



• 综 述 •

## 中脑导水管周围灰质腹外侧区中 $\gamma$ -氨基丁酸受体在疼痛调节中作用的研究进展 \*

张秉宸 马克涛 罗 淑<sup>△</sup>

(石河子大学医学院临床医学系, 石河子 832003)

**摘 要** 中脑导水管周围灰质 (periaqueductal gray, PAG) 是一片环形区域, 位于中脑被盖和顶盖之间, 其腹外侧区 (ventrolateral periaqueductal gray, vlPAG) 在疼痛调控过程中扮演了十分重要的角色。 $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 受体作为中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中一种主要的抑制性神经递质, 它可以调控 vlPAG 中大量 GABA 受体。本文首先介绍 PAG 与 vlPAG 的作用、结构和它们在疼痛通路中的作用, 然后陈述 vlPAG 中 GABA 受体的重要地位和其分类, 最后重点综述每种受体的结构和它们与不同药物间的反应或在疼痛调节中其表达水平的变化以及相关调节机制, 从而给未来研究 vlPAG 在疼痛调节中的作用与相关机制提供一定的理论基础。

**关键词** vlPAG; GABA 神经元; GABA<sub>A</sub> 受体; GABA<sub>B</sub> 受体; GABA<sub>C</sub> 受体; 疼痛调节

疼痛病人一直都遭受着痛苦, 随着人们对镇痛的研究, 现代镇痛技术相比过去已经有了长足的发展。中脑导水管周围灰质腹外侧区 (ventrolateral periaqueductal gray, vlPAG) 是神经系统中调节疼痛感受的关键部位,  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 受体则是其中介导抑制作用的靶点, 可以和多种具有抑制性或麻醉效应的神经递质结合并发挥效应。研究 vlPAG 中的 GABA 受体对于寻找治疗疼痛的方法有着重要意义。对于中脑导水管周围灰质 (periaqueductal gray, PAG) 及其中的 vlPAG, Fields 等<sup>[1]</sup> 和陈涛等<sup>[2]</sup> 已阐明它们的结构, Bandler 等<sup>[3]</sup> 认为在疼痛的调节过程中, vlPAG 扮演了重要角色。目前认为它的功能主要是参与镇痛和对多种活动进行抑制, Reichling 等<sup>[4]</sup> 和 Yin 等<sup>[5]</sup> 分别研究了处于疼痛调节通路中的 PAG 与 vlPAG。而对于 GABA 及其受体, 赵志奇<sup>[6]</sup> 曾表明 GABA 在中央神经系统中有着重要地位。后续又有研究分别对不同的 GABA 受体进行了研究<sup>[7-11]</sup>。Bowery 等<sup>[12-14]</sup> 的研究也较系统性地阐明了 GABA 受体的种类。

关于 vlPAG 中 GABA 受体的调控机制与功能的研究对未来在分子层面揭示更多 GABA 受体调控疼痛感受的机制有重大意义。目前国内外有关 vlPAG 中 GABA 神经元以及相关受体在疼痛调节中

发挥作用的文献数量较少, 较零散。本文主要对哺乳动物 vlPAG 中的 GABA 受体的种类、构造及其生理学与药理学特性进行一些阐述介绍, 对国内外的有关研究进行总结归纳, 给未来研究 vlPAG 在疼痛调节中的作用与相关机制提供一定的理论基础。

### 一、PAG 与 vlPAG 的基本情况

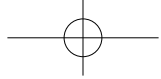
#### 1. PAG 和 vlPAG 的结构

PAG 是中脑被盖和顶盖之间的一片环形区域, 和其他脑区之间具有广泛的功能和活动联系, 例如 PAG 会向中缝大核投射神经元, 也会接受外侧缰核向 PAG 投射来的神经元<sup>[11]</sup>。近些年, 研究已证实 vlPAG 在疼痛的调节过程中起着主要作用, 是传递温度和疼痛感觉的上行通路, 也是中枢神经系统疼痛下行调控系统中的一个关键核团, 大量的 GABA 能神经元分布其中。

GABA 是 CNS 中主要发挥抑制性作用的神经递质<sup>[6]</sup>, 它主要是通过 GABA 受体来调控神经元分泌出抑制性、兴奋性或者其他神经递质。GABA 的受体包括: GABA<sub>A</sub>、GABA<sub>B</sub> 和 GABA<sub>C</sub><sup>[12-14]</sup>。GABA<sub>A</sub> 受体主要作用是介导阶段性和持续性的抑制作用<sup>[15]</sup>, vlPAG 中大部分的 GABA 受体以 GABA<sub>A</sub> 受体为主。GABA<sub>B</sub> 受体也与 GABA<sub>A</sub> 受体一样参与调节源于 PAG 的下行抑制系统功能<sup>[16-18]</sup>。这三种受体的蛋白

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (81860286); 石河子大学 2022 年国家级大学生创新训练项目创业训练计划项目 (202210759018)

<sup>△</sup> 通信作者 罗淑 1834187839@qq.com



质结构已被阐明。除了应答 GABA, 它们还可与荷包牡丹碱、丙泊酚、巴氯芬、5-羟色胺等配体反应。这些受体各自的亚单位存在着一些差异, 因此产生了不同的受体亚型, 如 GABA<sub>A</sub> 受体的  $\alpha_1$  和  $\alpha_3$  亚单位, 这些受体的亚单位在疼痛调节中发挥的作用也有相关实验研究, 例如其表达量与疼痛感受阈值之间的变化关系。

