

综述

CCL5在病理性疼痛中的研究进展

郭夏 王冬梅*

(福建师范大学生命科学学院, 福建省发育与神经生物学重点实验室, 福州 350117)

摘要 常见病理性疼痛主要包括炎性痛、神经病理性痛和癌症痛等, 其发病机理极其复杂, 且临床上难以治疗。趋化因子配体5(chemokine ligand 5, CCL5), 又称RANTES, 属于CC趋化因子家族, 近些年部分研究发现CCL5/RANTES直接或间接参与病理性疼痛的产生及维持过程, 并且趋化因子CCL5通过使阿片受体异源脱敏, 调控阿片受体的镇痛作用。因此, 该文就CCL5在病理性疼痛中的作用及其相关机制进行综述。

关键词 病理性疼痛; 趋化因子; 趋化因子配体5

The Research Progress of CCL5 in Pathological Pain

GUO Xia, WANG Dongmei*

(Fujian Key Laboratory of Developmental and Neurobiology, College of Life Science,
Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China)

Abstract Common pathological pains mainly include inflammatory pain, neuropathic pain and cancer pain. The pathogenesis of pathological pain is extremely complicated, and it is difficult to be treated clinically. CCL5 (chemokine ligand 5), also known as RANTES, belongs to the CC chemokine family. In recent years, some studies have found that CCL5/RANTES is directly or indirectly involved in the generation and maintenance of pathological pain, and the chemokine CCL5 modulates the analgesic effect of opioid receptors by desensitizing opioid receptors heterologously. Therefore, the role of CCL5 in pathological pain and its related mechanisms are reviewed in this paper.

Keywords pathological pain; chemokines; chemokine ligand 5

病理性疼痛是人类最普遍最棘手的疾病之一, 也是临床治疗最困难的综合征之一。病理性疼痛的发病机理非常复杂, 涉及整个神经轴的结构、生理和病理变化。临床常见的病理性疼痛主要包括炎性痛(inflammatory pain)、神经病理性痛(neuropathic pain, NP)和癌症痛等^[1]。流行病学研究发现, 病理性疼痛的患病率在显著上升,

然而目前临床上的止痛药对病理性疼痛的效果不佳, 并伴随有耐受性和依赖性副作用风险。病理性疼痛不能被有效控制^[2], 使得其治疗研究成为热点。CCL5(chemokine ligand 5, 又称RANTES)在病理性疼痛中的作用在近些年受到广泛关注, 因此本文对CCL5在病理性疼痛中的研究进展进行综述。

收稿日期: 2021-05-13

接受日期: 2021-08-02

国家自然科学基金(批准号: 81400922、81571084)、福建省自然科学基金(批准号: 2020J05038)和福建师范大学经费(批准号: Y2020jg07、KCJS202028)资助的课题

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

Received: May 13, 2021

Accepted: August 2, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81400922, 81571084), the Natural Science Foundation of Fujian Province (Grant No.2020J05038), and the Funding of Fujian Normal University (Grant No.Y2020jg07, KCJS202028)

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

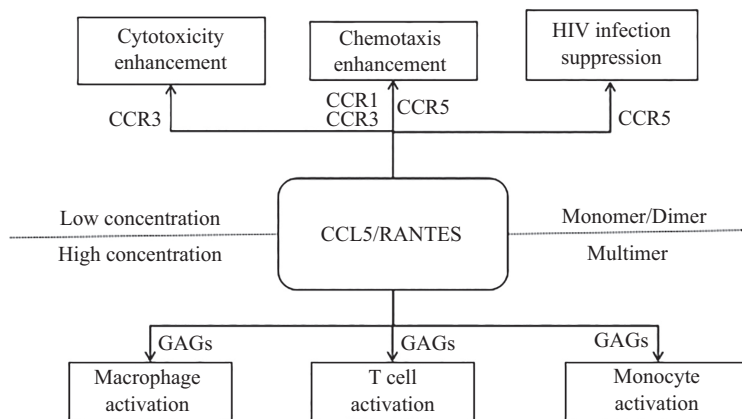


图1 CCL5与其受体的不同作用(根据参考文献[8-9]修改)

Fig.1 The different roles of CCL5 and its receptors (modified from the references [8-9])

