



催产素与催产素受体系统的镇痛作用及机制研究进展 *

李丽旋^{1,2} 肖礼祖^{1,2 Δ} 蒋昌宇^{1,2 Δ}(¹ 广东医科大学, 湛江 524023; ² 华中科技大学协和深圳医院疼痛科, 深圳 518052)

摘要 疼痛是一种与组织损伤或潜在组织损伤相关的不愉快的主观感觉和情感体验。全球疼痛病人数量逐年增长, 但临床上治疗疼痛的有效手段仍有所欠缺。因此, 进一步寻找安全有效的新型镇痛策略迫在眉睫。已知催产素是具有多种生理和社会功能的下丘脑神经肽, 除经典的催产、泌乳等效应外, 它在疼痛调节中的作用得到了人们的关注。它发挥强大镇痛作用的一个关键模式是由存在于中枢和外周神经系统广泛联系的催产素及催产素受体所组成的神经网络系统所介导, 但具体镇痛机制尚未研究透彻。本文将简要介绍催产素与催产素受体, 并就近年来其与疼痛相关的临床前和临床研究进展展开综述, 梳理催产素与催产素受体系统参与镇痛的相关机制, 揭示其对疼痛治疗的价值。

关键词 催产素; 催产素受体; 疼痛; 镇痛; 中枢神经系统; 外周神经系统

2020 年国际疼痛学会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 将疼痛定义为“一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历^[1]”。据《中国疼痛医学发展报告 (2020)》^[2] 中的数据显示, 我国慢性疼痛病人人数超过 3 亿, 每年以 1000 万~2000 万的速度增长。随着人们越来越关注各种疼痛对病人生活质量和社会负担的影响, 寻找新型安全有效的疼痛治疗方略成为当前研究的一大重点。催产素 (oxytocin, OXT) 作为一种人体内天然存在的多肽, 具有自然、安全、可靠的特点^[3], 已被广泛用于国内外临床上的引产和分娩、预防产后出血以及母乳喂养支持等方面。重要的是, 近年越来越多的临床前研究支持 OXT 通过各种中枢和外周机制发挥镇痛作用, 为疼痛治疗提供了新的思路。目前国际临床试验正在深入研究 OXT 在人类多种疼痛疾患, 包括偏头痛、神经病理性疼痛在内的临床镇痛效果与给药方式和剂量的探究。关于 OXT 镇痛的作用机制在中枢神经系统方面的研究已经取得很大的进展, 然而中枢方式给药却存在很大的侵害性与不可行性。最近的研究表明, OXT 可以有效地在外周水平上调节疼痛, 但具体的镇痛作用与机制仍不是很清楚 (de Araujo 等, 2014; González-Hernández 等, 2021)。值得注意的是, 无论是在中枢还是外周神经系统, 它发挥强大镇痛功能的一个关键模式是由

催产素与催产素受体 (oxytocin receptor, OXTR) 所组成的强大神经网络系统介导的。尽管已有许多研究在不同中枢层面甚至外周神经节中发现与疼痛调节有关的 OXT 与 OXTR 受体系统的分布, 然而由于存在配体-受体的非特异性、物种间差异以及中枢与外周作用机制之间的异同或关联的不确定性, 到目前为止, 关于 OXT-OXTR 系统的详尽分布, 例如 OXTR 在 DRG 中的表达情况与作用, 及 OXT 系统背后确切的镇痛机制有待深入研究。本文将简要综述目前关于 OXT-OXTR 系统参与疼痛调节的动物和临床研究现状及相关镇痛机制的最新研究进展, 从而进一步探讨 OXT 系统潜在的镇痛作用靶点与新型药物开发的可能性, 以期疼痛的临床管理尤其是难治性疼痛以及临床药物的开发开辟新的方向。

一、OXT-OXTR 系统的结构特点

1. 催产素的产生与功能

OXT 是一种进化上保守的神经肽, 主要由哺乳动物下丘脑室旁核 (paraventricular nuclei, PVN)、视上核 (supraoptic nuclei, SON) 中巨细胞型催产素 (magnocellular OT, Magn OT) 神经元合成, 经下丘脑-垂体的神经纤维运送到垂体后叶, 在生理、压力、情绪和药理学等刺激下触发 OXT 释放入血作用于外周靶器官, 从而发挥多种重要生物功能, 例如促进分娩和泌乳、调节自主功能、代谢和免疫反应等。另一功能层面上, 上述提到的各种应激源以区域依

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82171221, 82171378, 32100809); 深圳市科技创新委员会基础研究面上项目 (JCYJ20210324112202006)

Δ 通信作者 肖礼祖 nsyyjoe@live.cn; 蒋昌宇 changyujiang@email.szu.edu.cn



赖性的方式刺激脑内 OXT 分泌增多,同时投射到下丘脑外的大脑区域,如杏仁核、海马体、大脑皮层、腹侧被盖区等,调节压力、焦虑、依恋、疼痛和物种特异性社会行为等。此外,位于 PVN 中的小细胞型催产素 (parvocellular OT, Parv OT) 神经元和某些散在的神经元也能合成 OXT,但并没有直接投射到垂体,而是广泛地投射至脑干和脊髓等区域,形成各级突触连接,参与到自主神经与疼痛调节等功能中^[4]。有趣的是,这部分小细胞型神经元与同侧 SON 和对侧 PVN 形成突触连接从而调节巨细胞型神经元的活动^[4,5],成为调控 OXT 合成的主细胞。另外,OXT 也在外周组织中合成,如子宫、胎盘、羊膜、黄体、睾丸和心脏等,发挥各项生物功能。

值得注意的是,在进化上与 OXT 高度同源的精氨酸加压素 (arginine-vasopressin, AVP) 由视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 和多个下丘脑外的前脑核团合成,实现多种重要生理功能,其中关于 AVP 和 OXT 在分娩、攻击与社会学习、亲子关系和生殖行为等方面发挥的协同作用和差异,Carter 等对其进行了全面的阐述 (Carter 等 . 2017)。此外,从结构上看,OXT 和 AVP 神经元在神经投射中很大程度上重叠,这意味着两种神经肽很可能在相同的大脑结构中释放,但它们是否同时释放和招募的靶细胞类型等系列问题还有待进一步研究^[5]。

2. 催产素受体的分布与特性

OXTR 属于一类 G 蛋白偶联的细胞表面受体,是内源性和合成 OXT 的主要靶点 (Kimura 等 . 1992),OXTR 被激活后介导多种细胞内效应,从而发挥多种行为和生理功能。关于 OXTR 在子宫肌层细胞和乳腺上皮细胞等外周组织中的大量表达及其激活后的细胞内效应已被大量研究 (Strakova 等 . 1997)。除经典的缩宫、泌乳作用外,人们越来越关注神经系统中 OXTR 介导的强大镇痛作用。已经证实 OXTR 在哺乳动物神经系统中广泛表达,尤其在脊髓水平上已有大量相关研究,但关于外周神经系统以及中枢不同脑区之间的表达差异和功能学说仍有所欠缺。其中一个原因是方法上的缺陷限制了我们对 OXTR 在神经系统中详细分布的了解。具体来说,尚缺乏特异性工具来识别、刺激或阻断 OXT 和加压素受体,最近 Busnelli 等对目前可用的 OXTR 激动剂和拮抗剂进行了总结和综述 (Busnelli 等 . 2013&2016)。此外,基于病毒载体的化学追踪和光遗传学技术的出现提供了功能特化的 OXTR 存在的证据,特别是一些新的检测细胞和基因水平表达的方法,包括荧光原位杂交 (FISH) 和基因组修