PAG 是由一簇小神经细胞围绕着中脑导水管形成的灰质层<sup>[1,19]</sup>, 它可以依据细胞集群结构的不同划分其为四个亚核(见图1), 即由四个向吻尾方向延伸的纵形柱状结构相合而构成 PAG(见图2)。这四个亚核是 PAG 的腹外侧区(vIPAG)、外侧区(lateral column of the PAG, lPAG)、背外侧区(dorsolateral column of the PAG, dlPAG)与背内侧区(dorsomedial column of the PAG, dmPAG)<sup>[2]</sup>, 其中与疼痛调节相关的主要是 lPAG 及 vIPAG<sup>[20]</sup>。近几十年的研究表明, 在疼痛的调节过程中, vIPAG 扮演了重要角色<sup>[21]</sup>。

## 2. vIPAG 疼痛调节通路中的作用

vIPAG 在疼痛调节通路中既可以作为上游脑区, 如 vIPAG-DRN 通路和 vIPAG-RVM 通路; 也可以作为下游脑区, 如蓝斑-vIPAG 通路、外侧下丘脑-vIPAG 通路、CeA-vIPAG 通路、dlOFC-vIPAG 通路、dmPFC-vIPAG 通路。其中, vIPAG-RVM 通路和 dmPFC-vIPAG 通路是 GABA 能通路。

王擒云等<sup>[22]</sup>在 vIPAG 微量注射丙泊酚引起了痛觉过敏, 并在 RVM 注射荷包牡丹碱拮抗了痛觉过敏, 发现 RVM 的 GABA<sub>A</sub> 受体在其中起到了中继作用, 推测在大鼠的 RVM 或 vIPAG 给予 GABA<sub>A</sub> 受体的拮抗剂荷包牡丹碱可产生伤害抗性<sup>[23]</sup>, 其可能是通过去抑制作用间接激活了下行抑制系统。而在大鼠的 RVM 或 vIPAG 给予 GABA<sub>A</sub> 受体激动剂会引发的痛觉过敏作用<sup>[23,24]</sup>, 可能是因为激活了位于 RVM 和 vIPAG 的 GABA<sub>A</sub> 受体, 从而抑制了痛觉下行抑制系统的功能, 而“易化系统”的功能相对增强, RVM 伤害性感受神经元的兴奋阈值降低。

PAG 中存在两个痛觉的调节系统, 一个是包含 dlPAG、dmPAG 和 lPAG 的背侧系统, 另一个是包括 vIPAG 和中缝核团的腹侧系统<sup>[25]</sup>。PAG 中含有广泛的 GABA 能神经元网络, 它会接收包括黑质和腹侧被盖区等多个脑区的 GABA<sup>[26,27]</sup>。PAG 中还有着大量 GABA 能抑制性中间神经元, 可调控 PAG 传出通路的活动。Reichling 等<sup>[4]</sup>将示踪剂注射到中缝大核和脊髓, 发现从中缝大核到 PAG 的 GABA 能神经元占 1.5%, 从脊髓到中缝大核外侧的 GABA

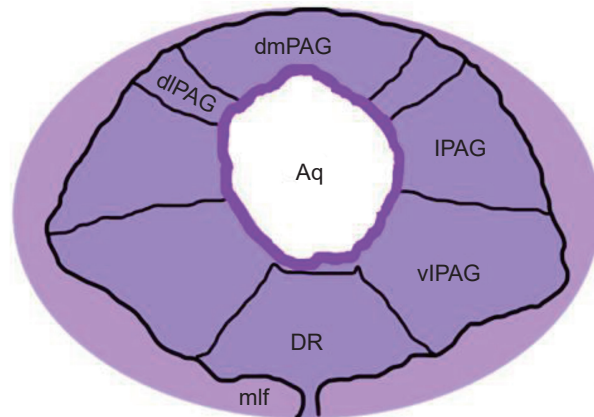


图1 PAG 平面模式图<sup>[21]</sup>

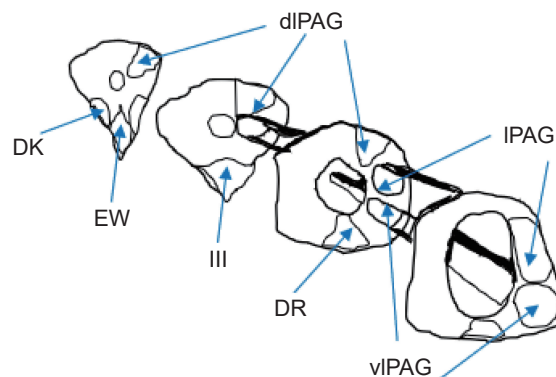


图2 PAG 立体模式图<sup>[2]</sup>

Aq: 中脑导水管; dlPAG: 中脑导水管背外侧部分; dmPAG: 中脑导水管背内侧部分; DR: 中缝背核; lPAG: 中脑导水管外侧部分; mlf: 内侧纵束; vIPAG: 中脑导水管腹外侧部分<sup>[5]</sup>; III: 动眼神经核; EW: Edinger-Westphal 核; DK: Darkschewitsch 核

能神经元占 15%, 由此可见 GABA 能投射是 PAG-中缝大核-脊髓通路的一个组成部分。后续 Reichling 等<sup>[28]</sup>还观察到 PAG 神经元轴突终末约有 40% 为 GABA 能阳性, 检测到 PAG 中的 GABA 能神经元与 50% PAG 至中缝大核投射神经元的树突和胞体发生纤维联系, 这表明 GABA 能神经元可直接调控 PAG 至中缝大核投射神经元的活动。

