

综述

延迟性肌肉酸痛：神经营养因子机制及其研究进展

刘云霄¹，雷静^{1,2,*}，尤浩军^{1,2,*}

¹延安大学感觉与运动疾病转化医学研究中心，延安 716000；²延安市运动康复医学重点实验室，延安 716000

摘要：延迟性肌肉酸痛(delayed-onset muscle soreness, DOMS)是机体经历运动强度突然增加或不熟悉的运动后，在一段时间内所出现的肌肉酸痛现象。DOMS可影响运动员和健身人群的运动功能，降低竞技体育运动的成绩和体育锻炼成效。DOMS的典型症状是触压痛，可同时存在痛觉过敏，具体机制尚不完全明确。近年来诸多研究证实，神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和胶质细胞源性神经营养因子(glial cell derived neurotrophic factor, GDNF)等神经营养因子参与DOMS的发生和维持。本文对NGF与GDNF参与DOMS的相关信号通路研究进展作一综述，以期厘清DOMS中触压痛和痛觉过敏的产生机制，并为相关治疗提供新的思路。

关键词：延迟性肌肉酸痛；神经生长因子；胶质细胞源性神经营养因子；触压痛；痛觉过敏

Neurotrophin-associated mechanisms of delayed-onset muscle soreness: research progress and perspective

LIU Yun-Xiao¹, LEI Jing^{1,2,*}, YOU Hao-Jun^{1,2,*}

¹Center for Translational Medicine Research on Sensory-Motor Diseases, Yan'an University, Yan'an 716000, China; ²Key Laboratory of Yan'an Sports Rehabilitation Medicine, Yan'an 716000, China

Abstract: Delayed-onset muscle soreness (DOMS) is a common phenomenon that occurs following a sudden increase in exercise intensity or unfamiliar exercise, significantly affecting athletic performance and efficacy in athletes and fitness individuals. DOMS is characterized by allodynia and hyperalgesia, and their mechanisms remain unclear. Recent studies have reported that neurotrophic factors, such as nerve growth factor (NGF) and glial cell derived neurotrophic factor (GDNF), are involved in the development and maintenance of DOMS. This article provides a review of the research progress on the signaling pathways related to the involvement of NGF and GDNF in DOMS, hoping to provide novel insights into the mechanisms underlying allodynia and hyperalgesia in DOMS, as well as potential targeted treatment.

Key words: delayed-onset muscle soreness; nerve growth factor; glial cell derived neurotrophic factor; allodynia; hyperalgesia

延迟性肌肉酸痛 (delayed-onset muscle soreness, DOMS) 好发于运动强度突然增加或从事新的不习惯的运动之后，尤其是肌肉反复离心收缩的运动 (例如，下坡跑)。不同于运动期间或运动后不久出现的急性疼痛，DOMS 通常在运动后 12~24 h (无痛期) 出现，24~72 h 达到峰值，随后逐渐缓解，并于 1 周左右完全恢复。DOMS 的典型症状是触压痛，同时存在痛觉过敏，在安静状态下不会自发产生，只有

肌肉受到机械刺激时才会诱发^[1]。除疼痛外，DOMS 还伴随着身体疲劳、肌肉僵硬、肿胀、活动受限等症状^[2]。

目前关于 DOMS 发生机制的假说有很多，如肌肉痉挛学说、机械损伤学说、乳酸堆积学说和炎症理论等。由于 DOMS 的疼痛表现为触压痛和痛觉过敏，故其通常被认为是肌肉机械微损伤和随后出现的炎症，即肌肉由于受到反复机械牵拉，导致骨

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82074564, 81860410, and 81772451).

*Corresponding authors. LEI Jing: E-mail: jinglei_2000@126.com; YOU Hao-Jun: E-mail: haojunyou@126.com

骨骼肌细胞超微结构损伤, 进而引起 Ca^{+} 过载, 蛋白质降解、自噬和局部炎症反应^[3,4]。但有研究显示, 实验大鼠在离心运动后 1~3 天出现机械性痛觉过敏, 但没有肌肉损伤和炎症迹象, 且药物治疗很少有助于减轻已发展为机械性痛觉过敏的 DOMS^[5]。以上研究表明, 运动后肌肉机械损伤和炎症反应学说并不能完全解释 DOMS 的发生。

研究表明, 神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell derived neurotrophic factor, GDNF) 和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 等神经营养因子均参与疼痛的产生和维持。其中 NGF 与 GDNF 在病理性痛中发挥着重要作用, 并被认为参与疼痛的发生、发展和维持。研究显示, NGF 与 GDNF 在缺血性骨骼肌细胞中上调, 参与 DOMS 的发生和维持, 它们的延迟上调也解释了 DOMS 出现延迟的原因^[6]。本文将对 NGF 与 GDNF 参与 DOMS 的相关信号通路的研究进展作一综述, 以期更好地解释 DOMS 产生的分子机制, 并为相关治疗提供新的思路。

1 NGF

1.1 NGF与疼痛

NGF 是 20 世纪 50 年代 Levi-Montalcini 首次在鸡胚胎神经组织分离实验中发现的一种诱导神经元生长的蛋白质, 属于神经营养因子家族成员, 具有双重生物学功能, 即营养神经元和促进轴突生长^[7]。研究表明, 机体发生损伤、炎症和慢性疼痛时 NGF 水平上调, 提示其在疼痛的发生中起着重要的作用^[8,9]。通常情况下 NGF 由炎性细胞 (如巨噬细胞和肥大细胞) 产生, 当骨骼肌发生局部缺血或神经损伤时, 骨骼肌细胞也可产生 NGF。例如, 骨骼肌细胞在离心运动后通过缓激肽 B2 受体诱导核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB) 活化, 促进 NGF 上调, 致敏骨骼肌内的伤害性感受器, 诱发伤害性传入^[1,10]。

