



- [9] Alexandre C, Latremoliere A, Ferreira A, *et al.* Decreased alertness due to sleep loss increases pain sensitivity in mice[J]. *Nat Med*, 2017, 23(6):768-774.
- [10] Herrero Babiloni A, De Koninck BP, Beetz G, *et al.* Sleep and pain: recent insights, mechanisms, and future directions in the investigation of this relationship[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 27(4):647-660.
- [11] Schuh-Hofer S, Wodarski R, Pfau DB, *et al.* One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: a surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain[J]. *Pain*, 2013, 154(9):1613-1621.
- [12] 韩奕, 翟晓静, 陈丹丹, 等. 疼痛感觉易感与非易感神经生物学机制的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(8):571-581.
- [13] Chen D, Kunz L, Wang W, *et al.* Hexadirectional modulation of theta power in human entorhinal cortex during spatial navigation[J]. *Curr Biol*, 2018, 28(20):3310-3315 e4.
- [14] Kalaitzakis ME, Gentleman SM, Pearce RK. Disturbed sleep in Parkinson's disease: anatomical and pathological correlates[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2013, 39(6):644-653.
- [15] 邓潇斐, 罗非, 郭建友. 对立的双生子: 基于疼痛的安慰剂效应和反安慰剂效应机制 [J]. *心理科学进展*. 2015, 23(5):822-835.
- [16] Hahn TT, McFarland JM, Berberich S, *et al.* Spontaneous persistent activity in entorhinal cortex modulates cortico-hippocampal interaction in vivo[J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(11):1531-1538.
- [17] Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, *et al.* Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(10):1419-1426.

• 国际译文 •

内脏痛治疗的新靶点——表达 Piezo2 通道的 TRPV1 神经元

内脏痛是功能性胃肠病的主要特征,如肠易激综合征(IBS)和阻塞性肠病(OBDs)等。内脏痛的发病率高,但机制不甚清楚。既往研究表明,TRPV1通道因肠道炎症而敏感,并参与内脏痛。与躯体痛不同,内脏痛主要由机械刺激引起,如腹胀或肠系膜牵引。Piezo2是感受机械力的阳离子通道。TRPV1和Piezo2在内脏痛发挥什么作用?美国华盛顿大学的研究团队对此进行了解析。研究结果:(1)在TRPV1-tdTomato小鼠,将示踪剂CTB647注射到结肠,可以发现支配结肠的背根神经节(DRG)神经元主要位于L₆、S₁、L₁和T₁₃。在TRPV1^{Cre}小鼠,将rAAV-EF1a-DIO-DTA-WPRE-hGFP病毒注射至远端结肠,可以选择性消除支配远端结肠的TRPV1神经元,并降低结直肠扩张(CRD,机械刺激)引起的内脏运动反应(VMR)。此结果提示,TRPV1神经元参与内脏的机械痛敏。(2)采用qRT-PCR方法,分析支配远端结肠的DRG神经元。89.3%的神经元表达TRPV1 mRNA,53.6%的神经元表达Piezo2 mRNA,56.0% TRPV1阳性神经元表达Piezo2 mRNA,93.3% Piezo2阳性神经元表达TRPV1mRNA。此结果提示,表达Piezo2通道的TRPV1神经元可能在内脏的机械敏感和疼痛中发挥重要作用。(3)构建Trpv1^{Cre::Piezo2^{fl/fl}}小鼠,可以实现在TRPV1神经元中选择性敲除Piezo2通道。与对照小鼠相比,该小鼠结直肠扩张引起的内脏运动反应降低。(4)采用酵母多糖(zymosan)灌注远端结肠的方法建立内脏痛模型(模拟临床IBS)。与对照小鼠相比,Trpv1^{Cre::Piezo2^{fl/fl}}小鼠结直肠扩张引起的内脏运动反应降低。(5)采用结肠放置医用级硅环,建立部分结肠梗阻(PCO)的内脏痛模型(模拟临床OBDs)。与对照小鼠相比,Trpv1^{Cre::Piezo2^{fl/fl}}小鼠结直肠扩张引起的内脏运动反应降低。(6)除了结直肠扩张引起的内脏诱发痛,还检测小鼠的内脏自发痛。小鼠在旷场中的不动(或者自主运动减少),是衡量自发痛的指标。Zymosan造模小鼠,无明显内脏自发痛。PCO造模小鼠在旷场中运动距离和时间明显减少,静止时间增加,出现内脏自发痛。与对照组相比,Trpv1^{Cre::Piezo2^{fl/fl}}小鼠的内脏自发痛明显降低。结论:表达Piezo2通道的TRPV1神经元参与内脏痛。该研究为治疗与胃肠疾病相关的内脏痛提供新靶点和新思路。

(Xie Z, Feng J, Hibberd TJ, *et al.* Piezo2 channels expressed by colon-innervating TRPV1-lineage neurons mediate visceral mechanical hypersensitivity. *Neuron*, 2022. doi: 10.1016/j.neuron.2022.11.015. 北京大学神经科学研究所,刘风雨译)