

小胶质细胞B1R在糖尿病性神经病理性痛中的作用

杨佳佳 洪炎国*

(福建师范大学生命科学院, 福州 350108)

摘要 糖尿病是损害人类健康的一种常见疾病, 其最常见的并发症为糖尿病性神经病理性痛。近年来研究发现, 小胶质细胞在糖尿病性神经病理性痛的形成中有重要作用。糖尿病性神经病变发生后, 诱导小胶质细胞产生缓激肽B1受体(kinin B1 receptors, B1R), 进而促使小胶质细胞的激活、迁移, 最终导致糖尿病性神经病理性痛产生。该文综述了小胶质细胞B1R在糖尿病性神经病理性痛中的作用。

关键词 缓激肽B1受体; 小胶质细胞; 糖尿病性神经病理性痛

The Role of Microglia and Microglia Kinin B1 Receptors (B1R) in Diabetic Pain Neuropathy

Yang Jiajia, Hong Yanguo*

(College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350108, China)

Abstract Diabetes mellitus is the frequently disease harming the mankind healthiness. Diabetic pain neuropathy (DPN) is a frequent complication of diabetes mellitus. Studies showed that microglia play a critical role in the induction of diabetic pain neuropathy. Recently it has been demonstrated that kinin B1 receptors (B1R) are induced in microglia in the spinal cord during diabetes and results in the activation and migration of microglia leading to diabetic pain neuropathic. This review will summarize the contributions of microglia B1R to DPN.

Key words kinin B1 receptor (B1R); microglia; diabetic pain neuropathy

糖尿病性神经病理性痛(diabetic pain neuropathy, DPN)的发生包括神经系统生化失衡和微血管病变导致的神经纤维去极化、异位放电、脱髓鞘和神经元凋亡, 导致肢体痛觉敏感性增强, 即痛觉过敏。但是, 以神经元变化为作用靶点治疗糖尿病性神经病理性痛的药物治疗效果不佳^[1]。近来研究发现, 小胶质细胞在调制糖尿病神经病理性痛的形成中有重要作用^[2]。因此, 抑制小胶质细胞的活化可能是治疗糖尿病性神经病理性痛的有效方法。激肽是参与炎

性痛的一种重要介质, 在组织炎症后被释放出来。激肽的生物活性由G蛋白偶联受体——缓激肽B1受体与缓激肽B2受体介导, 参与慢性炎性疼痛的产生^[3]。其中, 在糖尿病性神经病变发生时, 脊髓小胶质细胞经诱导产生B1R, 对糖尿病性神经病理性痛的形成起重要作用。

1 糖尿病性神经病理性痛

1.1 糖尿病

糖尿病是一种由于胰岛素分泌失常及其功能紊乱等引发产生高血糖症状的代谢性疾病。过高的血糖导致糖尿, 并引起脂肪和蛋白质代谢紊乱。临床上出现多尿、烦渴、多饮、多食, 消瘦等表现, 重者发生酮症、酸中毒等急性并发症以及血管、神经等病变。糖尿病性神经病理性痛是糖尿病最常见的并发症之一, 临床表现为难以治愈的自发性疼痛、

收稿日期: 2013-04-16 接受日期: 2013-05-20

国家自然科学基金(批准号: 31171072)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0591-22868211, E-mail: yhong@fjnu.edu.cn

Received: April 16, 2013 Accepted: May 20, 2013

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31171072)

*Corresponding author. Tel: +86-591-22868211, E-mail: yhong@fjnu.edu.cn

网络出版时间: 2013-07-15 15:53

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20130715.1553.002.html>

感觉过敏等症状,严重影响患者的生活质量,是疼痛治疗的一大难题^[4]。

1.2 糖尿病性神经病理性痛

糖尿病性神经病理性痛的定义为:排除其他因素后糖尿病患者存在的外周神经功能紊乱的病症^[5]。糖尿病性神经病变是糖尿病常见的并发症,同时也是神经病理性痛的主要诱因^[6-7]。糖尿病性神经病理性痛的发生与糖尿病的持续成比例存在,控制血糖不当会导致它的加重^[8]。尽管血糖得到满意的控制,仍有25%~30%以上的糖尿病病人出现糖尿病性神经病理性痛(DPN)^[9]。采用药物控制血糖的情况下,77%的患者仍持续疼痛超过五年^[10],主要症状包括感觉异常、麻痹及燥热等^[11]。

