

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2020.11.001

• 国外医学动态 •

全身麻醉剂激活杏仁核内一个强效的中枢镇痛环路

编者按 传统观点认为全身麻醉 (general anesthesia, GA) 的镇痛效应由意识消失引起, 但许多术中案例提示全身麻醉的镇痛效应独立于其引起意识消失的作用, 而背后的机制尚不清楚。本文作者利用他们最近开发的新技术 CANE (capturing activated neuronal ensembles, Sakura K, *et al.* 2016 Neuron) 结合钙成像、光遗传学等多种方法对这一问题进行深入研究。CANE 主要利用基因工程小鼠和特异性病毒高效精准地标记、操纵在行为活动中瞬时激活的神经元和神经环路, 是一种可用于分析空间上混合但功能上不同的神经元集群的方法。这项研究揭示了介导全身麻醉药镇痛效应的 CeA 神经元集群及其环路机制, 为缓解慢性疼痛提供潜在的治疗靶点。

摘要 全身麻醉产生的镇痛作用独立于其引起意识消失的作用, 但背后机制却不清楚。本研究假设全身麻醉药通过激活高级中枢产生镇痛。研究者发现小鼠中央杏仁核 (CeA) 存在一类特殊的由全身麻醉药激活的 GABA 能神经元集群 (称作 CeA_{GA} 神经元)。在体钙成像实验显示不同的全身麻醉药可激活共同的 CeA_{GA} 神经元集群。CeA_{GA} 神经元有本底放电活动, 但主要是反应小鼠身体的内部状态。光遗传兴奋 CeA_{GA} 神经元显著减少疼痛引发的反射性行为 and 自愈性 (如舔舐、擦拭) 行为以及抑制慢性神经病理性疼痛引发的机械痛敏。相反, 抑制 CeA_{GA} 神经元活动会加剧疼痛, 带来强烈的厌恶感并抑制低剂量氯胺酮的镇痛效应。此外, CeA_{GA} 神经元广泛投射到痛觉相关脑区。本研究表明 CeA_{GA} 是缓解慢性疼痛的潜在的强效治疗靶标。

1. 研究背景

全身麻醉 (general anesthesia, GA) 的主要作用之一是镇痛, 这是保证外科手术和其他有创性医疗操作更加人性化的关键。众所周知 GA 能使意识消失, 通常认为镇痛是无意识的大脑无法感受疼痛的结果。然而根据许多术中觉醒的案例, 病人可以感知手术室内医师的谈话或其他事件, 但不感觉到疼痛, 这表明体内可能存在一种特殊的不依赖意识消失的麻醉通路。此外, 氯胺酮作为常用的全身麻醉药, 临床麻醉医师常常使用其低剂量进行镇痛, 不仅不会引起意识丧失, 而且对生理功能的影响也微乎其微。先前认为, 低剂量全身麻醉药之所以能够镇痛是因为药物阻断了外周伤害性信息在脊髓背角的传递, 然而接受低剂量全身麻醉药的病人虽然不会感到疼痛但仍可感知到疼痛的刺激, 这表明低剂量的全身麻醉药镇痛可能在脊髓以上的高级中枢起作用, 从而将痛感觉和对刺激本身的感知区别开来。而具体哪些脑区和神经元参与这一作用, 尚不清楚。研究者假设全身麻醉药产生的镇痛效应与特定的中枢疼痛抑制回路的激活有关。随后发现全身麻醉药激活了 CeA 中特定的 GABA 能神经元; 这些神经元的激活具有强烈的镇痛作用, 可以抑制正常、急性痛和慢性神经病理性疼痛模型小鼠的疼痛感觉和负

性情绪, 并且为低剂量氯胺酮缓解疼痛所必需。

2. 主要研究方法

本研究主要采用 CANE, 一种基于病毒遗传学理论使用 Fos 标记激活的神经元的方法, 探究 GA 激活的神经元及其细胞类型。该实验利用 Fos^{TVA} 小鼠以及改造后的慢病毒 CANE-LV-Cre, 使小鼠被激活的 Fos⁺ 神经元表达 TVA 受体, 注射 CANE-LV-Cre 病毒感染 TVA⁺ 的神经元使其表达 Cre 重组酶, 再利用 AAV-Flex-GFP 驱动 GFP 基因表达, 实现标记激活的神经元的目的。在 GFP 基因充分表达超过 3 周后, 再以相同或不同的刺激再次诱导 Fos 表达; 采用钙成像的方法探究该神经元在全身麻醉药诱导和维持阶段的活动状态; 结合光遗传技术操控该神经元, 利用福尔马林疼痛模型、慢性压迫性损伤 (CCI) 模型及条件位置偏好 (CPP)/厌恶 (CPA) 实验, 探究小鼠的痛相关行为学变化; 顺向示踪技术和 Fos 免疫组化染色, 结合光遗传学技术探究该神经元的下游脑区及其功能。