饰技术、受体放射自显影技术等。在这样的背景下,最近研究发现 OXT 轴突投射和 OXTR 的表达出现在与疼痛调节相关的不同组构中^[6,7],如脊髓背角浅层、扣带回皮质、海马、中央杏仁核、终纹床核、腹内侧核、伏隔核、导水管周围灰质或腹侧被盖区等。值得一提的是,OXTR 的表达在非神经元上也有重大发现。Wahis 等^[8]在中央杏仁核 CeL 中发现了特定表达 OXTR 的星形胶质细胞亚型,并证明 OXT 直接作用于这部分星形细胞,通过激活 XOTR 通路影响慢性疼痛的情绪成分。更有趣的是,新的研究发现 OXTR 介导镇痛效应中对脊髓背角神经元突触传递的影响表现出发育变化和性别差异^[9]。事实上,OXTR 的表达水平或功能在神经系统的其他区域也以动态的方式被发现。Tzabazis 等发现,炎症诱导疼痛后三叉神经节神经元中 OXTR 迅速上调 (Tzabazis 等 . 2016)。Meddle 等研究表明 OXTR 的信使核糖核酸 (OxtrmRNA) 在大脑中的密度和分布模式有围产期的变化 (Meddle 等 . 2007)。这提示 OXT-OXTR 系统调节疼痛作用机制很可能与 OXTR 的动态性表达变化紧密联系,也解释了目前一些研究结果的不一致性——在生理和不同病理条件下 OXTR 的表达水平与功能存在差异。

然而 OXTR 所介导的神经元内信号传导的复杂性才刚刚开始被人们所了解。OXTR 作为一类 G 蛋白偶联受体,既可以增加也可以抑制神经元的兴奋性,通过双偶联 G_q 或 G_o/G_i 蛋白而实现 (Busnelli 等 . 2012)。然而,关于细胞内 OXTR 的效应因子和 G 蛋白激活下游的信号通路,特别是与神经细胞和疼痛相关的效应因子知之甚少。目前已知 OXTR 激活的重要的细胞内信号通路之一是丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 级联。van den Burg 团队已经证明 OXTR/MEK/ERK 信号通路介导 OXT 的抗焦虑作用,通过瞬时电位感受器香草酸受体 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 介导细胞外钙内流而实现 (van den Burg 等 . 2015)。Juif 等^[10]证实 OXTR 激活与脊髓浅层 MEK1/2 活性的刺激以及局部镇痛神经类固醇产生的增加有关。深入探究 OXTR 的特异性功能表达的情况以及被激活后发挥镇痛作用背后神经细胞内和细胞之间的具体信号通路机制,将有助于 OXT-OXTR 系统在疼痛研究与镇痛管理中的进一步进展。

二、OXT-OXTR 系统参与疼痛调节的研究进展

1. 临床前研究证据

近年来,越来越多的研究表明 OXT-OXTR 系统在疼痛调节方面起着十分重要的作用,尤为有力的证



据大多数来自动物模型研究。虽然现有文献中使用的剂量和给药方法可能不同,但 OXT 的抗伤害性作用已在健康大鼠^[11-15],炎症啮齿动物模型^[10, 16-19],神经性疼痛^[20-29],术后疼痛^[30]和内脏性疼痛^[31]等动物模型中得到明确证实。

在健康大鼠模型中, Juif 等^[15]描述了静脉注射接近生理浓度的 OXT 后产生抗伤害性作用。Rash 等^[32]对外源性 OXT 作为潜在镇痛剂的使用进行了全面分析和综合。在其纳入研究的 33 项动物试验中,有 29 项强烈支持 OXT 能够缓解急性疼痛,其镇痛效应出现在对各种急性伤害性刺激的反应中,包括电刺激、机械刺激、热刺激或化学刺激及其组合效应。近期许多研究表明 OXT 对慢性疼痛也有良好的镇痛效果。一项有趣的研究发现鞘内注射 OXT 可以缓解慢性神经病理性痛大鼠模型的机械痛和冷痛 (Miranda-Cardenas 等 . 2006)。Meidahl 等发现鼻内应用 OXT 可以减轻创伤性脑损伤大鼠的慢性疼痛 (Meidahl 等 . 2018)。一项研究发现手术后脊髓内 OXT 信号的增强,并且在已有神经损伤的术后机械性疼痛超敏反应的恢复中发挥着持久重要的作用 (Severino 等 . 2018)。Ando 等发现经三叉神经节直接注射 OXT 能够缓解结扎大鼠眶下神经引起的三叉神经痛 (Ando 等 . 2020)。研究证明重复鼻内给予 OXT 可能通过 OXTR 调节慢性偏头痛中突触可塑性来消除中枢敏化,其背后与 AC1/PKA/pCREB 信号通路的下调有密切相关 (Wang 等 . 2021)。据报道, OXT 极有可能成为偏头痛的预防和治疗性药物 (Krause 等 . 2021; Strother 等 . 2018; Tauchen 等 . 2020; Warfvinge 等 . 2020)。这些研究表明,无论是急性疼痛还是慢性疼痛,外源性 OXT 的给药和内源性 OXT 的释放均有强大的镇痛效果,为实现 OXT-OXTR 系统应用到在临床上的疼痛管理提供了强有力的临床前研究证据。

2. 临床研究证据

尽管动物文献中有大量惊人的发现,但目前研究 OXT-OXTR 系统对疼痛感知相关的人类研究较少,并且揭示了不一致的结果。一些研究发现,在健康对照组 (Singer 等 . 2008) 或处于疼痛状态 (Ohlsson 等 . 2005; Mameli 等 . 2014) 的个体使用 OXT 没有起到镇痛效果,而有的研究则报告了给予 OXT 后可以产生镇痛效果 (Wang 等 . 2013; Yang 等 . 1994)。在 Boll 团队研究所纳入的 17 项相关人类研究中,有 10 项表明 OXT 降低了疼痛敏感性,而其余 7 项研究没有报告 OXT 的疼痛调节作用^[33]。有一项研究报道慢性腰背痛男性病人在鼻内吸入

