

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

Banafsheh H¹, Mesdaghinia A¹, Honarkar-Ramezani M², Noorani-Arani M³, Banitaba-Bidgoli SM¹, Hamidi GA^{1*}

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 لیتیموم بر درد نوروپاتیک ناشی از بستن ناقص عصب سیاتیک در موش صحرائی

حمیدرضا بنفشه^۱، اعظم مصداقی نیا^۲، مهدی هنرکار رمضانی^۳، میثم نورانی آرائی^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. اخیراً اثرات محافظتی لیتیموم بر سلول‌های عصبی ثابت شده است. با توجه به اینکه علت اساسی درد نوروپاتیک آسیب سلول‌های عصبی است، لذا در تحقیق حاضر اثر لیتیموم در مدل درد نوروپاتیک در موش صحرائی بررسی شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر به روش تجربی و بر روی ۴۰ سر موش صحرائی نر بالغ انجام شد. 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 گره زده نشد و ۴ گروه مورد آزمایش که نرمال سالین و غلظت‌های ۱۰.۵ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم لیتیموم را به صورت 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 ۱۴ پس از جراحی انجام شد.

نتایج: همه غلظت‌های لیتیموم هایپرآلژزیای حرارتی ناشی از بستن ناقص عصب سیاتیک را به صورت معنی‌داری کاهش داد ($P < 0.01$)، اما اثر لیتیموم بر آلودینیای مکانیکی با غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به بالا ایجاد شد.

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

واژگان کلیدی: لیتیموم، آلودینیا، هایپرآلژزیای، موش صحرائی

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

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 (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].

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 رشته-های عصبی C, A beta، کاهش فعالیت مسیرهای مهار حس درد و آزاد شدن بیش از حد ناقل‌های عصبی مثل گلوتامات در شاخ خلفی نخاع در ایجاد درد نوروپاتیک نقش دارند [۳]. لیتیموم داروی انتخابی درمان و پیشگیری از مانیا و اختلالات دو قطبی (Bipolar) است و به‌عنوان یک کاتیون تک ظرفیتی کوچک به-طور کامل جذب می‌شود، در کل آب بدن توزیع شده و به هیچ وجه به پروتئین متصل نمی‌شود. هیچ‌گونه متابولیسمی نداشته و به-صورت دست نخورده از طریق ادرار دفع می‌شود. علی‌رغم تحقیقات گسترده، مکانیسم اثر لیتیموم ناشناخته باقی مانده است و اثر بر الکترولیت‌ها و انتقال‌های یونی، اثر بر نوروترانسمیترها و مکانیسم‌های انتقال پیام به داخل سلول و آئیم‌های داخل سلولی، مکانیسم‌های احتمالی لیتیموم می‌باشند [۴]. تحقیقات اخیر، علاوه بر تثبیت خلق و خو به‌وسیله لیتیموم 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

دوره‌نویس: ۰۳۶۱ ۵۵۷۵۰۵۷

پست الکترونیک: hamidi_gh@kaums.ac.ir

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۰/۳/۲۹

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۲/۲۸

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 آلودینیا و هیپرالژزیا، 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 هیپرالژزیا و آلودینیا 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 ۹-۱۴ و پس از عادت کردن حیوان به محیط انجام آزمایش و خاتمه یافتن رفتارهای جستجوگرانه موش انجام می‌شد.

۱- هایپرالژزیا 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 پلکسی گلاس 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 [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 پاها. در صورتی که اختلاف میانگین تاخیر عقب کشیدن دو پا منفی باشد، نشان‌گر پدیده هایپرالژزیا حرارتی می‌باشد.

۲- آلودینیا حرارتی (Acetone test):