糖尿病性神经病理性痛的诱导因素及机制都不清楚。一般来说,糖尿病性神经病理性痛与血糖水平失调、糖尿病持续时间和严重程度有关^[10]。普遍认为糖尿病性神经病理性痛的形成与神经系统生化失衡促使自主和感觉神经受损相关^[12],也与神经内膜微血管病变、轴突退化、施旺细胞诱导神经脱髓鞘等外周神经结构改变有关^[13]。

1.3 糖尿病性神经病理性痛动物模型

为研究糖尿病性神经病理性痛的发病机制,研究者建立了动物模型。目前,被广泛采用的是链脲霉素(streptozocin, STZ)模型,简称STZ模型。应用STZ处理小鼠和大鼠,能模拟1-型糖尿病的病变^[14-16]。STZ是一种葡萄糖胺-亚硝基脲混合物,它对哺乳动物胰腺中合成胰岛素的 β 细胞具有毒害作用。将STZ溶液按45 mg/kg的剂量注入成年大鼠腹腔。STZ处理48小时后,对大鼠喂食10%糖水,以防止其因突然注入STZ导致的血糖过低而产生过度损伤。STZ处理72小时后,血糖浓度超过2.5 mg/mL即示1-糖尿病模型制作成功^[17]。由于与葡萄糖结构相似,STZ可被葡萄糖转运蛋白GLUT2选择性地转运至 β 细胞^[18]。STZ-糖尿病鼠经处理后9~20周内会表现出明显的机械性痛觉过敏及热痛觉过敏,之所以会出现这种现象,一定程度上是由于微血管病变、钙细胞毒性及持续增加的氧化压力导致感觉纤维受损^[15]。

STZ处理大鼠是目前被广泛采用的一种模拟人糖尿病神经病理性痛的动物模型^[1]。糖尿病性神经病理性痛模型大鼠与正常大鼠相比均出现高血糖、多饮、多食、多尿体重减轻,以及肌肉

萎缩、活动减少等典型的糖尿病表现^[17]。其次,糖尿病性神经病理性痛模型大鼠可以清晰地展现一系列感觉异常,这些感觉异常包括触诱发痛及冷触诱发痛、早期热痛觉过敏及晚期热痛觉减退等^[19]。

2 小胶质细胞与糖尿病神经病理性痛的关系

2.1 小胶质细胞

中枢神经系统中,胶质细胞的数量远超过神经元。其中,小胶质细胞仅占中枢神经系统中胶质细胞的5%~10%,相当于脑和脊髓中的巨噬细胞,是中枢神经系统中的第一道也是最主要的一道免疫防线^[20]。研究表明,糖尿病、化学药物、外周神经或脊髓损伤等原因导致的神经受损,是慢性神经病理性痛起始阶段的诱因。而小胶质细胞的激活则最后导致了神经病理性疼痛发生^[21-22]。

小胶质细胞可分为两大类:驻留小胶质细胞和血管周小胶质细胞^[23]。驻留小胶质细胞由骨髓造血细胞在胚胎发育时进入中枢神经系统分化而成^[21],一般不会再生,但被激活后可以快速增殖^[24]。而血管周小胶质细胞可以通过骨髓造血细胞分化连续不断地得到补充^[23]。这两类小胶质细胞在正常或受损神经系统中的确切功能尚不清楚。血管周小胶质细胞能够改变血脑屏障并起抗炎作用,而驻留小胶质细胞则可同时参与炎症及抗炎作用^[24],但两种小胶质细胞都能表达促炎介质受体^[25]。小胶质细胞以静止与激活两种形式存在。静止小胶质细胞数量少且分散^[26],能够表达促炎介质受体并起到一种免疫作用以保持神经中枢系统平衡^[20]。不论是通过外部损伤还是炎症的方式被激活,小胶质细胞在形态、数量、基因表达以及功能方面都会发生变化^[26],其形态会在短时间内变大。炎症信号促使小胶质细胞转移、扩增、合成并释放促炎介质,激活邻近的星形胶质细胞、小胶质细胞以及神经元,同时也会使补体受体3(CR3)^[27]、toll样受体4(TLR4)^[28]等蛋白表达水平上调。这些改变都表明小胶质细胞与慢性痛的发生有关。鞘内注射体外激活的小胶质细胞可以引发热痛觉过敏和触诱发痛^[29],而注射静止小胶质细胞和星形胶质细胞却无法产生相同效果,则直接证实了小胶质细胞激活在慢性痛中的重要作用^[29]。