Yin 等<sup>[29]</sup>通过基于狂犬病毒的跨突触追踪方法, 显示出一条从背内侧前额叶皮质(dmPFC)到 vIPAG 的兴奋性下行神经通路, 通过光遗传操作特异性激活 dmPFC-vIPAG 通路可以在慢性疼痛的小鼠模型中产生镇痛效果。而且 Yin 等<sup>[29]</sup>还发现该通路中 vIPAG 的 GABA<sub>A</sub> 受体参与了慢性疼痛和负面情绪的启动和维持, 所以对通路使用 GABA<sub>A</sub> 受体拮抗剂也会产生镇痛效果。

二、vIPAG 中各种 GABA 受体的亚型在疼痛调节中作用机制的研究成果

1. vIPAG 中的 GABA 受体

研究发现 GABA 能神经元占大鼠中脑里全部神经元的 50%，表明在哺乳动物的 CNS 中，GABA 是非常重要的抑制性神经递质。Xie 等<sup>[7]</sup>发现，激活 vIPAG 的 GABA 能神经元会显著降低机械刺激或由完全弗氏佐剂 (complete freund's adjuvant, CFA) 引起的疼痛的痛阈，导致机械性痛觉超敏；而抑制则会显著增加对热刺激的退缩潜伏期，降低对热刺激的敏感性，对机械刺激或 CFA 引发的机械痛觉超敏反应也会减弱。那么 GABA 受体在 vIPAG 中也有着相应的重要地位与疼痛调节作用。vIPAG 里的 GABA 受体有 GABA<sub>A</sub>、GABA<sub>B</sub> 与 GABA<sub>C</sub> 三类。

2. vIPAG 中的 GABA<sub>A</sub> 受体

2.1 GABA<sub>A</sub> 受体结构

vIPAG 中大部分 GABA 受体为 GABA<sub>A</sub> 受体<sup>[30]</sup>，它可以介导前脑中大部分的快速突触抑制反应。GABA<sub>A</sub> 受体是一种大分子蛋白复合体，由 Cl<sup>-</sup> 门控通道、GABA 识别点与苯二氮草识别点构成，属配体门控离子通道超家族，它的中心离子传导通道由同源亚基环绕而成<sup>[31]</sup>。GABA<sub>A</sub> 受体是五边形异质

多肽寡聚体，由 5 个位于神经细胞膜中的亚基组成，其中心部位的 GABA 门控 Cl<sup>-</sup> 通道直径为 0.5 nm（见图 3）。

2.2 vIPAG 中的 GABA<sub>A</sub> 受体在疼痛调节中的作用机制

(1) GABA<sub>A</sub> 受体和 GABA 的相互作用

GABA<sub>A</sub> 受体和 GABA 结合后，Cl<sup>-</sup> 通道被激活，细胞外的 Cl<sup>-</sup> 内流使神经细胞内发生超极化而导致突触后抑制作用，中枢神经兴奋性因此被降低。

(2) GABA<sub>A</sub> 受体和丙泊酚的相互作用

GABA 受体可以在多种麻醉镇痛药作用的靶点 CNS 中起抑制性作用。由于起效快、效果清除快、不良反应少等优良特性，近年来，在临床麻醉镇痛中，丙泊酚的应用十分广泛。GABA 和 GABA<sub>A</sub> 受体的相互作用可以被丙泊酚增强，Patten 等<sup>[33]</sup>报道 0.3~100 μM 浓度的丙泊酚和亚最大剂量下的 GABA 激发的效应正相关，同时可以左移 GABA 浓度-反应曲线。在培养的神经元细胞中可以发现，1~10 μM 的丙泊酚对亚最大剂量下的 GABA 激发的电流以非电压依赖的方式进行了强化，显示出丙泊酚对 GABA<sub>A</sub> 受体的作用。Hara 等<sup>[34]</sup>通过全细胞膜片钳技术观察了来自大鼠的海马锥形神经元细胞，发现

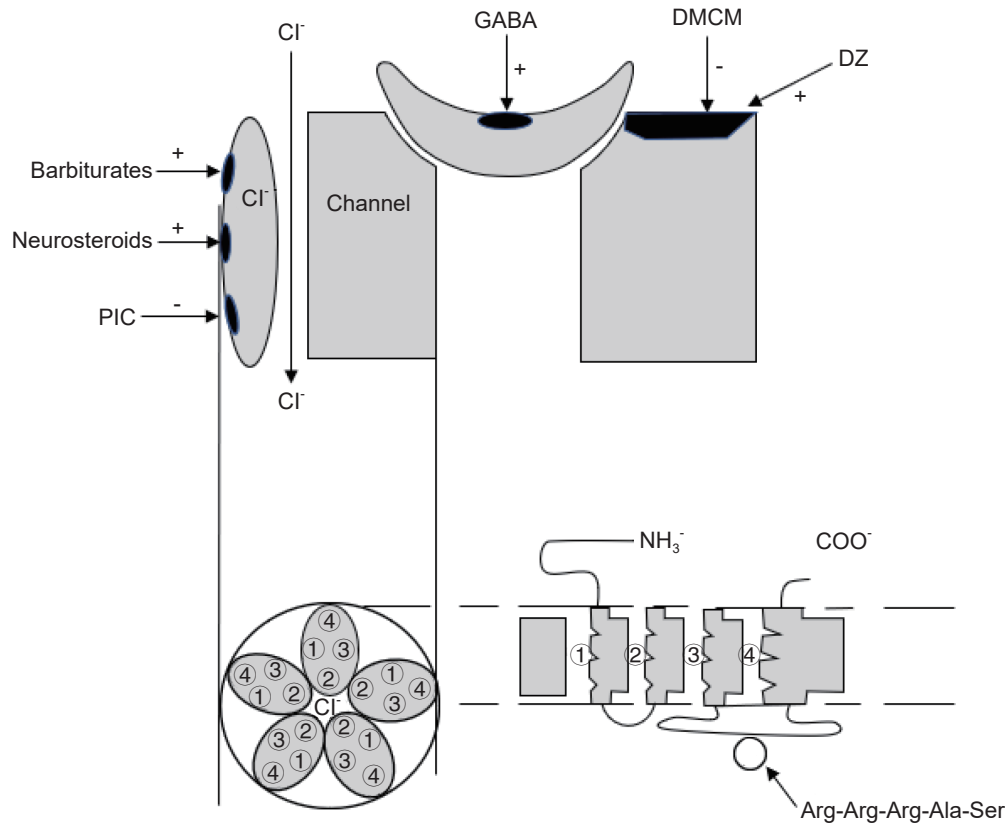
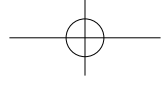


