بررسی اثر لیتیوم بر درد نوروپاتیک ناشی از بستن ناقص عصب سیاتیک در موش صحرایی

حمیدرضا بنفشه [۱]، اعظم مصداقی نیا [۲]، مهدی هنرکار رمضانی [۳]، میثم نورانی آرانی [۴]، سید مجتبی بنی طباء بیدگلی [۵]، غلامعلی حمیدی [*۱]

خلاصه:

سابقه و هدف: درد نوروپاتیک، نوعی درد مزمن است که در اثر آسیب سلول‌های عصبی و اختلال در عملکرد سیستم عصبی مرکزی و یا محیطی ایجاد می‌شود. اخیرا اثرات محافظتی لیتیوم بر سلول‌های عصبی ثابت شده است. با توجه به اینکه علت اساسی درد نوروپاتیک آسیب سلول‌های عصبی است، لذا در تحقیق حاضر اثر لیتیوم در مدل درد نوروپاتیک در موش صحرایی بررسی شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر به‌روش تجربی و بر روی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ انجام شد. درد نوروپاتیک با مدل بستن ناقص عصب سیاتیک ایجاد شد. حیوانات به‌صورت تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند: گروه کنترل که حیوانات آن جراحی شده، ولی عصب سیاتیک گره زده نشد و ٤ گروه مورد آزمایش که نرمال سالین و غلظت‌های ۱۰،۵ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم لیتیوم را به‌صورت داخل صفاقی دریافت می‌کردند. تست‌های رفتاری بررسی هایپرآلژزیای حرارتی، آلودینیای مکانیکی و حرارتی یک روز قبل از انجام جراحی و در روزهای ۳، ۵، ۷، ۱۰ و ١٤ پس از جراحی انجام شد.

نتایج: همه غلظت‌های لیتیوم هایپرآلژزیا و آلودینیای حرارتی ناشی از بستن ناقص عصب سیاتیک را به‌صورت معنی‌داری کاهش داد ($P<۰/۰۱$)، اما اثر لیتیوم بر آلودینیای مکانیکی با غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به بالا ایجاد شد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان‌دهنده اثر ضد درد لیتیوم در مدل بستن ناقص عصب سیاتیک در موش صحرایی می‌باشد. به‌منظور تایید اثر لیتیوم و یافتن مکانیسم‌های اثر آن در کاهش درد نوروپاتیک انجام تحقیقات بیشتری لازم است.

واژگان کلیدی: لیتیوم، آلودینیا، هیپرآلژزیا، موش صحرایی

فصلنامه علمی – پژوهشی فیض، دوره پانزدهم، شماره ٤، زمستان ۱۳۹۰، صفحات ۳۰۱-۲۹٤

مقدمه

درد نوروپاتیک، یکی از مهم‌ترین انواع دردهای مزمن است که با وجود پیشرفت‌های روزافزون علم پزشکی، درمان آن با مشکلات زیادی همراه می‌باشد. این درد در اثر آسیب سلول‌های عصبی و اختلال در عملکرد سیستم عصبی مرکزی، محیطی و یا خودمختار ایجاد می‌شود [۱]. درد نوروپاتیک همراه با ایجاد حس ناخوشایند سوزش و گزگز (Dysesthesia)، افزایش حساسیت به محرک‌های دردناک (Hyperalgesia) و حس درد در مواجهه با محرک‌های غیر دردناک (Alldoynia) می‌باشد. از شایع‌ترین انواع دردهای نوروپاتیک، می‌توان به دردهای ناشی از نوروپاتی دیابتی، دردهای بعد از عفونت‌های هرپسی (Post-herpetic neuralgia) و دردهای ناشی از قطع عضو (Phantom limb pain) اشاره کرد [۲].