2.2 小胶质细胞与糖尿病性神经病理性痛

糖尿病性神经病变中,高血糖通过活性氧(ROS)、蛋白激酶(PKC)和转录核因子- κ B(NF- κ B)通路来激活小胶质细胞并刺激分泌IL-8^[30]。因此,小胶质细胞是糖尿病性神经病变动物体自由基的主要来源^[31]。在糖尿病性神经病变中,一些特殊类型的细胞如角质化细胞、巨噬细胞、白细胞和小胶质细胞常会发生诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的过度活化^[32],导致过量的NO产生,而NO能够同过氧化物阴离子反应生成一种对细胞尤其是少突胶质细胞有害的氧化性分子过氧硝酸盐^[33]。高血糖情况下,小胶质细胞通过表达晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)受体^[34]来增强AGE的合成,从而使其自身对刺激反应更加敏感。刺激小胶质细胞AGE受体能够促进后续的细胞信号通路的激活以及趋化因子(chemokine ligand, CCL)CCL3、CCL5和CxCL12的释放,这些趋化因子又进一步促进了小胶质细胞的活化和迁移^[35]。因此,刺激小胶质细胞能够促进多种炎性介质的释放,从而使神经元兴奋性增加。

Tsuda等^[2]证实了STZ诱导型糖尿病大鼠脊髓背部背角小胶质细胞的激活以及数量增加。作者发现在STZ诱导型糖尿病大鼠体内,细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)及其上游激酶即Src家族蛋白激酶(SFK)表达增加,而慢性阻断ERK则可以翻转STZ诱导的触诱发痛。另一研究显示,小胶质细胞激活导致4周龄的STZ诱导型糖尿病大鼠产生触诱发痛^[16]。连续5天口服钙通道蛋白 α 2 δ 1亚基阻断剂Gabapentin,降低了小胶质细胞活性,而使STZ诱导的触诱发痛得以翻转,但对星形胶质细胞却无影响。说明Gabapentin是通过减弱脊髓小胶质细胞的激活抑制痛觉过敏作用的。这些研究都说明,STZ糖尿病诱发的脊髓背角浅层小胶质细胞激活是导致触诱发痛及热痛觉过敏的重要机制。

3 小胶质细胞B1R在糖尿病性神经病理性痛的作用

3.1 B1R与疼痛

缓激肽受体分为B1R和B2R两种^[36]。缓激肽(bradykinin, BK)和LYS-BK属于选择性B2R激动剂,但是其代谢产物des-Arg9-BK和Lys-des-Arg9-BK则是B1R的激动剂^[37]。所有的激肽受体都属于Gaq/11

和Gai G蛋白偶联受体^[38]。在生理状态下,体内的缓激肽受体基本上都是B2R,但在应激状况(缺血缺氧、炎症、外伤、糖尿病)下,诱导产生B1R。B1R通常是由细胞分裂素活性蛋白激酶通路(MAPK通路)及转录核因子kappa B(NF- κ B)激活的^[39-42]。因此,糖尿病发生后高血糖促使NF- κ B的核转录增强,会诱导B1R产生^[43]。

缓激肽受体B2R通过介导促炎性及促痛物质的释放来参与急性炎症以及疼痛的发生^[44]。激动剂刺激后B2R发生了快速内在化及脱敏化^[45-46]。B1R则主要参与调制慢性炎症痛的发生^[47],这种诱导型受体对于受体内在化及脱敏化不敏感^[48]。药理学研究表明, B1R对CFA等诱导的机械痛或热痛觉过敏的产生有重要作用^[49-50]。