1 CCL5/RANTES

趋化因子(chemokines)是淋巴系统和组织中存在的、大小为8~14 kDa的一系列蛋白质分子,在免疫反应逃逸期间协调免疫细胞的应答过程。趋化因子本身所具有的趋化特性会将T细胞、树突状细胞、嗜酸性粒细胞、自然杀伤细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞等聚集到炎症和感染部位^[3]。根据趋化因子保守的4个半胱氨酸(cysteine, Cys)残基的存在部位可将其分为CXC、CC、CX3C、XC等4个家族,它们分别与趋化因子受体家族中的XCR、CCR、CX3CR、CXCR四类趋化因子受体相互作用。趋化因子受体是一个具有七次跨膜结构的G蛋白偶联受体,具有胞外酸性N-端和胞内富含丝氨酸/苏氨酸的C-端。除少量趋化因子与某些受体特异性结合之外,大部分趋化因子可以激活多种受体。此外,一个受体也可以被多个趋化因子激活^[4]。趋化因子通过与其受体结合激活一系列下游效应因子,促进受体的内化,从而激活丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酶C(phospholipase C, PLC)、磷酸肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)等通路发挥不同的生物学功能^[5]。

CC趋化因子家族由8~14 kDa的趋化因子组成且含有28个成员,它的主要特点是4个Cys残基中的前两个在相邻的位置。CCL5属于CC趋化因子家族。人CCL5基因定位于17q11.2-q12染色体上,其蛋白质编码序列由2个内含子和3个外显子构成。CCL5在T淋巴细胞、巨噬细胞、滑膜成纤维细胞、管状上皮细胞和血小板中均有表达。CCL5在正常T细

胞被激活后分泌量减少,同时CCL5作为血液单核细胞、记忆T细胞和嗜酸性粒细胞的趋化因子,可以激活嗜酸性粒细胞使其释放组胺从而参与炎症反应的发生过程^[6]。CCL5在体外被发现是人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)复制的抑制剂,其可能是通过与CD4⁺T细胞中的CCR5(chemokine receptor 5)结合达到抑制HIV的作用^[7]。

CCL5一般以单体形态或多聚形态与其特异性受体结合,高浓度时CCL5可形成多聚体与炎症细胞表面的糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)结合并活化T细胞、单核细胞及巨噬细胞^[8]。当CCL5为单体或双体形式时会与受体CCR1(chemokine receptor 1)、CCR3(chemokine receptor 3)、CCR4(chemokine receptor 4)或CCR5结合进而发挥趋化活性^[9](图1),CCL5及其结合的受体在其外围或中央部位表达并传递伤害性信号^[7]。CCL5与CCR5之间的亲和力要显著高于CCR1和CCR3,CCR5受体是一个七次跨膜G蛋白偶联受体,介导多种信号级联反应,诱导细胞存活、侵袭、迁移等^[10]。

2 CCL5与病理性疼痛

2.1 CCL5与神经病理性疼痛

在NP中,CCL5可以参与疼痛信号的产生、传递与调控过程。中枢神经系统发生损伤后通过激活核因子-κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)信号影响CCL5调控多种炎症细胞因子进而促进疼痛。YIN等^[11]发现,在坐骨神经损伤(chronic constriction injury, CCI)大鼠模型中鞘内注射吡咯烷二硫代氨

基甲酸酯(NF- κ B抑制剂)可以抑制CCL5的表达上调,减弱小胶质细胞和星形胶质细胞的活化能力,减轻CCI大鼠的异常性疼痛和痛觉过敏。此外,鞘内注射CCL5中和抗体可减弱CCI诱发的痛觉过敏,也可抑制CCI手术后脊髓神经胶质细胞活化,但并不影响NF- κ B的表达^[12]。用HIV负调控因子(negative factor, Nef)转染星形胶质细胞可使CCL5表达水平增加,而NF- κ B拮抗剂和siRNA可显著抑制其中CCL5的表达^[13]。提示NF- κ B可能通过促进CCL5的表达,活化胶质细胞从而诱发疼痛过敏。BURKE等^[14]发现,在脊神经结扎(spinal nerve ligation, SNL)模型大鼠脊髓中CCL5表达量显著上升,并且其表达时间与CD4⁺ T细胞的脊髓浸润程度相一致。当大鼠脊神经L5横断后,可观察到脊髓中CCL5的mRNA表达水平上升,但CD4⁺ T细胞敲除小鼠的脊神经L5横断后,CCL5表达水平无明显变化^[15-16],提示CCL5可能是脊神经损伤中的CD4⁺ T细胞中枢浸润的信号分子,通过在外周循环中诱导CD4⁺ T细胞激活可促进中枢敏化。在L5脊神经横断模型中,鞘内注射降钙素基因相关肽家族(calcitonin gene-related peptide family, CGRP)拮抗剂可显著降低L5Tx(spinal nerve L5 transection)诱导的机械超敏反应和腰脊髓CCL5表达,表明CGRP可以通过脊髓CCL5依赖性通路发挥其伤害感受作用^[4,17]。

