مسدودکردن تغییرات در رونویسی، تنظیم تغییرات پس‌ترجمه‌ای و ترافیکینگ کانال‌های یونی بعد از جراحت عصب می باشد [۱۷].

۲-۲. تغییر بیان کانال‌ها

کانال‌های یونی بسیاری در پایانه‌های گیرنده‌های درد محیطی واقع شده‌اند که تحریک پذیری نورونی بعد از آسیب عصب و احساس درد را موجب می شوند. کانال‌های یونی می‌توانند هدف مهمی برای جستجوی درمان درد باشند. در پی تغییرات محیطی و مرکزی درد نوروپاتیک بیان کانال‌های خاصی تغییر می‌کند که هر کدام از این کانال‌ها در تولید، هدایت و انتقال سیگنال درد به مراکز بالاتر نقش دارند و تغییر در بیان آن‌ها می‌تواند تغییرات رفتاری مرتبط با درد را توجیه کند (جدول ۲) [۱۸]. از جمله این کانال‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره نمود.

کانال‌های سدیمی دریچه‌دار ولتاژی

وجود کانال‌های سدیمی برای فیزیولوژی غشاهای تحریک‌پذیر همانند غشاهای عصبی حیاتی می‌باشند. نشان داده شده که کانال‌های سدیمی در نورومای آکسون‌های حسی قطع‌شده تجمع یافته و موجب تخلیه غیرطبیعی بار می شوند [۱۴].

حداقل ۶ نوع کانال سدیمی در جسم سلولی نورون‌های آوران اولیه در DRG بیان می‌شوند. این کانال‌ها می‌توانند به کانال‌های حساس به تترودوتوکسین و مقاوم به ترودوتوکسین[38] تقسیم شوند. کانال‌های حساس به TTX در سرتاسر سیستم عصبی مرکزی و غالباً در فیبرهای A در DRG بیان می‌شوند. کانال‌های مقاوم به TTX فقط در داخل یک زیرمجموعه ورون‌های آوران اولیه DRG مخصوصاً در فیبرهای C کوچکتر مرتبط با درد یافت می‌شوند. به دنبال آسیب عصب محیطی نشان داده شده که سازماندهی دوباره ماهیت و سطوح بیان انواعی از کانال‌ها وجود دارد. یک تنظیم افزایشی در بیان ژن کانال سدیمی حساس به TTXIII وجود دارد (این‌ها به‌طورمعمول در DRG بیان نمی‌شوند) و همچنین بیان ژن کانال‌های مقاوم به TTX، SNS[39] و NaN[40] دچار تنظیم

[38] TTX
[39] Sensory-neuron-specific (SNS)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]

کاهشی می‌شود. مکانیسمی که با تغییر بیان کانال‌های سدیمی بعد از جراحت عصب همکاری کند روشن نشده است ولی نوروتروفین می‌تواند یک فاکتور حیاتی باشد. نشان داده شده است که نورون‌های DRG درمحیط کشت بیان کانال نوع III را در حضور NGF افزایش و بیان کانال SNS را کاهش ی‌دهند. بیان کانال NaN وابسته به سایر فاکتورهای رشد برای مثال، فاکتور نوروتروفیک مشتق از گلیال می‌باشد [۱۴].

این تغییرات در DRG به دنبال آسیب عصب، همکاری کانال‌های سدیمی برای افزایش تحریک‌پذیری عصبی را پیشنهاد می‌کند [۱۴]. چندین فنوتیپ کانال سدیمی در نورون‌های آوران اولیه وجود دارد که شامل Nav1.6،Nav1.7، Nav1.8، Nav1.9 می‌شود که عمدتاً در سیستم عصبی محیطی بیان می‌شوند. توجه اختصاصی برروی کانال‌های سدیمی مقاوم به TTX است که شامل Nav1.8 Nav1.9 می‌شوند، به‌طوراولیه در سلول‌های DRG یافت می‌شوند و فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی آهسته جریان‌های سدیمی را برعهده دارند [۸]. Nav1.8 عمدتاً توسط نوسیسپتورهای فیبرهای A و C بیان می‌شود. Nav1.9 برای یک زیرمجموعه از فیبرهای C انتخابی است در حالی که Nav1.1 و Nav1.6 عمدتاً در نورون‌های غیرنوسیسپتیو یافت می‌شوند. Nav1.7 که به‌طورکلی در همه نورون‌های حسی بیان می‌شود، به وضوح نقش مهمی در درد ایفا می‌کند، رشد جهش‌های عملکردی در این کانال منجر به شلیک غیرطبیعی فیبرهای C در غیاب آسیب عصب و شرایط درد خود به خودی می‌شود [۱۷].