图 3 GABA<sub>A</sub> 受体模式图<sup>[32]</sup>





当这些细胞的膜电压处在 -60 mV 时, 给予这些细胞 GABA 会诱发内向电流使细胞发生超极化, 而给予 10  $\mu$ M 的丙泊酚会增大这一电流, 并使 GABA 的浓度-反应曲线发生左移, 说明丙泊酚会提高哺乳动物 CNS 中 GABA<sub>A</sub> 受体调控的抑制反应。

丙泊酚对 GABA<sub>A</sub> 受体的作用主要表现为<sup>[35]</sup>: 在 2~100  $\mu$ M 的浓度范围内, 丙泊酚可使由 GABA 诱发的全细胞电流增加; 在 100~2000  $\mu$ M 的浓度范围内, 丙泊酚能够使 GABA<sub>A</sub> 受体被直接激活; 当浓度超过 2000  $\mu$ M 时, 丙泊酚对 GABA<sub>A</sub> 受体具有非竞争性的抑制效应。丙泊酚在临床浓度下对 GABA 诱导的内向电流的增强作用并非增加离子通道的平均开放时间, 而是增加其在单位时间内的开放频率。

GABA<sub>A</sub> 受体上, 丙泊酚的作用位点主要是其  $\beta$  亚单位。Fukami 等<sup>[36]</sup> 用苯丙氨酸取代了 GABA<sub>A</sub> 受体  $\beta_2$  亚单位的酪氨酸位点, 结果表明, 丙泊酚直接激活这种突变 GABA<sub>A</sub> 受体的量效曲线右移, 可以表明丙泊酚主要作用的位点在 GABA<sub>A</sub> 受体  $\beta$  亚单位。

(3) 大鼠 vIPAG 中 GABA<sub>A $\alpha$ 1</sub> 和 GABA<sub>A $\alpha$ 3</sub> 亚型受体表达水平与大鼠疼痛阈值变化的关系

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是一种慢性病理性疼痛, 以病人感觉异常、自觉痛感和痛觉过敏甚至超敏为特点。NP 发病的机理和突触前抑制作用减弱有关<sup>[37]</sup>。研究表明 GABA<sub>A</sub> 受体介导了 NP 信号传输过程中的中枢抑制性传导通路<sup>[38]</sup>, 而 GABA<sub>A</sub> 受体是 GABA 实现在疼痛传导中作用的主要媒介。据 Ho 等<sup>[8]</sup> 报道, 在大鼠坐骨神经分支选择性损伤 (spared nerve injury, SNI) 模型疼痛传导过程中 PAG 发挥着重要作用。其中 vIPAG 抑制了脊髓背角疼痛刺激的传递<sup>[39]</sup>。Goudet 等<sup>[9]</sup> 通过建立大鼠的 SNI 模型模拟 NP, 术后测定大鼠的机械刺激缩足反射阈值 (mechanical withdrawal threshold, MWT), 应用蛋白免疫印迹法来检测 vIPAG 处 GABA<sub>A</sub> 受体  $\alpha 1$  蛋白相对表达量的变化, 发现 NP 组大鼠的 vIPAG 中 GABA<sub>A</sub> 受体  $\alpha 1$  蛋白相对表达量为假手术组 (S 组) 大鼠的 2 倍, 但 NP 组大鼠的 MWT 却仅为 S 组大鼠的十分之一。可见大鼠 vIPAG 中 GABA<sub>A</sub> 受体  $\alpha 1$  蛋白相对表达量与 MWT 呈负相关。

冀玉萍等<sup>[40]</sup> 同样建立了大鼠 SNI 模型研究雌性和雄性大鼠 NP 过程中 vIPAG 区域 GABA<sub>A $\alpha$ 3</sub> 受体变化的性别差异, 发现术后雌性大鼠的冷痛感受阈以及 MWT 均比雄性大鼠的 MWT 和冷痛感受阈低, 而雌性大鼠 GABA<sub>A $\alpha$ 3</sub> 受体蛋白表达水平高于雄

性大鼠的表达水平。因此可推测 GABA<sub>A $\alpha$ 1</sub> 受体和 GABA<sub>A $\alpha$ 3</sub> 受体可能参与 vIPAG 对 NP 传导的调控机制, 在 NP 过程中两种受体蛋白的表达水平均上调, 还存在性别差异。