پاتوفیزیولوژی درد نوروپاتیک بسیار پیچیده است و مکانیسم‌های محیطی و مرکزی در ایجاد درد دخالت دارند. درد می‌تواند در اثر آسیب به رشته‌های عصبی حس درد و حساس شدن انتهای حسی در اثر آزاد شدن نوروپپتیدها و یا افزایش میزان کانال‌های سدیمی و کلسیمی در محل آسیب، تغییر در ناقل‌های عصبی و گیرنده‌ها، به‌خصوص افزایش گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک ایجاد شود. در سطح مغزی شکل‌گیری تغییرات آناتومیک و برقراری ارتباط بین رشته‌های عصبی C, A beta، کاهش فعالیت مسیرهای مهاری حس درد و آزاد شدن بیش از حد ناقل‌های عصبی مثل گلوتامات در شاخ خلفی نخاع در ایجاد درد نوروپاتیک نقش دارند [۳]. لیتیوم داروی انتخابی درمان و پیشگیری از مانیا و اختلالات دو قطبی (Bipolar) است و به‌عنوان یک کاتیون تک ظرفیتی کوچک به‌طور کامل جذب می‌شود، در کل آب بدن توزیع شده و به هیچ وجه به پروتئین متصل نمی‌شود. هیچ‌گونه متابولیسمی نداشته و به‌صورت دست نخورده از طریق ادرار دفع می‌شود. علی‌رغم تحقیقات گسترده، مکانیسم اثر لیتیوم ناشناخته باقی مانده است و اثر بر الکترولیت‌ها و انتقال‌های یونی، اثر بر نوروترانسمیترها و مکانیسم‌های انتقال پیام به داخل سلول و آنزیم‌های داخل سلولی، مکانیسم‌های احتمالی لیتیوم می‌باشند [٤]. تحقیقات اخیر، علاوه بر تثبیت خلق و خو به‌وسیله لیتیوم اثرات محافظتی این دارو بر

[۱] استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
[۲] دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
[۳] دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
[۴] دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
[۵] مربی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
*نشانی نویسنده مسوول:
مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
تلفن: ۰۹۱۳ ۱۶۳۱۶۸۵ دورنویس: ۰۳۶۱ ۵۵۷۵۰۵۷
پست الکترونیک: hamidi_gh@kaums.ac.ir
تاریخ دریافت: ۸۹/۱۲/۲۸ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۰/۳/۲۹

Archive of SID

www.SID.ir

سلول‌های عصبی در کشت سلولی و مدل‌های مختلف حیوانی و انسانی را ثابت نموده است و این دارو به‌عنوان یک پتانسیل درمانی جدید در درمان بیماری‌های مغزی مثل آلزایمر، پارکینسون و آسیب‌های حاد مغزی مطرح می‌باشد [٦،٥]. لیتیوم باعث حفاظت سلول‌های قشری مخچه در برابر سمیت ناشی از گلوتامات که با واسطه گیرنده‌های NMDA صورت می‌گیرد، شده و هم‌چنین موجب افزایش طول عمر نورون‌های گاباارژیک در مخچه و کورتکس می‌گردد [٨،٧]. در مدل‌های حیوانی نیز لیتیوم مرگ نورون‌های کولینرژیک موجود در مغز موش صحرایی [٩]، مرگ سلول‌های قشر خارجی مخچه در اثر اشعه [١٠] و مرگ سلول‌های مغزی در اثر ایسکمی موضعی [١١] را مهار می‌کند. مهمترین مکانیسم‌های دخیل در این اثرات محافظتی، افزایش آزادسازی BDNF [١٢] و تحریک رشد و تمایز نورون‌ها از این طریق و نیز تضعیف آپوپتوز نورونی از طریق افزایش مقدار و فعالیت مولکول‌های افزایش‌دهنده عمر سلولی مثل Bcl2, CREB و کاهش فعالیت فاکتورهای محرک آپوپتوز مثل p53, Bax, caspase می‌باشد [١٤،١٣]. بر این اساس با توجه به اینکه علت اساسی درد نوروپاتیک آسیب سلول‌های عصبی است، احتمال اثر درمانی برای لیتیوم در دردهای نوروپاتیک وجود دارد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌روش تجربی و بر روی ٤٠ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد Sprague Dawley با وزن تقریبی ٢٥٠-٢٠٠ گرم انجام شد. هر چهار موش در یک قفس جداگانه و در دمای مناسب حیوان‌خانه و شرایط تاریکی-روشنایی ١٢ ساعته و دسترسی آسان به آب و غذا نگهداری شده و کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با پروتوکل‌های مصوب دانشگاه علوم پزشکی کاشان رعایت گردید. حیوانات به‌صورت تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند که در هر گروه هشت موش قرار داشت: یک گروه شاهد که در این گروه حیوانات جراحی شده ولی عصب سیاتیک گره زده نشده و چهار گروه آزمایش که در آنها حیوانات جراحی شده و عصب سیاتیک به‌صورت ناقص گره زده می‌شد. گروه‌های آزمایش، نرمال سالین و غلظت‌های ١٠،٥ و ١٥ میلی‌گرم بر کیلوگرم لیتیوم را به‌صورت داخل صفاقی دریافت می‌کردند [١٥]. تزریق‌ها یک‌بار و در روزهای آزمایش ٣٠ دقیقه قبل از شروع آزمایش‌های رفتاری انجام می‌شد [١٦].