在NP中,CCL5的受体CCR1、CCR3、CCR5可以作为神经元与胶质细胞通讯的介质^[18],参与脊髓中的神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞之间的通讯调节过程以及神经可塑性的改变过程,导致痛觉的发生^[4]。PADI等^[12]发现,在部分坐骨神经结扎(partial sciatic nerve ligation, PSNL)模型大鼠中,口服RAP-103(CCR2和CCR5拮抗剂)可抑制CCR5的表达,减弱脊髓小胶质细胞活化能力并减少单核细胞浸润,引起脊髓对血液中单核细胞/巨噬细胞的募集的消除,从而抑制疼痛的产生和维持。CCR5在T细胞和巨噬细胞上大量表达。CCR5拮抗剂maraviroc、cenicriviroc可降低CCI大鼠疼痛阈值,下调脊髓的小胶质细胞和星形胶质细胞中的磷酸化p38-MAPK、细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)、NF- κ B蛋白水平,上调背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)中的信号转导及转录激活蛋

白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、白细胞介素-1受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA)、白介素-18结合蛋白(interleukin-18 binding protein, IL-18BP)和白介素-10(interleukin-10, IL-10)等抗伤害性激活标记物的水平,还可减弱DRG中卫星胶质细胞的活化和浸润能力^[19-20]。在人体中,CCR1在单核细胞中高度表达;在啮齿动物中,CCR1主要在中性粒细胞中表达。CCR1是一种G蛋白偶联受体,介导白细胞向炎症部位的转运。单次和重复鞘内注射J113863(CCR1拮抗剂)可减轻CCI大鼠机械和热超敏反应,且J113863的重复给药降低了脊髓中离子钙接头蛋白分子-1(ionized calcium binding adaptor molecule-1, Iba-1)、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)和白介素-18(IL-18)的水平。表明CCR1拮抗剂通过调节神经免疫相互作用减轻超敏反应并增强阿片类药物诱导的镇痛作用^[21]。LEWIS等^[22]在CCR1缺失的小鼠中发现小鼠CCR1缺失显著减少了乙酸诱导的扭体或减轻了CFA诱导的机械性痛觉过敏,并发现CCR1可以通过中性粒细胞向炎症部位转运。应用CCL5的受体CCR3、CCR5的拮抗剂或敲除这两种受体基因可以减轻大鼠的疼痛反应,但CCL5与其受体在疼痛的发生和发展中的机制及功能很复杂,仍需进一步研究和探讨。

在I型糖尿病和II型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中,用酶联免疫吸附测定法测得其血清中CCL5水平升高,证明CCL5是糖尿病病程及其并发症相关因子^[23-24]。在链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的T2DM大鼠神经病理性痛中发现,颈上神经节(superior cervical ganglion, SCG)中的CCL5与CCR5表达水平同时上调,在用莲心碱或姜黄素治疗后,SCG中的CCL5/CCR5以及促炎细胞因子的表达水平均降低,提示抑制CCL5/CCR5信号通路可能会抑制糖尿病引起的周围神经病变^[25-26]。

CCL5还可以通过调控损伤部位微环境来参与疼痛行为,靶向敲除CCL5基因或腹腔注射CCL5拮抗剂Met-RANTES^[27]后,发现PSNL小鼠模型中的痛过敏反应明显弱化^[28],且受损神经中的巨噬细胞浸润减少,促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、IL-6和INF- γ 的蛋白分泌减少,抗炎细

胞因子(IL-4和IL-10)的蛋白分泌增加,同时脑啡肽、 β -内啡肽和肌啡肽的mRNA表达降低。促炎细胞因子水平的降低以及抗炎细胞因子水平的增加提示,CCL5通过调控损伤部位微环境来调控疼痛行为。

无论是外周还是中央注射CCL5均可诱导大鼠超敏反应。用针对CCL5的中和抗体对大鼠进行鞘内注射预处理,可防止其痛觉过敏^[7]。脑池内注射CCL5能够增强福尔马林诱导的自由运动大鼠口面部区域的行为反应^[29]。大鼠足底注射CCL5/RANTES后,CCL5可以选择性地调节肥大细胞向炎症部位迁移,肥大细胞的特异性吸引可能是引发炎症反应和免疫反应的第一步^[30]。