3.2 小胶质细胞B1R在糖尿病性神经病理性痛中的作用

研究表明,体外培养的小胶质细胞上B1R的激活可以促进小胶质细胞的能动性和趋化性。该激活过程与PKC、磷脂酰肌醇-3激酶、Na⁺/Ca²⁺反向交换器和Ca²⁺依赖性K⁺电流有关^[50],说明了小胶质细胞中存在的B1R对小胶质细胞激活的重要作用。在体实验结果也证实, B1R促使小胶质细胞向中枢神经系统受损部位转移和聚集^[50]。近期研究证实,胞外信号调节蛋白激酶参与了活化的小胶质细胞介导的STZ糖尿病大鼠触诱发痛, B1R在小胶质细胞转移中的作用与该过程是一致的^[2]。使用肺炎模型发现,在炎症刺激下, B1R激动剂可使小胶质细胞趋化因子CX3CL1基因表达水平提高10倍^[51]。在STZ诱导型糖尿病大鼠脊髓背角中,小胶质细胞中B1R的表达增强^[52]。鞘内注射小胶质细胞抑制剂氟代柠檬酸抑制STZ鼠小胶质细胞活性后,痛觉过敏消失。表明小胶质细胞B1R在糖尿病性神经病理性痛中起重要作用^[19]。小胶质细胞抑制剂除了抑制STZ诱导型糖尿病性神经病理性痛及B1R激动剂诱发的热痛觉过敏和触诱发痛,还可使脊髓B1R和促炎症因子(IL-1 β 和TNF- α)的表达恢复正常。同样, B1R敲除或应用B1R拮抗剂R-715和SSR240612均可阻断或翻转STZ诱发的神经病理性痛。全身注射B1R激动剂des-Arg⁹-bradykinin,可增强STZ诱发的热痛觉过敏反应^[53-54],急性注射R-715和R-954均可阻断该反应的发生,也可翻转STZ诱发的小鼠热痛觉过敏^[53,55]。鞘内注射B1R激动剂对于热痛觉过敏的强化作用与

STZ诱导型糖尿病大鼠脊髓背角NO, COX-2以及SP的释放有关^[47]。最后,鞘内注射非多肽类B1R拮抗剂SSR240612和R-715处理STZ诱导型糖尿病大鼠可翻转其触诱发痛^[19]。这些研究都说明,脊髓背角小胶质细胞B1R表达上调是STZ糖尿病大鼠早期神经病理性痛形成的重要机制。

正常情况下小胶质细胞不表达B1R,而应激状态下如高血糖通过活性氧(ROS)、蛋白激酶(PKC)和转录核因子kappa B(NF-κB)通路来激活小胶质细胞并促使释放多种炎性介质如IL-8^[30]、NO^[33]、BK^[56]。Noda等^[57]发现,用BK处理体外培养的小胶质细胞后其能够产生B1R。研究证实, BK可以和B2R结合^[52]。BK通过B2R受体促使胞内Ca⁺水平增加,从而引起蛋白激酶C介导的NF-κB的磷酸化^[58], NF-κB可以增强B1R与小胶质细胞核内启动子的结合能力^[46],因此, BK可促使小胶质细胞内B1R表达上调。研究表明,激活B1R对于小胶质细胞的活化、转移具有重要影响,这也间接表明诱导产生的B1R在调制伤害性感受及糖尿病性神经病理性痛中起重要作用。

以上发现表明了激活B1R对于小胶质细胞的活化、转移及其介导的糖尿病性神经病理性痛具有重要作用。但是, B1R的激活和抑制对于小胶质细胞增殖的影响有待研究。B1R对于CX3CL1及其他一些参与小胶质细胞活化和转移的趋化因子的表达所起的作用也有待证实。

3.3 B1R作为糖尿病痛性神经病变治疗靶点的前景

B1R的激活促使小胶质细胞激活、转移,并使之释放促炎性物质,而且正常机体并不含有B1R,只有在病理条件下被诱发产生。故以B1R作为药物靶点,副作用较小。因此, B1R可能是治疗DPN的理想药物靶点。

4 结语

研究表明,胶质细胞,特别是小胶质细胞,在介导糖尿病性神经病理性痛发生的过程中起重要作用。而小胶质细胞的激活又与B1R有密切关系,因此, B1R可以作为典型的药物作用靶点^[59-60]。一些有效的选择性B1R激动剂如SSR240612^[61]、LF22-0542^[62]等都具有这样的特点。但是,以人类中枢神经系统B1R为作用靶点的一些小分子量的、可口服的、低毒性的药物仍处于研究当中。深入研究B1R导致DPN的机制既有理论意义,又有临床价值。

参考文献 (References)