روش جراحی

جهت ایجاد مدل حیوانی درد نوروپاتیک از مدل بستن ناقص عصب سیاتیک (Partial ligation of sciatic nerve) که به‌وسیله Seltzer و همکاران [١٧] معرفی شده است، استفاده شد. در این مدل بعد از بی‌هوش نمودن حیوان موهای بالا و پشت ران را کاملا تراشیده، برشی به طول ٢ سانتی متر بر روی ران پای راست موش سوری ایجاد شده و پس از یافتن عصب سیاتیک و جدا کردن آن از بافت‌های اطراف، در حدود ١ سانتی‌متر بالای محل سه شاخه شدن عصب سیاتیک یک گره نسبتا محکم دور ٣٠ تا ٥٠ درصد قطر عصب ایجاد شده و مابقی عصب به‌صورت آسیب ندیده حفظ می‌شد. سپس، عضله و پوست حیوان جداگانه بخیه شده و موش سوری به قفس منتقل می‌شد. آزمایش‌های رفتاری بررسی آلودینیا و هیپرآلژزیا، سه روز پس از جراحی آغاز می‌شد. در گروه شاهد نیز شکافی روی قسمت خارج ران پای راست در محل عصب سیاتیک ایجاد کرده بعد از مشاهده عصب، بدون هیچ‌گونه دست کاری عصب، عضله و پوست دوخته می‌شد.

آزمایشات رفتاری ارزیابی درد نوروپاتیک

آزمایش‌های رفتاری بررسی هیپرآلژزیا و آلودینیا یک روز قبل از انجام جراحی به‌منظور ارزیابی پاسخ پایه در حیوانات و ٣، ٥، ٧، ١٠ و ١٤ روز بعد از انجام جراحی انجام می‌شد. کلیه آزمایش‌ها در فاصله ساعت ٩-١٤ و پس از عادت کردن حیوان به محیط انجام آزمایش و خاتمه یافتن رفتارهای جستجوگرانه موش انجام می‌شد.

١- هایپرآلژزیای حرارتی (Radiant Heat Plantar test)

در این آزمایش از دستگاه Radiant heat plantar test (Ugo Bassil, Italy) استفاده شد. با استفاده از این دستگاه با تاباندن اشعه مادون قرمز از میان سطح پلکسی‌گلاس به کف پای سالم و آسیب دیده حیوان میزان تحمل حیوان نسبت به محرک آسیب رسان حرارتی مورد سنجش قرار می‌گرفت. این روش توسط Hargreaves و همکارانش معرفی شده است [١٨]. در این روش، بخش میانی کف پای حیوان در معرض اشعه قرار گرفته و زمان تاخیر در عقب کشیدن پا Paw Withdrawal Latency (PWL) ثبت می‌گردد. تحریکات حرارتی سه مرتبه و با فواصل ٥ تا ١٠ دقیقه تکرار می‌شدند و Cut off آزمایش ٢٢ ثانیه بود. نتایج به صورت میانگین تفاوت زمان تاخیر بین دو پای حیوان که با فرمول زیر محاسبه می‌شود، ارائه می‌گردد:

میانگین پای جراحی نشده - میانگین پای جراحی شده = تفاوت زمانی عقب کشیدن پاها. در صورتی که اختلاف میانگین تاخیر عقب کشیدن دو پا منفی باشد، نشان‌گر پدیده هایپرآلژزیا حرارتی می‌باشد.

٢- آلودینیای حرارتی (Acetone test):

Archive of SID

www.SID.ir

جهت مشخص کردن حساسیت حیوان به آلودینیای حرارتی از پاشیدن استون به کف پا که بر اساس روش Choi و همکاران [۱۹]، استفاده شد. در این روش حیوان بر روی یک شبکه سیمی قرار داده شده و به‌وسیله یک سرنگ انسولین که به‌جای سوزن آن یک لوله باریک پلی‌پروپیلن قرار داشت یک قطره استون به کف پای چپ حیوان پاشیده می‌شد. این آزمایش ۵ بار و هر بار به‌فاصله ۳ دقیقه انجام می‌گرفت. در صورتی که با پاشیده شدن استون حیوان پای خود را بلند می‌کرد، به‌عنوان پاسخ مثبت و در غیر این صورت پاسخ منفی در نظر گرفته می‌شد. درصد پاسخ از طریق تعداد پاسخ مثبت حیوان نسبت به کل تعداد تحریک محاسبه می‌گردید.