3. 主要研究结果

(1) 鉴定异氟烷和氯胺酮等全身麻醉药物激活的 CeA_{GA} 神经元

本文作者利用 Fos 作为即刻激活神经元的标记, 寻找暴露于异氟烷全身麻醉 2 h 后 Fos⁺ 神经元, 发现三个 Fos⁺ 神经元亚群, 分别位于 CeA、终纹床核



卵圆分支 (ovBNST) 和视上核 (SON) 内。该研究重点关注了 CeA 中全身麻醉药激活的 Fos⁺ 神经元。

值得注意的是, 腹腔注射氯胺酮和甲苯噻 (xylazine, K/X) 同样能够诱导 Fos⁺ 在 CeA 细胞亚群中表达, 并把这类神经元称作 CeA_{GA} 神经元。本文作者首先利用分子标记物来鉴定 CeA_{GA} 细胞的类型。将 vGat-Cre: Rosa-stop-GFP 小鼠暴露于异氟烷, 因为该小鼠所有的 GABA 带有 GFP 荧光, 结果显示 CeA_{GA} 神经元均为 GABA 能。原位杂交双标和免疫荧光双标技术显示大部分 CeA_{GA} 神经元不表达生长抑素 (Sst), 强啡肽原 (Pdyn), 神经降压素 (Nts) 或 CGRP 受体 (Calcrl)。尽管没有观察到所有 CeA_{GA} 神经元都表达的特异性基因, 但发现其中一些 CeA_{GA} 神经元表达前脑啡肽 (Penk) 或蛋白激酶 C (Pkc-d)。三色杂交链反应 (HCR) 原位杂交实验发现总的 CeA_{GA} 神经元有 51.9%±7.8% 表达 Penk1; 79.2%±12.6% 表达 Pkc-d, 而 Pkc-d⁺ 细胞中有 61.5%±14.5% 是 Fos⁺ 细胞。该结果表明 GA 激活了 CeA 中的一类异质性神经元群体。

(2) CANE 证明 GA 激活 CeA 中一类共同的神经元集群

由于无法用一种分子标记物来特异性标记所有 CeA_{GA} 细胞, 本文作者采用了 CANE 方法对其进行标记和操控。将 CANE-LV-Cre 和 AAV-Flex-GFP 注射到异氟烷全身麻醉 2 h 后的小鼠 CeA 中, 在 CeA_{GA} 神经元中表达 GFP 进行标记。3 周后小鼠再次暴露于异氟烷并进行 Fos 免疫荧光染色。研究发现标记的细胞第 2 次暴露于异氟烷后又重新表达 Fos。表明 CANE 能够高效特异地标记 CeA_{GA} 神经元。将 CANE_{ISO}-GFP 标记的小鼠暴露于 K/X 和右美托咪定 (Dex) 进行麻醉。分别有 39.0%±7.1% 和 51.0%±8.1% 的 CANE_{ISO}-GFP⁺ 细胞重新表达 Fos, 这表明 CeA 中存在一类 CeA_{GA} 神经元亚群, 可被多种不同 GA 药物激活。但由于异氟烷能在 CeA 中稳定地诱导出最大数量的 Fos⁺ 神经元, 因此后续实验都使用 CANE 与异氟烷麻醉结合的方法来标记 CeA_{GA} 神经元。

(3) 异氟烷和氯胺酮麻醉作用下 CeA_{GA} 神经元的在体成像

本文作者使用活体钙成像探究 CeA_{GA} 神经元在全身麻醉诱导和维持阶段的活动状态。异氟烷全身麻醉 Fos^{TV} 小鼠 2 h, 在 CeA 中注射 CANE-LV-Cre 和 AAV2/1-CAG-Flex-GCaMP6m。将小鼠再次暴露于异氟烷激活了 CANE-GCaMP6m 标记的 CeA_{GA} 神经元。发现在异氟烷 GA 期间, 激活的神经元中有 89.7% (523/583) 荧光增强, 而极少数 (10.3%, 60/583) 荧光减弱, 认为少数表现为异氟烷抑制细胞可能是由于