NGF 有高亲和力原肌球蛋白受体激酶 A (tropomyosin receptor kinase A, TrkA) 和低亲和力 p75 神经营养因子受体 (p75) 两种受体^[11]。外周伤害性感受器可以被化学、热或机械等刺激激活, 产生并释放 NGF, NGF 可与伤害性感受器表面的 TrkA 受体结合, 激活磷脂酶 C γ (phospholipase C γ , PLC γ)、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) / 促分裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated

protein kinase kinase, MEK) 以及磷酸肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 三个主要疼痛信号转导通路, 进而诱发疼痛反应^[12]。NGF-TrkA 复合物一方面可以导致伤害性感受器末端的瞬时受体电位香草酸受体 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 过表达, 降低神经元动作电位阈值, 引起急性外周致敏反应; 另一方面, NGF-TrkA 复合物可逆向转运至背根节神经元胞体, 促进多种神经肽的释放, 并上调与伤害性感受相关的细胞表面受体及离子通道的表达, 其中神经肽在外周端释放, 可参与外周敏化, 而其中枢端释放则可诱导中枢敏化的发生^[13,14]。此外, NGF 与炎症细胞表面的 TrkA 受体相结合, 还可诱导炎症介质甚至 NGF 本身的释放, 促发正反馈调节^[13]。除了对伤害性感受器直接致敏和促痛效应外, NGF 还可通过刺激损伤部位神经元出芽, 诱发疼痛^[15]。

1.2 NGF与DOMS

NGF 在疼痛的产生和维持中具有关键作用。研究表明, NGF 与 DOMS 密切相关, 不仅与 DOMS 中的触压痛产生有关, 而且在痛觉过敏的产生和维持中也发挥着重要作用。Murase 等人发现, 大鼠趾长伸肌在离心收缩后 12 h 出现机械性痛觉过敏, 同时 NGF mRNA 和蛋白质也开始上调, 并持续上调 2 天, 且运动后 6 h 在肌肉注射 NGF 抗体可阻断机械性痛觉过敏, 但运动后 2 天注射则无法逆转已经产生的痛觉过敏^[1]。Malik-Hall 等人在大鼠后爪背部皮内注射 NGF, 注射后 10 min 大鼠出现明显机械性痛觉过敏, 注射后 3 h 达到最大值, 约持续 96 h^[12]。以上研究均证明了 NGF 在 DOMS 中的重要作用, 且 NGF 上调的时间与肌肉机械性痛觉过敏时间相似, 由此解释了 DOMS 出现延迟的可能原因。

p75 和 TrkA 虽然都是 NGF 的受体, 但研究显示 NGF 在 TrkA 基因敲除小鼠中不能诱导机械性痛觉过敏产生, 而 p75 基因敲除的小鼠仍出现机械性痛觉过敏^[12]。NGF 与 TrkA 受体结合可激活 ERK/MEK、PI3K 和 PLC γ 三条疼痛信号转导通路, 这三条通路的抑制剂均能减弱 NGF 诱导的痛觉过敏反应^[12], 表明 TrkA 受体与机械性痛觉过敏有关, 同时也提示 NGF 在 DOMS 中的作用机制可能是 NGF 与 TrkA 受体结合后, 激活 ERK/MEK、PI3K 和 PLC γ 三条疼痛信号转导通路, 使 TRPV1 离子通道活性增强并向细胞膜转移, 进而上调其在 C-

纤维感觉神经元中的表达, 引起机械性痛觉过敏。Kubo 等研究进一步发现, 经辣椒素处理过的新生大鼠在肌肉离心收缩后未引起机械性痛觉过敏, 提示 C-纤维在 DOMS 中传递来自运动肌肉的外周伤害性信息是必不可少的^[16]。此外, Ota 等人在 TRPV4 敲除小鼠的外侧腓肠肌中注射 NGF 可诱发机械性痛觉过敏, 但在 TRPV1 敲除的小鼠中则不能诱发机械性痛觉过敏^[10]。Fujii 等人发现, TRPV1 拮抗剂可逆转运动后的机械性痛觉过敏^[17]。以上研究结果证明, TRPV1 可能在 NGF 下游水平参与 DOMS。

缓激肽是一类神经肽, 在肌肉运动期间可以通过激活血管内皮腺苷受体释放。研究表明, 肌细胞在离心运动后可以通过激活缓激肽 B2 受体诱导 NF- κ B 活化, 促进 NGF 上调, 参与 DOMS^[1]。Murase 等人于离心运动前不久在大鼠背部皮下注射缓激肽 B2 受体拮抗剂, 未发现大鼠有痛觉过敏产生, 同时发现 NGF 上调被抑制, 证明了缓激肽通过结合缓激肽 B2 受体触发 NGF 上调; 此外, 该实验还发现 DOMS 发生后给予缓激肽 B2 受体拮抗剂不发挥作用, 表明缓激肽是在运动期间或运动后不久 (最多 1 h) 释放的, 不参与维持机械性痛觉过敏^[1]。