۳- آلودینیای مکانیکی (von–Frey filament):

حیوانات را بر روی یک شبکه سیمی و در داخل یک محفظه پلاکسی گلاس به ابعاد ۲۰×۲۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر قرار داده و بعد از عادت کردن حیوان به محیط جدید از تارهای مختلف von–Frey جهت سنجش آلودینیای مکانیکی استفاده می‌شد. در این آزمایش از تارهای ۲ تا ٦۰ گرم ساخت شرکت Stoelting, USA استفاده شد. این تارها در محدوده ۲، ٤، ٦، ۸، ۱۵، ۲٦ و ٦۰ گرم می‌باشد. از کمترین شماره تار شروع کرده و به‌ترتیب در صورت عدم پاسخ شماره‌های بالاتر انتخاب می‌گردید. هر تار را سه بار متوالی به‌فاصله ۵ ثانیه و هر بار به‌مدت ۱ ثانیه به کف پای چپ حیوان فشار داده اگر ۲ بار متوالی پاسخ داده می‌شد (پای خود را بلند می‌کرد) آستانه پاسخ به‌حساب می‌آمد و دیگر آزمایش ادامه پیدا نمی‌کرد. در صورتی‌که حیوان به تار شماره ٦۰ نیز پاسخ نمی‌داد، عدد ٦۰ به‌عنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته می‌شد [۲۰].

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها:

نتایج به‌صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده است. نتایج به‌دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۷ آنالیز شد. پس از تایید پیش فرض‌های آزمایش آماری (نرمال بودن توزیع داده‌ها و با در نظر گرفتن نتایج آزمایش sphericity) از آزمایش one way repeated measure ANOVA و متعاقب آن آزمایش Tukey استفاده شد. روزهای انجام آزمایش به‌عنوان between factor و گروه‌های مورد مطالعه به‌عنوان within factor در نظر گرفته شدند. برای مقایسه آماری، سطح $P<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

تمام موش‌ها از سلامت عمومی در طی آزمایشات برخوردار بوده و هیچ‌گونه فلج و یا اختلال حرکتی در اثر آسیب به عصب سیاتیک مشاهده نشد. در روزهای مختلف آزمایش حیوانات از نظر بروز سمیت با لیتیوم کنترل شدند و عوارض قابل توجهی مثل لرزش، آتاکسی و تشنج مشاهده نشد. حالت قرار دادن پای جراحی شده در روزهای ابتدایی اندکی تغییر داشت، ولی این تغییر هیچ اختلالی در فعالیت حرکتی موش ایجاد نمی‌کرد. غلظت‌های مختلف لیتیوم تغییری در پاسخ‌های رفتاری به‌دست آمده در گروه شاهد ایجاد نکرد و هیچ اثر ضد دردی در این گروه مشاهده نشد (نتایج نشان داده نشده است).

۱- هایپرآلژزیای حرارتی (Radiant heat plantar test)

بستن ناقص عصب سیاتیک، به‌صورت معنی‌داری باعث کاهش تفاوت زمانی عقب کشیدن بین پای جراحی نشده و پای جراحی شده و ایجاد هیپرآلژزیای حرارتی گردید ($P<۰/۰۰۱$)، اما تفاوت زمان عقب کشیدن پاها در گروه شاهد نسبت به میزان پایه قبل از جراحی تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($P>۰/۰۵$) (نمودار شماره ۱-الف). لیتیوم کلراید با غلظت ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P<۰/۰۵$) و با غلظت‌های ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیپرآلژزیای حرارتی ایجاد شده با بستن ناقص عصب سیاتیک را به‌صورت معنی‌داری کاهش دادند ($P<۰/۰۰۱$) (نمودار شماره ۱-ب).

۲- آلودینیای حرارتی (Acetone test):

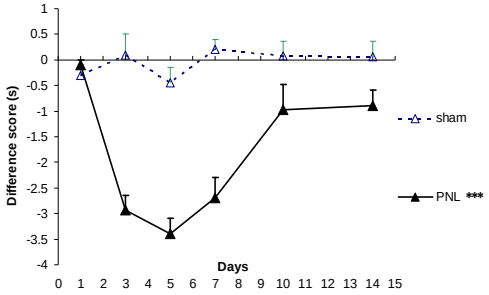
نمودار شماره ۲-الف نشان‌دهنده افزایش درصد پاسخ به تحریکات ناشی از پاشیدن استون به کف پای موش‌های صحرایی در اثر بستن ناقص عصب سیاتیک می‌باشد ($P<۰/۰۰۱$)، اما در گروه شاهد تفاوت معنی‌داری در درصد پاسخ‌ها مشاهده نشد. لیتیوم کلراید با غلظت ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P<۰/۰۵$) و با غلظت‌های ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P<۰/۰۰۱$) آلودینیای حرارتی ایجاد شده را کاهش داد (نمودار شماره ۲-ب).