CANE 标记时背景 Fos 造成的非特异性结果。在激活的神经元中, 一部分神经元本底活性非常低, 可被异氟烷显著激活; 而另一部分神经元有自发放电, 可被异氟烷进一步激活。作者还根据小鼠接触异氟烷的最后 10 min (10~20 min) 与最初 10 min (0~10 min) CeA_{GA} 神经元的荧光强度的比值, 对神经元进一步分析, 其中 11.8% (69/583) 的神经元表现为持续性发放, 而 77.9% (454/583) 的神经元仅仅在 0~10 min 放电增加, 表现为瞬态发放。该结果表明, 异氟烷的瞬时激活足以诱导和/或维持 CeA_{GA} 神经元中 Fos 表达, 从而使 CANE 标记这些细胞成为可能。接下来探究低剂量异氟烷 (0.5%) 是否可以更长时程地激活神经元, 发现在各个成像时相, 均存在异氟烷持续性激活神经元和瞬时性激活神经元。此外, 采用多种定量分析方法进一步证明大多数 CeA_{GA} 神经元可被异氟烷重新激活。值得注意的是, CeA_{GA} 神经元的不同放电模式与其分子构成的异质性的观点相吻合。作者进一步研究 CeA_{GA} 神经元对其他全身麻醉剂的反应。注射 K/X 后, 89.4% 的 CANE_{ISO}-GCaMP6m 神经元的钙信号增加。其中被激活的神经元分为持续性激活神经元和瞬时性激活神经元。此外, 在追踪的 160 个 GCaMP6m 阳性神经元中发现 88.15% 被异氟烷激活的神经元也会被 K/X 激活。以上结果强烈支持 CeA 中存在可被异氟烷与 K/X 共同激活的 CeA_{GA} 神经元集群。

(4) 大多数 CeA_{GA} 神经元的活动受到应激的抑制

为了验证异氟烷或 K/X 作用后 CeA_{GA} 神经元亚群的瞬时激活是否为应激所致, 对小鼠施加 90 min 束缚造成急性应激, 观察到束缚导致基底外侧杏仁核 (BLA) 中大量 Fos 表达, 但 CeA 中较少。用 CANE-tdTomato 标记 CeA_{GA} 神经元后对同一小鼠再次施加 90 min 束缚, 发现只有 12%±2% 的 CeA_{GA}-tdTomato 神经元与 Fos⁺ 神经元共标, 27%±2% 的 Fos⁺ 神经元与 CeA_{GA}-tdTomato 神经元共标。钙成像和细胞示踪技术也发现大多数异氟烷激活的 CeA_{GA} 神经元却被应激抑制。

(5) 对 CeA_{GA} 神经元的光遗传操作不会诱发恐惧行为或改变大脑的总体状态

异氟烷作用 2 h 后, 在 CeA_{GA} 细胞中表达兴奋性光敏感通道蛋白 (CeA_{GA}-ChR2) 或抑制性光敏感通道蛋白 (CeA_{GA}-eArch)。结果显示对 CeA_{GA} 神经元的光遗传操作并没有增加小鼠在旷场外围区域或高价迷宫 (EPM) 闭合臂上停留的时间。额叶和顶叶皮层脑电图 (EEG) 分析发现兴奋 CeA_{GA} 神经元对 EEG 功率谱没有明显影响, 表明大脑总体状态未发生明显改变。

(6) 光遗传兴奋或抑制 CeA_{GA} 神经元双向且强力地调控小鼠疼痛行为

在无光刺激条件下, 使用 0.008~0.04 g 的 *von Frey* 作用于 CeA_{GA}-GFP (对照组)、CeA_{GA}-ChR2 和 CeA_{GA}-eArch 三组小鼠两侧面部, 均无反射性回避行为。至使用 *von Frey* 1.0 g 时, 所有小鼠均出现反射性回避。当光刺激 CeA_{GA}-ChR2 小鼠右侧 CeA_{GA}, 显著减少了 0.16~0.60 g 范围内同侧和对侧机械刺激下脸部反射性回避次数。而光抑制右侧 CeA_{GA} 细胞, 小鼠对施加于面部的 *von Frey* 产生痛敏, 其中同侧尤为明显。在辐射热和冷痛测试中, 也观察到相同结果。综上所述, 通过多种躯体感觉测试, 表明兴奋和抑制 CeA_{GA} 神经元可双向调节小鼠的痛觉行为, 即兴奋 CeA_{GA} 缓解疼痛, 而抑制 CeA_{GA} 则产生痛敏。

