

## Effect of lithium on neuropathic pain induced by partial ligation of rat sciatic nerve

Banafsheh H<sup>1</sup>, Mesdaghinia A<sup>1</sup>, Honarkar-Ramezani M<sup>2</sup>, Noorani-Arani M<sup>3</sup>, Banitaba-Bidgoli SM<sup>1</sup>, Hamidi GA<sup>1\*</sup>

1- Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Students Scientific Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

3- Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received March 19, 2011; Accepted June 19, 2011

### Abstract:

**Background:** Neuropathic pain is a type of chronic pain resulting from injury to the peripheral or central nervous system. Moreover, lithium is the main medication used to treat bipolar (manic-depression) disorder and some recent studies have also confirmed the neuroprotective effects of lithium. Considering the most common cause of neuropathic pain, nerve injury, the present study was designed to evaluate the effect of lithium on neuropathic pain induced by partial ligation of sciatic nerve in rat.

**Materials and Methods:** This experimental study was conducted on 40 adult male rats. Neuropathic pain was induced by a partial sciatic nerve ligation model and animals were randomly divided into five groups: a control group that underwent the surgical procedure without sciatic nerve ligation and four experimental groups which received normal saline and different doses of lithium (5, 10 and 15 mg/kg, i.p.). Heat hyperalgesia, mechanical and cold allodynia were assessed at 3, 5, 7, 10 and 14 days after surgery.

**Results:** According to the results, lithium (5, 10 and 15 mg/kg) significantly reduced heat hyperalgesia and cold allodynia induced by partial sciatic nerve ligation ( $P<0.01$ ), while it reduced mechanical allodynia only at high doses (10 and 15 mg/kg).

**Conclusion:** Lithium has an analgesic effect on neuropathic pain induced by partial ligation of sciatic nerve in rat. Further investigations would be needed to confirm the analgesic effect of lithium and its mechanisms of action in neuropathic pain.

**Keywords:** Lithium, Allodynia, Hyperalgesia, Rat

\* Corresponding Author.

Email: hamidi\_gh@kaums.ac.ir

Tel: 0098 913 163 1685

Fax: 0098 361 557 5057

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Winter, 2012; Vol. 15, No 4, Pages 294-301

Please cite this article as: Banafsheh H, Mesdaghinia A, Honarkar-Ramezani M, Noorani-Arani M, Banitaba-Bidgoli, Hamidi GA. Effect of lithium on neuropathic pain induced by partial ligation of rat sciatic nerve. *Feyz* 2012; 15(4): 294-301.

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

\*<sup>۱</sup> حمیدرضا بنفشه ، اعظم مصدقی نیا ، مهدی هنرکار رمضانی ، میثم نورانی آرانی ، سید مجتبی بنی طباء بیدگلی ، غلامعلی حمیدی

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. اخیراً 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 صحرا ای بررسی شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر به روش تجربی و بر روی ۴۰ سر موش صحرا ای بر مدل درد نوروپاتیک با مدل بستن ناقص عصب سیاتیک ایجاد شد. حیوانات به صورت تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند: گروه کنترل که حیوانات آن جراحی شده، ولی عصب سیاتیک گروه زده نشد و ۴ گروه مورد آزمایش که نرمال سالین و غلظت‌های ۱۰، ۵ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم لیتیوم را به صورت داخلی صفاقتی دریافت می‌کردند. تست‌های رفتاری بررسی هایپرآلتزیا حرارتی، آلدینیای مکانیکی و حرارتی یک روز قبل از انجام جراحی و در روزهای ۳، ۵، ۷، ۱۰ و ۱۴ پس از جراحی انجام شد.

نتایج: همه غلظت‌های لیتیوم هایپرآلتزیا و آلدینیای حرارتی ناشی از بستن ناقص عصب سیاتیک را به صورت معنی‌داری کاهش داد ( $P < 0.01$ )، اما اثر لیتیوم بر آلدینیای 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 صحرا ای بررسی تأیید اثر لیتیوم و یافتن مکانیسم‌های اثر آن در کاهش درد نوروپاتیک انجام تحقیقات بیشتری لازم است.

