



- trolled analgesia in cancer pain: a systematic literature review[J]. Support Care Cancer, 2019, 27(1):33-42.
- [12] Martin EJ, Roeland EJ, Sharp MB, *et al.* Patient-controlled analgesia for cancer-related pain: clinical predictors of patient outcomes[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(5):595-600.
- [13] 刘小立. 氢吗啡酮微创全身给药治疗难治性癌痛[J]. 中国新药杂志, 2014, 14:1647-1650.
- [14] 陈丽, 赵跃辉, 刘小立. 舒芬太尼在癌痛治疗中的应用进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(11):859-862.
- [15] Wiffen PJ, Wee B, Derry S, *et al.* Opioids for cancer pain-an overview of Cochrane reviews[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 7(7):CD012592.
- [16] 郑碧鑫, 宋莉, 刘慧. 氢吗啡酮用于癌性疼痛治疗的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(9):649-652.
- [17] George B, Minello C, Allano G, *et al.* Opioids in cancer-related pain: current situation and outlook[J]. Support Care Cancer, 2019, 27(8):3105-3118.
- [18] 史学莲, 刘小立, 陈丽, 等. 盐酸吗啡在无线镇痛泵系统一次性专用储液药盒中不同温度下的稳定性[J]. 实用疼痛学杂志, 2017, 13(4):266-268.
- [19] 郭艳汝, 任晓娟, 姬晓亮, 等. 氢吗啡酮治疗癌性骨痛临床疗效及对血清 TNF- α 和 IL-6 的影响[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(8):608-613.

• 国际译文 •

背内侧前额叶参与疼痛慢性化的神经元机制

生理性疼痛原本是机体的正常保护机制, 但慢性疼痛却成为一种疾病, 在全世界范围内给医疗系统社会经济都带来了严重的负担。然而疼痛从急性向慢性转化的中枢机制仍不明晰。已有文献报道, 内侧前额叶 (medial prefrontal cortex, mPFC) 在疼痛慢性化过程中, 结构、功能上都发生了复杂的动态变化, 且调控 mPFC 中部分亚区可以缓解慢性疼痛。既往研究主要集中在脑区水平上, 对特定脑区尤其是 mPFC 是否存在疼痛特异性的神经元尚不明确。该文研究 mPFC 疼痛刺激相关神经元, 阐明 mPFC 在疼痛慢性化中的作用。主要结果: (1) 通过 c-fos 脑区激活筛选和在体光纤记录系统, 发现背内侧前额叶 (dorsomedial prefrontal cortex, dmPFC) 在小鼠受到伤害性刺激时显著激活, 免疫荧光染色结果显示 dmPFC 内的激活神经元超过 90% 为谷氨酸能的兴奋性神经元。(2) 使用头戴式双光子记录系统对清醒自由活动的小鼠进行慢性炎症痛造模前后的长时程记录, 确认 dmPFC 内存在一群对伤害性刺激响应的神经元, 定义为 dmPFC 伤害性刺激响应神经元。同时还发现, 其响应强度与比例在完全弗式佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA) 慢性炎症痛造模后的前中期显著上升。且不论造模前后, 动物接受伤害性刺激后, 激活的伤害性刺激响应神经元的平均比例与其痛相关行为强度呈显著相关。(3) 在小鼠利用四环素关闭系统 (tetracycline off, Tet-off), 可以标记 dmPFC 的这群伤害性刺激响应神经元。在 CFA 慢性炎症痛小鼠, 通过化学遗传学方法抑制这群神经元的活动, 可以有效缓解慢性炎症痛小鼠的痛觉敏化和焦虑情绪, 但并未影响盐水对照组小鼠的痛感觉和痛情绪。与之对应, 在正常小鼠, 通过化学遗传学方法来长时程激活 dmPFC 伤害性刺激响应神经元, 可以诱导小鼠出现慢性疼痛样行为, 包括痛觉超敏、痛觉过敏以及疼痛慢性化伴随的焦虑情绪。与此形成对比的是, 通过化学遗传学方法长时程激活小鼠 dmPFC 全部锥体神经元时, 并不能诱导出慢性疼痛样行为。(4) 综合使用 Tet-off 标记系统、荧光流式细胞分选 (fluorescence activated cell sorting, FACS) 和转录组测序技术对 dmPFC 伤害性刺激响应神经元的转录分子特征进行了研究, 发现在 dmPFC 伤害性刺激响应神经元中高表达的分子包括 5-羟色胺 1 型受体 F (5-hydroxytryptamine receptor 1F, Htr1F)、阿片样 1 类受体 (opioid related nociceptin receptor 1, Oprl1) 和周期素依赖蛋白激酶 3 (cyclin dependent kinase 3, Cdk3) 等。(5) 通过腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 顺行及逆行示踪, 以及在体光纤记录等技术, 发现长时程激活 dmPFC 伤害性刺激响应神经元提高了 dmPFC 下游的基底外侧杏仁核 (basolateral amygdala, BLA) 和外侧臂旁核 (lateral parabrachial nucleus, LPB) 脑区神经元的活动性, 且上调了这两个下游脑区对外周伤害性刺激的响应性。综上所述, 该研究证实 dmPFC 内存在一群响应外周伤害性刺激的神经元, 且通过影响下游 BLA 和 LPB 脑区处理和调制外周伤害性刺激信息, 在疼痛慢性化过程中发挥了重要的作用。该研究阐明了 dmPFC 在疼痛慢性化中的神经元机制, 也为慢性疼痛的中枢治疗提供了可能的新靶点。

(Qi X, Cui K, Zhang Y, *et al.* A nociceptive neuronal ensemble in the dorsomedial prefrontal cortex underlies pain chronicity. Cell Rep, 2022, 41(11):111833. 北京大学神经科学研究所, 刘风雨 译)