OXT 后,热敏感痛有所减轻但对于自发性的慢性背痛并没有得到改善 (Boll 等 . 2020)。另外,在一项女性病人的研究中发现鼻内应用 OXT 对慢性骨盆痛的无明显缓解作用,仅 1/3 有轻微缓解 (Flynn 等 . 2021)。Condés-Lara 等研究发现在难治性癌痛的病人硬膜外注射 2 μ g OXT 后,疼痛症状有所减轻 (Condés-Lara 等 . 2016)。Ende 等对产妇血浆 OXT 水平与剖宫产术后切口疼痛的关系进行研究,发现血浆 OXT 水平较高的产妇对疼痛的敏感性较弱 (Ende 等 . 2019)。Rash 等^[32]在一项健康志愿者随机对照双盲实验中选取了进行经鼻吸入 OXT 后进行冷加压的测试,发现相对于安慰剂组, OXT 降低了疼痛感知强度、疼痛视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分和 McGill 疼痛问卷指标,并且提高了痛阈。Paloyelis 等发现鼻内给予 OXT 能够改善疼痛阈值并用激光诱发电位记录发现反映皮质对伤害性输入反应的局部电流振幅峰值有所降低 (Paloyelis 等 . 2016)。Zunhammer 团队在 2015 年也发现鼻内应用 OXT 降低疼痛感知的强度和 VAS 评分^[34],但他们在 2016 年的另一份报告中却未观察到鼻内予以 OXT 与热刺激反应之间的关联 (Zunhammer 等 . 2016)。这些研究的不同结果可能归因于不一致的样本量、参与者的选择性招募 (如性别、年龄)、结果测量的评估 (疼痛评级类型、神经元和自主活动测量)、不同的给药途径 (如脑室内、鞘内、静脉或鼻内注射) 和特定的疼痛状态异质性 (影响参与者的疼痛类型,如腰背痛、偏头痛、纤维肌痛、术后疼痛、颅脑创伤后疼痛) 等。

临床上,新生儿重症监护病房 (NICU) 的早产儿每天接受多种治疗或手术,且通常不使用镇痛药,而这些伤害性手术可能导致炎症反应和局部组织水肿/损伤。然而由于大脑发育不完全、脊髓下行抑制通路不完整,脊髓内感觉处理系统未成熟,婴儿对疼痛阈值往往降低。现在认为,早产新生儿反复遭受的炎症性疼痛是导致孤独症谱系障碍综合征发生发展的重要危险因素之一 (Lee 等 . 2016)。有研究曾报道,与健康对照组相比,慢性非器质性腹痛儿童的血浆 OXT 和皮质醇浓度持续且显著降低,其临床表现为疼痛阈值降低、肌肉紧张和焦虑增加 (Alfven 等 . 2019)。除外,一项评估早产儿 NICU 临床疼痛的研究中,减少母亲与早产儿分离,尤其是早期的声音接触使婴儿体内内源性 OXT 水平增加,从而减少疼痛相关症状 (Filippa 等 . 2021)。Brockington 等的研究结果也支持与住院儿童进行讲故事可以使 OXT 和皮质醇水平增加,减少疼痛并



导向积极的情绪变化(Brockington等, 2021)。同样, Onaka等^[35]也发现亲子皮肤的接触有助于通过激活OXT释放同时减少皮质醇分泌来改善早产儿的激素应激。有综述报道婴儿期亲触觉刺激和OXT给药通过激活其OXT系统诱导某些脑区的高水平活动, 从而促进成年期的社交行为和抗焦虑能力。反之早期生活的不利刺激则会过度激活OXT系统, 往往会导致成年期大脑某些区域的活动水平降低, 这提示通过选择性激活特定的OXT系统可以挽救早期生活应激经历的不良反应, 为治疗发育性精神障碍提供理论依据。

OXT和OXT样分子目前被认为能够预防和治疗各种疾病并影响广泛疾病的“天然药物”。临床上OXT已被测试用于治疗各种多样化的疾病, 如孤独症谱系障碍、精神分裂症、产后抑郁症、焦虑症、创伤后应激障碍、边缘人格、成瘾、疼痛、代谢和消化系统疾病、糖尿病、心血管疾病、癌症和传染病等(Hurlemann等, 2018)。

在疼痛治疗方面, 目前国际临床试验正在深入研究OXT系统在间质性膀胱炎(NCT00919802)、神经病理性疼痛(NCT02100956)、慢性偏头痛(NCT01839149)和实验性疼痛(NCT01328561)中的临床镇痛疗效。值得一提的是, 美国头痛学会(AHS)在2017年结合临床前及临床研究结果系统回顾了多国关于鼻内OXT在发作性偏头痛病人研究中的镇痛作用, 提供了大量可靠信息和强烈的事后疗效指示^[36], 这为进一步发展使用鼻内OXT预防和治疗偏头痛提供了科学理论依据。此外, 近期一项大样本的系统回顾显示经鼻吸入OXT几乎没有严重的不良反应^[37]。一旦上述临床研究的结果公布, 可能会发现更多支持使用OXT系统调节疼痛体验的科学证据。这些证据可能会促进更多的临床试验开展, 包括临床验证的目标终点。

综上所述, 支持OXT-OXTR具有抗伤害作用假说的研究数量稳步增长。大多数动物和人类的研究结果都支持OXT作为一种潜在镇痛剂的可能性和多样性。然而, 必须指出, 这些效应的可靠性和稳定性尚无法确定。在OXT广泛应用于疼痛治疗之前, 还需要进行更严格的方法学和更加深入的探索, 尤其在人类研究中, 关于药物的最佳剂量、给药方式、疼痛表征类型以及个体和性别差异, 亟待进一步探索和验证。同样, 药物的生物利用度和镇痛疗效的持续时间以及长期的毒副作用等也是十分关键问题。另一方面, 继续深入研究OXT-OXTR系统减轻疼痛的详细机制, 尤其是关于OXTR在神

经系统中特定条件下的动态表达及其发挥镇痛作用细胞内机制的阐明, 将有助于挖掘出OXT及其受体相关镇痛药物新的特异性作用靶点, 为研制精准靶向镇痛药物、减少毒副作用提供理论基础。

三、OXT-OXTR系统调节疼痛的机制

痛觉信息由伤害性感受器传入, 经脊髓背根神经节到达脊髓背角进行初步整合, 再经由不同的上行束(脊髓丘脑束、脊髓神经束和脊髓旁杏仁核束)到达皮质区域进行疼痛信息的高级整合。同时, 信号被输送到脑干各中间结构(中脑导水管周围灰质, periaqueductal gray matter, PAG和延髓头端腹内侧区, rostral ventromedial medulla, RVM)、边缘系统(杏仁核等)和间脑(下丘脑和丘脑等), 对痛觉信息进行处理和整合, 伴随着由某些皮质区域、下丘脑、杏仁核和脑干所形成的疼痛下行抑制网络对其并行补充, 最终成为“一种具有感觉、情绪、认知和社会成分的适应性厌恶体验”(Williams等, 2016)。OXT-OXTR系统在不同层次上参与“疼痛”信号的传递和处理过程(见图1), 下文将总结近年来OXT在中枢及外周神经系统中相关镇痛机制的研究进展, 并讨论OXT-OXTR系统在实现疼痛调节治疗中的可能靶点。