CCL5在神经病理性疼痛的产生、传递和调控中具有显著促进作用(图2)。通过对CCL5在神经元和神经胶质细胞中的伤害性感受信号传递作用的广泛了解,可以开发一种新的靶向特异性药物^[18]。

2.2 CCL5与炎性痛

炎性痛指因外界刺激而使机体发生红、肿、热、痛等防御反应及功能障碍。当机体出现炎症后,神经系统会激活外周和中枢神经系统中的多种免疫细胞,且促炎性细胞因子和趋化因子会参与到白细胞浸润的招募中。CCL5可作为血液单核细胞、记忆T细胞、核嗜酸性粒细胞的趋化因子^[5]。在炎症或其他病理条件下,活化的星形胶质细胞增殖并产生趋化因子CCL5从而招募小胶质细胞或巨噬细胞,而这些被招募的小胶质细胞/巨噬细胞可发挥促炎(M1)或抗炎(M2)的作用^[31]。CCL5还可以在自身免疫性病变中通

过募集炎症细胞来放大炎症反应,加剧中枢神经病理变化。在人体中,细胞因子IL-1通过磷酸化p38或JNK诱导星形胶质细胞中CCL5的表达^[32]。在炎症反应中,CCL5吸引T细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞等白细胞进入炎症部位进而发挥积极作用,白细胞可能直接作用于感觉神经元而产生促炎(趋化因子介导)和抗伤害(β -内啡肽介导)作用^[33]。CCL5在与T细胞释放的某些细胞因子如IL-2和NF- γ 的协同作用下,诱导特定的自然杀伤细胞的活化和增殖,CCL5与这些自然杀伤细胞形成CC趋化因子激活的杀伤细胞,从而在炎性痛中发挥作用^[34]。在炎性痛中,CCL5可通过多种机制参与疼痛的产生与传递(图3)。

纤维化是指胶原蛋白在炎症或受损组织区域过度积累,引起炎性疼痛异常,严重时会导致死亡。在四氯化碳或缺乏蛋氨酸胆碱饮食诱导的肝纤维化小鼠模型中,CCL5的mRNA和蛋白表达增加,CCL5抑制剂Met-RANTES可以阻断CCL5对星形胶质细胞培养的抑制作用。小鼠体内给予Met-RANTES可改善其肝纤维化,加速纤维化消退^[35-36]。CCL5通过激活NF- κ B信号通路,使多种参与到炎症反应中的细胞因子对炎症过程中免疫细胞的招募增强进而对人体产生有害影响,在三硝基苯磺酸诱导的结肠炎模型中趋化因子CCL5是大鼠从急性结肠炎发展到慢性结肠炎的关键介质^[37]。

关节炎是常见的炎性痛之一。采用完全弗氏佐剂诱导佐剂关节炎(adjutant-induced arthritis, AA)大鼠,与正常大鼠相比,AA大鼠滑膜组织中CCL5