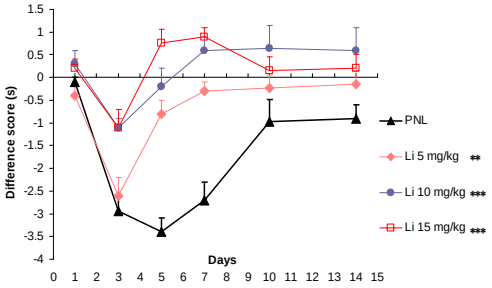
۳- آلودینیای مکانیکی (von–Frey filament):

آستانه پاسخ به تحریکات ناشی از تارهای von-Frey با اعمال فشار بر روی عصب سیاتیک به‌صورت معنی‌داری ($P<۰/۰۰۱$) نسبت به گروه شاهد کاهش یافت (نمودار شماره ۳-الف). اگرچه لیتیوم کلراید با غلظت ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم آلودینیای مکانیکی را کاهش نداد، ولی با غلظت‌های ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم آستانه پاسخ به تحریکات ناشی از تارهای von-Frey را افزایش داده ($P<۰/۰۰۱$) و به‌عبارت دیگر آلودینیای مکانیکی را کاهش داد (نمودار شماره ۳-ب).

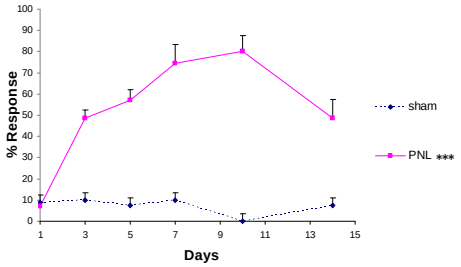
Archive of SID

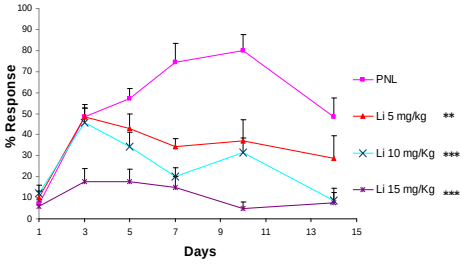
www.SID.ir



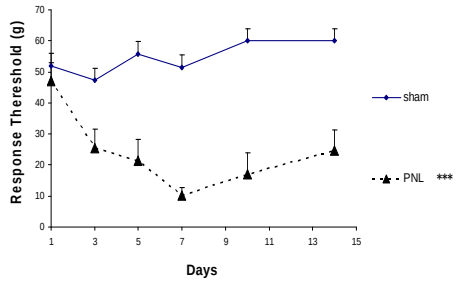


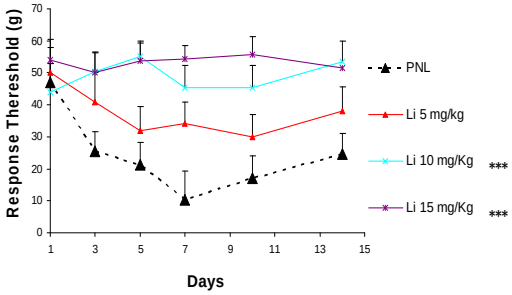
نمودار شماره ۱- مقایسه پاسخ گروه‌های مختلف به تحریک ناشی از اشعه مادون قرمز. در صورتی که اختلاف میانگین تاخیر عقب کشیدن دو پا منفی باشد نشان‌گر پدیده هایپرآلژزیای حرارتی می‌باشد. الف: مقایسه دو گروه شاهد (Sham) و بستن ناقص عصب Partial Nerve Ligation (PNL). ب: اثر غلظت‌های مختلف لیتیوم (Li) بر هایپرآلژزیای حرارتی. versus PNL ***P<۰/۰۰۱، **P<۰/۰۱.





نمودار شماره ۲- مقایسه پاسخ گروه‌های مختلف به تحریک ناشی از پاشیدن استون (آلودینیای حرارتی). الف: مقایسه دو گروه شاهد (Sham) و بستن ناقص عصب Partial Nerve Ligation (PNL). ب: اثر غلظت‌های مختلف لیتیوم (Li) بر آلودینیای حرارتی. versus PNL ***P<۰/۰۰۱، **P<۰/۰۱.





نمودار شماره ۳- مقایسه پاسخ گروه‌های مختلف به تحریک ناشی از تارهای von-Frey (آلودینیای مکانیکی). الف: مقایسه دو گروه شاهد (Sham) و بستن ناقص عصب Partial Nerve Ligation (PNL). ب: اثر غلظت‌های مختلف لیتیوم (Li) بر آلودینیای مکانیکی. versus PNL ***P<۰/۰۰۱، **P<۰/۰۱.