واژگان کلیدی: لیتیوم، آلدینیا، هایپرآلتزیا، موش صحرا

فصلنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره پانزدهم، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۰، صفحات ۲۹۴-۳۰۱

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 نوروپیتیدها و یا افزایش میزان کانال‌های سدیمی و کلسیمی در محل آسیب، تغییر در ناقل‌های عصبی و گیرنده‌ها، به خصوص افزایش گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک ایجاد شود. در سطح مغزی شکل‌گیری تغییرات آناتومیک و برقراری ارتباط بین رشته‌های عصبی A beta، A C، کاهش فعالیت مسیرهای مهاری حس درد و آزاد شدن بیش از حد ناقل‌های عصبی مثل گلولاتمات در شاخ خلفی نخاع در ایجاد درد نوروپاتیک نقش دارند [۱]. لیتیوم داروی انتخابی درمان و پیشگیری از مانیا و اختلالات دو قطبی (Bipolar) است و به عنوان یک کاتیون تک ظرفیتی کوچک به طور کامل جذب می‌شود، در کل آب بدن توزیع شده و به هیچ وجه به پروتئین متصل نمی‌شود. هیچ گونه متabolیسمی نداشته و به صورت دست نخورده از طریق ادرار دفع می‌شود. علی‌رغم تحقیقات گسترده، مکانیسم اثر لیتیوم ناشناخته باقی مانده است و اثر بر الکتروولیت‌ها و انتقال‌های یونی، اثر بر نوروترانسミترها و مکانیسم‌های انتقال پیام به داخل سلول و آنزیم‌های داخل سلولی، مکانیسم‌های احتمالی لیتیوم می‌باشد [۲]. تحقیقات اخیر، علاوه بر ثبت خلق و خو به وسیله لیتیوم اثرات محافظتی این دارو بر

## مقدمه

درد نوروپاتیک، یکی از مهم‌ترین انواع دردهای مزمن است که با وجود پیشرفت‌های روزافرونه 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 حرکت‌های دردناک (Hyperalgesia) و حس در در مواجهه با حرکت‌های غیر دردناک (Allodynia) 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].

<sup>۱</sup> استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۲</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۳</sup> دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۴</sup> دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۵</sup> مری، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

\*نشانی نویسنده مسؤول:

مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

تلفن: ۰۹۱۳ ۱۶۳۱۶۸۵، دورنوسیس: ۰۳۶۱ ۵۵۷۵۰۵۷

پست الکترونیک: hamidi\_gh@kaums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۰۳/۰۹/۹۰ تاریخ پذیرش نهایی: ۲۸/۱۲/۸۹

که به وسیله Seltzer و همکاران [۱۷] معرفی شده است، استفاده شد. در این مدل بعد از بی‌هوش نمودن حیوان موهای بالا و پشت ران را کاملاً تراشیده، برشی به طول ۲ 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 ۱ سانتی متر بالای محل سه شاخه شدن عصب سیاتیک یک گره نسبتاً محکم دور ۳۰ تا ۵۰ درصد قطر عصب ایجاد شده و مابقی عصب به صورت آسیب ندیده حفظ می‌شد. سپس، عضله و پوست حیوان جداگانه بخیه شده و موش سوری به قفس منتقل می‌شد. آزمایش‌های رفتاری بررسی آلودگی و هیپرآلرژیا، 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 هیپرآلرژیا و آلودگی را یک روز قبل از انجام جراحی به منظور ارزیابی پاسخ پایه در حیوانات و ۳، ۵، ۷، ۱۰ و ۱۴ روز بعد از انجام جراحی انجام می‌شد. کلیه آزمایش‌ها در فاصله ساعت ۱۴-۹ و پس از عادت کردن حیوان به محیط انجام آزمایش و خاتمه یافتن رفتارهای جستجوگرانه موش انجام می‌شد.