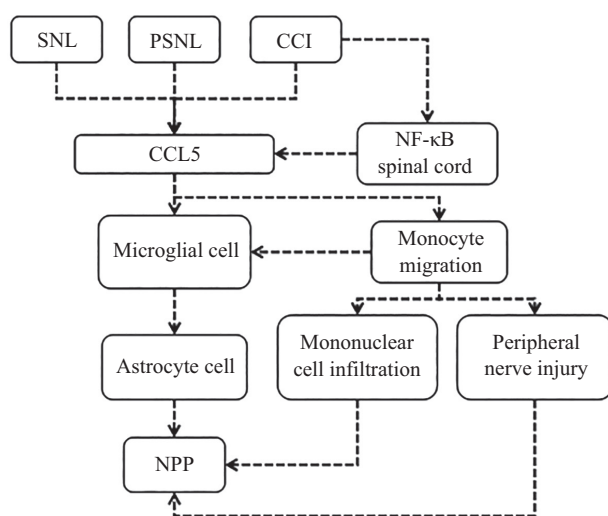


图2 CCL5在神经病理性痛中的机制

Fig.2 The mechanism of CCL5 in neuropathic pain

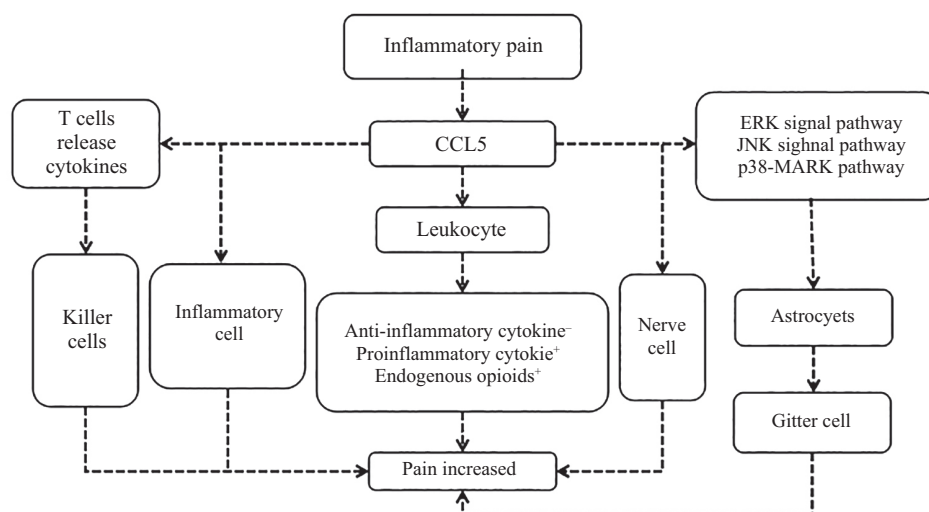


图3 CCL5在炎性痛中的机制

Fig.3 The mechanism of CCL5 in inflammatory pain

的基因和蛋白水平均高于正常大鼠,且雷公藤甲内酯醇能显著抑制大鼠AA诱导的RANTES的过度表达^[38]。当炎性细胞因子激活级联反应和周围末梢神经敏化时会出现关节炎性疼痛。很多疾病可以导致关节炎性疼痛,其中最常见的是类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)^[39]。人RA体外培养实验证明,CCL5/RANTES可剂量依赖性地诱导滑膜成纤维细胞中的组织降解酶基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)和组织降解酶基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)的表达,而MMP-1和MMP-13是在成骨和软骨降解中发挥重要作用的胶原酶,可以诱发RA^[40]。CCL5可通过选择性激活PKC、JNK和ERK蛋白,激活相应信号通路,从而诱导RA中的MMP-1、MMP-13表达,且选择性抑制PKC、ERK和JNK蛋白的表达可以显著抑制CCL5诱导的MMP-1和MMP-13的产生。除细胞信号通路抑制外,CCL5也可利用硫酸乙酰肝素糖蛋白激活RA滑膜成纤维细胞中的信号通路。在RA滑膜成纤维细胞培养物中,肝素酶通过抑制硫酸乙酰肝素糖蛋白激活CCL5/RANTES,从而诱导产生MMP-1和MMP-13^[41]。

由角叉菜胶诱导的急性炎症小鼠模型和完全弗氏佐剂诱导的慢性炎症小鼠模型可出现痛觉过敏和异常性疼痛,但在其小鼠脊髓中CCL5的mRNA水平没有发生变化,提示CCL5在急性和慢性炎症所导致的疼痛中可能并没有发挥作用。但在GAJTKÓ等^[42]采用完全弗氏佐剂诱导的疼痛模型大鼠脊髓背角星

形胶质细胞中CCL5的表达量增加,且可在星形胶质细胞中观察到与IL-1 β 信号相关的NF- κ B信号通路的激活。抑制NF- κ B信号通路后,CCL5的产生会显著减少。此外,脑池内注射趋化因子能够增强自由活动大鼠口面部福尔马林诱导的行为反应^[30]。目前,在相关领域对CCL5的研究尚未深入展开,可加大对CCL5在炎性痛中作用的研究^[43]。

2.3 CCL5与癌痛

在Walker 256细胞接种到大鼠胫骨的髓内空间而建立的大鼠骨癌痛(bone cancer pain, BCP)模型中发现,大鼠脊髓CCL5的mRNA和蛋白水平显著增加,且具有时间依赖性,大鼠鞘内注射CCL5中和抗体可显著减弱其机械痛觉过敏,并且鞘内注射重组CCL5进行预处理,也可减弱其痛觉过敏^[44]。大鼠鞘内注射雷公藤甲素可剂量依赖性缓解BCP模型中的机械痛觉过敏和自发性疼痛,且使其脊髓背角中RANTES的mRNA和蛋白表达水平随之下降。纤维肉瘤细胞NCTC 2472诱导的溶骨性骨损伤模型中,瘤周注射CCL5抗体可抑制NCTC 2472诱导的瘤性热痛觉过敏^[7]。这些实验结果表明,CCL5在骨癌痛中发挥了作用^[45]。

3 CCL5在阿片镇痛中的作用

阿片受体是Gi蛋白连接的七跨膜受体家族的成员^[46]。阿片类药物作用于阿片受体后,引起膜电位超极化,使神经递质释放减少,从而阻断神经冲动的传递并产生镇痛等效应。吗啡、海洛因、脑

