



- H732-H740.
- [14] Karbab A, Mokhnache K, Ouhida S, *et al.* Anti-inflammatory, analgesic activity, and toxicity of Pituranthos scoparius stem extract: an ethnopharmacological study in rat and mouse models[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 258:112936.
- [15] Singsai K, Charoongchit P, Chaikaew W, *et al.* Antilip-oxygenase and anti-inflammatory activities of streblus asper leaf extract on xylene-induced ear edema in mice[J]. Adv Pharm Pharm Sci, 2020, 2020:3176391.
- [16] 孙娜, 刘佳艺, 于婉莹, 等. 天南星化学成分及生物活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(20):7.
- [17] 王玲燕, 夏桂阳, 夏欢, 等. 天然生物碱类镇痛成分的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(24):11.
- [18] Mgr B, Loa A, Auz A, *et al.* Anti-nociceptive, anti-inflammatory and possible mechanism of anti-nociceptive action of methanol leaf extract of Nymphaea lotus Linn (Nymphaeaceae)[J]. J Tradit Compl Med, 2020,11(2):123-129.
- [19] Guichard L, Hirve A, Demiri M, *et al.* opioid-induced hyperalgesia in patients with chronic pain: a systematic review of published cases[J]. Clin J Pain, 2022, 38(1): 49-57.
- [20] Price DD, Dubner R. Mechanisms of first and second pain in the peripheral and central nervous systems[J]. J Invest Dermatol, 1977, 69(1):167-171.

• 国际译文 •

神经病理性疼痛的新机制：脊髓背角氯离子失衡导致 5-HT 下行抑制作用转变为易化作用

急性痛对机体具有保护作用。过度疼痛激活内源性镇痛系统，从而有效控制疼痛。内源性痛觉调制系统如何参与神经病理性疼痛，近年来备受关注。法国波尔多大学的研究者发现：神经损伤引起脊髓背角氯离子失衡，导致内源性 5-HT 系统由下行抑制转变为下行易化，进而诱导神经病理性疼痛。第一部分研究主要在正常小鼠上进行，发现 RMg 的 5-HT 能神经元投射到脊髓背角，产生内源性镇痛作用（既发挥下行抑制的作用）。研究结果：（1）在形态学和分子层面，中缝大核 (RMg) 的 5-HT 能神经元可以投射到脊髓背角的深层和浅层。光遗传学激活 RMg 的 5-HT 能神经元，可以选择性的增加脊髓背角 5-HT 的释放。（2）在体电生理学层面，光遗传学激活 RMg 的 5-HT 能神经元，可以抑制局部场电位 (LFP) 和广动力范围 (WDR) 神经元对伤害性刺激的反应。（3）在行为学层面，无论是上游激活 RMg 的 5-HT 能神经元，还是下游激活脊髓背角 5-HT 能神经纤维，均产生镇痛作用。以上结果表明，在正常动物，RMg 的 5-HT 能神经元投射到脊髓背角，产生下行抑制作用。（4）在脊髓背角局部环路层面发现，RMg 的 5-HT 能神经元作用到脊髓背角抑制性中间神经元（如 GABA 能/甘氨酸能神经元），从而抑制伤害性信息的传递。（5）药理学阻断脊髓背角钾-氯共转运蛋白 2 (KCC2)，打破氯离子的平衡状态，可以将 RMg 中 5-HT 能神经元的下行抑制作用转变为下行易化作用，动物出现痛觉敏化现象（模拟神经病理性疼痛的发病机制）。第二部分研究主要在坐骨神经分支选择性损伤 (SNI) 的神经病理性疼痛小鼠上进行。发现神经损伤引起脊髓背角氯离子失衡，导致内源性 5-HT 系统由下行抑制转变为下行易化，进而诱导神经病理性疼痛。研究结果：（1）在形态学层面，神经损伤后，RMg 的 5-HT 能神经元纤维投射到脊髓背角的结构无明显变化。（2）在电生理和行为学层面，在 SNI 小鼠光遗传学激活 RMg 的 5-HT 能神经元，促进伤害性信息的传递，产生明显的致痛作用。（3）在行为药理学层面，SNI 小鼠给予 KCC2 增强剂，光遗传学激活 RMg 的 5-HT 能神经元，可以抑制伤害性信息的传递，产生镇痛作用。此结果表明，5-HT 环路可以是兴奋性，也可以是抑制性，取决于目标区域的状态。（4）联合使用 KCC2 增强剂和选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRI)，可明显增加 SSRI 的镇痛作用，为开发高效低毒的镇痛药提供理论基础。结论：神经损伤后，由于脊髓背角氯离子失调，导致内源性 5-HT 系统由下行抑制转变为下行易化，进而诱导神经病理性疼痛。该研究为神经病理性疼痛的治疗提供新思路。

(Aby F, Lorenzo LE, Grivet Z, *et al.* Switch of serotonergic descending inhibition into facilitation by a spinal chloride imbalance in neuropathic pain. Sci Adv, 2022, 8(30):eabo0689. 北京大学神经科学研究所, 刘风雨 译)