به دنبال جراحت عصب Nav1.8 در عصب سیاتیک دچار تنظیم افزایشی می‌شود. افزایش هدایت فیبر C مقاوم به TTX بعد ازجراحت عصب با افزایش پروتئین Nav1.8 مشارکت دارد [۸]. کانال جنینی .Nav1 نیز در اعصاب آسیب‌دیده محیطی دچار تنظیم افزایشی می‌شود و با افزایش تحریک‌پذیری و فعالیت خودبه‌خودی در حالات درد نوروپاتیک مرتبط می‌شود [۱۸]. سطوح Nav1.6, Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9 در جسم سلولی نورون‌های آسیب‌دیده کاهش می‌یابد. درحالی‌که افزایش بیان Nav1.8 در غشای آکسونال، احتمالاً به دلیل افزایش انتقال آکسونی، در فیبرهای عصبی آسیب‌دیده مشاهده می‌شود. تغییرات به اعصاب آسیب‌دیده محدود نمی‌شوند، بلکه بیان دوباره Nav1.3 و افزایش سطوح آکسونی Nav1.8 در فیبرهای سالم مجاور و همچنین در مسیرهای نوسیسپتیو مرکزی دیده می‌شود [۱۷]. در سال ۲۰۱۷، فریدونی و همکارانش اثرات تزریق داخل صفاقی فنی‌توئین بر کاهش درد نوروپاتیک به روش CCI در موش صحرایی نر را نشان دادند. فنی‌توئین مسدودکننده کانال سدیمی است. یکی از مکانیسم‌های ایجاد درد نوروپاتیک افزایش فعالیت این کانال هاست. بنابراین، با مسدودکردن این کانال‌ها، هایپرآلژزیا و آلودینیای حرارتی و مکانیکی در موش صحرایی کاهش یافت (جدول ۲) [۱۹].

کانال‌های پتاسیمی

پتانسیل استراحت غشای نورون‌های حسی اغلب توسط انتشار از کانال‌های پتاسیمی تعیین می‌شود. کانال‌های پتاسیمی دومین ۲-منفذی TRESK (TWIK-related spinal cord potassium channel, K2P18.1) و TREK-2 (K2P 10.1) تقریبا ۸۰٪ جریان پس‌زمینه را در نورون‌های DRG ارائه می‌دهند. پس از جراحت ۳۰ تا ۴۰ درصد، TRESK دچار تنظیم کاهشی می‌شود و سبب ایجاد دپلاریزاسیون پی‌درپی پتانسیل غشای عصبی حسی می‌شود. بعلاوه کانال‌های پتاسیمی دریچه‌دار ولتاژی همچنین برای شلیک پتانسیل عمل مورد نیازند و در قطارهای خود به خودی پتانسیل‌های عمل بعد از جراحت عصب درگیر می‌شوند. کانال‌های پتاسیمی دریچه‌دار در محدوده ولتاژهای کم که پتانسیل غشا را تثبیت می‌کنند و تعداد پتانسیل عمل به‌دنبال دپلاریزاسیون را تنظیم می‌کنند، توسط جراحت عصب، دچار تنظیم کاهشی می‌شوند [۲۰]. در مطالعه‌ای، هوشمند و همکاران به بررسی نقش کانال‌های پتاسیمی بزرگ (BK) در بی‌دردی حاصل از گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنرژیک در رت نر ویستار پرداختند. براساس نتایج حاصل از این مطالعه، کلونیدین (آگونیست گیرنده آلفا-۲ آدرنرژیک) باعث بروز بی‌دردی در حیوانات شده و یوهمبین (آنتاگونیست این گیرنده) اثرات بی‌دردی آگونیست گیرنده را مهار می‌کند. مهار کانال‌های BK مانع از بروز اثرات بی‌دردی ناشی از آگونیست این گیرنده می‌گردد (جدول ۲) [۲۱].

[40] Nav1.9 Na^+ channel

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]

کانال‌های کلسیمی دریچه‌دار ولتاژی

کانال‌های دریچه‌دار ولتاژی کلسیم تقریباً در هر سلولی که فعالیت بیولوژیکی را به یک سیگنال الکتریکی تبدیل می‌کند، حضور دارند. این کانال‌ها به دو گروه تقسیم می‌شوند: فعال‌شونده با ولتاژ بالا[41] که شامل انواع L ،N ،P/Q ،N ،Q/P و R می‌باشد که به دپلاریزاسیون قوی برای فعال‌شدن نیازمندند. فعال‌شونده با ولتاژ پایین[42] که شامل کانال‌های کلسیم نوع T که با دپلاریزاسیون ملایم‌تر فعال می‌شود می‌باشند [۱۰].