- 1 Talbot S, Couture R. Emerging role of microglial kinin B1 receptor in diabetic pain neuropathy. *Exp Neurol* 2012; 234(2): 373-81.
- 2 Tsuda M, Ueno H, Kataoka A, Tozaki-Saitoh H, Inoue K. Activation of dorsal horn microglia contributes to diabetes-induced tactile allodynia via extracellular signal-regulated protein kinase signaling. *Glia* 2008; 56(4): 378-86.
- 3 Petcu M, Dias JP, Ongali B, Thibault G, Neugebauer W, Couture R. Role of kinin B1 and B2 receptors in a rat model of neuropathic pain. *Int Immunopharmacol* 2008; 8(2): 188-96.
- 4 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29 Suppl 1: S43-8.
- 5 Crofford OB. Diabetes control and complications. *Annu Rev Med* 1995; 46: 267-79.
- 6 Obrosova IG. Diabetic painful and insensate neuropathy: Pathogenesis and potential treatments. *Neurotherapeutics* 2009; 6(4): 638-47.
- 7 Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: Treatment and future aspects. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24 Suppl 1: S52-7.
- 8 Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins SL, Cotran RS. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
- 9 Guastella V, Mick G. Strategies for the diagnosis and treatment of neuropathic pain secondary to diabetic peripheral sensory polyneuropathy. *Diabetes Metab* 2009; 35(1): 12-9.
- 10 Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: Advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 2: S414-9.
- 11 Schemmel KE, Padiyara RS, D'Souza JJ. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: A review. *J Diabetes Complications* 2010; 24(5): 354-60.
- 12 Fernyhough P, Calcutt NA. Abnormal calcium homeostasis in peripheral neuropathies. *Cell Calcium* 2010; 47(2): 130-9.
- 13 Said G. Diabetic neuropathy—a review. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3(6): 331-40.
- 14 Pabreja K, Dua K, Sharma S, Padi SS, Kulkarni SK. Minocycline attenuates the development of diabetic neuropathic pain: Possible anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2011; 661(1/2/3): 15-21.
- 15 Toth CC, Jedrzejewski NM, Ellis CL, Frey WH 2nd. Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain. *Mol Pain* 2010; 6: 16.
- 16 Wodarski R, Clark AK, Grist J, Marchand F, Malcangio M. Gabapentin reverses microglial activation in the spinal cord of streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pain* 2009; 13(8): 807-11.
- 17 Morrow TJ. Animal models of painful diabetic neuropathy: the STZ rat model. *Curr Protoc Neurosci* 2004; Chapter 9: Unit 9.18.
- 18 Wang Z, Gleichmann H. GLUT2 in pancreatic islets: Crucial target molecule in diabetes induced with multiple low doses of streptozotocin in mice. *Diabetes* 1998; 47(1): 50-6.
- 19 Talbot S, Chahmi E, Dias JP, Couture R. Key role for spinal dorsal horn microglial kinin B1 receptor in early diabetic pain neuropathy. *J Neuroinflammation* 2010; 7(1): 36.
- 20 Gosselin RD, Suter MR, Ji RR, Decosterd I. Glial cells and chronic pain. *Neuroscientist* 2010; 16(5): 519-31.