سلول‌های عصبی در کشت سلولی و مدل‌های مختلف حیوانی و انسانی را ثابت نموده است و این دارو به عنوان یک پتانسیل درمانی جدید در درمان بیماری‌های مغزی مثل آلزایمر، پارکینسون و آسیب‌های حاد مغزی مطرح می‌باشد [۶، ۵]. لیتیم 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 گاباآرژیک در مخچه و کورتکس می‌گردد [۸، ۷]. در مدل‌های حیوانی نیز لیتیم مرگ نورون‌های کولینرژیک موجود در مغز موش صحرایی [۹]، مرگ سلول‌های قشر خارجی مخچه در اثر اشعه [۱۰] و مرگ سلول‌های مغزی در اثر ایسکمی موضعی [۱۱] را مهار می‌کند. مهمترین مکانیسم‌های دخیل در این اثرات محافظتی، افزایش آزادسازی BDNF [۱۲] 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 [۱۳، ۱۴]. بر این اساس با توجه به اینکه علت اساسی درد نوروپاتیک آسیب سلول‌های عصبی است، احتمال اثر درمانی برای لیتیم در دردهای نوروپاتیک وجود دارد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش تجربی و بر روی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد 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 پروتوکول‌های 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 لیتیم 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 هيچ گونه فلج و يا اختلال حركتي در اثر آسيب به عصب سياتيك مشاهده نشد. در روزهاي مختلف آزمايش حيوانات از نظر بروز سميت با لیتيوم 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 نمی کرد. غلظت-های مختلف لیتيوم تغییر در پاسخ های 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- هایپرالژزیای حرارتی (Radiant heat plantar test)

بستن ناقص عصب سياتيك، به صورت معنی داری باعث کاهش تفاوت زمانی عقب کشیدن بین پای جراحی نشده و پای جراحی شده و ایجاد هیپرالژزیای حرارتی گردید ($P < 0.001$)، اما تفاوت زمان عقب کشیدن پاها در گروه شاهد نسبت به میزان پایه قبل از جراحی تفاوت معنی داری نشان نداد ($P > 0.05$) (نمودار شماره ۱-الف). لیتيوم کلراید با غلظت ۵ میلی گرم بر کیلوگرم ($P < 0.05$) و با غلظت های ۱۰ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم هیپرالژزیای حرارتی ایجاد شده با بستن ناقص عصب سياتيك را به- صورت معنی داری کاهش دادند ($P < 0.001$) (نمودار شماره ۱-ب).

۲- آلودینیای حرارتی (Acetone test)

نمودار شماره ۲-الف نشان دهنده افزایش درصد پاسخ به تحریکات ناشی از پاشیدن استون به کف پای موش های صحرايي در اثر بستن ناقص عصب سياتيك می باشد ($P < 0.001$). اما در گروه شاهد تفاوت معنی داری در درصد پاسخ ها مشاهده نشد. لیتيوم کلراید با غلظت ۵ میلی گرم بر کیلوگرم ($P < 0.05$) و با غلظت های ۱۰ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم ($P < 0.001$) 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 سياتيك به صورت معنی داری ($P < 0.001$) نسبت به گروه شاهد کاهش یافت (نمودار شماره ۳-الف). اگرچه لیتيوم کلراید با غلظت ۵ میلی گرم بر کیلوگرم آلودینیای مکانیکی را کاهش نداد، ولی با غلظت های ۱۰ و ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم آستانه پاسخ به تحریکات ناشی از تارهای von-Frey را افزایش داد ($P < 0.001$) و به عبارت دیگر آلودینیای مکانیکی را کاهش داد (نمودار شماره ۳-ب).

جهت مشخص کردن حساسیت حيوان به آلودینیای حرارتی از پاشیدن استون به کف پا که بر اساس روش Choi و همکاران [۱۹]، استفاده شد. در این روش حيوان بر روی یک شبکه سیمی قرار داده شده و به وسیله یک سرنگ انسولین که به جای سوزن آن یک لوله باریک پلی پروپیلن قرار داشت یک قطره استون به کف پای چپ حيوان پاشیده می شد. این آزمايش ۵ بار و هر بار به فاصله ۳ دقیقه انجام می گرفت. در صورتی که با پاشیده شدن استون حيوان پای خود را بلند می کرد، به عنوان پاسخ مثبت و در غیر این صورت پاسخ منفی در نظر گرفته می شد. درصد پاسخ از طریق تعداد پاسخ مثبت حيوان نسبت به کل تعداد تحریک محاسبه می گردید.