هرچند کانال‌های نوع L در سیستم عصبی مرکزی نقش مؤثری در تنظیم بیان ژن وابسته به فعالیت دارند، اما نقش آن‌ها در فرآیند درد به خوبی مستند سازی نشده است [۲۲]. کاربرد نخاعی مسدودکننده‌های کانال نوع N به‌طور قابل‌توجه‌ای هایپرآلژزیا و آلودینیا را در مدل‌های جانوری تقلیل می‌دهد که به طور واضحی مشخص می‌کند که کانال نوع N نقش مهمی را در درد نوروپاتیک ایفا می‌کند [۱۰].

فعالیت کانال‌های نوع P/Q در صرع، میگرن و آتاکسی (ناهماهنگی حرکات بدن، بی نظمی حرکت عضلات) گزارش شده است. کانال‌های نوع P/Q اساسا در پایانه‌های سیناپسی در لامینای ۲ تا ۶ شاخ خلفی نخاع توزیع شده‌اند [۱۰]. گزارش شده که این کانال‌ها هم در انتقال‌دهنده‌ی عصبی مهاری و هم در انتقال‌دهنده‌ی عصبی تحریکی در شاخ خلفی نخاع دخالت دارند [۲۳]. در یک مطالعه مشخص شده که مسدودکردن کانال‌های نوع P/Q در سطح فوق نخاع (هسته‌های تری‌ژمینال) افزایش حساسیت و افزایش فعالیت خودبه‌خودی را ایجاد می‌کند [۲۴]. اما در مطالعه‌ای دیگر، مسدودکردن این کانال‌ها در سطح نخاع، هایپرآلژزیا و آلودینیای القا شده به وسیله کپسایسین را کاهش می‌دهد [۲۵]. این مطالعات، دخالت کانال کلسیم نوع P/Q را در درد تأیید می‌کند [۱۰]. اگرچه اطلاعات زیادی در مورد کانال‌های نوع R در دسترس نیست اما برخی نتایج حاصل از تحقیقات نشان داده‌اند که کانال‌های کلسیم فعال‌شونده با ولتاژ بالا در نورون‌های حسی محیطی در انتقال درد مشارکت دارند. بنابراین، این باور وجود دارد که ایزوفرم‌های کانال‌های نوع R در نورون‌های نوسیسپتیو DRG وجود دارند و بنابراین کانال‌های نوع R برای مطالعه رفتار درد از علایق بالقوه هستند. کانال‌های نوع T به سه گروه $Ca_v3.1$, 3.2, 3.3 تقسیم می‌شوند [۱۰].

مهار بیان Ca_v 3.2 در نورون‌های DRG باعث تقلیل پاسخ نوسیسپتیو بعد از آسیب عصب شده است. به طور مشابه بیان شده است که مسدودکردن کانال‌های T تالاموسی منجر به حساسیت زیاد به محرک‌های احشایی مضر می‌شود که یک عملکرد ضددردی Ca_v 3.1 فوق‌نخاعی را نشان می‌دهد [۲۶]. در نتیجه، مهارکننده $Ca_v3.2$ باید به عنوان داوطلب یک داروی بالقوه برای درمان درد نوروپاتیک در نظر گرفته شود. از جمله مزیت‌های مسدودکننده‌های کانال نوع T این است که به صورت محیطی فعالیت می‌کنند و بنابراین مانع اثرات جانبی در سیستم عصبی مرکزی می‌شوند (جدول ۲) [۱۰].

کانال‌های HCN[43]

کانال‌های HCN کانال‌های کاتیونی هستند که توسط هایپرپلاریزاسیون در ولتاژهای منفی تا حد ۵۰- میلی ولت فعال می‌شوند. نوکلئوتیدهای حلقوی cAMP و cGMP مستقیماً قادر به فعال‌سازی این کانال‌ها می‌باشند درنتیجه، فعالیت کانال افزایش می‌یابد. کانال‌های HCN جریان‌های ضربان‌ساز را در بسیاری از سلول‌های تحریک‌پذیر مانند سلول‌های قلبی و نورون‌ها برعهده دارند. در سلول‌های طبیعی، این جریان‌ها با نام‌های متفاوتی همانند Ih، Iq و If شناخته شده‌اند [۲۷]. جریان‌های ضربان‌ساز خودبه‌خودی یک جریان غالب در اعصاب حسی محیطی است که بالاترین جریان را نورون‌هایی با قطر بزرگ دارند. جریان‌های Ih وکانال HCN به فراوانی در نورون‌های حسی آوران اولیه بیان می‌شوند که آن‌ها ممکن است برای کنترل تحریک‌پذیری عصبی و آزادسازی انتقال‌دهنده عصبی عمل کنند. حضور Ih در انواعی از اعصاب حسی محیطی مانند نورون‌های DRG موش صحرایی و ... نشان داده شده است [۲۸].