### 3. vIPAG 中的 GABA<sub>B</sub> 受体

#### 3.1 GABA<sub>B</sub> 受体结构

GABA<sub>B</sub> 受体是一种非典型的 C 族 G 蛋白偶联受体 (G-protein coupled receptor, GPCR)。典型的 GPCR 多为同源二聚体, 每个亚基都包含三个功能结构域: 胞外配体结合域 (extracellular binding domain, ECD)、七次跨膜结构域 (hepat-helical domain, HD) 和连接以上结构的半胱氨酸富集区域 (cysteine rich domain, CRD)<sup>[41]</sup>。

#### 3.2 GABA<sub>B</sub> 受体在疼痛调节中的作用机制

##### (1) GABA<sub>B</sub> 受体应答 GABA 的作用机理

GABA<sub>B</sub> 受体无论在突触前后都参与对 GABA 的应答。其中, 一般参与对邻近突触释放 GABA 的 GABA<sub>B</sub> 受体在突触前; 一般对突触前释放的 GABA 产生应答的 GABA<sub>B</sub> 受体在突触后。GABA 作用于 GABA<sub>B</sub> 受体时, 需要经过与 GABA<sub>B</sub> 受体-G 蛋白偶联的钾离子、钙离子通路和腺苷酸转化酶来形成应答效应。与 P/Q 和 N-型通路相关的此效应发生在突触前; 此效应若显示为钾离子转导增强, 但钙离子转导的减少则发生在突触后<sup>[42]</sup>。

##### (2) GABA<sub>B</sub> 受体和巴氯芬之间的相互作用

形态学研究发现 GABA<sub>B</sub> 受体广泛分布于 CNS。并且还在电镜水平证实了 CNS 突触的前膜与后膜上广泛分布着 GABA<sub>B</sub> 受体<sup>[9,43]</sup>。

突触后膜的 GABA<sub>B</sub> 受体与胞内 G 蛋白和胞膜上的钾通道偶联。当巴氯芬激活 GABA<sub>B</sub> 受体后, 引起突触后膜的钾离子通道打开, 同时由于细胞内钾离子含量超过胞外, 引起细胞内的钾离子沿浓度梯度外流, 导致细胞膜发生超极化, 引发抑制性突触后电流。刺激 vIPAG 神经元膜上的 GABA<sub>B</sub> 受体, 可将与 G 蛋白偶联的内向整流的钾离子通路打开<sup>[44]</sup>。

在突触前膜, GABA<sub>B</sub> 受体和在突触前膜上的钙离子和钾离子通道偶联。在 GABA<sub>B</sub> 受体被巴氯芬激活之后, 电压门控的钙离子通路会完全封闭, 减少钙离子内流。同时, 钾离子通道被激活, 使钾离子外流, 钾离子通道的作用与突触后膜相似, 但对释放的影响不大。这样, 刺激突触前膜的 GABA<sub>B</sub> 受体, 最终结果是减少神经元细胞递质的释放, 神经介质可以为唤起性神经介质或抑制作用神经递质受体<sup>[9]</sup>。

另外, 丛丽娜等<sup>[45]</sup>发现巴氯芬可能会在 NP 状态下磷酸化 GABA<sub>A</sub> 受体的  $\gamma_2$  亚基来抑制其功能, 即巴氯芬在发挥作用时会激动 GABA<sub>B</sub> 受体而抑制 GABA<sub>A</sub> 受体, 这平衡机体对伤害性刺激的感受, 既能保证感受的传入又能避免信号过于强烈。

### (3) GABA<sub>B</sub> 受体和 5-HT 的相互作用

GABA<sub>B</sub> 受体和 5-HT 也有直接相互作用。在中枢内源性镇痛系统中, 最主要的神经递质是 5-HT, 尤其是自 RVM 发出的向脊髓背角投射的末端含有大量 5-HT<sup>[46]</sup>。PAG 内有同时存在 GABA<sub>B</sub> 受体与 5-HT 的神经元, 而 GABA 可能会抑制 5-HT 能神经元。

### 4. vIPAG 中的 GABA<sub>C</sub> 受体

GABA<sub>C</sub> 受体虽然和 GABA<sub>A</sub> 受体一样属于配体门控离子通路家族, 但它对于 GABA<sub>A</sub> 受体的特异性拮抗剂荷包牡丹碱与 GABA<sub>B</sub> 受体的特异性激动剂氯苯氨丁酸都不敏感<sup>[1]</sup>。

作为五聚体的 GABA<sub>C</sub> 受体的中间是一个 Cl<sup>-</sup> 通道 (见图 4)。每个亚单元通过 4 次跨膜, 产生 4 个跨膜结构域, 同时, 1 个较大的 N-端结构域在细胞外, 1 个胞内环在第 3 个和第 4 个跨膜结构域中间, 1 个胞外 C-端结构域在第 4 个跨膜结构域的后面 (见图 5)。胞外 N-端结构域有配体与结合各种调节物质的位点, 其中包括可以促进配体相互结合和通道门开放相偶联的 Cys-Cys 环。对氯离子有选择通透性的通道由 5 个 TM<sub>2</sub> 集中在孔周围的亚单元组成, 且细胞内环为其提供了一个结构域。大鼠的  $\rho_1$  亚单元的 M<sub>2</sub> 是跨膜区里面的一个苏氨酸 (threonine, Thr), 而其  $\rho_2$  亚单元则是一个甲硫氨酸 (methionine, Met), 因此,  $\rho_1$  与  $\rho_2$  亚单元所形成的 GABA<sub>C</sub> 受体对印防己毒素的阻断不敏感。