(一) OXT-OXTR系统镇痛的中枢机制

1. 催产素在脊髓上水平的作用机制

(1) 皮质: 下丘脑OXT神经元投射到不同的皮质区域, 例如眶额皮质(orbitofrontal cortex, OFC)、扣带回皮质(anterior cingulate cortex, ACC)、岛叶皮质(insula, INS)和内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)等, 这些区域表达中等水平的OXTR^[38,39]。其中, 啮齿类动物研究和人体学研究均证实了ACC在急性疼痛期间被激活(Wang等, 2008; Orenius等, 2017)。mPFC则参与了神经损伤大鼠模型所诱发的慢性疼痛的形态塑性重组(Metz等, 2009)。然而当前的啮齿类动物和人类研究均缺乏描述OXT对皮层疼痛处理产生直接影响的证据。Bos团队利用功能性神经成像方法发现鼻内给予OXT可以降低受试者在观察他人遭受疼痛时岛叶和感觉运动区等皮质结构神经活动的激活程度, 这提示OXT通过抑制相应皮层的神经活动能够降低疼痛共情的产生(Bos等, 2015)。Li等发现将OXT微注射到ACC能减弱动物神经性疼痛的伤害性反应和焦虑行为反应。他们利用选择性光化学遗传学发现OXT选择性地阻断突触前长时程电位的维持, 增强中枢抑制性突触传递的同时激活ACC中间神经元(Li等, 2021)。最近一项临床研究也发现OXT可以调节

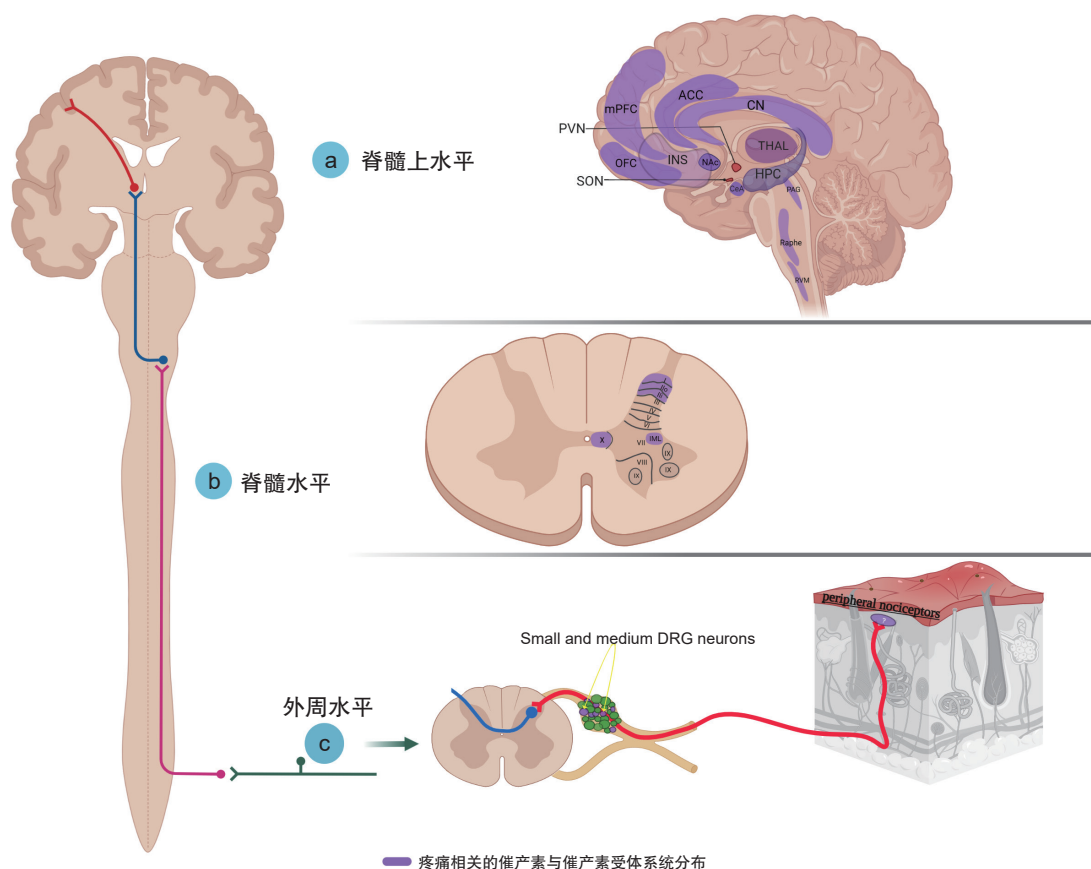


图1 介导疼痛相关的催产素与催产素系统在神经系统不同水平的分布模式

ACC: 扣带回皮质; CeA: 中央杏仁核; CN: 尾状核; HPC: 海马; INS: 岛叶皮质; mPFC: 内侧前额叶皮质; NAc: 伏隔核; OFC: 眶额皮质; PAG: 中脑导水管周围灰质; PVN: 下丘脑视上核; Raphe: 中缝核; RVM: 延髓头端腹内侧; SON: 下丘脑室旁核; THAL: 丘脑; IML: 中间外侧核; DRG: 背根神经节

腹侧纹状体对热痛刺激的血氧依赖水平反应，并在重复的热刺激下降低前岛叶的神经元活动（Herpertz等，2019）。然而，尽管OXTR在许多与疼痛相关的皮质区域中高度存在^[39,40]，但其假定的镇痛作用仍有待破译。

（2）中央杏仁核：杏仁核参与威胁，压力，焦虑和伤害性信号的处理，是调节疼痛相关情绪成分的关键组分（Sah等，2003）。而压力和焦虑又会干扰伤害性信号传递过程^[41]。中央杏仁核（the central nucleus of the amygdala, CeA）是杏仁核复合体最主要的神经信号输出区，密集表达多种神经肽能纤维及受体，其中包括OXT能纤维及其受体^[21,42]。Han等证明了在大鼠CeA内注射OXT对热痛和机械痛产生显著的镇痛效果（Han等，2009）。Cragg等^[6]也发现表达于CeA中的OXTR在关节炎疼痛模型中介导显著的镇痛作用。Viviani团队利用体外电生理记录和在体行为学和生理参数发现OXT通过特定的神经回路调节CeA的输出，从而降低恐惧条件下大鼠的冷刺激反应（Viviani等，2011）。

Singer等使用功能磁共振成像发现鼻内注射OXT能够降低实验性疼痛病人杏仁核对疼痛刺激的反应（Singer等，2008）。一致的是，Zunhammer团队也发现鼻内应用OXT减弱了杏仁核的血氧依赖水平信号反应^[34]。最近Tsushima等^[31]一项新的研究发现在肠易激综合征的病人，其结肠扩张刺激在激活PVN中的OXT神经元的同时通过激活中央杏仁核、基底外侧杏仁核（basolateral amygdale, BLA）和扣带回皮质介导内脏疼痛感知和焦虑行为的发生。根据疼痛与焦虑、恐惧之间的紧密联系，以及已知的CeA参与疼痛调节，可以推测杏仁核OXT-OXTR系统在发挥镇痛作用中枢机制中扮演着十分重要的角色。

（3）伏隔核：伏隔核（nucleus accumbens, NAc）参与调节情绪，如恐惧、记忆或焦虑，并与身心压力相关，通过激活Kappa类阿片受体诱导厌恶和疼痛，参与调控疼痛和恐惧的共情心理^[43]。研究发现直接将OXT注入伏隔核可以产生剂量依赖性的抗伤害作用，显著地降低热痛阈和机械痛阈（Gu等，