تحریک‌پذیری نوسیسپتورها که با آلودینیا و هایپرآلژزیا مرتبط می‌شود به افزایش فعالیت Ih در مسیر حسی درد نسبت داده می‌شود. این امکان‌پذیر است به دلیل این که کانال‌های HCN که به طور معمول نزدیک پتانسیل غشای درحال

[41] High-voltage activate (HVA)
[42] Low- voltage activate (LVA)

[43] Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]

استراحت عصبی (پتانسیل استراحت غشای سلول عصبی) فعال می‌شوند جریان کاتیونی رو به داخل مخطط (غیرانتخابی) تحریکی را هدایت می‌کنند. فعالیت HCN در نورون‌های حسی به دنبال جراحت عصب و التهاب ممکن است آستانه فعال‌سازی نوسیسپتورها را کاهش می‌دهد و فعالیت خودبه‌خودی عصبی را تسهیل می‌کند و باعث افزایش حساس‌سازی به محرک دردناک می‌شود (جدول ۲) [۲۹].

۲-۳. جوانه‌زدن جانبی

به دنبال جراحت عصب محیطی، بازسازی پایانه‌های آکسونی صورت می‌گیرد و ممکن است به نواحی از پوست که این نورون‌ها به طور طبیعی به آن‌ها عصب‌دهی نمی‌کنند، جوانه بزنند. آزادسازی موضعی فاکتور رشد عصبی از سلول‌های پوست باعث جوانه‌زدن می‌شود (شکل ۳) [۶].

۱-۳. جوانه‌زدن بین سیستم عصبی سمپاتیکی و سیستم عصبی حسی

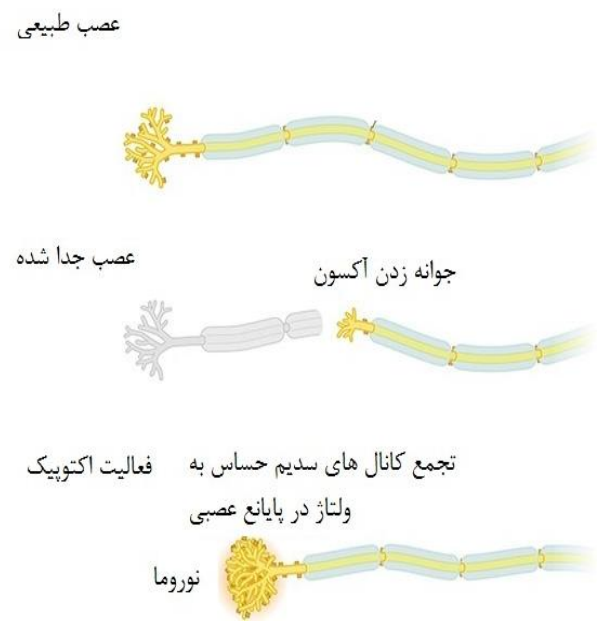
مفهوم درد حفظ شده سمپاتیکی[44] اغلب به سندرم درد ناحیه‌ای پیچیده[45] مرتبط است. اگرچه اصول اساسی آن با دیگر سندروم‌های درد نوروپاتیک مانند درد ناشی از زونا، درد پای خیالی و... مشترک است اما در این سندروم، تلفیق فعالیت سمپاتیکی به‌وسیله یک داروی مسدودکننده سمپاتیکی می‌تواند دوره درد را تحت تأثیر قرار دهد. به‌طورمعمول، میزان درد با فعالیت سمپاتیکی مرتبط است که به مرحله بیماری بستگی دارد [۱۴، ۳۰].

اخیراً، ارتباطی غیرطبیعی بین سیستم عصبی سمپاتیکی و سیستم عصبی حسی به دنبال آسیب عصب محیطی نشان داده شده که ممکن است مسئولیت افزایش حساسیت به کاتکل‌آمین‌ها را در بیماران دارای درد نوروپاتیک برعهده بگیرد [۱۴].

به طور کلی مکانیسم‌های مستقیم و غیرمستقیمی وجود دارد که در درد حفظ‌شده سمپاتیکی سهیم هستند. مطالعات جانوری نشان‌داده که فیبرهای نوسیسپتیو آوران و فیبرهای سمپاتیکی وابران با هم جفت می‌شوند. بدین‌صورت که بعد از آسیب عصب محیطی آلفا آدرنوسپتورها بر روی فیبرهای نوسیسپتیو اولیه بیان می‌شوند که به کاته‌کول آمین‌ها پاسخ می‌دهند. در انسان‌ها هم به نظر می‌رسد که در درد نوروپاتیک پیامرسانی فیبرهای سمپاتیکی وابران با ورودی نوسیسپتیو جفت می‌شوند. بعد از درمان موفق، کاربرد زیر جلدی نورآدرنالین احساس دردی مشابه آنچه قبل از درمان بود، به وجود می‌آورد. بعد از این که بیماران متحمل سمپاتکتومی می‌شوند، تحریک الکتریکی تنه سمپاتیکی منجر به بازگشت درد و هایپرآلژزیا می‌شود [۱۴].