前已述及, NGF 可在短时间内与伤害感受器外周末端的 TrkA 结合, 上调 TRPV1, 敏化 C-传入纤维, 引起机械性痛觉过敏。Murase 等人发现, 在 DOMS 大鼠中注射少量 NGF 抗体在 3~4 h 内部分逆转机械性痛觉过敏, 且注射 NGF 后 10~20 min C-纤维对机械刺激迅速增敏, 这证明了 NGF 短时间内可在外周致敏, 诱导 DOMS^[1]。此外, 脊髓以上高级中枢的敏化可能是 DOMS 后期持续性机械痛觉过敏的原因之一。研究表明, 外周伤害性传入可以通过时空总和效应激活丘脑介导的痛觉内源性调控作用, 其中丘脑腹内侧核 (ventromedial nucleus) 和背内侧核 (mediodorsal nucleus) 是识别外周热刺激和机械刺激传入信息的伤害性反应辨别器, 其激活后分别启动和维持痛觉内源性下行抑制和易化调控作用^[18, 19]。肌肉内三分之二的传入纤维为 C-纤维, 由此我们推测 NGF 可刺激外周肌肉内 C-纤维兴奋, 诱发丘脑介导的痛觉下行易化调控作用激活, 进而使机体对伤害性机械刺激产生痛觉敏化效应^[20]。

2 GDNF

2.1 GDNF与疼痛

GDNF 是 Lin 等人于 1993 年首次从大鼠 B49

神经胶质细胞无血清培养液中分离纯化出来的一种新型神经营养因子, 属于转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族的远亲成员^[21]。在生理状态下, 神经元是合成和利用 GDNF 的主要细胞, 而在病理状态下, GDNF 由活跃的神经胶质细胞等合成。GDNF 具有修复、保护和营养中枢及外周神经元的作用, 并可在一级和二级神经元之间传递伤害性信息, 但根据不同的疼痛和刺激类型显示出不同的影响, 既可表现为抗伤害作用, 也能有促伤害作用。在神经病理性痛中, GDNF 与其受体结合后, 通过不同途径修复受损神经元, 发挥镇痛作用^[22]。在炎性疼痛中, GDNF 能够通过激活非肽能神经元诱发超敏反应, 参与疼痛的产生^[23]。

GDNF 的作用依赖于与其受体的结合, 而这种受体是由两部分组成的复合物。其中一部分是 GDNF 家族受体 α (GDNF family receptor α , GFR α), 通过糖基磷脂酰肌醇锚定在细胞膜上, 因其没有胞内结构域, 故不能单独进行信号转导; 另一部分是酪氨酸激酶超家族成员 RET (rearranged during transfection) 蛋白, 有胞内结构域, 具备酪氨酸激酶活性, 可与 GFR α 结合, 共同发挥作用。GDNF 结合 GFR α /RET 受体复合物, 使 RET 蛋白磷酸化, 激活下游数条酪氨酸激酶信号转导通路, 从而发挥 GDNF 的功能^[24]。除了通过与转位受体 RET 结合外, GDNF 的信号转导也可以通过激活细胞内 Src 蛋白激酶, 直接诱导环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的磷酸化来发挥其作用^[25]。

2.2 GDNF与DOMS

GDNF 在疼痛感知中发挥着重要作用, 不仅参与触压痛的产生, 而且对外周传入纤维介导的机械性反应具有增敏作用。在神经元中, GDNF 作用于 GFR α 1/RET 受体复合物后, 能够通过 Src 家族激酶 (Src family kinase, SFK)、PI3K、ERK/MAPK、CDK5 和 PLC γ 至少五种不同的第二信使来传递信号。Bogen 等人研究显示, 上述五种第二信使抑制剂均显著减轻 GDNF 诱导的机械性痛觉过敏, 表明这五种第二信使的激活参与了 GDNF 诱导的机械性痛觉过敏^[26]。另有研究显示, GDNF 可以通过抑制 IB4 (isolectin B4) 阳性 -GFR1/RET 伤害性感受器中的大电导钙激活钾通道 (large conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel, BK_{Ca}) 电流, 诱导机械性痛觉过敏。Alvarez 等人使用 IB4-皂草素选择性破坏大鼠的 IB4 阳性伤害感受器, 发现大鼠在离心运动后的机

机械痛觉过敏时间缩短^[27]。Hendrich 等人向大鼠腓肠肌注射 BK_{Ca} 通道抑制剂, 发现肌肉机械刺激诱发的伤害性感受器放电增加, 而给予 GDNF 后 BK_{Ca} 电流受到抑制^[28]。以上研究均证明, IB4 阳性表达的伤害性感受器参与 GDNF 诱导的机械性痛觉过敏的产生。

外周伤害性感受器根据神经营养因子依赖性通常分为两类, 一类表达 TrkA 受体, 被 NGF 激活, 另一类表达 RET 受体, 被 GDNF 激活^[29]。与 NGF 类似, GDNF 也参与 DOMS 机械性痛觉过敏, 通过刺激肌肉伤害性感受器或结合细胞外受体诱导机械性痛觉过敏的产生。Alvarez 等人发现肌肉注射 GDNF 可诱导大鼠产生持续性的机械性痛觉过敏^[30]。Murase 等人对大鼠趾长伸肌进行离心运动, 发现 GDNF 在离心运动后 12 h~1 天内上调明显, 且肌肉注射 GDNF 抗体部分逆转离心运动后的 DOMS^[31]。上述研究表明, GDNF 在 DOMS 中发挥着重要作用, 其中 GDNF 的延迟上调也是 DOMS 出现延迟的原因之一。