- 21 Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(1): 23-36.
- 22 Watkins LR, Wieseler-Frank J, Milligan ED, Johnston I, Maier SF. Chapter 22 Contribution of glia to pain processing in health and disease. *Handb Clin Neurol* 2006; 81: 309-23.
- 23 Hickey WF, Kimura H. Perivascular microglial cells of the CNS are bone marrow-derived and present antigen *in vivo*. *Science* 1988; 239(4837): 290-2.
- 24 Romero-Sandoval EA, Horvath RJ, DeLeo JA. Neuroimmune interactions and pain: Focus on glial-modulating targets. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9(7): 726-34.
- 25 Pocock JM, Kettenmann H. Neurotransmitter receptors on microglia. *Trends Neurosci* 2007; 30(10): 527-35.
- 26 Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: A big problem from molecules in "small" glia. *Trends Neurosci* 2005; 28(2): 101-7.
- 27 Eriksson NP, Persson JK, Svensson M, Arvidsson J, Molander C, Aldskogius H. A quantitative analysis of the microglial cell reaction in central primary sensory projection territories following peripheral nerve injury in the adult rat. *Exp Brain Res* 1993; 96(1): 19-27.
- 28 Tanga FY, Raghavendra V, DeLeo JA. Quantitative real-time RT-PCR assessment of spinal microglial and astrocytic activation markers in a rat model of neuropathic pain. *Neurochem Int* 2004; 45(2/3): 397-407.
- 29 Narita M, Yoshida T, Nakajima M, Miyatake M, Takagi T, Yajima Y, *et al*. Direct evidence for spinal cord microglia in the development of a neuropathic pain-like state in mice. *J Neurochem* 2006; 97(5): 1337-48.
- 30 Quan Y, Du J, Wang X. High glucose stimulates GRO secretion from rat microglia via ROS, PKC, and NF-kappaB pathways. *J Neurosci Res* 2007; 85(14): 3150-9.
- 31 Candelario-Jalil E, de Oliveira AC, Graf S, Bhatia HS, Hull M, Munoz E, *et al*. Resveratrol potentially reduces prostaglandin E2 production and free radical formation in lipopolysaccharide-activated primary rat microglia. *J Neuroinflammation* 2007; 4: 25.
- 32 Zochodne DW, Verge VM, Cheng C, Hoke A, Jolley C, Thomsen K, *et al*. Nitric oxide synthase activity and expression in experimental diabetic neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59(9): 798-807.
- 33 Li J, Baud O, Vartanian T, Volpe JJ, Rosenberg PA. Peroxynitrite generated by inducible nitric oxide synthase and NADPH oxidase mediates microglial toxicity to oligodendrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(28): 9936-41.
- 34 Thornalley PJ. Cell activation by glycated proteins. AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGEs. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1998; 44(7): 1013-23.
- 35 Bianchi R, Kastrisianaki E, Giambanco I, Donato R. S100B protein stimulates microglia migration via RAGE-dependent up-regulation of chemokine expression and release. *J Biol Chem* 2011; 286(9): 7214-26.
- 36 Regoli D, Rhaleb NE, Drapeau G, Dion S. Kinin receptor subtypes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 Suppl 6: S30-8.
- 37 Marceau F, Regoli D. Bradykinin receptor ligands: Therapeutic perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3(10): 845-52.
- 38 Calixto JB, Medeiros R, Fernandes ES, Ferreira J, Cabrini DA, Campos MM. Kinin B1 receptors: Key G-protein-coupled receptors and their role in inflammatory and painful processes. *Br J Pharmacol* 2004; 143(7): 803-18.
- 39 Campos MM, Souza GE, Calixto JB. *In vivo* B1 kinin-receptor upregulation. Evidence for involvement of protein kinases and nuclear factor kappaB pathways. *Br J Pharmacol* 1999; 127(8): 1851-9.
- 40 Ni A, Chao L, Chao J. Transcription factor nuclear factor kappaB regulates the inducible expression of the human B1 receptor gene in inflammation. *J Biol Chem* 1998; 273(5): 2784-91.
- 41 Schanstra JP, Bataille E, Marin Castano ME, Barascud Y, Hirtz C, Pesquero JB, *et al*. The B1-agonist [des-Arg10]-kallidin activates transcription factor NF-kappaB and induces homologous up-regulation of the bradykinin B1-receptor in cultured human lung fibroblasts. *J Clin Invest* 1998; 101(10): 2080-91.
- 42 Zhou X, Polgar P, Taylor L. Roles for interleukin-1beta, phorbol ester and a post-transcriptional regulator in the control of bradykinin B1 receptor gene expression. *Biochem J* 1998; 330(Pt 1): 361-6.
- 43 Chen S, Khan ZA, Cukiernik M, Chakrabarti S. Differential activation of NF-kappa B and AP-1 in increased fibronectin synthesis in target organs of diabetic complications. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284(6): E1089-97.
- 44 Tonussi CR, Ferreira SH. Bradykinin-induced knee joint incapacitation involves bradykinin B2 receptor mediated hyperalgesia and bradykinin B1 receptor-mediated nociception. *Eur J Pharmacol* 1997; 326(1): 61-5.
- 45 Bachvarov DR, Houle S, Bachvarova M, Bouthillier J, Adam A, Marceau F. Bradykinin B(2) receptor endocytosis, recycling, and down-regulation assessed using green fluorescent protein conjugates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297(1): 19-26.
- 46 Leeb-Lundberg LM, Marceau F, Muller-Esterl W, Pettibone DJ, Zuraw BL. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev* 2005; 57(1): 27-77.
- 47 Couture R, Harrisson M, Vianna RM, Cloutier F. Kinin receptors in pain and inflammation. *Eur J Pharmacol* 2001; 429(1/2/3): 161-76.
- 48 Zhou X, Prado GN, Taylor L, Yang X, Polgar P. Regulation of inducible bradykinin B1 receptor gene expression through absence of internalization and resensitization. *J Cell Biochem* 2000; 78(3): 351-62.
- 49 Fox A, Wotherspoon G, McNair K, Hudson L, Patel S, Gentry C, *et al*. Regulation and function of spinal and peripheral neuronal B1 bradykinin receptors in inflammatory mechanical hyperalgesia. *Pain* 2003; 104(3): 683-91.
- 50 Ifuku M, Farber K, Okuno Y, Yamakawa Y, Miyamoto T, Nolte C, *et al*. Bradykinin-induced microglial migration mediated by B1-bradykinin receptors depends on Ca²⁺ influx via reverse-mode activity of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *J Neurosci* 2007; 27(48): 13065-73.
- 51 Lin JC, Talbot S, Lahjouji K, Roy JP, Senecal J, Couture R, *et al*. Mechanism of cigarette smoke-induced kinin B(1) receptor expression in rat airways. *Peptides* 2010; 31(10): 1940-5.
- 52 Talbot S, Theberge-Turmel P, Liazoghli D, Senecal J, Gaudreau P, Couture R. Cellular localization of kinin B1 receptor in the spinal cord of streptozotocin-diabetic rats with a fluorescent [Nalpha-Bodipy]-des-Arg9-bradykinin. *J Neuroinflammation* 2009; 6: 11.