شواهد ساختاری برای جفت‌شدن افزایشی فیبرهای سمپاتیک با نورون‌های DRG بعد از آسیب عصب محیطی از مطالعات بافتی حاصل شده است که جوانه‌زدن سمپاتیکی را در DRG نشان می‌دهند. با این وجود ارتباط عملکردی تشکیل سبد سمپاتیکی در DRG همچنان ناشناخته باقی مانده است. این یافته‌ها مشخص می‌کند که در تعدادی از نشانگان درد نوروپاتیک فعالیت سمپاتیکی احتمالاً به صورت مستقیم فعال‌سازی نوسیسپتیو را القا خواهد کرد.

ممکن است مکانیسم‌های غیرمستقیمی هم در درد حفظ‌شده سمپاتیکی نقش داشته باشند. فعالیت افزایش‌یافته وازوموتور سمپاتیکی منجر به تغذیه و اکسیژن رسانی ناقص در



شکل ۳- جوانه‌زدن آکسون آسیب‌دیده: به دنبال جراحت عصب محیطی، بازسازی پایانه‌های آکسونی صورت می‌گیرد و در این حالت ممکن است به نواحی که نورون‌ها به طور طبیعی به آن‌ها عصب‌دهی نمی‌کنند، جوانه بزنند. آزادسازی موضعی فاکتور رشد عصبی NGF از سلول‌های پوست باعث جوانه زدن می‌شود [۶].

[44] Sympathetically maintained pain
[45] Complex regional pain syndrome (CRPS)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]

جریان خون می‌شود. در این محیط اسیدی، پروتون‌ها به عنوان محرک قوی نوسیسپتیو عمل خواهند کرد. همچنین التهاب هم در این بخش توسط سیستم عصبی سمپاتیکی تنظیم می‌شود. برای مثال، خروج پلاسما از مجرای خود که به‌وسیله برادی‌کینین القا می‌شود، نشان داده شده که به ساختار سمپاتیکی سالم بستگی دارد [۱۴]. فعالیت سیستم عصبی سمپاتیکی ترافیک ایمپالس غیرطبیعی را در نورون‌های حسی آغاز می‌کند که منجر به حس درد می‌شود [۱۴].جوانه‌زدن نواحی کنار رگی نورآدرنرژیک آکسون‌های سمپاتیکی در داخل DRG، به‌دنبال آسیب عصب سیاتیک نشان داده شده است. این آکسون‌ها سبدهایی دراطراف نورون‌هایی با قطر بزرگ تشکیل می‌دهند، در این صورت احتمالاً ورودی سمپاتیکی قادر به فعال‌کردن نورون‌ها باشد. جوانه‌زدن سمپاتیکی هم‌چنین برای تکنیک‌های SNL و CCI نیز مشاهده شده است.

مکانیسم جوانه‌زدن سمپاتیکی همچنان روشن نشده است. احتمالاً عوامل نوروتروفیک و سایتوکاین‌ها مرتبط با تخریب والرین[۴۶] [۱۴] برای این فرایند حائز اهمیت هستند. تخریب والرین منجر به افزایش انواع زیادی از سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد در محیط موضعی می‌شود. توانایی سایتوکاین مهارکننده لوکامیا[۴۷] برای تحریک جوانه‌زدن سمپاتیکی نشان داده شده است. NGF و GDNF[۴۸] قادر می باشند جوانه‌زدن سمپاتیکی را در DRG القا کنند. به‌طورکلی، موارد ذکر شده، درگیری مستقیم عمل NGF را در سطح DRG به‌عنوان سازوکار جوانه‌زنی پیشنهاد می‌کند[۱۴].

آلودینیای لمسی

یکی از ویژگی‌های بیماران با درد نوروپاتیک این است که در این بیماران محرک‌های حرارتی و لمسی زیر آستانه نیز سبب ایجاد حس درد می‌شود. برای مثال، لمس ملایم پوست و همچنین حس سرما سبب احساس درد در بیمار می‌شود. توافقی جالب‌توجه وجود دارد که در این حالت رفتار درد اغلب به‌وسیله فعالیت فیبرهای آوران با آستانه اندک (Aβ) میانجی‌گری می‌شود. بعد از جراحت عصب، افزایش فعالیت نورون‌های شاخ پشتی توسط فیبرهای آوران با آستانه اندک به علت افزایش اندازه میدان گیرنده نورون‌های شاخ پشتی انفرادی پاسخ‌دهنده به ورودی لمس و فعال‌سازی c-Fos در شاخ پشتی دیده می‌شود [۸].