2007)。Saito 等^[11]研究表明 OXT 通过内侧杏仁核 (medial amygdala, MeA) 和 NAc 参与调节不愉快的疼痛刺激。最近一项临床数据发现,与健康对照组相比,慢性腰痛病人通过静息状态功能性磁共振成像检测到的左侧伏隔核和右侧丘脑的低频波幅有所降低,这提示了包括伏隔核在内的部分区域活动和神经网络强度与 OXT 系统镇痛调节相关 (Schneider 等. 2020)。

(4) 中缝核: 中缝核 (raphe nuclei) 已经被证明是 OXT 介导镇痛的有效靶点之一。在中缝核内微注射 OXT 可诱导强烈镇痛效果^[44]。已知电刺激 PVN 可诱导显著的抗伤害感受作用,而在 PVN 被刺激后中缝核、蓝斑核、中脑导水管灰质等区域显示 c-fos 增加,这提示这些区域的神经元活动有可能参与 OXT 的内源性镇痛^[45]。与之相关的机制是,研究发现中缝核区域的 5-羟色胺 (5-HT) 能系统参与发挥 OXT 的疼痛调节功能^[46],鞘内注射 5-羟色胺可以模拟 OXT 的镇痛效应,当两者同时应用时其抗伤害性作用则明显增强。而 OXT 的抗焦虑作用也被证实与中缝核 5-HT 的释放有关^[46]。疼痛是一种复杂的综合性感觉,涉及躯体感觉和情感成分,尤其是慢性疼痛,与焦虑抑郁症状的发展有很大的相关性^[47]。进一步关注 OXT 对疼痛多维度的影响以及深入了解 OXT 对纯粹疼痛以外的作用及背后关联的神经调节机制,有助于探索出疼痛共患病的新型治疗方案。

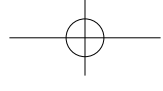
(5) 中脑导水管周围灰质: 中脑导水管周围灰质 (PAG) 与延髓头端腹内侧 (RVM) 相毗邻,是疼痛下行抑制通路的中心结构^[48]。Yang 等发现大鼠 PAG 中微量注射 OXT 能产生显著的抗伤害作用,明显降低其机械痛阈 (Yang 等. 2011)。他们同时也证实疼痛刺激能够提高 PAG 中的 OXT 浓度 (Yang 等. 2011)。Ge 团队发现 μ 和 κ 受体拮抗剂的使用可以逆转 PAG 注射 OXT 产生的镇痛效应 (Ge 等. 2002),这表明脑干阿片能系统可能在 OXT 诱导的抗伤害作用中发挥重要作用。最近一项研究表明在坐骨神经损伤疼痛模型中将 OXT 微注入腹外侧眶皮层产生显著的镇痛作用可能通过该区域和腹外侧中脑导水管周围灰质 (ventrolateral periaqueductal gray, vlPAG) 阿片受体所介导 (Taati 等. 2018)。但关于 PAG 参与 OXT 镇痛作用所涉及的其他具体机制目前尚不清楚,有待进一步探究。

2. 催产素在脊髓水平的镇痛机制

脊髓背角作为外周伤害性感受传导和整合的第一级中继站,是探究 OXT 及其受体的中枢镇痛机

制非常关键的结构。Parv OT 将其轴突投射到已知处理躯体感觉的脊髓背角浅层 (第 I-II 层) 和传递内脏信息的脊髓外侧核 (第 X 层),同时也投射到脊髓灰质的中间区域,尤其是处理交感神经的中间外侧柱和中央管周围的中间自主区,以及处理副交感神经信息的结构区域 (例如骶骨副交感神经核)^[7,49],这些区域与组织放射自显影检测到的 OXT 结合位点完全重叠 (Uhl-Bronner 等. 2005),为 OXT 直接调节脊髓神经元的疼痛信号的输入提供了解剖学支持。最近 Martínez-Lorenzana 等一项新的研究详细阐述了脊髓背角 OXT-OXTR 系统参与痛觉调制的超微结构证据 (Martínez-Lorenzana 等. 2021)。事实证明对 PVN 进行电刺激可阻断背角神经元的伤害性激活^[50],并在各种疼痛模型中产生镇痛行为^[50,51]。啮齿类动物研究也证实鞘内给予 OXT 可通过激活 OXTR 产生抗伤害作用和行为镇痛作用 (Miranda-Cardenas 等. 2006)。

OXT 系统在脊髓水平发挥镇痛的作用机制目前认为可能由脊髓释放的 OXT 进一步增加和脊髓 OXTR 的激活所介导,后者已被证实直接引起抑制性神经递质 (γ 氨基丁酸, GABA) 释放和初级传入神经的突触前抑制^[52,53]。更具体来说,我们研究团队进一步研究发现 OXT 通过脊髓背角神经元中细胞内 PLC β -PIP2-IP3 通路调节钠电导,从而触发抑制性神经递质的释放^[54]。我们还发现 OXT 除了增加脊髓中 GABA 的释放外还通过抑制突触前 TRPV1 来缓解神经性疼痛 (Sun 等. 2018)。另一个 OXT 调节疼痛的可能机制是神经元一氧化氮 (NO) 合酶的上调和 NO 的释放增加,后者进一步增加 ATP 敏感性 K⁺ 通道的活性诱导超极化 (Gong 等. 2015)。同时, Breton 等也证实了 OXTR 激活可以快速抑制瞬时钾电流,并降低表达该通道的一些脊髓神经元的兴奋性 (Breton 等. 2009)。有趣的是,这些神经元放电的减少在不影响放大的抑制性突触活动的情况下,促进神经元间网络持续活动的普遍减弱,同时抑制位于脊髓 I 层和 V 层的投射神经元对伤害性信息的整合。此外,有研究观察到炎症性疼痛的大鼠脊髓中 OXT 水平升高并且通过激活 OXTR 诱导的神经肽体生成来介导镇痛作用,OXTR 的激活也增强了脊髓 II 层神经元中 GABA-A 受体介导的突触抑制,从而产生持久的镇痛作用 (Juif 等. 2013)。最近 Eliava 等发现一小群 parv OT 神经元既能控制 magn OT 介导的 OXT 释放入血增多,又能直接靶向脊髓深层广动力范围 (wide dynamic range, WDR) 神经元,通过 OXT 的外周和中枢释放