۳- آلودینیای مکانیکی (von-Frey filament)

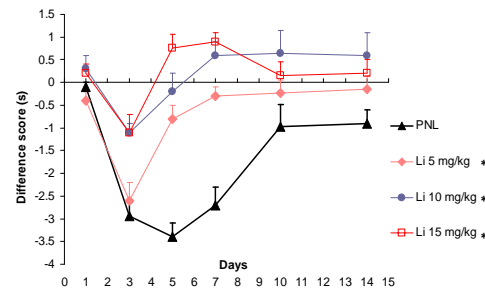
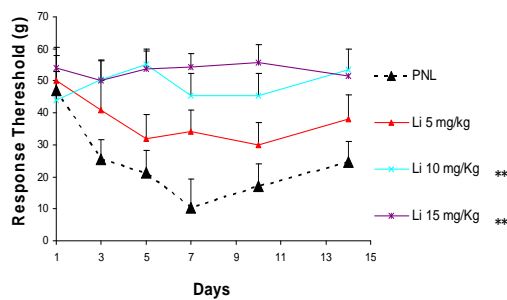
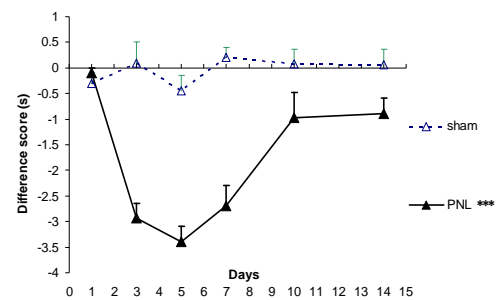
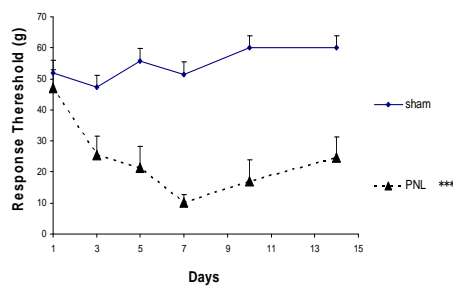
حيوانات را بر روی یک شبکه سیمی و در داخل یک محفظه پلاکسی گلاس به ابعاد 20×20 سانتی متر و ارتفاع ۳۰ سانتی متر قرار داده و بعد از عادت کردن حيوان به محیط جدید از تارهای مختلف von-Frey جهت سنجش آلودینیای مکانیکی استفاده می شد. در این آزمايش از تارهای ۲ تا ۶۰ گرم ساخت شرکت Stoelting, USA استفاده شد. این تارها در محدوده ۲، ۴، ۶، ۸، ۱۵، ۲۶ و ۶۰ گرم می باشد. از کمترین شماره تار شروع کرده و به ترتیب در صورت عدم پاسخ شماره های بالاتر انتخاب می گردید. هر تار را سه بار متوالی به فاصله ۵ ثانیه و هر بار به مدت ۱ ثانیه به کف پای چپ حيوان فشار داده اگر ۲ بار متوالی پاسخ داده می شد (پای خود را بلند می کرد) آستانه پاسخ به حساب می آمد و دیگر آزمايش ادامه پیدا نمی کرد. در صورتی که حیوان به تار شماره ۶۰ نیز پاسخ نمی داد، عدد ۶۰ به عنوان آستانه پاسخ در نظر گرفته می شد [۲۰].

روش تجزیه و تحلیل داده ها:

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 فرض های آزمايش آماری (نرمال بودن توزیع داده ها و با در نظر گرفتن نتایج آزمايش sphericity) از آزمايش one way repeated measure ANOVA و متعاقب آن آزمايش Tukey استفاده شد. روزهای انجام آزمايش به عنوان between factor و گروه های مورد مطالعه به عنوان within factor در نظر گرفته شدند. برای مقایسه آماری، سطح $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

تمام موش ها از سلامت عمومی در طی آزمايشات

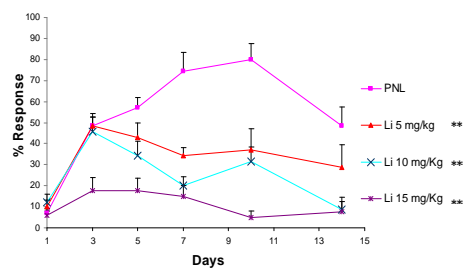
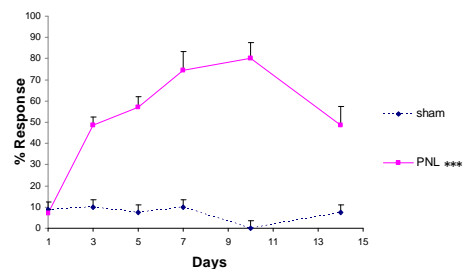