(7) 光遗传兴奋或抑制 CeA_{GA} 神经元双向调控疼痛诱导的舔舐和擦拭等行为

将福尔马林注射到 CeA_{GA}-GFP (对照组)、CeA_{GA}-ChR2 和 CeA_{GA}-eArch 三组小鼠的后爪或须垫, 小鼠表现为强烈的舔舐后爪和擦拭须垫等行为。ChR2 兴奋 CeA_{GA} 神经元显著降低福尔马林 I 相并完全消除 II 相的舔舐和擦拭行为。另外发现兴奋 CeA_{GA} 神经元对交配行为没有影响。因此, 当 ChR2 兴奋 CeA_{GA} 神经元时, 舔舐和擦拭行为的减少不太可能是一般性动机的抑制所导致。在 II 相阶段, 光抑制 CeA_{GA} 会立即引发小鼠强烈的舔爪行为。这表明抑制 CeA_{GA} 神经元, 小鼠痛阈降低。

(8) CeA_{GA} 部分功能的偏侧化

兴奋 CeA_{GA}-ChR2 小鼠左侧 CeA_{GA}, 小鼠在 *von Frey* 实验中同侧和对侧的后肢回避次数均减少。令人惊讶的是面部 *von Frey* 测试中光激活左侧 CeA_{GA} 头部回避反射无明显改变。而冷痛、辐射热以及后爪和面部福尔马林实验中, 兴奋左侧 CeA_{GA} 细胞使小鼠回避反射潜伏期延长, 舔舐和擦拭行为显著减少。表明除了面部 *von Frey* 测试有部分偏侧化, 兴奋左侧和右侧 CeA_{GA} 神经元产生的实验结果是一样的。

(9) CeA_{GA} 神经元在机体受伤害性刺激时的活动状态

对 CANE_{ISO}-GCaMP6m 标记的 CeA_{GA} 神经元进行在体钙成像实验, 同时对自由活动的小鼠进行热、冷和 *von Frey* 机械刺激。钙成像实验结果显示 CeA_{GA} 神经元活性对各类伤害性刺激并没有反应。进一步分析单一 CeA_{GA} 神经元的活动变化发现多数神经元的活动水平在机体受到伤害性刺激时并不发生明显变化。表明 CeA_{GA} 神经元的活性更多地表征小鼠的内部状态, 而非外界伤害性刺激带来的疼痛感觉。

与成像结果一致的是 CANE-GFP 标记的 CeA_{GA} 神经元与福尔马林激活的 Fos⁺ 神经元几乎没有共标。

(10) 无伤害性刺激条件下抑制 CeA_{GA} 神经元诱发小鼠的厌恶感

在条件位置偏好 (CPP)/厌恶 (CPA) 实验中, 在 CeA_{GA}-ChR2 小鼠非偏爱侧给予 22 min 光刺激, 在 CeA_{GA}-eArch 小鼠偏爱侧给予持续 10 min 光刺激。发现光激活 CeA_{GA} 神经元可引起小鼠的偏好性, 而光抑制 CeA_{GA} 神经元会诱发小鼠的厌恶感。因此, 在无伤害性刺激条件下, 抑制 CeA_{GA} 神经元可在小鼠中引起强烈的位置厌恶。

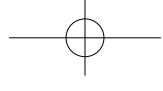
(11) 激活 CeA_{GA} 神经元显著减少慢性神经病理性疼痛模型小鼠的痛觉相关行为

将 CeA_{GA}-ChR2 小鼠面部右侧眶下神经 (IoN) 结扎制备慢性压迫性损伤 (CCI) 模型。以正常不产生痛觉的 0.02 g *von Frey* 刺激 CCI-IoN 小鼠面部, 术侧和非术侧均产生反射性回避 (镜像痛)。值得注意的是, 兴奋术侧 CeA_{GA} 神经元, 小鼠反射性回避反应显著减少, 大部分小鼠对 1.0 g 刺激无反应。表明神经病理性疼痛中的机械性痛敏主要是由于异常的中枢处理导致的。