对伤害感受进行双重抑制 (Eliava 等 . 2016)。

(二) OXT-OXTR 系统镇痛的外周机制

1. 外周伤害性感受器

外周伤害感受器是位于外周感觉神经纤维轴突末梢对伤害性刺激做出反应并检测到潜在伤害性刺激的多模式感受器, 分为传导急性疼痛和锐痛信息的薄髓鞘 A- δ 神经纤维以及传导慢痛和钝痛信息的无髓 C 纤维 (Campbell 等 . 2016)。最近有研究发现, 皮肤中的外周伤害性感受器可能是外周 OXT 调节疼痛新的作用位点。González Hernández 团队在浅表皮肤伤害性神经纤维末梢发现 OXTR 的存在。他们发现皮下注射 OXT 可减轻急性疼痛, 激活皮肤中的 OXTR 并较长时间地抑制外周至脊髓背角 WDR 神经元对疼痛信号的传导 (González-Hernández 等 . 2017)。与这些结果不一致的是 Moreno-López 等却发现 OXTR 主要在非肽能 C 纤维的胞体中表达, 不在肽能或机械感受器传入纤维及皮肤伤害性感受末端中表达 (Moreno-López 等 . 2013)。目前关于外周伤害性感受器中 OXT 介导镇痛机制的研究仍然有限, 关于外周伤害性感受器中 OXT 的来源、轴突内 OXTR 信号是否有动态性表达的特点以及外周 OXT-OXTR 系统在镇痛中贡献仍需要进行可靠的前瞻性研究。

2. 背根神经节

背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 是外周伤害性感受传入神经纤维胞体聚集区, 在疼痛感知处理和疼痛体验调节中至关重要, 而且可能是外周镇痛的一大关键靶点。此前, 人们对 OXT-OXTR 系统的外周镇痛作用及背后的机制仍存在较大争议, 其中最关键的原因是 OXTR 在外周神经系统尤其是 DRG 神经元中的存在和具体分布情况无法确定。尽管有研究发现 *Oxtr*mRNA 在 DRG 神经元中呈弱表达 (Schorscher-Petcu 等 . 2010), 也有报道称其在外周感觉神经节中的表达是动态的, 例如 Tzabazis 等发现, 炎症诱导后三叉神经节神经元中 OXTR 迅速上调 (Tzabazis 等 . 2016)。de Araujo 团队发现慢性腹痛小鼠结肠壁 DRG 神经元中 OXTR 显著上调, 他们利用 OXT 和 OXT 类似物发现能缓解其腹痛, 其背后可能通过作用于结肠壁的伤害性传入神经的外周末端从而阻断其疼痛信号传入脊髓 (de Araujo 等 . 2014)。一项新的表观遗传学证据也指向慢性疼痛发生发展过程中 DRG 神经元的基因表型和相关受体的功能性表达是动态变化的过程 (Wang 等 . 2021)。经证实, 外周神经系统中 OXTR 主要表达在 DRG 神经元胞体或近端树突

而不是轴突末端, 并且发现 OXTR 在 DRG 细胞中分布于细胞膜以及细胞核亚细胞结构, 而且主要在小直径 DRG 细胞中, 这些结果提示 OXT 可能通过激活在 DRG 神经元中动态表达的 OXTR 直接借助 DRG 的初级伤害性感受传入神经发挥疼痛调节作用 (Wrobel 等 . 2011; Moreno-López 等 . 2013; Li 等 . 2023)。

近年来随着神经电生理和光遗传学技术的发展, 越来越多的研究为 OXT 系统介导 DRG 神经元发挥镇痛提供了新的证据。Yang 等运用全细胞膜片钳技术发现 OXT 通过 DRG 神经元中的 OXTR 激活 cAMP-PKA 通路并使胞内 Ca^{2+} 浓度增高, 进而降低 DRG 神经元的 ATP 激活电流, 抑制其兴奋性 (Yang 等 . 2002)。Hobo 等将大鼠的 DRG 神经元进行纯化培养, 发现 OXT 通过抑制辣椒素敏感的 DRG 神经元去极化从而使细胞内钙增加 (Hobo 等 . 2012)。此外, Ayar 等的研究表明 OXT 通过蛋白激酶 C 呈剂量依赖性地促进 DRG 神经元中的钙信号传导 (Ayar 等 . 2014)。另外, 也有研究团队发现 OXT 通过激活 TRPV1 通道或使其脱敏来抑制疼痛传导 (Nersesyan 等 . 2017)。还有学者发现 OXT 通过 Ca^{2+} /nNOS/NO/K-ATP 途径促进膜超极化从而降低 DRG 神经元的兴奋性, 起到外周镇痛作用 (Gong 等 . 2015)。最近, Li 研究团队在紫杉醇诱导的神经病理性疼痛模型中发现, 尾静脉注射 OXT 通过激活 DRG 神经元上的 OXT 介导 PKC 磷酸化进而抑制 Nav1.7 电流, 从而降低 DRG 神经元兴奋性及疼痛传导, 发挥镇痛功能 (Li 等 . 2023)。以上研究结果均提示 DRG 神经元极有可能作为 OXT-OXTR 系统发挥外周镇痛作用机制的新型作用靶点, 为疼痛管理方案提供一个新方向。然而关于 DRG 神经元 OXT-OXTR 系统介导镇痛的进一步细节和具体机制仍有待进一步探索。

四、小结与展望

综上所述, 大量研究提示 OXT 及其受体系统在疼痛感知和调节方面发挥着十分重要的作用, 其作为潜在的镇痛药物得到越来越多的关注。在镇痛机制上, 进一步明确与 OXT-OXTR 系统减轻疼痛相关的具体大脑区域, 详尽描述 OXT-OXTR 系统如何参与由外周至中枢的疼痛调节通路包括其上行传导和下行抑制途径之间的相互作用机制, 以及关于 OXTR 在神经系统中特定条件下动态性表达和细胞内镇痛机理的阐明, 将有助于 OXT-OXTR 系统在疼痛领域研究的进一步进展, 揭示其对镇痛的治理价值, 为研制合理的药物治疗或替代方案提供理

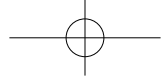
论基石。值得注意的是,随着全球慢性疼痛病人人群的不断增长,基于神经系统中参与镇痛的 OXTR 动态性表达和功能特化的探索和发展,十分有必要进一步研究 OXT-OXTR 系统作为慢性疼痛治疗的突破点,深入挖掘 OXT 系统相关镇痛药物新的作用靶点和细胞内分子机制,设计出精准靶向且安全有效的慢性疼痛治疗药物。

尽管 OXT 在疼痛治疗方面拥有良好应用前景,但同时也面临着靶向性不理想、药物稳定性差、生物可利用度低、作用时间短等诸多挑战,这就要求未来的临床研究需要包含更大的队列、合理的给药程序和适当的药物结构设计,同时还需要继续对药物的长期疗效、安全性和不良反应,以及个体和性别差异性等方面获取重要的临床信息,从而更好地确定其作为镇痛药物的应用价值。除此之外,由于 OXT-OXTR 系统涉及广泛的生理和社会行为效应,它同样涵盖疼痛感知的情感、认知、社会、生理和行为成分,因此基于 OXT-OXTR 系统制造安全药物的尝试必须考虑到 OXT 独特的进化历史和跨越生理和社会领域的复杂综合适应性特性。与此同时,开发基于 OXT-OXTR 系统的有效药物还需要关注到与 OXT-加压素的相似结构和相互作用相关的功能问题以及改变这些分子功能的生物学因素的进一步改革。此外,如何提高催产素系统相关药物的稳定性和生物利用度也是关键的热点问题,近年生物组合肽库的迅速发展成为推动靶向多肽药物开发的强大动力,针对 OXT-OXTR 特异性结合位点进行新型靶向多肽药物独特结构的改造和修饰,使其具备高度选择性和稳定的生物活性是当前研究之重点。在多肽药物的成药性改造方面,将靶向药物多肽与各种纳米系统结合展示出前所未有的优越性和多功能性。最近有学者使用纳米颗粒封装的方法将 OXT 递送至神经系统 (Oppong-Damoah 等, 2019),这种递送 OXT 的新方法有望发展为新型镇痛靶向给药系统。相信随着科技的发展和国内外研究的不断深入, OXT 系统相关镇痛药物的开发有望成为理想有效的疼痛管理新型方案。