环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 是合成前列腺素 (prostaglandin, PG) 和血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2), 以及代谢花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 的限速酶, 包括 COX-1 和 COX-2 两个亚型。COX-1 起调节生理功能的作用, 广泛存在于各种组织中, 而 COX-2 参与炎症反应和伤害性信息传导, 在生理状态下常不表达, 炎性刺激或细胞因子等可诱导其表达^[32]。研究表明, COX-2 参与 DOMS 的产生, 且与 GDNF 上调有关^[31]。原位杂交结果显示, 肌肉离心收缩后 COX-2 不但在骨骼肌细胞和 / 或卫星细胞外周上调明显, 而且在血管平滑肌细胞和肌外膜中的成纤维细胞或其他结缔组织细胞中也存在上调^[31]。研究显示, COX-2 mRNA 在离心运动后即刻上调, 并持续上调至运动后 12 h, 但在运动后 1~3 天未见增加^[12]。研究显示, GDNF mRNA 表达水平在肌肉离心运动后 12 h~1 天上调 7~8 倍, 这种上调可被 COX-2 抑制剂预处理阻断^[31]。以上研究结果表明, COX-2 参与启动 GDNF 上调的级联反应, 但可能不是引起 DOMS 的直接原因。AA 在 COX-2 等的作用下生成前列腺素 E₂ (prostaglandins E₂, PGE₂), 且 COX-2 上调后 PGE₂ 几乎即刻增加^[33]。此外, PGE₂ 也已被证明与痛觉过敏有关^[34]。Ota 等人发现 PGE₂ 受体 2 (EP2) 敲除的小鼠在离心运动后, 其 GDNF 上调受到抑制, 不能诱导 DOMS 发

生^[35]。以上研究结果提示, COX-2/PGE₂/EP2 信号转导参与 GDNF 上调。Ota 等人在正常小鼠肌肉内注射 EP2 激动剂, 发现 COX-2 表达上调, 表明 EP2 激活后可通过正反馈上调 COX-2 的表达, 进一步促进机械性痛觉过敏的发生^[35]。研究显示, 缓激肽在离心运动期间被释放, 释放的缓激肽能够通过结合缓激肽 B2 受体诱导 ERK1/2 和 p38 磷酸化, 活化 NF-κB, 上调 COX-2 表达^[36]。

研究表明, GDNF 可敏化 Aδ- 纤维介导的机械性反应, 但对 C- 纤维介导的反应无致敏作用^[37]。Murase 等人发现, 在大鼠骨骼肌内注射 GDNF 1 h 后 Aδ- 纤维的机械阈值显著降低, 且该时程与 DOMS 机械性痛觉过敏的无痛期非常一致^[31]。Fujii 等人研究显示, 酸敏感离子通道 (acid-sensing ion channels, ASICs) 拮抗剂阿米洛利可逆转 GDNF 诱导的机械性痛觉过敏, 表明 ASICs 参与 DOMS 机械性痛觉过敏的产生^[17]。此外, TRPV4 参与 GDNF 诱导的机械性痛觉过敏也已在 TRPV4 受体缺陷的小鼠中证明^[10]。以上研究表明, GDNF 可敏化 Aδ- 纤维引起的机械性痛觉过敏, TRPV4 和 ASICs 离子通道均参与 GDNF 诱导 DOMS 的过程。Murase 等人在另一项研究中发现 GDNF 在离体肌肉中也可诱导机械性痛觉过敏, 通过致敏外周的伤害感受纤维引起外周敏化, 提示外周机制参与 GDNF 诱导的肌肉机械性痛觉过敏^[37]。由于这种痛觉过敏具有持续性, 所以尚不能排除 GDNF 诱导脊髓及脊髓以上高级中枢神经元的变化所介导的中枢敏化效应, 故其具体机制还需进一步研究。

综上, 有两个途径参与 DOMS 的产生与维持: 缓激肽 B2 受体 /NGF 信号通路与缓激肽 B2 受体 /COX-2/GDNF 信号通路 (图 1)。研究显示, 在大鼠离心运动前给予缓激肽 B2 受体拮抗剂 HOE140, 运动后 NGF、GDNF 以及 COX-2 的上调均被阻断, 其中 GDNF 上调阻断是由于 COX-2 后期 (运动后 12 h) 上调被抑制所导致的^[31], 因此我们猜测这两种途径之间存在一定的关联。而在离心运动中应用 COX-2 抑制剂, 可以完全阻断 DOMS 发展, 因此有学者推测 COX-2 在通路关联中起关键性作用, 而离心运动后的缓激肽 B2 受体 /NGF 信号通路单独作用, 尚不足以敏化 C- 纤维诱导的机械性痛觉过敏, 可能还需要 COX-2 的协同参与^[38]。此外, 研究显示, NGF 与 GDNF 分别作用于初级传入神经元上的 TrkA 和 GFRα1 受体并协同致痛^[38]。原