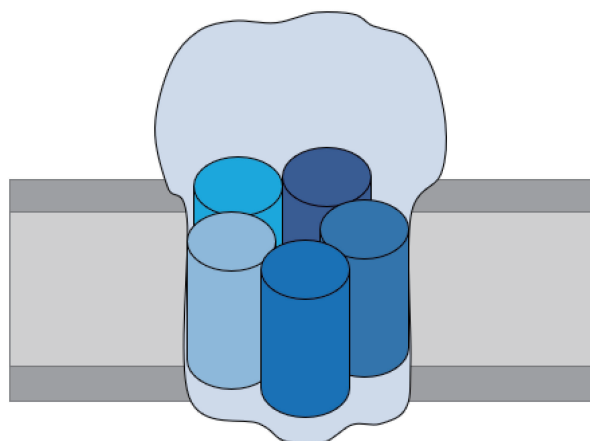


图 4 GABA<sub>C</sub> 受体及其中 5 个亚单元的结构模式图<sup>[47]</sup>

$\rho_1$  亚单元实现同源组装的重要序列是其 N 末端的 70 个氨基酸 (137~206)。这段序列不能和  $\rho_2$  相互产生作用, 使得由不同信号引导的  $\rho_1$  亚单元会分别形成同源或异源寡聚体<sup>[48]</sup>。还有研究曾证明  $\rho_1$  亚单元可和位于脑部和脊髓中 GABA<sub>A</sub> 受体的  $\gamma_2$  亚单元构成重组型 GABA 受体, 而这种重组型 GABA 受体有着相比 GABA<sub>A</sub> 和 GABA<sub>C</sub> 受体独特的药理学和电生理学特征<sup>[49]</sup>。 $\rho_1$  亚单元也许是 GABA 受体中一个独特的亚单位<sup>[10]</sup>, 由  $\rho_1$  亚单元所组成的 GABA<sub>C</sub> 受体比 GABA<sub>A</sub> 受体对 GABA 更敏感, 通道的释放持续时间也更久, 使得脱敏作用较不明显。此外, GABA<sub>A</sub> 受体的调节物: 苯二氮草、巴比妥、神经固醇类化合物对 GABA<sub>C</sub> 受体不起作用<sup>[50]</sup>。在实验中发现, 被敲除  $\rho_1$  基因的实验小鼠对机械性疼痛更加敏感, 因敲除  $\rho_1$  基因可以下降小鼠对此疼痛的痛阈<sup>[10]</sup>。可见,  $\rho_1$  亚单元能调节实验动物的伤害感受。

### 三、展望

现代镇痛技术相比过去已经有了长足的发展。然而该领域仍有一些问题亟待解决: ①需要定位 3 种受体在 vIPAG 中的详细分布; ②阐明 vIPAG 中 3 种受体含有的亚单位种类, 针对这些亚单位在疼痛调节中的作用机理进行研究, 发现可能的可作用药物, 并实验更多的抑制性神经药物且研究作用机制; ③增强对 vIPAG 中 GABA<sub>C</sub> 受体在疼痛调节中作用的研究。疼痛的机制是复杂多样的, 随着人们对 vIPAG 中 GABA 受体的研究不断发展, 这些问题的答案将在未来逐渐清晰明了, 在此基础上将开发出更多应对疼痛的药物和疗法。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

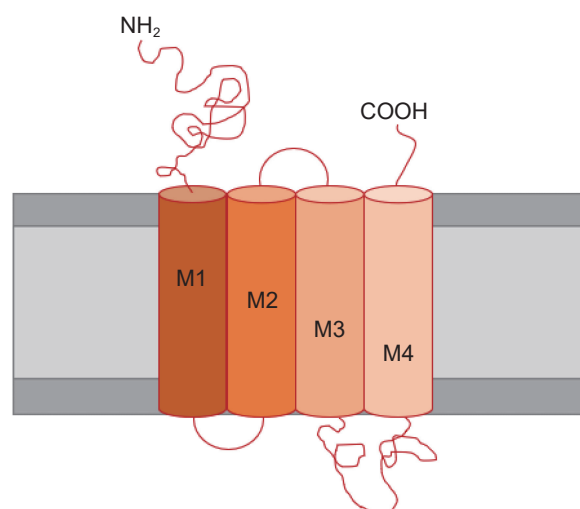
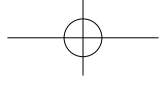