在条件位置偏好范式中, 光激活小鼠的 CeA_{GA} 神经元, 小鼠对光激活一侧产生位置偏爱记忆, 这可能是由于小鼠在该室中疼痛得到缓解。CCI-IoN 小鼠有自发地擦拭术侧面颊部的行为, 表明 CCI-IoN 小鼠有自发性疼痛, 而兴奋 CeA_{GA} 神经元则显著减少 CCI-IoN 小鼠总擦拭时间。综上所述, 兴奋 CeA_{GA} 可减少慢性神经病理性疼痛模型小鼠的痛相关行为。

(12) CeA_{GA} 神经元广泛投射到痛觉相关脑区并抑制其活动

为了进一步探究 CeA_{GA} 神经元如何发挥镇痛作用, 追踪了 CeA_{GA}-GFP 小鼠 CeA_{GA} 神经元投射。CeA_{GA} 神经元的下游脑区包括前额叶皮质、伏隔核、背内纹状体、岛叶皮质、终纹床核、基底外侧杏仁核、皮质杏仁核、颞叶联合皮质、外嗅皮质、内嗅皮质、丘脑下区域、丘脑板内核、腹外侧导水管周围灰质、臂旁核、网状核和孤束核。其中多数脑区参与痛觉躯体感觉或疼痛相关情绪的处理。值得注意的是, 先前大多数研究都没有发现 CeA 直接投射到前额叶皮质, 利用基于 CeA_{GA} 神经元的更精确的分子标记的方法将可以进一步地验证这个环路。同时还发现 NAc、纹状体、Ins、BLA 和 TeA/Ect 对侧也有神经支配, 但与同侧相比较为稀疏, 这种双侧投射可以解释单侧激活 CeA_{GA} 的双侧效应。此外, 许多 CeA_{GA} 神经元轴突投射到福尔马林诱导的 Fos⁺ 神经元。考虑到 CeA_{GA} 神经元是 GABA 能神经元,



因此,理论上这些神经元投射可以抑制痛激活神经元的活动。实际上,光激活 CeA_{GA}-ChR2 小鼠双侧 CeA_{GA} 显示 CeA_{GA} 靶区 Fos⁺ 神经元数量显著减少,表明 CeA_{GA} 神经元可以抑制多数痛觉相关脑区的神经元激活。

(13) 低剂量氯胺酮的镇痛效应需要 CeA_{GA} 神经元的本底活性

钙成像显示相较于 1.5% 异氟烷,在 0.5% 异氟烷作用下 CANEISO-GCaMP6m 标记的神经元更多。本文作者使用临床上具有镇痛效应的低剂量氯胺酮,追踪了 69 个 CANEISO-GCaMP6m 标记的 CeA_{GA} 神经元在三种条件下的成像——1.5% 异氟烷、常规剂量氯胺酮 (100 mg·kg⁻¹) 和低剂量氯胺酮 (12 mg·kg⁻¹) 发现大多数神经元在三种条件下都被激活。为了验证低剂量氯胺酮镇痛是否需要 CeA_{GA} 神经元的本底活性,将辣椒素 (2 μg/10 μl) 注射到 CeA_{GA}-eArch 小鼠后爪诱发舔爪行为,低剂量氯胺酮显著缩短舔爪的总时长。抑制 CeA_{GA} 神经元时,氯胺酮的镇痛作用被消除,表明低剂量氯胺酮的镇痛作用需要 CeA_{GA} 神经元的本底活性。

4. 讨论

中枢镇痛系统最初是根据二战期间在美国陆军服役的医生 H.K.Beecher 发表的一项开创性研究提出的,研究发现严重受伤的士兵虽然有意识,但并未感知到疼痛。这随后引发了人们对中枢镇痛系统的研究兴趣。此外,临床发现安慰剂有镇痛作用,也表明存在中枢镇痛,但背后具体机制尚不清楚。过去研究的主要进展是在中脑导水管周围灰质的脑-脊髓下行疼痛调节通路方面;但前脑是否存在中枢镇痛中心以及其具体机制尚不清楚。本研究假设 GA 诱导的镇痛是一个积极的过程,发现 CeA_{GA} 神经元作为中枢神经系统的一个关键节点,可以被 GA 激活,抑制疼痛反应,且广泛投射到痛觉相关脑区,发挥镇痛作用。