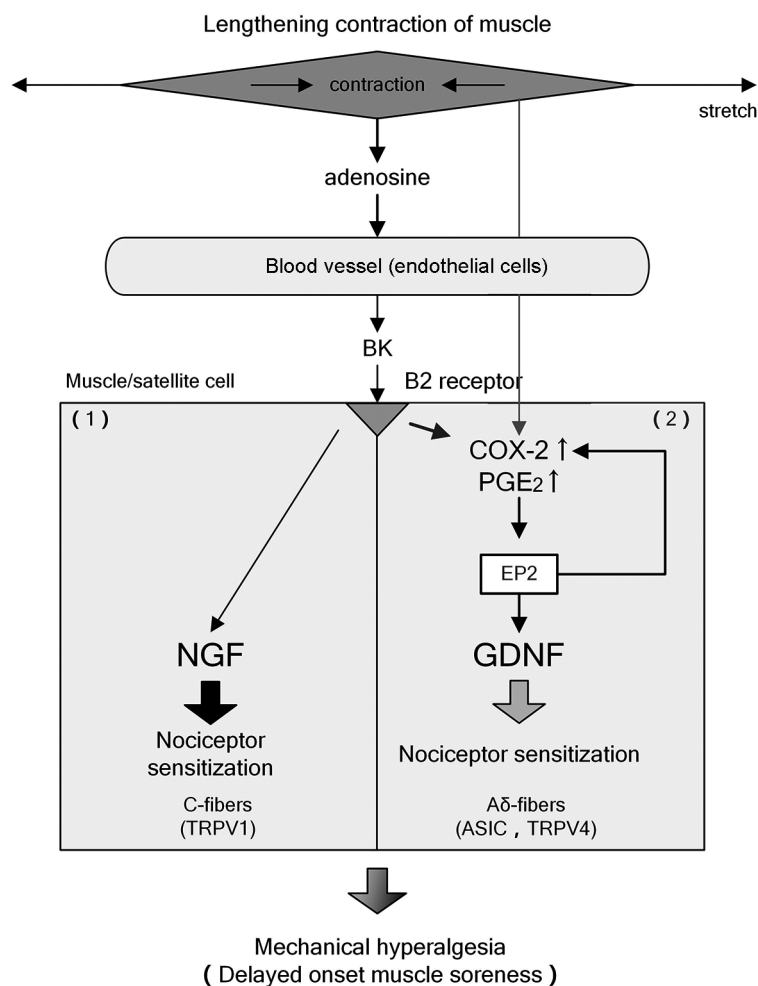


图 1. 神经生长因子(NGF)和胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)参与延迟性肌肉酸痛(DOMS)的信号通路

Fig. 1. Signaling pathways of nerve growth factor (NGF) and glial cell derived neurotrophic factor (GDNF) participate in delayed-onset muscle soreness (DOMS). Two signaling pathways, bradykinin (BK) B2 receptor/NGF and BK B2 receptor/cyclooxygenase 2 (COX-2)/GDNF, are involved in the induction and maintenance of DOMS. (1) The BK B2 receptor/NGF signaling pathway: Skeletal muscle cells release adenosine after eccentric contractions, and then promote the increases in the release of BK. Afterwards, BK binds to BK B2 receptor, resulting in up-regulation of the expression of NGF, which binds to TrkA receptor, activates transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) ion channel, sensitize C-fibers, causes mechanical hyperalgesia, and induces DOMS. (2) The BK B2 receptor/COX-2/GDNF signaling pathway: COX-2 is produced mainly by skeletal muscle cells and/or satellite cells after muscle eccentric contractions, and COX-2 is also produced by smooth muscle cells in the blood vessel and fibroblasts or other connective tissue cells in the epimysium. COX-2 can activate the COX-2/prostaglandins E₂ (PGE₂)/EP2 signaling cascade, thus up-regulating GDNF, and EP2 can also up-regulate COX-2 expression associated with positive feedback regulation. GDNF activates TRPV4 and acid-sensing ion channel (ASIC), sensitizes A δ -fibers, causes mechanical hyperalgesia, and induces DOMS.

位杂交结果显示, 约 25% 的初级传入神经元同时表达 TrkA 和 GFR α 1 受体^[1], 而含有 TrkA 和 GFR α 1 受体的传入神经元同时表达 TRPV1 和 ASICs 离子通道^[38]。上述研究表明, NGF 与 GDNF 参与 DOMS 致痛的机制之间存在区别与联系 (表 1)。

3 DOMS的预防和治疗

由于 DOMS 可能会干扰正常人的日常生活和运

动员的运动表现, 并可能使初阶段运动者难以继续进行健身运动, 因此 DOMS 的预防和治疗凸显重要。重复回合训练、药物治疗、中医疗法和物理治疗等均对缓解 DOMS 有一定成效。

3.1 DOMS的预防——重复回合训练

DOMS 在一定时间间隔后重复相同运动时会减轻, 这种重复训练的适应性机制称为重复回合效应, 其原因常归因于神经、细胞或结缔组织的适应^[39]。

表1. 神经生长因子(NGF)和胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)介导延迟性肌肉酸痛(DOMS)过程中对神经纤维和离子通道的影响
Table 1. Effects of nerve growth factor (NGF) and glial cell derived neurotrophic factor (GDNF) on nerve fibers and ion channels during the mediation of delayed-onset muscle soreness (DOMS) process

Neurotrophic factors	Signal pathways	Sensitized nerve fibers	Sensitized ion channels	References
NGF	Bradykinin B2 receptor/NGF	C-fibers, afferent nerve fibers with both TrkA and GFR α 1 receptors	TRPV1	[10, 16, 38]
GDNF	Bradykinin B2 receptor/COX-2/GDNF	A δ -fibers, afferent nerve fibers with both TrkA and GFR α 1 receptors	TRPV4, ASICs	[10, 16, 37]

TrkA, tropomyosin receptor kinase A; GFR α 1, GDNF family receptor α 1; TRPV1, transient receptor potential vanilloid 1; TRPV4, transient receptor potential vanilloid 4; ASICs, acid-sensing ion channels.