- 53 Gabra BH, Sirois P. Role of bradykinin B(1) receptors in diabetes-induced hyperalgesia in streptozotocin-treated mice. *Eur J Pharmacol* 2002; 457(2/3): 115-24.
- 54 Gabra BH, Sirois P. Hyperalgesia in non-obese diabetic (NOD) mice: A role for the inducible bradykinin B1 receptor. *Eur J Pharmacol* 2005; 514(1): 61-7.
- 55 Gabra BH, Sirois P. Kinin B1 receptor antagonists inhibit diabetes-induced hyperalgesia in mice. *Neuropeptides* 2003; 37(1): 36-44.
- 56 Kakoki M, Sullivan KA, Backus C, Hayes JM, Oh SS, Hua K, *et al.* Lack of both bradykinin B1 and B2 receptors enhances nephropathy, neuropathy, and bone mineral loss in Akita diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(22): 10190-5.
- 57 Noda M, Kariura Y, Amano T, Manago Y, Nishikawa K, Aoki S, *et al.* Expression and function of bradykinin receptors in microglia. *Life Sci* 2003; 72(14): 1573-81.
- 58 Pan ZK, Ye RD, Christiansen SC, Jagels MA, Bokoch GM, Zuraw BL. Role of the Rho GTPase in bradykinin-stimulated nuclear factor-kappaB activation and IL-1beta gene expression in cultured human epithelial cells. *J Immunol* 1998; 160(6): 3038-45.
- 59 Campos MM, Leal PC, Yunes RA, Calixto JB. Non-peptide antagonists for kinin B1 receptors: New insights into their therapeutic potential for the management of inflammation and pain. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27(12): 646-51.
- 60 Fincham CI, Bressan A, Paris M, Rossi C, Fattori D. Bradykinin receptor antagonists—a review of the patent literature 2005-2008. *Expert Opin Ther Pat* 2009; 19(7): 919-41.
- 61 Gougat J, Ferrari B, Sarran L, Planchenault C, Poncelet M, Maruani J, *et al.* SSR240612 [(2R)-2-(((3R)-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-3-[[[(6-methoxy-2-naphthyl)sulfonyl]amino] propanoyl]amino]-3-(4-[[[2R,6S)-2,6-dimethylpiperidinyl]methyl]phenyl]-N-isopropyl-N-methylpropanamide hydrochloride), a new non-peptide antagonist of the bradykinin B1 receptor: Biochemical and pharmacological characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309(2): 661-9.
- 62 Porreca F, Vanderah TW, Guo W, Barth M, Dodey P, Peyrou V, *et al.* Antinociceptive pharmacology of N-[[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)phenyl]methyl]-2-[2-[[[(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl) sulfonyl]methylamino]ethoxy]-N-methylacetamide, fumarate (LF22-0542), a novel nonpeptidic bradykinin B1 receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318(1): 195-205.