چندین مکانیسم، از جمله "هدایت ناخواسته سلول گانگلیون ریشه پشتی"، مسئول ارتباطدهی میان ورودی فیبر آوران با آستانه اندک و رفتار درد فرض شده است.

جوانه‌زدن آوران مرکزی

به دنبال جراحت عصب محیطی، پایانه‌های مرکزی آوران‌هایی با آستانه پایین (فیبرAβ) به داخل لامینای II نخاع جوانه می‌زند. تحریک گیرنده‌های مکانیکی با آستانه پایین (فیبر Aβ) می‌تواند نورون‌هایی که به طور طبیعی ورودی نوسیسپتیو را به طور منحصر به فرد دریافت می‌کنند، تحریک کند و پیامی که آن‌ها تولید می‌کنند، می‌تواند به عنوان درد درک شود [۸].

افزایش میدان گیرنده

به دنبال آسیب عصب محیطی، نورون‌ها می‌توانند توسط ورودی آوران اولیه با آستانه اندک فعال شوند. ورودی آوران از بیرون ناحیه میدان گیرنده طبیعی پروجکشن نورون درد می‌آید که ممکن است ورودی زیرآستانه برای پروجکشن نورون درد را فراهم کند و در سلول‌های حساس‌شده انگیزش کافی برای شروع پتانسیل‌های عمل را فراهم می‌کند. این ورودی با آستانه اندک خارج از قلمرو، حالا به عنوان درد کد می‌شود. مکانیسم مهمی که این توسعه میدان گیرنده را برعهده می‌گیرد اتصال قطعه نخاعی است. به این ترتیب که آوران‌هایی که به داخل یک قطعه ارسال پیام می‌کنند، انشعاباتی نیز ایجاد می‌کند که به قطعات دمی و سری نیز ارسال پیام می‌کنند [۸].

۲-۳. جوانه زدن فیبرهای سلول عصبی آسیب ندیده با سلول عصبی آسیب‌دیده

شواهد بسیاری وجود دارد که بیان می‌کند فیبرهای آسیب‌ندیده‌ای که با فیبرهای تخریب شده در یک عصب آسیب‌دیده ترکیب می‌شوند ممکن است در پیام‌رسانی درد مشارکت کنند. محصولاتی از قبیل فاکتور رشد عصبی که با تخریب والریان مرتبط می‌شود و در مجاورت فیبرهای گسترش آزاد می‌شود ممکن است آزادسازی فاکتور نکروز تومور

[46] Wallerian
[47] LIF
[48] Glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]

آلفا، بیان گیرنده و کانال (کانال‌های سدیمی، گیرنده‌های TRPV1، گیرنده‌های آدرنرژیک) را راه‌اندازی کند، بنابراین ویژگی‌های آوران‌های آسیب‌ندیده را تغییر می‌دهند [۳۱].

نتیجه‌گیری

از آنجایی‌که محرک دردناک آشکاری برای درد نوروپاتیک وجود ندارد در نتیجه، درک پاتوفیزیولوژی این درد بسیار مشکل می‌باشد. بسته به جایگاه آسیب می‌توان به دو نوع درد نورپاتیک محیطی و مرکزی اشاره نمود. شواهد بدست‌آمده از تحقیقات نشان می‌دهد که مکانیسم‌های محیطی به‌طورکلی شامل موارد زیر می‌شود: ۱. حساس‌شدن گیرنده‌های درد، از جمله گیرنده‌های TRP، گیرنده‌های برادی‌کینین، گیرنده‌های پروستاگلاندین، گیرنده‌های نوروپپتیدها، گیرنده‌های متاثر از سایتوکاین‌ها، فاکتور نکروزکننده تومور و فاکتور رشد عصبی، کانال‌های یونی حساس به اسید، گیرنده‌های پورینرژیک، گیرنده‌های شبه تول، و گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا. ۲. حساس‌سازی محیطی به دنبال جراحت. ۳. حساس‌شدن فیبرهای آوران اولیه که خود منجر به شماری از تغییرات مرفوژنیک، فیزیولوژیک و بیوشیمیایی از جمله دیس شارژهای اکتوپیک (تخلیه خارج از محل) و هدایت افاپتیک (هدایت پیام ناخواسته) می‌شود. ۴. تغییر بیان کانال‌ها از جمله کانال‌های سدیمی دریچه‌دار ولتاژی، کانال‌های پتاسیمی، کانال‌های کلسیمی دریچه‌دار ولتاژی، کانال‌های HCN. ۵. جوانه‌زدن جانبی، جوانه‌زدن بین سیستم عصبی سمپاتیکی و سیستم عصبی حسی، جوانه‌زدن فیبر آوران مرکزی و جوانه‌زدن فیبرهای عصبی آسیب‌ندیده با سلول عصبی آسیب‌دیده. با توجه به موارد ذکر شده، چندین راه کار تشخیصی و درمانی جهت کاهش اثرات نامطلوب و بار درمان برای جامعه و بیماران پیشنهاد می‌گردد: ۱) توسعه روش‌های ارزیابی/تشخیصی شامل بکارگیری آزمون‌های مناسب تشخیصی، معاینات فیزیکی و استفاده از پیشینه دقیق پزشکی. ۲) بکارگیری روش‌های درمانی دارویی و غیردارویی. از آنجایی‌که در این مطالعه به بررسی گیرنده‌های درد و کانال‌های درگیر در فرآیند درد پرداخته شده به نظر می‌رسد استفاده از داروهای ایفاکننده نقش آنتاگونیست کانال‌های درگیر در فرآیند درد همانند داروهای ضدافسردگی، ضدصرع، بی‌حس‌کننده موضعی و اپیوئیدها حائز اهمیت باشد. همچنین، با توجه به مطالب ذکر شده در زمینه جوانه‌زنی جانبی در فرآیند درد به نظر می‌رسد استفاده از روش‌های درمانی غیردارویی همانند فیزیوتراپی، تحریک نخاع در مهار سازوکارهای درد نوروپاتیک اهمیت داشته باشد. ۳) بکارگیری روش‌های درمانی ترکیبی. با توجه به دشواری درمان، به نظر می‌رسد ترکیب روش‌های درمانی دارویی و غیردارویی در پیشبرد درمان موثرتر باشد. ۴) استفاده از از ترکیبات دارویی با منبع طبیعی برای مهار سازوکارهای درد نوروپاتیک.