上已述及, 缓激肽 B2 受体激活可上调 NGF 信号通路, 参与 DOMS。研究显示, 大鼠在第二轮运动后 NGF 上调和机械性痛觉过敏减少。在离心运动前, 在大鼠趾长伸肌肌内注射缓激肽 B2 受体拮抗剂 HOE140 (作用仅持续数小时), 发现第一次离心运动后大鼠机械性痛觉过敏和肌内 NGF 上调被阻断, 第二次离心运动后机械性痛觉过敏较弱且肌内 NGF 上调较少, 表明第二次离心运动在缓激肽 B2 受体的上游发生适应, 引起 NGF 上调减少。上述适应现象可能是肌细胞产生并释放腺苷的过程, 或骨骼肌血管内皮产生并释放缓激肽的过程, 但具体还需进一步研究^[40]。

3.2 DOMS的治疗

3.2.1 药物治疗

理论上, 缓激肽 B2 受体拮抗剂、COX-2 抑制剂、NGF 抗体及 GDNF 抗体对减轻 DOMS 均会有帮助。目前, 上述试剂中唯一适用于人类的药物是 COX-2 抑制剂, 其效果取决于给药的时间^[41]。Paulsen 等人发现, 塞来昔布 (选择性 COX-2 抑制剂) 可以缓解不习惯离心运动后肌肉酸痛的现象, 且对肌肉功能恢复、炎症再生以及重复回合效应没有明显影响^[42]。Singla 等人的研究指出, 在运动腿的局部肌肉每 3 h 应用一次 1% 双氯芬酸钠凝胶 (中等选择性 COX-2 抑制剂), 持续 24 h, 有助于减弱 DOMS^[43]。

3.2.2 针刺治疗

传统针灸以及电针技术对治疗 DOMS 有一定效果。剧烈运动后进行针刺治疗可以有效缓解 DOMS, 促进肌肉功能恢复, 其治疗效果具有持久性, 且在运动后 72 h 疗效达到高峰^[44]。Aloe 等人发现, 通过对注射 NGF 诱发痛觉过敏的大鼠进行低频电针刺激治疗, 可降低大鼠痛觉过敏反应, 且大鼠皮肤及背根神经节中的 P 物质和 TRPV1 的改变趋于正常, 表明低频电针刺激能够通过降低 NGF 诱导的

疼痛介质和伤害性反应, 进而减少 NGF 引起的痛觉过敏反应^[45]。据此, 有理由相信针刺能够通过调节 NGF 及其受体的表达和密度, 达到治疗 DOMS 的效果, 但具体机制还需进一步研究。

3.2.3 热疗

热疗法是治疗软组织疼痛较为常见的物理治疗方法。研究显示, 热疗对 DOMS 有一定的缓解作用^[46]。Tsuboshima 等人研究显示, 肌肉在离心运动后会发​​生氧化应激反应 (缺血状态), 组织中缓激肽、NGF 和 GDNF 等因子水平上调, 而加热处理可以调节骨骼肌细胞代谢以减少氧化应激, 逆转 NGF 与 GDNF 等因子水平的上调, 进而抑制离心运动后机械性痛觉过敏的发展, 缓解 DOMS^[47]。

4 总结和展望

DOMS 是运动锻炼后的常见症状, 典型表现为触压痛和机械性痛觉过敏。目前研究表明, NGF 与 GDNF 协同参与 DOMS 的产生与维持, 但其具体作用机制尚不完全明确。未来仍需对缓激肽 B2 受体 /NGF 和缓激肽 B2 受体 /COX-2/GDNF 信号通路进行更加深入的研究, 同时探寻 DOMS 发生、发展中是否有其他神经营养因子参与, 以期为临床治疗 DOMS 提供新思路、新靶点, 也为治疗 DOMS 的新药研发提供理论支持。

参考文献

- Murase S, Terazawa E, Queme F, Ota H, Matsuda T, Hirate K, Kozaki Y, Katanosaka K, Taguchi T, Urai H, Mizumura K. Bradykinin and nerve growth factor play pivotal roles in muscular mechanical hyperalgesia after exercise (delayed-onset muscle soreness). *J Neurosci* 2010; 30(10): 3752–3761.
- Hotfiel T, Freiwald J, Hoppe M, Lutter C, Forst R, Grim C, Bloch W, Hüttel M, Heiss R. Advances in delayed-onset muscle