啡肽等阿片类药物预处理可以抑制白细胞对趋化因子的招募作用^[47]。中脑导水管灰质(periaqueductal gray matter, PAG)是内源性镇痛调节系统的重要部位。在健康大鼠的导水管周围灰质中注射CCL5/RANTES后,发现CCL5在中脑中的作用部位与阿片类药物和大麻素的镇痛作用的主要部位一致^[48]。趋化因子CCL5可以通过异化脱敏降低共表达的阿片样物质受体来抑制其镇痛作用。PIZZIKETTI等^[44]通过大鼠冷水实验证明,CCL5能够作用于周围感觉神经元上的阿片受体,使得大鼠痛觉过敏增强。在脂肪变性颌骨(fatty degenerated jawbone, FDOJ)病例中,神经长期暴露于CCL5导致其过度兴奋,CCL5通过抑制三叉神经节突触中阿片受体的活性增强其慢性面部疼痛^[49]。将CCL5注射入大鼠中央水管周围灰质后,可减弱脑啡肽诱导的镇痛作用,提示阿片受体功能可能被CCL5抑制^[50]。将阿片样物质给药到经CCL5/CCR5预处理的大鼠中,可观察到大鼠的甩尾反应增加^[18]。以上实验表明,趋化因子CCL5通过使阿片受体异源脱敏,调控阿片受体的镇痛作用。

4 结语

近年来对CCL5/RANTES在病理性疼痛中的作用研究取得了许多进展。研究发现,应用CCL5及其受体CCR1、CCR3、CCR5的拮抗剂等均可减轻大鼠病理性疼痛,CCL5及其受体CCR1、CCR3、CCR5在神经病理性疼痛、癌痛、炎性痛以及阿片镇痛中发挥作用,抑制CCL5或其受体的功能可能成为缓解病理性疼痛的治疗策略,但其具体机制仍不清楚,有待深入研究。对CCL5在神经元和神经胶质细胞中的伤害性感受信号传递作用进行广泛了解,可以为开发一种新的病理性疼痛靶向特异性药物提供新思路。

参考文献 (References)

- JENSEN T S, FINNERUP N B. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(9): 924-35.
- CATALDO G, LUNZER M M, OLSON J K, et al. Bivalent ligand MCC22 potently attenuates nociception in a murine model of sickle cell disease [J]. *Pain*, 2018, 159(7): 1382-91.
- LECHNER J, VON BAEHR V. Peripheral neuropathic facial/trigeminal pain and RANTES/CCL5 in jawbone cavitation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 582520.
- GAO Y J, JI R R. Chemokines, neuronal-glial interactions, and central processing of neuropathic pain [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 126(1): 56-68.
- 高永静, 张志军, 曹德利. 趋化因子介导的神经炎症反应和神经病理性疼痛 [J]. *中国细胞生物学学报* (GAO Y J, ZHANG Z J, CAO D L. Chemokine-mediated neuroinflammation and neuropathic pain [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*), 2014, 36(3): 297-307.
- ZHAO C, QUAN X, HE J, et al. Identification of significant gene biomarkers of low back pain caused by changes in the osmotic pressure of nucleus pulposus cells [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 3708.
- PEVIDA M, LASTRA A, MEANA Á, et al. The chemokine CCL5 induces CCR1-mediated hyperalgesia in mice inoculated with NCTC 2472 tumoral cells [J]. *Neuroscience*, 2014, 259: 113-25.
- ALDINUCCI D, COLOMBATTI A. The inflammatory chemokine CCL5 and cancer progression [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 292376.
- APPAY V, ROWLAND-JONES S L. Rantes: a versatile and controversial chemokine [J]. *Trends Immunol*, 2001, 22(2): 83-7.
- SINGH S K, MISHRA M K, RIVERS B M, et al. Biological and clinical significance of the CCR5/CCL5 axis in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers*, 2020, 12(4): 883.
- YIN Q, FAN Q, ZHAO Y, et al. Spinal NF-κB and chemokine ligand 5 expression during spinal glial cell activation in a neuropathic pain model [J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0115120.
- PADI S S V, SHI X Q, ZHAO Y Q, et al. Attenuation of rodent neuropathic pain by an orally active peptide, RAP-103, which potentially blocks CCR2- and CCR5-mediated monocyte chemotaxis and inflammation [J]. *Pain*, 2012, 153(1): 95-106.
- LIU X, SHAH A, GANGWANI M R, et al. HIV-1 Nef induces CCL5 production in astrocytes through p38-MAPK and PI3K/Akt pathway and utilizes NF-κB, CEBP and AP-1 transcription factors [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 4450.
- CHAN O, BURKE J D, GAO D F, et al. The chemokine CCL5 regulates glucose uptake and amp kinase signaling in activated T cells to facilitate chemotaxis [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(35): 29406-16.
- 孙彩霞, 刘嫣方, 周成林, 等. SNL大鼠CD4⁺ T细胞脊髓浸润及其分子机制研究 [J]. *细胞与分子免疫学杂志* (SUN C X, LIU YF, SUN Z L, et al. The pathogenesis of CD4⁺ T cells in filtrated into the spinalcord in rat SNL model [J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*), 2011, 27(12): 1291-4.
- CAO L, MALON J T. Anti-nociceptive role of cxcl1 in a murine model of peripheral nerve injury-induced neuropathic pain [J]. *Neuroscience*, 2018, 372: 225-36.
- MALON J T, CAO L. Calcitonin gene-related peptide contributes to peripheral nerve injury-induced mechanical hypersensitivity through CCL5 and p38 pathways [J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 297: 68-75.
- LIU J T, LEE C M, DAY Y J. The immune aspect in neuropathic pain: role of chemokines [J]. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2013, 51(3): 127-32.
- PIOTROWSKA A, KWIATKOWSKI K, ROJEWSKA E, et al. Maraviroc reduces neuropathic pain through polarization of mi-