有趣的是,之前认为 CeA 是应激和安慰剂诱导镇痛的关键节点,并且大鼠 CeA 损伤后,镇痛效应消失,然而尚不清楚 CeA 神经元的哪些亚群参与镇痛。目前同样不清楚的是,应激和安慰剂是否是由相同的 CeA 神经元发挥镇痛效应。我们知道应激可以增强或减轻疼痛,具体取决于环境。在本研究中,大多数 CeA_{GA} 神经元被束缚应激抑制,这表明 CeA_{GA} 可能不参与应激引发的镇痛 (SIA)。此外,激活 CeA_{GA} 神经元对恐惧或焦虑样行为没有影响,而 SIA 通常由恐惧引起。因此参与恐惧反应的 CeA 神经元更有可能参与 SIA。同样地,表达 Sst 的 CeA 神经元已知可介导恐惧诱发的僵住不动的反应并减

少疼痛,但这些神经元与本研究 CeA_{GA} 神经元没有共标。然而,实验发现应激还是激活了少量 CeA_{GA} 神经元。因此,不能排除强烈的应激源,可能会激活更多的 CeA_{GA} 神经元产生镇痛作用。此外,本文作者认为接下来探究 CeA_{GA} 是否参与安慰剂镇痛也很有意义。

本研究中分子标记和钙成像实验都表明, CeA_{GA} 神经元是一个异质性神经元集群。本文作者发现 CeA_{GA} 神经元不表达 Sst、Pdyn 和 Nts;然而部分 CeA_{GA} 神经元表达 Penk1 或 Pkc-d。兴奋位于 CeA 囊状区的 Pkc-d⁺ 神经元参与处理有害和其他厌恶性信息,并引发防御行为,而兴奋位于 CeA 外侧的 Pkc-d⁺ 神经元则减少防御行为,并减少积极状态下的摄食,激活表达 Pkc-d 的 CeA_{GA} 神经元可以抑制疼痛反应。未来的研究需要找到更多的标记分离镇痛和致痛的 Pkc-d⁺ 细胞。尽管可能是 CeA_{GA} 神经元的特定集群发挥大部分的镇痛效应,但也可能是由 Fos⁺ 所标记的整个 CeA_{GA} 神经元的异质集合协同作用来抑制疼痛。本研究观察到许多疼痛激活的区域都有 CeA_{GA} 神经元的投射。不同的 CeA_{GA} 集群很可能只支配一部分疼痛处理中心,而 CeA_{GA} 神经元的整个集合需要完成全部的镇痛功能。

本研究还发现在小鼠慢性头面部神经病理性疼痛模型中,神经损伤会导致机械痛敏,而兴奋 CeA_{GA} 神经元,术侧对 1.0 g von Frey 的反应降低(即低敏感),这与结扎损伤神经,降低周围神经末梢感受机械性刺激能力的报道是一致的。这表明,神经病理性疼痛引发的触觉超敏,很可能是由于剩余无损伤的感觉纤维传递的信号在中枢处理时发生改变,而激活 CeA_{GA} 神经元可以抑制这种异常的中枢加工。进一步观察发现,所有的 CeA_{GA} 靶区都含有被疼痛刺激强烈激活的神经元,而且值得注意的是,所有这些疼痛诱发的活动都可以被光激活的 CeA_{GA} 抑制。有趣的是, CeA_{GA} 神经元并没有投射到丘脑感觉核团,或初级/次级感觉皮层,表明这些神经元可能有分离痛觉和一般感觉的功能,这与小剂量氯胺酮对病人的作用效果是相同的。

目前,全身麻醉是如何激活 CeA_{GA} 神经元的尚不清楚,另外持续性激活 CeA_{GA} 神经元是否会成瘾也不清楚。但本研究提出了利用这种内源性镇痛系统来缓解慢性疼痛的可能性。下一步将筛选可以特异性激活这些强效镇痛神经元的小分子化合物,从而取代全身麻醉药物,发展新一代的镇痛药。

(Thuy Hua, Bin Chen, Dongye Lu, *et al.* General anesthetics activate a potent central pain-suppression circuit in the amygdala. *Nat Neurosci*, 2020, 23(7):854-868. 同济大学医学院, 李紫阳 译, 张玲 校)