- soreness (DOMS): Part I: Pathogenesis and diagnostics. *Sportverletz Sportschaden* 2018; 32(4): 243–250.
- 3 Kanda K, Sugama K, Hayashida H, Sakuma J, Suzuki K. Eccentric exercise-induced delayed-onset muscle soreness and changes in markers of muscle damage and inflammation. *Exerc Immunol Rev* 2013; 19: 72–85.
 - 4 Fridén J, Lieber RL. Eccentric exercise-induced injuries to contractile and cytoskeletal muscle fibre components. *Acta Physiol Scand* 2001; 171(3): 321–326.
 - 5 Hayashi K, Katanosaka K, Abe M, Yamanaka A, Nosaka K, Mizumura K, Taguchi T. Muscular mechanical hyperalgesia after lengthening contractions in rats depends on stretch velocity and range of motion. *Eur J Pain* 2017; 21(1): 125–139.
 - 6 Shvartsman D, Storrie-White H, Lee K, Kearney C, Brudno Y, Ho N, Cezar C, McCann C, Anderson E, Koullias J, Tapia JC, Vandenberg H, Lichtman JW, Mooney DJ. Sustained delivery of VEGF maintains innervation and promotes reperfusion in ischemic skeletal muscles via NGF/GDNF signaling. *Mol Ther* 2014; 22(7): 1243–1253.
 - 7 Levi-Montalcini R. Effects of mouse tumor transplantation on the nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 1952; 55(2): 330–343.
 - 8 Ohashi Y, Uchida K, Fukushima K, Satoh M, Koyama T, Tsuchiya M, Saito H, Takahira N, Inoue G, Takaso M. NGF expression and elevation in hip osteoarthritis patients with pain and central sensitization. *Biomed Res Int* 2021; 2021: 9212585.
 - 9 Wu C, Erickson MA, Xu J, Wild KD, Brennan TJ. Expression profile of nerve growth factor after muscle incision in the rat. *Anesthesiology* 2009; 110(1): 140–149.
 - 10 Ota H, Katanosaka K, Murase S, Kashio M, Tominaga M, Mizumura K. TRPV1 and TRPV4 play pivotal roles in delayed onset muscle soreness. *PLoS One* 2013; 8(6): e65751.
 - 11 Franco ML, Nadezhdin KD, Light TP, Goncharuk SA, Soler-Lopez A, Ahmed F, Mineev KS, Hristova K, Arseniev AS, Vilar M. Interaction between the transmembrane domains of neurotrophin receptors p75 and TrkA mediates their reciprocal activation. *J Biol Chem* 2021; 297(2): 100926.
 - 12 Malik-Hall M, Dina OA, Levine JD. Primary afferent nociceptor mechanisms mediating NGF-induced mechanical hyperalgesia. *Eur J Neurosci* 2005; 21(12): 3387–3394.
 - 13 Barker PA, Mantyh P, Arendt-Nielsen L, Viktrup L, Tive L. Nerve growth factor signaling and its contribution to pain. *J Pain Res* 2020; 13: 1223–1241.
 - 14 Eskander MA, Ruparel S, Green DP, Chen PB, Por ED, Jeske NA, Gao X, Flores ER, Hargreaves KM. Persistent Nociception triggered by nerve growth factor (NGF) is mediated by TRPV1 and oxidative mechanisms. *J Neurosci* 2015; 35(22): 8593–8603.
 - 15 Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Castañeda-Corral G, Kuskowski MA, Mantyh PW. Preventive or late administration of anti-NGF therapy attenuates tumor-induced nerve sprouting, neuroma formation, and cancer pain. *Pain* 2011; 152(11): 2564–2574.
 - 16 Kubo A, Koyama M, Tamura R, Takagishi Y, Murase S, Mizumura K. Absence of mechanical hyperalgesia after exercise (delayed onset muscle soreness) in neonatally capsaicin-treated rats. *Neurosci Res* 2012; 73(1): 56–60.
 - 17 Fujii Y, Ozaki N, Taguchi T, Mizumura K, Furukawa K, Sugiura Y. TRP channels and ASICs mediate mechanical hyperalgesia in models of inflammatory muscle pain and delayed onset muscle soreness. *Pain* 2008; 140(2): 292–304.
 - 18 You HJ, Lei J, Sui MY, Huang L, Tan YX, Tjølsen A, Arendt-Nielsen L. Endogenous descending modulation: spatiotemporal effect of dynamic imbalance between descending facilitation and inhibition of nociception. *J Physiol* 2010; 588(Pt 21): 4177–4188.
 - 19 You HJ, Lei J, Niu N, Yang L, Fan XL, Tjølsen A, Li Q. Specific thalamic nuclei function as novel ‘nociceptive discriminators’ in the endogenous control of nociception in rats. *Neuroscience* 2013; 232: 53–63.
 - 20 You HJ, Lei J, Pertovaara A. Thalamus: The ‘promoter’ of endogenous modulation of pain and potential therapeutic target in pathological pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2022; 139: 104745.
 - 21 Lin L, Doherty D, Lile J, Bektesh S, Collins F. GDNF: a glial cell line-derived neurotrophic factor for midbrain dopaminergic neurons. *Science* 1993; 260(5111): 1130–1132.
 - 22 Pan Y, Jiang L, Wang C. The impact of N-cadherin-beta-catenin signaling on the analgesic effects of glial cell-derived neurotrophic factor in neuropathic pain. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 522(2): 463–470.
 - 23 Nencini S, Ringuet M, Kim DH, Greenhill C, Ivanusic JJ. GDNF, neurturin, and artemin activate and sensitize bone afferent neurons and contribute to inflammatory bone pain. *J Neurosci* 2018; 38(21): 4899–4911.
 - 24 Mesa-Infante V, Afonso-Oramas D, Salas-Hernandez J, Rodriguez-Nunez J, Barroso-Chinea P. Long-term exposure to GDNF induces dephosphorylation of Ret, AKT, and ERK1/2, and is ineffective at protecting midbrain dopaminergic neurons in cellular models of Parkinson’s disease. *Mol Cell Neurosci* 2022; 118: 103684.
 - 25 Encinas M, Tansey MG, Tsui-Pierchala BA, Comella JX, Milbrandt J, Johnson EM. c-Src is required for glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) family ligand-