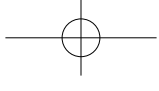
利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 宋学军,樊碧发,万有,等.国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析[J].中国疼痛医学杂志,2020,26(9):641-644.
- [2] 樊碧发.中国疼痛医学发展报告[M].北京:清华大学出版,2020.
- [3] 周倩.催产素多重镇痛效应的研究现状[J].中国疼痛医学杂志,2018,24(6):460-464.
- [4] Eliava M, Melchior M, Knobloch-Bollmann HS, *et al.* A new population of parvocellular oxytocin neurons controlling magnocellular neuron activity and inflammatory pain processing[J]. *Neuron*, 2016, 89(6):1291-1304.
- [5] Althammer F, Eliava M, Grinevich V. Central and peripheral release of oxytocin: relevance of neuroendocrine and neurotransmitter actions for physiology and behavior[J]. *Handb Clin Neurol*, 2021, 180:25-44.
- [6] Cragg B, Ji G, Neugebauer V. Differential contributions of vasopressin V1A and oxytocin receptors in the amygdala to pain-related behaviors in rats[J]. *Mol Pain*, 2016, 12:1744806916676491.
- [7] Poisbeau P, Grinevich V, Charlet A. Oxytocin signaling in pain: cellular, circuit, system, and behavioral levels[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2018, 35:193-211.
- [8] Wahis J, Baudon A, Althammer F, *et al.* Astrocytes mediate the effect of oxytocin in the central amygdala on neuronal activity and affective states in rodents[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(4):529-541.
- [9] Jiang CY, Fujita T, Kumamoto E. Developmental change and sexual difference in synaptic modulation produced by oxytocin in rat substantia gelatinosa neurons[J]. *Biochem Biophys Res*, 2016, 7:206-213.
- [10] Juif PE, Breton JD, Rajalu M, *et al.* Long-lasting spinal oxytocin analgesia is ensured by the stimulation of allopregnanolone synthesis which potentiates GABA(A) receptor-mediated synaptic inhibition[J]. *Neurosci*, 2013, 33(42):16617-16626.
- [11] Saito H, Hidema S, Otsuka A, *et al.* Effects of oxytocin on responses to nociceptive and non-nociceptive stimulation in the upper central nervous system[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 574:8-13.
- [12] Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Influence of oxytocin on nociception and morphine antinociception[J]. *Neuropeptides*, 1993, 24(3):125-129.
- [13] Lundeberg T, Uvnäs-Moberg K, Agren G, *et al.* Anti-nociceptive effects of oxytocin in rats and mice[J]. *Neurosci Lett*, 1994, 170(1):153-157.
- [14] Petersson M, Alster P, Lundeberg T, *et al.* Oxytocin increases nociceptive thresholds in a long-term perspective in female and male rats[J]. *Neurosci Lett*, 1996, 212(2):87-90.
- [15] Juif PE. and Poisbeau P. Neurohormonal effects of oxytocin and vasopressin receptor agonists on spinal pain processing in male rats[J]. *Pain*, 2013, 154(8):1449-1456.
- [16] Hilfiger L, Zhao, Q, Kerspern, D, *et al.* A nonpeptide oxytocin receptor agonist for a durable relief of inflammatory pain[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):3017.
- [17] Nishimura H, Kawasaki M, Suzuki H, *et al.* The neurohypophysial oxytocin and arginine vasopressin system



- is activated in a knee osteoarthritis rat model[J]. *Neuroendocrinol*, 2020, 32(8):e12892.
- [18] Nersesya Y, Demirkhanyan L, Cabezas-Bratesco D, *et al*. Oxytocin modulates nociception as an agonist of pain-sensing TRPV1[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(6):1681-1691.
- [19] Petersson M, Wiberg U, Lundeberg T, *et al*. Oxytocin decreases carrageenan induced inflammation in rats[J]. *Peptides*, 2001, 22(9):1479-1484.
- [20] Sun W, Zhou Q, Ba X, *et al*. Oxytocin relieves neuropathic pain through GABA release and presynaptic TRPV1 inhibition in spinal cord[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11:248.
- [21] Baptista-de-Souza D, Rodrigues Tavares LR, Canto-de-Souza L, *et al*. Behavioral, hormonal, and neural alterations induced by social contagion for pain in mice[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 203:108878.
- [22] Zhu J, Li Y, Liang J, *et al*. The neuroprotective effect of oxytocin on vincristine-induced neurotoxicity in mice[J]. *Toxicol Lett*, 2021, 340:67-76.
- [23] Chow LH, Chen YH, Lai CF, *et al*. Sex difference of angiotensin IV-, LVV-Hemorphin 7-, and oxytocin-induced antiallodynia at the spinal level in mice with neuropathic pain[J]. *Anesth Analg*, 2018, 126(6):2093-2101.
- [24] Nishimura H, Kawasaki M, Suzuki H, *et al*. Neuropathic pain up-regulates hypothalamo-neurohypophysial and hypothalamo-spinal oxytocinergic pathways in oxytocin-monomeric red fluorescent protein 1 transgenic rat[J]. *Neuroscience*, 2019, 406:50-61.
- [25] Noma D, Fujita S, Zama M, *et al*. Application of oxytocin with low-level laser irradiation suppresses the facilitation of cortical excitability by partial ligation of the infraorbital nerve in rats: an optical imaging study[J]. *Brain Res*, 2020, 1728:146588.
- [26] García-Boll E, Martínez-Lorenzana G, Condés-Lara M, *et al*. Oxytocin inhibits the rat medullary dorsal horn Sp5c/C1 nociceptive transmission through OT but not V(1A) receptors[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 129:109-117.
- [27] Kubo A, Shinoda M, Katagiri A, *et al*. Oxytocin alleviates orofacial mechanical hypersensitivity associated with infraorbital nerve injury through vasopressin-1A receptors of the rat trigeminal ganglia[J]. *Pain*, 2017, 158(4):649-659.
- [28] Condés-Lara M, González NM, Martínez-Lorenzana G, *et al*. Actions of oxytocin and interactions with glutamate on spontaneous and evoked dorsal spinal cord neuronal activities[J]. *Brain Res*, 2003, 976(1):75-81.
- [29] Miranda-Cardenas Y, Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana G, *et al*. Oxytocin and electrical stimulation of the paraventricular hypothalamic nucleus produce antinociceptive effects that are reversed by an oxytocin antagonist[J]. *Pain*, 2006, 122(1-2):182-189.
- [30] Espinosa De Los Monteros-Zúñiga A, Martínez-Lorenzana G, Condés-Lara M, *et al*. Intrathecal oxytocin improves spontaneous behavior and reduces mechanical hypersensitivity in a rat model of postoperative pain[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:581544.
- [31] Tsushima H, Zhang Y, Muratsubaki T, *et al*. Oxytocin antagonist induced visceral pain and corticotropin-releasing hormone neuronal activation in the central nucleus of the amygdala during colorectal distention in mice[J]. *Neurosci Res*, 2021, 168:41-53.
- [32] Rash JA, and Campbell TS. The effect of intranasal oxytocin administration on acute cold pressor pain: a placebo-controlled, double-blind, within-participants crossover investigation[J]. *Psychosom Med*, 2014, 76(6):422-429.
- [33] Boll S, Almeida de Minas AC, Raftogianni A, *et al*. Oxytocin and pain perception: from animal models to human research[J]. *Neuroscience*, 2018, 387:149-161.
- [34] Zunhammer M, Geis S, Busch V, *et al*. Effects of intranasal oxytocin on thermal pain in healthy men: a randomized functional magnetic resonance imaging study[J]. *Psychosom Med*, 2015, 77(2):156-166.
- [35] Onaka T and Takayanagi Y. The oxytocin system and early-life experience-dependent plastic changes[J]. *Neuroendocrinol*, 2021, 33(11):e13049.
- [36] Tzabazis A, Kori S, Mechanic J, *et al*. Oxytocin and migraine headache[J]. *Headache*, 2017, 57 Suppl 2:64-75.
- [37] MacDonald E, Dadds MR, Brennan JL, *et al*. A review of safety, side-effects and subjective reactions to intranasal oxytocin in human research[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(8):1114-1126.
- [38] Campbell P, Ophir AG, Phelps SM. Central vasopressin and oxytocin receptor distributions in two species of singing mice[J]. *Comp Neurol*, 2009, 516(4):321-333.
- [39] Vargas-Martínez F, Uvnäs-Moberg K, Petersson M, *et al*. Neuropeptides as neuroprotective agents: Oxytocin a forefront developmental player in the mammalian brain[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 123:37-78.
- [40] Knobloch HS, Charlet A, Hoffmann LC, *et al*. Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response[J]. *Neuron*, 2012, 73(3):553-566.
- [41] Neugebauer V. The amygdala: different pains, different mechanisms[J]. *Pain*, 2007, 127(1-2):1-2.
- [42] Yoshimura R, Kiyama H, Kimura T, *et al*. Localization of oxytocin receptor messenger ribonucleic acid in the rat brain[J]. *Endocrinology*, 1993, 133(3):1239-1246.
- [43] Du K, Lu W, Sun Y, *et al*. mRNA and miRNA profiles in the nucleus accumbens are related to fear memory and anxiety induced by physical or psychological stress[J]. *Psychiatr Res*, 2019, 118:44-65.
- [44] Wang JW, Lundeberg T, Yu LC, *et al*. Antinociceptive role of oxytocin in the nucleus raphe magnus of rats,