图 5  $\rho_1$  亚单位分子结构模式图<sup>[47]</sup>

## 参 考 文 献

- [1] Fields HL, Basbaum AI, Heinricher MM. Central nervous systems mechanisms of pain modulation[M]. Wall and Melzack's Textbook of Pain, 2005:125-142.
- [2] 陈涛. 内啡肽在导水管周围灰质发挥镇痛效应的机制 [R]. 西安: 第四军医大学, 2007.
- [3] Bandler R, Carrive P, Depaulis A. Emerging principles of the midbrain periaqueductal gray matters[M]. New York: Plenum Press, 1991:175-198.
- [4] Reichling DB, Basbaum AI. Contribution of brainstem GABAergic circuitry to descending antinociceptive controls: I. GABA-immunoreactive projection neurons in the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus[J]. Comp Neurol, 1990, 302(2):370-377.
- [5] Yin JB, Wu HH, Dong YL, *et al.* Neurochemical properties of BDNF-containing neurons projecting to rostral ventromedial medulla in the ventrolateral periaqueductal gray[J]. Front Neural Circuits, 2014, 8:137.
- [6] 赵志奇. 痛觉及其调制 [M]. 北京: 北京医科大学出版社, 1993:10.
- [7] Xie L, Wu H, Chen, Q, *et al.* Divergent modulation of pain and anxiety by GABAergic neurons in the ventrolateral periaqueductal gray and dorsal raphe[J]. Neuropsychopharmacol, 2023, 48(10):1509-1519.
- [8] Ho YC, Cheng JK, Chiou LC. Impairment of adenylyl cyclase mediated glutamatergic synaptic plasticity in the periaqueductal grey in a rat model of neuropathic pain[J]. J Physiol, 2015, 593(13):2955-2973.
- [9] Goudet C, Magnaghi V, Landry M, *et al.* Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain[J]. Brain Res Rev, 2009;60:43-56.
- [10] Zheng W, Xie W, Zhang J, *et al.* Function of gamma-aminobutyric acid receptor/channel rho1 subunits in spinal cord[J]. Biol Chem, 2003, 278(48):48321-48329.
- [11] 李云庆, 王智明, 施际武. 大鼠伏核向中脑导水管周围灰质直接和间接投射的超微束路追踪研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 1998, 4(1):22-26.
- [12] Bowery NG, Smart TG. GABA and glycine as neurotransmitters: a brief history[J]. Br J Pharmacol, 2006, 147 (Suppl 1):S109-S119.
- [13] Bowery NG, Bettler B, Froest W, *et al.* International Union of Pharmacology. XXXIII. Mammalian  $\gamma$ -aminobutyric acid (B) receptors: structure and function[J]. Pharmacol Rev, 2002, 54:247-264.
- [14] Bowery NG. GABA<sub>B</sub> receptor: a site of therapeutic benefit[J]. Curr Opin Pharmacol, 2006, 6:37-43.
- [15] Wu X, Wu Z, Ning G, *et al.* Gamma-Aminobutyric acid type A (GABA<sub>A</sub>) receptor alpha subunits play a direct role in synaptic versus extrasynaptic targeting[J]. Biol Chem, 2012, 287(33):27417-27430.
- [16] Aubrey KR, Drew GM, Jeong HJ, *et al.* Endocannabinoids control vesicle release mode at midbrain periaqueductal grey inhibitory synapses[J]. J Physiol, 2017, 595(1):165-178.
- [17] Umana IC, Daniele CA, Miller BA, *et al.* Nicotinic modulation of descending pain control circuitry[J]. Pain, 2017, 158(10):1938-1950.
- [18] Chen Q, Shao C, Zhou H, *et al.* Differential sensitivity of pre- and postsynaptic GABA<sub>B</sub> receptors in rat periaqueductal gray[J]. Neuro Report, 2017, 28(18):1221-1224.
- [19] Millan MJ. Descending control of pain[J]. Prog Neurobiol, 2002, 66(6):355-474.
- [20] 朱贺. 电针镇痛与 vIPAG 下行镇痛环路机制的研究 [J]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- [21] 邵采凤. GABA<sub>B</sub> 受体调节中脑导水管周围灰质突触传递的机制 [D]. 江苏: 江苏大学, 2018.
- [22] 王擒云, 杨建平, 冯昌栋, 等. 延髓头端腹内侧核群的 GABA<sub>A</sub> 受体部分介导丙泊酚在中脑导水管周围灰质腹外侧区诱发的痛觉过敏作用 [J]. 苏州大学学报 (医学版), 2010, 30(5):907-909, 914.
- [23] Zhang H, Gao S. Temozolomide/PLGA microparticles and antitumor activity against Glioma C<sub>6</sub> cancer cells invitro[J]. Int J Pharm, 2007, 329(1):122-128.
- [24] Westphal M, Hilt DC, Bortey E, *et al.* A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BC-NU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma[J]. Neuro Oncol, 2003, 5(2): 79-88.
- [25] Huang J, Gadotti VM, Chen L, *et al.* A neuronal circuit for activating descending modulation of neuropathic pain[J]. Nat Neurosci, 2019, 22(10):1659-1668
- [26] Breton JM, Charbit AR, Snyder BJ, *et al.* Relative contributions and mapping of ventral tegmental area dopamine and GABA neurons by projection target in the rat[J]. J Comp Neurol, 2019, 527(5):916-941
- [27] Kirouac GJ, Li S, Mabrouk G. GABAergic projection from the ventral tegmental area and substantia nigra to the periaqueductal gray region and the dorsal raphe nucleus[J]. Comp Neurol, 2004, 469(2):170-184.
- [28] Reichling DB, Basbaum AI. Contribution of brainstem GABAergic circuitry to descending antinociceptive controls: II. Electron microscopic immunocytochemical evidence of GABAergic control over the projection from the periaqueductal gray to the nucleus raphe magnus in the rat[J]. Comp Neurol, 1990, 302(2):378-393.
- [29] Yin JB, Liang SH, Li F, *et al.* dmPFC-vIPAG projection neurons contribute to pain threshold maintenance and antianxiety behaviors[J]. Clin Invest, 2020, 130(12):6555-6570.
- [30] Chu DC, Albin RL, Young AB, *et al.* Distribution and kinetics of GABA<sub>B</sub> binding sites in rat central nervous system: a quantitative autoradiographic studies[J]. Neu-