- croglia and astroglia-evidence from *in vivo* and *in vitro* studies [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 108: 207-19.
- [20] KWIATKOWSKI K, PAWLIK K, CIAPAŁA K, et al. Bidirectional action of cenriciviroc, a CCR2/CCR5 antagonist, results in alleviation of pain-related behaviors and potentiation of opioid analgesia in rats with peripheral neuropathy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 615327.
- [21] PAWLIK K, PIOTROWSKA A, KWIATKOWSKI K, et al. The blockade of cc chemokine receptor type 1 influences the level of nociceptive factors and enhances opioid analgesic potency in a rat model of neuropathic pain [J]. *Immunology*, 2020, 159(4): 413-28.
- [22] LEWIS N D, MUTHUKUMARANA A, FOGAL S E, et al. CCR1 plays a critical role in modulating pain through hematopoietic and non-hematopoietic cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105883.
- [23] JAMALI Z, NAZARI M, KHORAMDELAZAD H, et al. Expression of cc chemokines CCL2, CCL5, and CCL11 is associated with duration of disease and complications in type-1 diabetes: a study on iranian diabetic patients [J]. *Clin Lab*, 2013, 59(9/10): 993-1001.
- [24] HERDER C, ILLIG T, BAUMERT J, et al. RANTES/CCL5 gene polymorphisms, serum concentrations, and incident type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA augsburg case-cohort study, 1984-2002 [J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(5): R1-5.
- [25] LI G, XU H, ZHU S, et al. Effects of neferine on CCL5 and CCR5 expression in SCG of type 2 diabetic rats [J]. *Brain Res Bull*, 2013, 90: 79-87.
- [26] BULBOACĂ A E, BOARESCU P M, BOLBOACĂ S D, et al. Comparative effect of curcumin versus liposomal curcumin on systemic pro-inflammatory cytokines profile, MCP-1 and RANTES in experimental diabetes mellitus [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 8961-72.
- [27] LIOU J T, YUAN H B, MAO C C, et al. Absence of C-C motif chemokine ligand 5 in mice leads to decreased local macrophage recruitment and behavioral hypersensitivity in a murine neuropathic pain model [J]. *Pain*, 2012, 153(6): 1283-91.
- [28] LIOU J T, MAO C C, CHING-WAH SUM D, et al. Peritoneal administration of Met-RANTES attenuates inflammatory and nociceptive responses in a murine neuropathic pain model [J]. *J Pain*, 2013, 14(1): 24-35.
- [29] AHN D K, LEE K R, LEE H J, et al. Intracisternal administration of chemokines facilitated formalin-induced behavioral responses in the orofacial area of freely moving rats [J]. *Brain Res Bull*, 2005, 66(1): 50-8.
- [30] CONTI P, REALE M, BARBACANE R C, et al. Mast cell recruitment after subcutaneous injection of RANTES in the sole of the rat paw [J]. *Br J Haematol*, 1998, 103(3): 798-803.
- [31] HANG L H, SHAO D H, CHEN Z, et al. Involvement of spinal CC chemokine ligand 5 in the development of bone cancer pain in rats [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2013, 113(5): 325-8.
- [32] KIM M O, SUH H S, BROSNAN C F, et al. Regulation of RANTES/CCL5 expression in human astrocytes by interleukin-1 and interferon-beta [J]. *J Neurochem*, 2004, 90(2): 297-308.
- [33] OH S B, TRAN P B, GILLARD S E, et al. Chemokines and glycoprotein120 produce pain hypersensitivity by directly exciting primary nociceptive neurons [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(14): 5027-35.
- [34] 柴文新, 台燕, 刘伯一, 等. 趋化因子参与慢性痛的机制研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*(CHAI W X, TAI Y, LIU B Y, et al. Research progress on the mechanism of chemokines involved in chronic pain [J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*), 2017, 23(7): 518-23.