#### ۱- هیپرآلرژیای حرارتی (Radiant Heat Plantar test)

Radiant heat plantar test در این آزمایش از دستگاه Radiant heat plantar test (Ugo Bassil, Italy) استفاده شد. با استفاده از این دستگاه تاباندن اشعه مادون قرمز از میان سطح پلکسی‌گلاس به کف پای سالم و آسیب دیده حیوان میزان تحمل حیوان نسبت به محرك آسیب رسان حرارتی مورد سنجش قرار می‌گرفت. این روش توسط Hargreaves و همکارانش معرفی شده است [۱۸]. 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 ۵ تا ۱۰ دقیقه تکرار می‌شدند و Cut off آزمایش ۲۲ 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 پاهای. در صورتی که اختلاف میانگین تاخیر عقب کشیدن دو پا منفی باشد، نشان‌گر پدیده هیپرآلرژیا حرارتی می‌باشد.

#### ۲- آلودگیای حرارتی (Acetone test):

سلول‌های عصبی در کشت سلوالی و مدل‌های مختلف حیوانی و انسانی را ثابت نموده است و این دارو به عنوان یک پتانسیل درمانی جدید در درمان بیماری‌های مغزی مثل آزاییمر، پارکینسون و آسیب‌های حاد مغزی مطرح می‌باشد [۶,۵]. لیتیوم باعث حفاظت سلوال‌های قشری مخچه در برابر سمیت ناشی از گلولاتمات که با واسطه گیرنده‌های NMDA صورت می‌گیرد، شده و همچنین موجب افزایش طول عمر نورون‌های گاباگلریک در مخچه و کورنکس می‌گردد [۸,۷]. در مدل‌های حیوانی نیز لیتیوم مرگ نورون‌های کولینرژیک موجود در مغز موش صحرایی [۹]، مرگ سلوال‌های قشر خارجی مخچه در اثر اشعه [۱۰] و مرگ سلوال‌های مغزی در اثر ایسکمی موضعی [۱۱] را مهار می‌کند. مهمترین مکانیسم‌های دخیل در این اثرات محافظتی، افزایش آزادسازی BDNF [۱۲] و تحییک رشد و تمایز نورون‌ها از این طریق و نیز تضعیف آپوپتوز نورونی از طریق افزایش مقدار و فعالیت مولکول‌های افزایش‌دهنده عمر سلوالی مثل Bcl2, CREB و کاهش فعالیت فاکتورهای محرك آپوپتوز مثل p53, Bax, caspase می‌باشد [۱۴,۱۳]. بر این اساس با توجه به اینکه علت اساسی درد نوروپاتیک آسیب سلوال‌های عصبی است، احتمال اثر درمانی برای لیتیوم در دردهای نوروپاتیک وجود دارد.

#### مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش تجربی و بر روی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نزد Sprague Dawley با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم انجام شد. هر چهار موش در یک قفس جداگانه و در دمای مناسب حیوان‌خانه و شرایط تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعته و دسترسی آسان به آب و غذا نگهداری شده و کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با پروتوكل‌های مصوب دانشگاه علوم پزشکی کاشان رعایت گردید. حیوانات به صورت 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 به صورت ناقص گره زده می‌شد. گروه‌های آزمایش، نرمال سالین و غلظت‌های ۱۰,۵ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم لیتیوم را به صورت داخل صفاقی دریافت می‌کردند [۱۵]. تزریق‌ها یکبار و در روزهای آزمایش ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش‌های رفتاری انجام می‌شد [۱۶].

#### روش جراحی

جهت ایجاد مدل حیوانی درد نوروپاتیک از مدل بستن ناقص عصب سیاتیک (Partial ligation of sciatic nerve)

برخوردار بوده و هیچ گونه فلیج 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 به دست آمده در گروه شاهد ایجاد نکرد و هیچ اثر ضد دردی در این گروه مشاهده نشد (نتایج نشان داده نشده است).