نمودار شماره ۳- مقایسه پاسخ گروه‌های مختلف به تحریک ناشی از تارهای von-Frey (آلودینیای مکانیکی). الف: مقایسه دو گروه شاهد (Sham) و بستن ناقص عصب Partial Nerve Ligation (PNL). ب: اثر غلظت‌های مختلف لیتیوم (Li) بر آلودینیای مکانیکی. $***P < 0.001$ Versus PNL, $**P < 0.01$

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 هایپرالژیای حرارتی می‌باشد. الف: مقایسه دو گروه شاهد (Sham) و بستن ناقص عصب Partial Nerve Ligation (PNL). ب: اثر غلظت‌های مختلف لیتیوم (Li) بر هایپرالژیای حرارتی. $***P < 0.001$, $**P < 0.01$ 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 هایپرالژیای حرارتی و آلودینیای مکانیکی و حرارتی شده و تزریق داخل صفاقی لیتیوم به‌صورت حاد و قبل از ارزیابی پاسخ‌های رفتاری، هایپرالژیای 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 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 Partial Nerve Ligation (PNL). ب: اثر غلظت‌های مختلف لیتیوم (Li) بر آلودینیای حرارتی. $***P < 0.001$, $**P < 0.01$ versus PNL

تعدیل کننده تشنج موافین در موش سوری می‌شود [۳۱،۳۰]. Shippenberg و همکارانش نیز نشان داده‌اند که اثرات روانی ناخوشایند (Aversive effects) لیتیم از طریق افزایش بنا اندورفین ایجاد شده و به واسطه گیرنده های اپیوئیدی به وجود می‌آید [۳۲]. هم‌چنین، گزارشات مبنی بر افزایش ترشح اندورفین‌ها و انکفالین‌ها در مغز در اثر تجویز لیتیم وجود دارد [۳۴،۳۳]. از طرف دیگر تجویز لیتیم موجب افزایش بروز گیرنده‌های اپیوئیدی در مغز و نخاع می‌شود [۳۶،۳۵]. با توجه به شواهد موجود، یکی از مکانیسم‌های احتمالی دیگر اثر لیتیم در کاهش درد نوروپاتیک می‌تواند افزایش فعالیت سیستم اپیوئیدی به خصوص اندوپیوئیدها باشد، اما به منظور تایید اثر لیتیم و یافتن مکانیسم‌های اثر آن در کاهش درد نوروپاتیک انجام تحقیقات بیشتری لازم است.

نتیجه گیری

نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق داخل صفاقی لیتیم در موش صحرایی مبتلا به درد نوروپاتیک ایجاد شده به وسیله بستن ناقص عصب سیاتیک، هایپرالژزایی و آلودینای ناشی از درد نوروپاتیک را به صورت معنی‌داری کاهش می‌دهد. به منظور تایید اثر لیتیم 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 لیتیم 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*

تری فسفات (IP₃) می‌شود. کاهش مقدار IP₃ 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 فسفوانیزوتیدها، به خصوص IP₃ نقش مهمی در ایجاد و بروز درد نوروپاتیک دارند [۲۳،۲۲]. هم‌چنین، گزارش شده است که تزریق داخل نخاعی میواینوزیتول به عنوان یک منبع تامین کننده فسفو اینوزیتیدها می‌تواند اثرات ضد درد لیتیم را در یک مدل نوروپاتی محیطی کاهش دهد [۱۶]. لذا، می‌توان یکی از مکانیسم‌های احتمالی لیتیم در کاهش درد نوروپاتیک را کاهش مقدار IP₃ و تخلیه ذخایر فسفوانیزوتیدها دانست. لیتیم 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 ترئونین موجب مهار فعالیت پروتئین‌های مختلف از جمله آنزیم گلیکوژن سنتاز و فاکتورهای نسخه برداری داخل هسته‌های 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]. لیتیم 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 مثل p53، Bax، caspase در جریان بروز و ایجاد درد نوروپاتیک را گزارش کرده‌اند [۲۶-۲۸]. مطالعات زیادی تداخل بین سیستم اپیوئیدی و اثرات لیتیم را نشان داده‌اند. برخی مطالعات نشان می‌دهند که لیتیم موجب مهار سندروم قطع و وابستگی فیزیکی نسبت به مورفین [۲۹] و تغییر اثرات ضد درد و

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

- 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 β 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. *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, 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.

- [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.