ملاحظات مالی

این مطالعه مروری بوده و فاقد هزینه اجرایی می‌باشد.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

پ.ح: انجام مطالعه و نگارش مقاله؛ ا.ر: انجام مطالعه و نگارش مقاله؛ م.ف: ایده، طراحی، انجام مطالعه و نگارش مقاله و نظارت.

فهرست منابع

[1] Dubin AE, Patapoutian A, Nociceptors: the sensors of the pain pathway. ***J Clin Invest*** 120 (2010) 3760-3772.
[2] Jaggi AS, Jain V, Singh N, Animal models of neuropathic pain. ***Fundam Clin Pharmacol*** 25 (2011) 1-28.
[3] Cousins MJ, Bridenbaugh PO, Carr DB, Horlocker TT, eds. Cousins and Bridenbaugh's neural blockade in clinical anesthesia and pain medicine. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
[4] Julius D, Basbaum AI, Molecular mechanisms of nociception. ***Nature*** 413 (2001) 203–210.
[5] Kambiz S, Duraku LS, Holstege JC, Hovius SE, Ruigrok TJ, Walbeehm ET Thermo-sensitive TRP channels in peripheral nerve ...jury: A review of their role in cold intolerance. ***J Plast Reconstr Aesthet Surg*** 67 (2014) 591-599.
[6] Ueda H, Molecular mechanisms of neuropathic pain–phenotypic switch and initiation mechanisms. ***Pharmacol Ther*** 109 (2006) 57-77.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]