#### ۱- هایپرآلرژیای حرارتی (Radiant heat plantar test)

بستن ناقص عصب سیاتیک، به صورت معنی‌داری باعث کاهش تفاوت زمانی عقب کشیدن بین پای جراحی نشده و پای جراحی شده و ایجاد هایپرآلرژیای حرارتی گردید ( $P<0.001$ )، اما تفاوت زمان عقب کشیدن پاها در گروه شاهد نسبت به میزان پایه قبل از جراحی تفاوت معنی‌داری نشان نداد ( $P>0.05$ ) (نمودار شماره ۱-الف). لیتیوم کلرايد با غلظت ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم شماره ۱-الف. نتایج ایجاد نکرد ( $P>0.05$ ) و با غلظت‌های ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم هایپرآلرژیای حرارتی ایجاد شده با بستن ناقص عصب سیاتیک را به صورت معنی‌داری کاهش دادند ( $P<0.001$ ) (نمودار شماره ۱-ب).

#### ۲- آلدینیای حرارتی (Acetone test):

نمودار شماره ۲-الف نشان‌دهنده افزایش درصد پاسخ به تحریکات ناشی از پاشیدن استون به کف پای موش‌های صحرابی در اثر بستن ناقص عصب سیاتیک می‌باشد ( $P<0.001$ )، اما در گروه شاهد تفاوت معنی‌داری در درصد پاسخ‌ها مشاهده نشد. لیتیوم کلرايد با غلظت ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ( $P>0.05$ ) و با غلظت‌های ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ( $P>0.001$ ) آلدینیای حرارتی ایجاد شده را کاهش داد (نمودار شماره ۲-ب).

#### ۳- آلدینیای مکانیکی (von-Frey filament):

آستانه پاسخ به تحریکات ناشی از تارهای von-Frey با اعمال فشار بر روی عصب سیاتیک به صورت معنی‌داری ( $P<0.001$ ) نسبت به گروه شاهد کاهش یافت (نمودار شماره ۳-الف). اگرچه لیتیوم کلرايد با غلظت ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم آلدینیای مکانیکی را کاهش نداد، ولی با غلظت‌های ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم آستانه پاسخ به تحریکات ناشی از تارهای von-Frey را افزایش داد ( $P<0.001$ ) و به عبارت دیگر آلدینیای مکانیکی را کاهش داد (نمودار شماره ۳-ب).

جهت مشخص کردن حساسیت حیوان به آلدینیای 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 انسلین 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، به عنوان 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 می‌گردد.

