



## • 学术动态 •

## 阿片类药物诱导机械痛觉敏化和镇痛耐受的中枢神经机制

**摘要** 反复使用吗啡及其他阿片类药物可引发两种主要的疼痛相关不良反应：阿片类药物诱导的痛觉敏化和镇痛耐受，二者可进一步分为机械性与温度性两种类型。其中，机械型痛觉敏化/耐受的中枢机制尚未明确。本研究发现，从脑干外侧臂旁核表达  $\mu$  阿片受体的神经元 ( $\text{LPBN}^{\text{MOR}^+}$ )，经由下丘脑室旁核表达强啡肽的神经元 ( $\text{PVH}^{\text{Dyn}^+}$ )，再到脊髓背角表达  $\kappa$  阿片受体的  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 能神经元 ( $\text{SDH}^{\text{KOR-GABA}}$ ) 构成的脑-脊髓阿片神经通路，可能通过调控脊髓背角表达强啡肽的 GABA 能神经元 ( $\text{SDH}^{\text{Dyn-GABA}}$ ) 的兴奋性，控制吗啡诱导的机械（而非温度）型痛觉敏化和镇痛耐受。靶向该脑-脊髓下行阿片神经通路 ( $\text{LPBN}^{\text{MOR}^+} \rightarrow \text{PVH}^{\text{Dyn}^+} \rightarrow \text{SDH}^{\text{KOR-GABA}} \rightarrow \text{SDH}^{\text{Dyn-GABA}}$ ) 可有效逆转小鼠反复全身吗啡给药诱导的机械型痛觉敏化和镇痛耐受。

阿片类 (opioids) 作为镇痛药已有五千多年的历史。吗啡等阿片类药物目前仍然是临床中重度疼痛首选的镇痛药物。然而，长期使用阿片类镇痛药会引起痛觉敏化 (opioid induced hypersensitivity, OIH) 和镇痛耐受。根据刺激的不同，OIH 和镇痛耐受可以分为机械和温度两种类型，均可进一步分为痛觉过敏（痛刺激更痛）和异常痛（非痛刺激引起的疼痛）。目前多项研究认为，外周伤害性感受器上的  $\mu$  型阿片受体 ( $\mu$ -opioid receptor, MOR) 介导了阿片类诱导的 OIH 和镇痛耐受，但很大程度上忽视了模态（指刺激模式，如温度性 vs. 机械性）特异性的机制。Corder 等研究结果显示，TRPV1 神经元中 MOR 的缺失可以逆转吗啡诱导的 OIH 和镇痛耐受的发生，包括温度和机械两种类型（Corder 等，2017）。其他多项研究也支持 TRPV1 伤害性感受器或外周 MOR 在介导温度和机械型 OIH 以及镇痛耐受方面的作用。然而，程龙珍课题组 2023 年发表的研究表明（Du 等，2023），TRPV1 伤害感受器或外周神经系统中编码 MOR 的 *Oprm1* 基因缺失或遗传学消融 TRPV1 伤害感受器，亦或消融外周表达 MOR 的神经元均能够减弱热镇痛耐受，这与既往的报道一致。但尽管该研究团队观察到延迟发生，但它们均不能逆转吗啡诱导的机械型 OIH 和镇痛耐受的诱导，尤其是触诱发痛，该研究提示，外周 MOR 在 OIH 和耐受性中可能具有模态特异性作用。外周 MOR 在阿片类药物诱导的温度而非机械型的 OIH/镇痛耐受中起重要作用。

本研究聚焦探究阿片类药物诱导机械型 OIH 和镇痛耐受的中枢神经机制。已知将吗啡等阿片类药物注射到延髓头端腹内侧核 (rostral ventromedial-medulla, RVM)、中央导水管周围灰质 (paraganglion, PAG) 或脊髓均能起到镇痛作用。然而，本研究观察到，将吗啡或 MOR 选择性激动剂 DAMGO 微注射到脑干外侧臂旁核 (lateral parabrachial nucleus, LPBN) 非但不能镇痛，激活 MOR 后反而诱导了机械 OIH。作者在坐骨神经部分损伤的神经病理性疼痛 (spared nerve injury, SNI) 模型小鼠上测试了吗啡的镇痛效果，发现 LPBN 定位注射吗啡或 DAMGO 完全取消了吗啡全身给药（颈后皮下注射 10 mg/kg）的镇痛效果，从吗啡敏感型变成了吗啡镇痛抵抗型。因此根据此行为结果推测，表达在 LPBN 的 MORs 可能介导了阿片类药物诱导的机械 OIH 和镇痛耐受。为了验证这一猜想，作者选择性敲除了该区域投射到下丘脑神经元上编码 MOR 的 *Oprm1* 基因，结果完全逆转了阿片类药物反复皮下给药诱导的机械（而非温度）型 OIH 和镇痛耐受。