- roscience, 1990, 34(2):341-357.
- [31] Bloomquist JR. Chloride channels as tools for developing selective insecticides[J]. Arch Insect Biochem Physiol, 2003, 54:145-156.
- [32] 郝艳丽, 巨修练. GABA<sub>AR</sub> 研究进展 [J]. 武汉化工学院学报, 2006, 28(2):12-16, 18.
- [33] Patten D, Foxon GR, Martin KF, *et al.* An electrophysiological study of the effects of propofol on native neuronal ligand-gated ion channels[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2001, 28:451-458.
- [34] Hara M, Kai Y, Ikemoto Y. Enhancement by propofol of the gamma-aminobutyric acid A response in dissociated hippocampal pyramidal neurons of the rat[J]. Anesthesiology, 1994, 81:988-994.
- [35] Orser BA, Wang LY, Pennefather PS, *et al.* Propofol modulates activation and desensitization of GABA<sub>A</sub> receptors in cultured murine hippocampal neurons[J]. Neurosci, 1994, 7747-7760.
- [36] Fukami S, Uchida I, Takenoshita M, *et al.* The effects of a point mutation of the beta 2 subunit of GABA<sub>A</sub> receptor on direct and modulatory actions of general anesthetics[J]. Eur J Pharmacol, 1999, 368:269-276.
- [37] 唐占英, 王拥军, 周重建, 等. 不同大小背根节 (DRG) 神经元在痛觉调制中的作用 [J]. 脊柱外科杂志, 2005, 3(2): 115-117.
- [38] 孙万秋, 王桂芝, 冀玉萍, 等. 神经病理性疼痛大鼠中脑导水管周围灰质腹外侧区 GABA<sub>A</sub>α1 受体的表达变化 [J]. 解放军医学院学报, 2018, 39(4):332-334, 352.
- [39] Du L, Wang SJ, Cui J, *et al.* The role of HCN channels within the periaqueductal gray in neuropathic pain[J]. Brain Res, 2013, 1500:36-44.
- [40] 冀玉萍, 黄科昌, 李沅君, 等. 神经病理性疼痛大鼠中脑导水管周围灰质腹外侧区 GABA<sub>A</sub>α3 表达的性别差异 [J]. 基础医学与临床, 2019, 39(5):701-704.
- [41] Bridges TM, Lindsley CW. G-protein-coupled receptors: from classical modes of modulation to allosteric mechanisms[J]. ACS Chem Biol, 2008, 3(9):530-541.
- [42] 李华, 左伋. GABA<sub>B</sub> 受体及其临床意义 [J]. 中华临床神经科学, 2001, 9(1):96-98.
- [43] Gassmann M, Bettler B. Regulation of neuronal GABA<sub>B</sub> receptor functions by subunit composition[J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(6):380-394.
- [44] Liu ZL, Ma H, Xu RX, *et al.* Potassium channels underlie postsynaptic but not presynaptic GABAB receptor-mediated inhibition on ventrolateral periaqueductal gray neurons[J]. Brain Res Bull, 2012, 88(5):529-533.
- [45] 丛丽娜, 张传林, 陈梦洁, 等. 巴氯芬抑制 CCI 神经病理性疼痛模型大鼠 DRG 神经元上 GABA<sub>A</sub> 受体功能 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(12):866-870.
- [46] Li YQ, Zeng SL, Rao ZR, *et al.* Serotonin-, substance P- and tyrosine hydroxylase-like immunoreactive neurons projecting from the midbrain periaqueductal gray to the nucleus tractus solitarius in the rat[J]. Neurosci Lett, 1992, 134(2): 175-179.
- [47] 周东萍, 陆振虞. GABAC 受体/通道的 ρ1 亚单位的研究进展 [J]. 医学分子生物学杂志, 2004, 1(3):182-185.
- [48] Enz R, Cutting GR. Identification of 70 amino acids important for GABA<sub>C</sub> receptor rho1 subunit assembly[J]. Brain Res, 1999, 846(2):177-185.
- [49] Ekema GM, Zheng W, Lu L. Interaction of GABA receptor/channel rho (1) and gamma (2) subunit[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(7): 2326-2333.
- [50] Ataulfo MT, Angelo D, Ricardo M. GABA<sub>p1</sub>/GABA<sub>α1</sub> receptor chimeras to study receptor desensitization[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(7):3562-3566.

(上接第 758 页)

- [15] Swann RA, Abemethy AP, Angheliescu DL, *et al.* Adult cancer pain[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(8):992-1022.
- [16] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药局办公室. 癌症疼痛诊疗规范 (2018 年版) [J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(1):4-8.
- [17] Uigley C, Wiffen P. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain[J]. J Pain Symptom Manage, 2003, 25(2):169-178.
- [18] 陈浩飞, 田蜜, 朱红梅, 等. 吗啡联合右美托咪定静脉自控镇痛用于难治性癌痛的临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(4):286-292, 297.
- [19] 朱海萌, 张洁, 吴一珍, 等. 右美托咪定联合吗啡皮下注射自控镇痛用于癌性爆发痛的疗效观察 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(8):753-758.
- [20] 潘燕萍, 王樱, 王振红. 右美托咪定联合氢吗啡酮对癌性爆发痛的镇痛效果及安全性 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(22):100-103.
- [21] Syrjala KL, Jensen MP, Mendoza ME, *et al.* Psychological and behavioral approaches to cancer pain management[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(16):1703-1711.