#### ۳- آلدینیای مکانیکی (von-Frey filament):

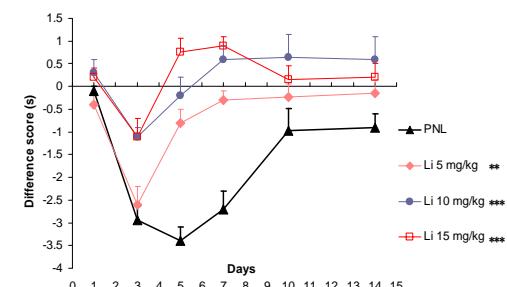
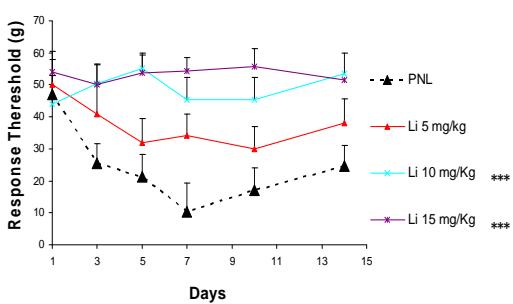
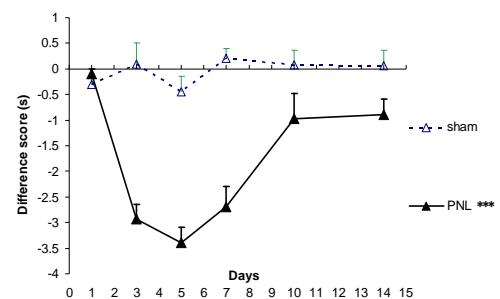
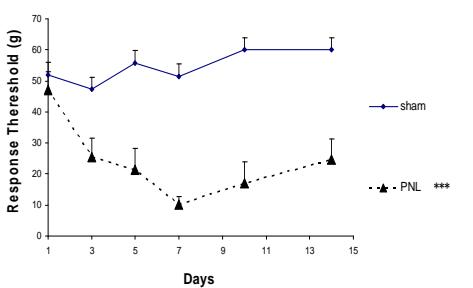
حیوانات را بر روی یک شبکه سیمی و در داخل یک محفظه پلاکسی گلاس به ابعاد  $20\times 20$  سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر قرار داده و بعد از عادت کردن حیوان به محیط جدید از تارهای مختلف von-Frey جهت سنجش آلدینیای مکانیکی استفاده می‌شد. در این آزمایش از تارهای ۲ تا ۶۰ گرم ساخت شرکت Stoelting, USA استفاده شد. این تارها در محدوده ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۰، ۱۵، ۲۶ و ۶۰ گرم می‌باشد. از کمترین شماره تار شروع کرده و به ترتیب در صورت عدم پاسخ شماره‌های بالاتر انتخاب می‌گردد. هر تار را سه بار متواالی به‌فاصله ۵ ثانیه و هر بار به‌مدت ۱ ثانیه به کف پای چپ حیوان فشار داده اگر ۲ بار متواالی پاسخ داده می‌شد (پای خود را بلند می‌کرد) آستانه پاسخ به حساب می‌آمد و دیگر آزمایش ادامه پیدا نمی‌کرد. در صورتی که حیوان به تار شماره ۶۰ نیز پاسخ نمی‌داد، عدد ۶۰ به عنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته می‌شد [۲۰].

#### روش تجزیه و تحلیل داده‌ها:

نتایج به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان شده است. نتایج به دست 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 استفاده شد. روزهای انجام آزمایش به عنوان آن آزمایش Tukey است. روزهای انجام آزمایش به عنوان between factor و گروه‌های مورد مطالعه به عنوان within factor در نظر گرفته شدند. برای مقایسه آماری، سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### نتایج

تمام موش‌ها از سلامت عمومی در طی آزمایشات

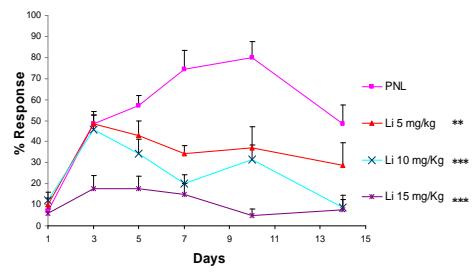
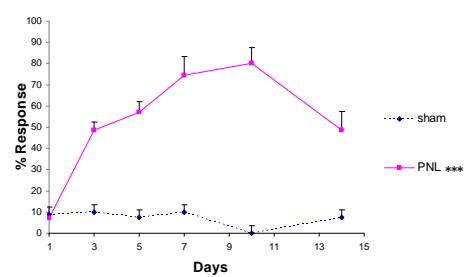


نمودار شماره ۳- مقایسه پاسخ گروههای مختلف به تحریک ناشی از تارهای von-Frey (آلودینیای مکانیکی). الف: مقایسه دو گروه Partial Nerve Ligation (Sham) و بستن ناقص عصب (PNL). ب: اثر غلظت‌های مختلف لیتیوم (Li) بر آلودینیای مکانیکی (PNL). ب: اثر غلظت‌های مختلف لیتیوم (Li) بر آلودینیای مکانیکی. \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$  Versus PNL.

نمودار شماره ۱- مقایسه پاسخ گروههای مختلف به تحریک ناشی از اشعه مادون قرمز. در صورتی که اختلاف میانگین تاخیر عقب کشیدن دو پامنی باشد نشان گر پدیده هایپرآلرژیای حرارتی می‌باشد. الف: مقایسه دو گروه شاهد (Sham) و بستن ناقص عصب (PNL). ب: اثر غلظت‌های مختلف لیتیوم (Li) بر هایپرآلرژیای حرارتی. ب: اثر غلظت‌های مختلف لیتیوم (Li) بر هایپرآلرژیای حرارتی. \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$  versus PNL.