- [35] ZHOU Y, GUO W, ZHU Z, et al. Macrophage migration inhibitory factor facilitates production of CCL5 in astrocytes following rat spinal cord injury [J]. *J Neuroinflamm*, 2018, 15(1): 253.
- [36] BERRES M L, KOENEN R R, RUELAND A, et al. Antagonism of the chemokine CCL5 ameliorates experimental liver fibrosis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(11): 4129-40.
- [37] AGERE S A, AKHTAR N, WATSON J M, et al. RANTES/CCL5 induces collagen degradation by activating MMP-1 and MMP-13 expression in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1341.
- [38] WANG Y, WEI D, LAI Z, et al. Triptolide inhibits CC chemokines expressed in rat adjuvant-induced arthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6(12): 1825-32.
- [39] LEE Y, 陈文, 赵华. IASP关节痛文献资料,《中国疼痛医学杂志》组织翻译第十篇:炎性疼痛:类风湿关节炎[J]. *中国疼痛医学杂志*(LEE Y, CHEN W, ZHAO H. Literature on arthralgia, "Chinese Journal of Pain Medicine" organize the translation of the tenth article:inflammatory pain:rheumatoid arthritis pain [J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*), 2016, 22(7): 561-2.
- [40] AJUEBOR M N, HOGABOAM C M, KUNKEL S L, et al. The chemokine RANTES is a crucial mediator of the progression from acute to chronic colitis in the rat [J]. *J Immunol*, 2001, 166(1): 552-8.
- [41] BERNFIELD M, GÖTTE M, PARK P W, et al. Functions of cell surface heparan sulfate proteoglycans [J]. *Annu Rev Biochem*, 1999, 68: 729-77.
- [42] GAJTKÓ A, BAKK E, HEGEDDS K, et al. IL-1 β induced cytokine expression by spinal astrocytes can play a role in the maintenance of chronic inflammatory pain [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 543331.
- [43] LLORIÁN-SALVADOR M, GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ S, LASTRA A, et al. Involvement of CC chemokine receptor 1 and CCL3 in acute and chronic inflammatory pain in mice [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2016, 119(1): 32-40.
- [44] PIZZIKETTI R J, PRESSMAN N S, GELLER E B, et al. Rat cold water tail-flick: a novel analgesic test that distinguishes opioid agonists from mixed agonist-antagonists [J]. *Eur J Pharmacol*, 1985, 119(1/2): 23-9.
- [45] HANG L H, LI S N, SHAO D H, et al. Evidence for involvement of spinal rantes in the antinociceptive effects of triptolide, a diterpene triepoxide, in a rat model of bone cancer pain [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 115(6): 477-80.
- [46] SIMON E J. Subunit structure and purification of opioid receptors [J]. *J Recept Res*, 1987, 7(1/2/3/4): 105-32.
- [47] LIU Y, BLACKBOURN D J, CHUANG L F, et al. Effects of *in vivo* and *in vitro* administration of morphine sulfate upon rhesus macaque polymorphonuclear cell phagocytosis and chemotaxis

- [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 263(2): 533-9.
- [48] BENAMAR K, GELLER E B, ADLER M W. Elevated level of the proinflammatory chemokine, RANTES/CCL5, in the periaqueductal grey causes hyperalgesia in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 592(1/2/3): 93-5.
- [49] SZABO I, CHEN X H, XIN L, et al. Heterologous desensitization of opioid receptors by chemokines inhibits chemotaxis and enhances the perception of pain [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(16): 10276-81.
- [50] ZHANG N, ROGERS T J, CATERINA M, et al. Proinflammatory chemokines, such as C-C chemokine ligand 3, desensitize mu-opioid receptors on dorsal root ganglia neurons [J]. *J Immunol*, 2004, 173(1): 594-9.