[7] Hajipoor F, Fereidoni M, Moghimi A, Effects of intrathecal administration of vitamin K2 on pain in the tail flick and formalin test in rats. ***J Mazandaran Univ Med Sci*** 15 (2014) 132-140.
[8] Yaksh TL, Sorkin LS, Mechanisms of neuropathic pain. ***Curr Med Chem*** 5 (2005) 129-140.
[9] Campbell JN, Meyer RA, Mechanisms of neuropathic pain. ***Neuron*** 52 (2006) 77-92.
[10] Gangadhar M, Kumar Mishra R, Sriram D, Yogeeswari P, Future directions in the treatment of neuropathic pain: A review on various therapeutic targets. ***CNS Neurol Disord Drug Targets*** 13 (2014) 63-81.
[11] Saghravanian J, Fereidoni M, Asadollahi A, Effects of hydroalcoholic extract of *Ferula szowitsiana* on pain in rats. ***J Mazandaran Univ Med Sci*** 15 (2016) 203-208.
[12] Li WG, Xu TL, Acid-sensing ion channels: a novel therapeutic target for pain and anxiety. ***Curr Pharm Des*** 21 (2015) 885-894.
[13] Sánchez E, Orozco G, Martín J, Toll-like receptors and human pathology. ***Inmunologia***. 23 (2004) 328-338.
[14] Liu T, Gao YJ, Ji RR, Emerging role of Toll-like receptors in the control of pain and itch. ***Neurosci Bull*** 28 (2012) 131-144.
[15] Bridges D, Thompson SW, Rice AS, Mechanisms of neuropathic pain. ***Br J Anaesth*** 87 (2001) 12-26.
[16] Stahl SM, Essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. Cambridge university press, 2000.
[17] von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ, Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. ***Neuron*** 73 (2012) 638-652.
[18] Woolf CJ, Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. ***Life Sci*** 74 (2004) 2605-2610.
[19] Hesari F. ***Study of the effects of phenytoin (a voltage gated sodium channels blocker) systemic administration on neuropathic pain induced by CCI method in male rat [dissertation*]**. Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi Univ., Mashhad, Iran, 2017.
[20] Eglen RM, Hunter JC, Dray A, Ions in the fire: recent ion-channel research andapproaches to pain therapy. ***Trends Pharmacol Sci*** 20 (1999) 337-342.
[21] Houshmand E, Jahanshahi M, Attarzadeh-Yazdi GH, The role of BK potassium channels in analgesia produced by alpha-2 adrenergic receptors. ***J Babol Univ Med Sci*** 18 (2016) 32-40.
[22] Kumar R, Mehra R, Ray SB, L-type calcium channel blockers, morphine and pain: Newer insights. ***Indian J Anaesth*** 54 (2010) 127-131.
[23] Ogasawara M, Kurihara T, Hu Q, Tanabe T, Characterization of acute somatosensory pain transmission in P/Q-type Ca2+ Channel mutant mice. ***FEBS Lett*** 508 (2001) 181-186.
[24] Ebersberger A, Portz S, Meissner W, Schaible HG, Richter F, Effects of N-, P/Q- and Ltypecalcium channel blockers on nociceptive neurons of the trigeminal nucleus with input from the dura. ***Cephalalgia*** 24 (2004) 250-261.
[25] Vanegas H, Schaible H, Effects of antagonists to high-threshold calcium channels uponspinal mechanisms of pain, hyperalgesia and allodynia. ***Pain*** 85 (2000) 9-18.
[26] Kim D, Park D, Choi S, Thalamic control of visceral nociception mediated by T-typeCa2+ channels. ***Science*** 302 (2003) 117-119.
[27] Screen T, Hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide gated (HCN). ***Br J Pharmacol*** 158 (2009) S139.
[28] Wickenden AD, Maher MP, Chaplan SR, HCN pacemaker channels and pain: a drug discovery perspective. ***Curr Pharm Des*** 15 (2009) 2149-2168.
[29] Herrmann S, Schnorr S, Ludwig A, HCN channels—Modulators of cardiac and neuronal excitability. ***Int J Mol Sci*** 16 (2015) 1429-1447.
[30] Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihofner C, Mechanisms of neuropathic pain. ***Eur Neuropsychopharmacol*** 22 (2012) 81–91.
[31] Baron R, Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. ***Nat Clin Pract Neurol*** 2 (2006) 95-106.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]

Review paper

Peripheral mechanisms in developing neuropathic pain

Parisa Hesari, Elham Ramazani, Masoud Fereidoni*

Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Received: 3 November 2018 Accepted: 17 July 2018

Abstract

Background and aims: Neuropathic pain is an unpleasant sensory experience which is caused by damage to the neural cells. Due to the difficulty in treating neuropathic pain, deep insight into the neuropathic pain mechanisms may be promising. Therefore, this study reviews the peripheral mechanisms involved in the pathophysiology of neuropathic pain.

Methods: In this study, previous investigations about peripheral mechanisms responsible for neuropathic pain which is cited in the *PubMed* database from 1999 till 2017 were reviewed.

Results: In this review, many of the peripheral mechanisms involved in neuropathic pain were considered. In addition, different receptors and ion channels, synaptic physiology involved in neuropathic pain such as neuronal arborization and also the regulation of pain mediators especially in animal models were studied. Overall, nociceptors sensitization, changing in the ion nociceptors channels expression and frequency, neuronal arborization are the major peripheral mechanisms responsible for neuropathic pain.

Conclusion: Due to the difficulty of diagnosing and treating neuropathic pain, pharmacological and non-pharmacological therapies, as well as combined therapies, are very important. Among the pharmacological treatment, using drugs which play as antagonists of receptors and channels involved in the pain process, including topical antipsychotics and opioids and among the non-pharmacological treatment, physiotherapy, spinal cord stimulation, and modern surgical procedures recommended. Also, using the drug with natural sources to inhibit the mentioned mechanisms can be considered.

Keywords: Neuropathic pain, Harmful stimulus, Peripheral mechanisms

Please cite this article as follows:

Hesari P, Ramazani E, Fereidoni M, Peripheral mechanisms in developing neuropathic pain. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 3 (2019) 1-17.

*Corresponding author: fereidoni@ferdowsi.um.ac.ir (ORCID ID: 0000-0001-5250-898X)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-05-22]