بحث

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که بستن ناقص عصب سیاتیک در موش صحرایی موجب القا درد نورو-پاتیک و ایجاد هایپرآلژزیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی و حرارتی شده و تزریق داخل صفاقی لیتیوم به‌صورت حاد و قبل از ارزیابی پاسخ‌های رفتاری، هیپرآلژزیا و آلودینیای ناشی از بستن ناقص عصب سیاتیک را کاهش می‌دهد. تنها مطالعه انجام شده در مورد اثر لیتیوم در درد نوروپاتیک توسط Shimizu و همکاران می‌باشد که نشان داده‌اند تزریق داخل نخاعی لیتیوم موجب کاهش تظاهرات رفتاری درد نوروپاتیک القا شده به‌وسیله مدل chronic constriction injury می‌گردد [۱۶]. نتایج این دو مطالعه با یکدیگر هم‌خوانی داشته و تایید کننده اثرات ضد درد لیتیوم در مدل‌های مختلف درد نوروپاتیک می‌باشد. لیتیوم یک کاتیون تک ظرفیتی با اندازه مولکولی مشابه با منیزیم می‌باشد که به‌دلیل این شباهت ساختاری می‌تواند با رقابت با این کوفاکتور ضروری، فعالیت بعضی از آنزیم‌ها را مهار نماید. لیتیوم با مهار آنزیم‌های دخیل در تولید فسفو اینوزیتیدها نظیر آنزیم اینوزیتول مونوفسفات فسفاتاز موجب کاهش ذخایر فسفواینوزیتیدها به‌خصوص اینوزیتول

Archive of SID

www.SID.ir

تری فسفات (IP_3) می‌شود. کاهش مقدار IP_3 منجر به ایجاد اختلال در مکانیسم‌های پیام رسانی گیرنده‌های مختلف از جمله گیرنده‌های جفت شونده با جی پروتئین‌ها و گیرنده‌های دارای فعالیت تیروزین کیناز می‌گردد [۲۱]. مطالعات زیادی در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که فسفواینوزیتیدها، به‌خصوص IP_3 نقش مهمی در ایجاد و بروز درد نوروپاتیک دارند [۲۳،۲۲]. هم‌چنین، گزارش شده است که تزریق داخل نخاعی میواینوزیتول به‌عنوان یک منبع تامین کننده فسفو اینوزیتیدها می‌تواند اثرات ضد درد لیتیوم را در یک مدل نوروپاتی محیطی کاهش دهد [۱۶]. لذا، می‌توان یکی از مکانیسم‌های احتمالی لیتیوم در کاهش درد نوروپاتیک را کاهش مقدار IP_3 و تخلیه ذخایر فسفواینوزیتیدها دانست. لیتیوم یک مهارکننده آنزیم گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ بتا (GSK-3β) نیز می‌باشد. GSK-3β یک آنزیم پروتئین کیناز است که با اضافه کردن گروه فسفات به اسید آمینه های سرین و ترئونین موجب مهار فعالیت پروتئین‌های مختلف از جمله آنزیم گلیکوژن سنتاز و فاکتورهای نسخه برداری داخل هسته‌ای مختلف از جمله NFAT (Nuclear factor of activated T-cells) می‌شود [۲۴]. رابطه بین مهار فعالیت آنزیم GSK-3β و ایجاد اثرات محافظت کننده نورونی و فعال شدن مسیرهای افزایش طول عمر سلول‌ها به اثبات رسیده است [۲۵،۲۴،۱۳]. لیتیوم از طریق افزایش مقدار و فعالیت مولکول‌های افزایش دهنده عمر سلولی مثل Bcl2, CREB و تحریک ساخت سلول‌های عصبی از طریق افزایش ترشح BDNF و کاهش فعالیت فاکتورهای محرک آپوپتوز مثل p53, Bax, caspase، اثر محافظتی خود را اعمال می‌کند [۱۴،۶]. از طرف دیگر، تحقیقات زیادی افزایش میزان آپوپتوز و پروتئین‌های محرک آپوپتوز مثلp53, Bax, caspase در جریان بروز و ایجاد درد نوروپاتیک را گزارش کرده‌اند [۲۸-۲۶]. مطالعات زیادی تداخل بین سیستم اپیوئیدی و اثرات لیتیوم را نشان داده‌اند. برخی مطالعات نشان می‌دهند که لیتیوم موجب مهار سندروم قطع و وابستگی فیزیکی نسبت به مورفین [۲۹] و تغییر اثرات ضد درد و تعدیل کننده تشنج موفین در موش سوری می‌شود [۳۱،۳۰]. Shippenberg و همکارانش نیز نشان داده‌اند که اثرات روانی ناخوشایند (Aversive effects) لیتیوم از طریق افزایش بتا اندورفین ایجاد شده و به‌واسطه گیرنده های اپیوئیدی به‌وجود می‌آید [۳۲]. هم‌چنین، گزارشاتی مبنی بر افزایش ترشح اندورفین‌ها و انکفالین‌ها در مغز در اثر تجویز لیتیوم وجود دارد [۳۴،۳۳]. از طرف دیگر تجویز لیتیوم موجب افزایش بروز گیرنده‌های اپیوئیدی در مغز و نخاع می‌شود [۳۶،۳۵]. با توجه به شواهد موجود، یکی از مکانیسم‌های احتمالی دیگر اثر لیتیوم در کاهش درد نوروپاتیک می‌تواند افزایش فعالیت سیستم اپیوئیدی به‌خصوص اندواپیوئیدها باشد، اما به‌منظور تایید اثر لیتیوم و یافتن مکانیسم‌های اثر آن در کاهش درد نوروپاتیک انجام تحقیقات بیشتری لازم است.