为了研究臂旁核表达 MORs 的神经元介导 OIH 和镇痛耐受的中枢神经机制，作者在多个基因工程的小鼠上，应用行为学测试和脊髓及脑片全细胞膜片钳电生理记录，结合病毒、化学遗传学、脑立体定位、免疫组化和原位杂交等研究手段揭示，由外侧臂旁核表达  $\mu$  阿片受体的谷氨酸能神经元 ( $\text{LPBN}^{\text{MOR-Glu}}$ )，经由下丘脑室旁核表达强啡肽的神经元 ( $\text{PVH}^{\text{Dyn}^+}$ )，至脊髓背角表达  $\kappa$  阿片受体的  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobu-



tyrac acid, GABA) 能神经元 ( $SDH^{KOR-GABA}$ ) 构成的脑-脊髓阿片神经通路, 通过抑制脊髓背角“守门员”-强啡肽阳性 GABA 能神经元 ( $SDH^{Dyn-GABA}$ ) 的兴奋性, 使脊髓背角“门控”吗啡镇痛抵抗型机械痛的“闸门”控制失效, 从而介导吗啡全身反复给药引发的机械型 OIH 和镇痛耐受。

本研究发现, 反复吗啡给药 (颈后皮下注射, 10 mg/kg, 连续 5 日, 每日 2 次; 或者连续 10 日, 每日 1 次) 可导致投射至下丘脑室旁核的  $LPBN^{MOR+}$  神经元和投射至脊髓背角 (spinal dorsal horn, SDH) 的  $PVH^{Dyn+}$  神经元, 以及  $SDH^{Dyn-GABA}$  兴奋性下调, 而  $SDH^{KOR-GABA}$  神经元则呈现兴奋性上调。特异性敲除投射至下丘脑室旁核的  $LPBN^{MOR+}$  神经元中编码 MOR 的 *Oprm1* 基因、化学遗传学手段激活投射至脊髓背角的  $PVH^{Dyn+}$  神经元轴突末梢或沉默  $SDH^{KOR-GABA}$  神经元, 均可完全逆转吗啡机械型 OIH 和镇痛耐受。相反, 化学遗传学沉默上述神经通路的关键神经元 ( $LPBN^{MOR+} \rightarrow PVH$ 、 $PVH^{Dyn+} \rightarrow SDH$  或  $SDH^{Dyn-GABA}$ )、条件性敲除  $PVH^{Dyn+} \rightarrow SDH$  神经元中编码强啡肽的 *Pdyn* 基因、药理学阻断脊髓 KORs (nor-BNI i.t.) 或条件性敲除 SDH 神经元中编码 KOR

的 *Oprk1* 基因, 以及化学遗传学手段激活  $SDH^{KOR-GABA}$  神经元, 均能促进吗啡机械型 OIH 和镇痛耐受的发生发展, 并在神经病理性疼痛 SNI 模型中揭示, 正常情况下被“门控”的吗啡镇痛抵抗型机械性异常痛, 导致症状复发或加速小鼠机械型 OIH/镇痛耐受的发生。

值得强调的是, 当吗啡机械型 OIH 和镇痛耐受已诱导完成后, 激活该通路任一关键节点 ( $LPBN^{MOR+} \rightarrow PVH$ 、 $PVH^{Dyn+} \rightarrow SDH$  或  $SDH^{Dyn-GABA}$ )、鞘内给予强啡肽 A (Dyn A) 或沉默  $SDH^{KOR-GABA}$  神经元, 均能有效逆转吗啡机械型 OIH 和镇痛耐受。因此, 靶向该脑-脊髓阿片通路有望为临床前研究及临床试验提供基于中枢机制、痛觉模态特异性的干预策略。本研究结果有望为解决吗啡等阿片类药物引起的疼痛相关不良反应 (机械 OIH 和镇痛耐受) 提供基础理论支撑, 为潜在新型药物研发和临床治疗靶点提供新思路。

(Yin GJ, Duan KF, Dong D, *et al.* Central control of opioid-induced mechanical hypersensitivity and tolerance in mice. *Neuron*, 2024, 112(23):3897-3923.e10. 南方科技大学生命科学学院神经生物学系, 向侠含 尹广娟 译, 程龙珍 校)

## · 消 息 ·

### 2025 年《中国疼痛医学杂志》征稿与征订

《中国疼痛医学杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 北京大学和中华医学会疼痛学分会共同主办的专业性学术期刊。报道有关疼痛学科领域基础研究和临床诊疗具有原创性和前沿性重要研究成果的综合性学术刊物。现收录于中文核心期刊 (北京大学图书馆)、中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库 (CSCD) 来源期刊、世界期刊影响力指数 (WJCI) 报告、中国科协“高质量科技期刊分级目录”等数据库。《中国疼痛医学杂志》诚邀您投稿、订阅。

**投稿:** 来稿可在杂志官网在线投稿 <http://casp.ijournals.cn>, 请署真实姓名、工作单位、职称, 附单位介绍信 (信中须注明未“一稿两投”、署名无争议、对文章内容的真实性负责、无泄密内容)。投稿时请注明通信作者、提供伦理审查批号及证明、基金资助信息, 以及详细的通信地址、邮编、联系电话、E-mail 等。衷心希望《中国疼痛医学杂志》成为您了解疼痛医学发展和发表科研成果的平台之一。

**订购:** 邮发代号: 82-832, 本刊为月刊, 大 16 开本, 80 页, 每册定价 32.00 元, 全年 12 期, 共 384.00 元。欢迎在当地邮局订阅或联系编辑部订阅。

编辑部地址: 北京市海淀区学院路 38 号, 《中国疼痛医学杂志》编辑部

杂志官网: <http://casp.ijournals.cn>

联系电话: 010-82801712; 010-82801705

电子邮箱: [pain1712@126.com](mailto:pain1712@126.com)

联系人: 赵磊