- mediated neuronal survival via a phosphatidylinositol-3 kinase (PI-3K)-dependent pathway. *J Neurosci* 2001; 21(5): 1464–1472.
- 26 Bogen O, Joseph EK, Chen X, Levine JD. GDNF hyperalgesia is mediated by PLC γ , MAPK/ERK, PI3K, CDK5 and Src family kinase signaling and dependent on the IB4-binding protein versican. *Eur J Neurosci* 2008; 28(1): 12–19.
- 27 Alvarez P, Gear RW, Green PG, Levine JD. IB4-saporin attenuates acute and eliminates chronic muscle pain in the rat. *Exp Neurol* 2012; 233(2): 859–865.
- 28 Hendrich J, Alvarez P, Chen X, Levine JD. GDNF induces mechanical hyperalgesia in muscle by reducing I_{BK} in isolectin B4-positive nociceptors. *Neuroscience* 2012; 219: 204–213.
- 29 Virtuoso A, Herrera-Rincon C, Papa M, Panetsos F. Dependence of neuroprosthetic stimulation on the sensory modality of the trigeminal neurons following nerve injury. Implications in the design of future sensory neuroprostheses for correct perception and modulation of neuropathic pain. *Front Neurosci* 2019; 13: 389.
- 30 Alvarez P, Chen X, Bogen O, Green PG, Levine JD. IB4(+) nociceptors mediate persistent muscle pain induced by GDNF. *J Neurophysiol* 2012; 108(9): 2545–2553.
- 31 Murase S, Terazawa E, Hirate K, Yamanaka H, Kanda H, Noguchi K, Ota H, Queme F, Taguchi T, Mizumura K. Upregulated glial cell line-derived neurotrophic factor through cyclooxygenase-2 activation in the muscle is required for mechanical hyperalgesia after exercise in rats. *J Physiol* 2013; 591(12): 3035–3048.
- 32 Wouters E, Hudson CA, McArdle CA, Bernal AL. Central role for protein kinase C in oxytocin and epidermal growth factor stimulated cyclooxygenase 2 expression in human myometrial cells. *BMC Res Notes* 2014; 7(1): 357.
- 33 Inoue A, Iwasa M, Nishikura Y, Ogawa S, Nakasuka A, Nakata Y. The long-term exposure of rat cultured dorsal root ganglion cells to bradykinin induced the release of prostaglandin E₂ by the activation of cyclooxygenase-2. *Neuroscience Letters* 2006; 401(3): 242–247.
- 34 Li QB, Chang L, Ye F, Luo QH, Tao YX, Shu HH. Role of spinal cyclooxygenase-2 and prostaglandin E₂ in fentanyl-induced hyperalgesia in rats. *Br J Anaesth* 2018; 120(4): 827–835.
- 35 Ota H, Katanosaka K, Murase S, Furuyashiki T, Narumiya S, Mizumura K. EP2 receptor plays pivotal roles in generating mechanical hyperalgesia after lengthening contractions. *Scand J Med Sci Sports* 2018; 28(3): 826–833.
- 36 Muscella A, Cossa LG, Vetrugno C, Marsigliante S. Bradykinin stimulates prostaglandin E₂ release in human skeletal muscular fibroblasts. *Mol Cell Endocrinol* 2020; 507: 110771.
- 37 Murase S, Kato K, Taguchi T, Mizumura K. Glial cell line-derived neurotrophic factor sensitized the mechanical response of muscular thin-fibre afferents in rats. *Eur J Pain* 2014; 18(5): 629–638.
- 38 Murase S, Kobayashi K, Nasu T, Kihara C, Taguchi T, Mizumura K. Synergistic interaction of nerve growth factor and glial cell-line derived neurotrophic factor in muscular mechanical hyperalgesia in rats. *J Physiol* 2021; 599(6): 1783–1798.
- 39 Sidky SR, Ingalls CP, Lowe DA, Baumann CW. Membrane proteins increase with the repeated bout effect. *Med Sci Sports Exerc* 2022; 54(1): 57–66.
- 40 Urai H, Murase S, Mizumura K. Decreased nerve growth factor upregulation is a mechanism for reduced mechanical hyperalgesia after the second bout of exercise in rats. *Scand J Med Sci Sports* 2013; 23(2): e96–e101.
- 41 Cheung K, Hume P, Maxwell L. Delayed onset muscle soreness treatment strategies and performance factors. *Sports Med* 2003; 33(2): 145–164.
- 42 Paulsen G, Egner IM, Drange M, Langberg H, Benestad HB, Fjeld JG, Hallen J, Raastad T. A COX-2 inhibitor reduces muscle soreness, but does not influence recovery and adaptation after eccentric exercise. *Scand J Med Sci Sports* 2010; 20(1): e195–e207.
- 43 Singla N, Desjardins PJ, Cosca EB, Parulan C, Arriaga A, Poole KC, Batz DM, Chang PD. Delayed-onset muscle soreness: a pilot study to assess analgesic study design features. *Pain* 2015; 156(6): 1036–1045.
- 44 Huang C, Wang Z, Xu X, Hu S, Zhu R, Chen X. Does acupuncture benefit delayed-onset muscle soreness after strenuous exercise? A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol* 2020; 11: 666.
- 45 Aloe L, Manni L. Low-frequency electro-acupuncture reduces the nociceptive response and the pain mediator enhancement induced by nerve growth factor. *Neurosci Lett* 2009; 449(3): 173–177.
- 46 Petrofsky J, Berk L, Bains G, Khowailed IA, Lee H, Laymon M. The efficacy of sustained heat treatment on delayed-onset muscle soreness. *Clin J Sport Med* 2017; 27(4): 329–337.
- 47 Tsuboshima K, Urakawa S, Takamoto K, Taguchi T, Matsuda T, Sakai S, Mizumura K, Ono T, Nishijo H. Distinct effects of thermal treatments after lengthening contraction on mechanical hyperalgesia and exercise-induced physiological changes in rat muscle. *J Appl Physiol* (1985) 2020; 128(2): 296–306.