نتیجه گیری

نتایج به‌دست آمده از این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق داخل صفاقی لیتیوم در موش صحرایی مبتلا به درد نوروپاتیک ایجاد شده به‌وسیله بستن ناقص عصب سیاتیک، هایپرآلژزیای و آلودینیای ناشی از درد نوروپاتیک را به‌صورت معنی‌داری کاهش می‌دهد. به‌منظور تایید اثر لیتیوم و یافتن مکانیسم‌های اثر آن در کاهش درد نوروپاتیک انجام تحقیقات بیشتری ضرورت دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله نتایج طرح تحقیقاتی شماره ۸۷۴۲ تصویب شده در معاونت پژوهشی و پایان نامه مقطع دکترای عمومی دانشگاه علوم پزشکی کاشان می‌باشد. بدین وسیله از همکاری و حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان و همکاری جناب آقای دکتر دهپور در تامین لیتیوم کلراید، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

References:

[1] Teng J, Mekhail N. Neuropathic pain: mechanism and treatment options. ***Pain Prac*** 2003; 3(1): 8-21.
[2] Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. ***Lancet Neurol*** 2010; 9(8):807-19.
[3] Bridges D, Thompson SW, Rice AS. Mechanism of neuropathic pain. ***B J Anaesth*** 2001; 87: 12-26.
[4] Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA Jr. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. ***Bipolar Disord*** 2009; 11 Suppl 2: 92-109.
[5] Wada A, Yokoo H, Yanagita T, Kobayashi H. Lithium: Potential therapeutics against acute brain injuries and chronid neurodegenerative disease. ***J Pharmacol Sci*** 2005; 99(4): 307-21.
[6] Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E, Ren M, Hashimoto R, Senatorov V, et al. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal modeles of diseases. ***Bipolar Disord*** 2002; 4(2): 129-36.
[7] Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, Yamamoto T, Chuang DM. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral

Archive of SID

www.SID.ir

cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. ***J Neurochem*** 2002; 80(4): 589-97.
[8] Volonte C, Ciotti MT, Merlo D. LiCl promotes survival of GABAergic neurons from cerebellum and cerebral cortex: LiCl induces survival of GABAergic neurons. ***Neurosci Lett*** 1994; 172(1-2): 6-10.
[9] Chin PC, Majdzadeh N, D'Mello SR. Inhibition of GSK3beta is a common event in neuroprotection by different survival factors. ***Brain Res Mol Brain Res*** 2005; 137(1-2): 193-201.
[10] Calderó J, Brunet N, Tarabal O, Piedrafita L, Hereu M, Ayala V, et al. Lithium prevents excitotoxic cell death of motoneurons in organo-typic slice cultures of spinal cord. ***Nuroscience*** 2010; 165(4): 1353-69.
[11] Zhang Z, Zhao R, Qi J, Wen S, Tang Y, Wang D. Inhibition of glycogen synthase kinase-3β by Angelica sinensis extract decreases β-amyloid-induced neurotoxicity and tau phosphorylation in cultured cortical neurons. ***J Neurosci Res*** 2011; 89(3): 437-47.
[12] Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L, Lu B, Chuang DM. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. ***Neuro-pharmacology*** 2002; 43(7): 1173-9.
[13] Chen RW, Chuang DM. Long term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity. ***J Biol Chem*** 1999; 274(10): 6039-42.
[14] Hiroi T, Wei H, Hough C, Leeds P, Chuang DM. Protracted lithium treatment protects against the ER stress elicited by thapsigargin in rat PC12 cells: roles of intracellular calcium, GRP78 and Bcl-2. ***Pharmacogenomics J*** 2005; 5(2): 102-11.
[15] Dehpour AR, Farsam H, Azizabadi-Farahani M. The effect of lithium on morphine-induced analgesia in mice. ***Gen Pharmacol*** 1994; 25(8): 1635-41.
[16] Shimizu T, Shibata M, Wakisaka S, Inoue T, Mashimo T, Yoshiya I. Intrathecal lithium reduces neuropathic pain responses in a rat model of peripheral neuropathy. ***Pain*** 2000; 85(1-2): 59-64.
[17] Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. ***Pain*** 1990; 43(2): 205-18.
[18] Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. ***Pain*** 1988; 32(1): 77-88.
[19] Choi Y, Yoon YW, Na HS, Kim SH, Chung JM. Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. ***Pain*** 1994; 59(3): 369-76
[20] Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. ***J Neurosci Methods*** 1994; 53(1): 55-63.
[21] Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. ***Pain*** 1993; 52(3): 259–85.
[22] Mao J, Price DD, Mayer DJ, Hayes RL. Pain-related increases in spinal cord membrane bound protein kinase C following peripheral nerve injury. ***Brain Res*** 1992; 588(1): 144-9.
[23] Liou JT, Liu FC, Hsin ST, Yang CY, Lui PW. Inhibition of the cyclic adenosine monophosphate pathway attenuates neuropathic pain and reduces phosphorylation of cyclic adenosine monophos-phate response element-binding in the spinal cord after partial sciatic nerve ligation in rats. ***Anesth Analg*** 2007; 105(6): 1830-7
[24] Wada A. Lithium and neuropsychiatric therapeutics: neuroplasticity via glycogen synthase kinase-3beta, beta-catenin, and neurotrophin cas-cades. ***J Pharmacol Sci*** 2009; 110(1): 14-28.
[25] Noble W, Planel E, Zehr C, Olm V, Meyerson J, Suleman F, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2005; 102(19): 6990–5.
[26] de Novellis V, Siniscalco D, Galderisi U, Fuccio C, Nolano M, Santoro L, et al. Blockade of glutamate mGlu5 receptors in a rat model of neuropathic pain prevents early over-expression of pro-apoptotic genes and morphological changes in dorsal horn lamina II. ***Neuropharmacol*** 2004; 46(4): 468-79.
[27] Gradl G, Gaida S, Gierer P, Mittlmeier T, Vollmar B. In vivo evidence for apoptosis, but not inflammation in the hind limb muscle of neuropathic rats. ***Pain*** 2004; 112(1-2): 121-30.
[28] Scholz J, Broom DC, Youn DH, Mills CD, Kohno T, Suter MR, et al. Blocking caspase activity prevents trans-synaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. ***J Neurosci*** 2005; 25(32): 7317-23.
[29] Dehpour AR, Farsam H, Azizabadi-Farahani M. Inhibition of the morphine withdrawal syndrome and the development of physical dependence by lithium in mice. ***Neuropharmacology*** 1995; 34(1): 115-21.
[30] Dehpour A.R, Farsam H. Azizabadi-Farahani M. The effect of lithium on morphine-induced analgesia in mice. ***Gen Pharmacol*** 1994; 25(8): 1635-41.
[31] Honar H, Riazi K, Homayoun H, Demehri S, Dehghani M, Vafaie K, et al. Lithium inhibits the modulatory effects of morphine on susceptibility to pentylenetetrazole-induced clonic seizure in mice: involvement of a nitric oxide pathway. ***Brain Res*** 2004; 1029(1): 48-55.

Archive of SID

www.SID.ir

[32] Shippenberg TS, Millan MJ, Mucha RF. Herz A. Involvement of beta-endorphin and mu-opioid receptors in mediating the aversive effect of lithium in the rat. ***Eur J Pharmacol*** 1988; 154(2): 135-44.
[33] Burns G, Herz A, Nikolarakis KE. Stimulation of hypothalamic opioid peptide release by lithium is mediated by opioid autoreceptors: evidence from a combined in vitro, ex vivo study. ***Neuroscience*** 1990; 36(3): 691-7.
[34] Staunton DA, Deyo SN, Shoemaker WJ, Ettenberg A, Bloom FE. Effects of chronic lithium on enkephalin systems and pain responsiveness. ***Life Sci*** 1982; 31: 1837-40.
[35] Sivam SP, Takeuchi K, Li S, Douglass J, Civelli O, Calvetta L, et al. Lithium increases dynorphin a (1-8) and prodynorphin mRNA levels in the basal ganglia of rats. ***Brain Res*** 1988; 427(2): 155-63.
[36] de Gandarias JM, Acebes I, Echevarría E, Vegas L, Abecia LC, Casis L. Lithium alters mu opioid receptor expression in the rat brain. ***Neurosci Lett*** 2000; 279(1): 9-12.

Archive of SID

www.SID.ir