## بحث

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که بستن ناقص عصب سیاتیک در موش صحرایی موجب القا درد نورو-پاتیک و ایجاد هایپرآلرژیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی و حرارتی شده و تزریق داخل صفاقی لیتیوم به صورت حد و قبل از ارزیابی پاسخ‌های رفتاری، هایپرآلرژیا 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 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 مینزیم 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 فسفو اینوزیتیدها به‌خصوص اینوزیتول



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 (PNL) (PNL). ب: اثر غلظت‌های مختلف لیتیوم (Li) بر آلودینیای حرارتی. \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$  versus PNL.

تعديل کننده تشنج موفین در موش سوری می‌شود [۳۱،۳۰]. Shippenberg و همکارانش نیز نشان داده‌اند که اثرات روانی ناخواهایند (Aversive effects) لیتیوم از طریق افزایش بتا اندورفین ایجاد شده و به‌واسطه گیرنده‌های اپیوئیدی به وجود 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 انداپیوئیدها باشد، اما به‌منظور تایید اثر لیتیوم و یافتن مکانیسم‌های اثر آن در کاهش درد نوروپاتیک انجام تحقیقات بیشتری لازم است.

### نتیجه گیری

نتایج بدست 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، هایپرآلژیای و آلودگی‌نای 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 کلرايد، کمال تشكر 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 chronic 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 models 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

تری فسفات (IP<sub>3</sub>) می‌شود. کاهش مقدار IP<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> نقش مهمی در ایجاد و بروز درد نوروپاتیک دارند [۲۳،۲۲]. هم‌چنین، گزارش شده است که تزریق داخل نخاعی میواینوزیتول به عنوان یک منع تامین کننده فسفواینوزیتیدها می‌تواند اثرات ضد درد لیتیوم را در یک مدل نوروپاتی محبیطی کاهش دهد [۱۶]. لذا، می‌توان یکی از مکانیسم‌های احتمالی لیتیوم در کاهش درد نوروپاتیک را کاهش مقدار IP<sub>3</sub> و تخلیه ذایر 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 آمینه‌های سرین و ترپونین موجب مهار فعالیت پروتئین‌های مختلف از جمله آنزیم گلیکوژن سنتاز و فاکتورهای نسخه برداری داخل هسته‌ای مختلف از (Nuclear factor of activated T-cells) NFAT شود [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 Bcl2، CREB و تحریک ساخت سلول‌های عصبی از طریق افزایش ترشح p53 و کاهش فعالیت فاکتورهای محرک آپوپتوز مثل BDNF، p53, Bax, caspase ۳ در جریان بروز و ایجاد طرف دیگر، تحقیقات زیادی افزایش میزان آپوپتوز و پروتئین‌های محرک آپوپتوز مثل caspase ۳, Bax, caspase ۹ در نوروپاتیک را گزارش کرده‌اند [۲۶-۲۸]. مطالعات زیادی تداخل بین سیستم اپیوئیدی و اثرات لیتیوم را نشان داده‌اند. برخی مطالعات نشان می‌دهند که لیتیوم موجب مهار سندروم قطع و واپستگی فیزیکی نسبت به مورفین [۲۹] و تغییر اثرات ضد درد و

- 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 organotypic slice cultures of spinal cord. *Neuroscience* 2010; 165(4): 1353-69.
- [11] Zhang Z, Zhao R, Qi J, Wen S, Tang Y, Wang D. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 $\beta$  by Angelica sinensis extract decreases  $\beta$ -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. *Neuropharmacology* 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 monophosphate 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 cascades. *J Pharmacol Sci* 2009; 110(1): 14-28.
- [25] Noble W, Planel E, Zehr C, Olm V, Meyerson J, Suleiman 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.

- [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.