- an involvement of mu-opioid receptor[J]. Regul Pept, 2003, 115(3):153-159.
- [45] Condés-Lara M, Martínez-Lorenzana G, Rubio-Beltrán E, *et al.* Hypothalamic paraventricular nucleus stimulation enhances c-Fos expression in spinal and supraspinal structures related to pain modulation[J]. Neurosci Res, 2015, 98:59-63.
- [46] Yoshida M, Takayanagi Y, Inoue K, *et al.* Evidence that oxytocin exerts anxiolytic effects via oxytocin receptor expressed in serotonergic neurons in mice[J]. Neurosci, 2009, 29(7):2259-2271.
- [47] Asmundson GJ and Katz J. Understanding the co-occurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art[J]. Depress Anxiety, 2009, 26(10):888-901.
- [48] Condés-Lara M, Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana G, *et al.* Hypothalamospinal oxytocinergic antinociception is mediated by GABAergic and opiate neurons that reduce A-delta and C fiber primary afferent excitation of spinal cord cells[J]. Brain Res, 2009, 1247:38-49.
- [49] Breton JD, Veinante P, Uhl-Bronner S, *et al.* Oxytocin-induced antinociception in the spinal cord is mediated by a subpopulation of glutamatergic neurons in lamina I-II which amplify GABAergic inhibition[J]. Mol Pain, 2008, 4:19.
- [50] Condés-Lara M, Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana G, *et al.* Paraventricular hypothalamic influences on spinal nociceptive processing[J]. Brain Res, 2006, 1081(1):126-137.
- [51] Martínez-Lorenzana G, Espinosa-López L, Carranza M, *et al.* PVN electrical stimulation prolongs withdrawal latencies and releases oxytocin in cerebrospinal fluid, plasma, and spinal cord tissue in intact and neuropathic rats[J]. Pain, 2008, 140(2):265-273.
- [52] Rojas-Piloni G, López-Hidalgo M, Martínez-Lorenzana G, *et al.* GABA-mediated oxytocinergic inhibition in dorsal horn neurons by hypothalamic paraventricular nucleus stimulation[J]. Brain Res, 2007, 1137(1):69-77.
- [53] González-Hernández A, Rojas-Piloni G, Condés-Lara M, *et al.* Oxytocin and analgesia: future trends[J]. Trends Pharmacol Sci, 2014, 35(11):549-551.
- [54] Jiang CY, Fujita T, Kumamoto E, *et al.* Synaptic modulation and inward current produced by oxytocin in substantia gelatinosa neurons of adult rat spinal cord slices[J]. Neurophysiol, 2014, 111(5):991-1007.

· 消 息 ·

中国中西医结合学会疼痛学专业委员会第八届学术年会会议通知

为促进中西医结合疼痛新理念、新技术的临床应用，由中国中西医结合学会主办，中国中西医结合学会疼痛学专业委员会承办的第八届学术年会定于 2023 年 6 月 9~11 日在湖北省武汉市召开，届时国内中西医领域疼痛学者齐聚一堂，共襄中西医结合疼痛发展大业。

一、会议内容

1. 顽固性疼痛疾病的诊断、治疗、康复相关的国内外新方法、新理念。
2. 骨与关节疼痛、神经病理性疼痛、风湿免疫类疾病、癌痛、软组织疼痛等的诊疗经验与技术规范研究。
3. 顽固性疼痛微创介入技术的临床操作规范与应用进展相关研究。
4. 脊柱内镜、镜下融合、神经内镜技术的临床应用新进展。
5. 中医、西医、中西医结合疼痛疾病的临床经验总结及相关基础研究。
6. 顽固性疼痛中、西医药物治疗的临床及相关基础研究。
7. 疼痛护理的国内外新进展。
8. 疼痛的临床评估及与心理关系的基础研究。
9. 运动康复及评估在疼痛治疗中的应用进展。

二、联系方式

会议地点：武汉东西湖华美达酒店（湖北省武汉市东西湖区东吴大道 88 号）

联系人：修忠标 13515017229

任莉梅 13910566182

张万标 15012557746

电子邮箱：zgzyjht@126.com