



促炎因子和 MMP-2/9 与 HDCA、FXR 表达水平及行为学疼痛评分呈负相关, 而 PPAR γ 和 IL-10 则呈正相关。

细胞定位方面, 免疫荧光染色结果显示在脊髓中 FXR 主要分布于神经元, 少量存在于星形胶质细胞中; MMP-2 主要定位于神经元, 而 MMP-9 则分布于星形胶质细胞; PPAR γ 在神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞中均有表达。共聚焦分析显示 FXR 与 MMP-2 在脊髓神经元中存在共染, 提示二者在功能上可能存在互作关系。在 *Fxr*^{-/-} 小鼠中, MMP-2 和 MMP-9 表达上调, PPAR γ 表达下调, 进一步验证 FXR 在该通路中的关键调控作用。值得注意的是, HDCA 无法缓解因 FXR 缺失所致的痛敏, 也不能逆转 PPAR γ 、MMP-2/9 的异常表达, 说明 HDCA 的镇痛效应依赖于 FXR 的存在。

综上所述, 本研究系统揭示了神经病理性疼痛

中“肠道 FXR-胆汁酸-微生物群”调控轴的关键作用。FXR 基因敲除和 SNL 诱导的神经病理性疼痛模型可导致肠道菌群失衡、肠道屏障功能受损与胆汁酸谱代谢异常, 尤其 HDCA 水平下降; 同时激活炎症反应, 进而通过炎症途径加重脊髓疼痛信号传导。外源性补充 HDCA 或奥贝胆酸可直接激活 FXR、增强 PPAR 信号、抑制 MMP-2/9 活化, 并能改善肠道屏障功能、调控肠道和脊髓炎症反应。本研究为神经病理性疼痛提供了潜在的“肠-脊髓轴”干预靶点, 并为开发新型、安全的治疗策略提供了理论依据。

(Lin J, Zeng X, Su Z, *et al.* Hyodeoxycholic acid relieves neuropathic pain by activating farnesoid X receptor signaling. *J Adv Res*, 2025, S2090-1232(25)00543-0. doi:10.1016/j.jare.2025.07.017. 同济大学附属东方医院疼痛科, 林佳琪 译, 廖丽君 校)

• 国际译文 •

阿片成瘾小鼠社交同质性的神经机制：嗅觉信号-APIR^{CRH}-BMA 通路

社会交往对于个体的情绪、抉择、行为和生活方式至关重要。社交同质性 (social homophily) 是指个体倾向与拥有相似特征的对象进行社交。已有研究表明, 药物成瘾影响社交行为。长期戒断会导致小鼠社交能力受损。戒断人群接触吸毒或戒断人群, 会大幅增加复吸概率。目的: 采用小鼠为实验动物, 解析成瘾个体社交同质性的神经机制。结果: (1) 社交选择测试和直接社交测试表明, 具有吗啡用药经历的小鼠偏爱吗啡小鼠社交, 这种现象在雌、雄、陌生、熟悉小鼠, 吗啡依赖期、戒断期均稳定存在。(2) 气相色谱分析显示, 吗啡戒断小鼠 (morphine-withdrawn, MWD) 和对照组小鼠的尿液成分差异显著, 部分成分在人类尿液中也能检测到。进一步研究表明, 嗅觉信号是 MWD 小鼠社交同质性的关键。(3) 静息态功能磁共振成像 (fMRI) 显示, MWD 小鼠之间社交互动, 梨状皮质 (piriform cortex, PIR) 被选择性激活。c-Fos 免疫染色表明, MWD 小鼠之间社交互动, 显著增加 PIR 区的 c-Fos 密度, 且主要发生在前梨状皮质 (APIR) 的第 2 层神经元。化学遗传学抑制 APIR 第 2 层神经元, 显著降低 MWD 小鼠之间社交互动。以上研究表明, APIR 神经元在吗啡戒断小鼠的同质社交偏好中发挥关键作用。(4) 结合化学遗传学以及递质释放测定等方法, 证明 APIR 释放的促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH), 通过作用于基底内侧杏仁核 (basomedial amygdala, BMA) 的 CRHR1 和 CRHR2 受体, 介导吗啡戒断小鼠间的同质社交偏好。(5) 阻断社交同质化 (引入正常非成瘾小鼠) 或特异性敲除 APIR^{CRH} 神经元中的 CRH, 均能够显著削弱吗啡成瘾相关记忆及复吸倾向。以上研究表明, APIR^{CRH}-BMA 通路是介导成瘾中社交同质性、成瘾记忆强化的关键机制。结论: 该研究揭示“嗅觉信号-APIR^{CRH}-BMA 通路”介导阿片成瘾小鼠的社交同质性。该研究为理解成瘾病人社交选择行为及干预治疗提供全新的理论框架。

(Huo Y, Wang XY, Lin XR, *et al.* Corticotropin-releasing hormone signaling from piriform cortex to amygdala mediates social homophily in opioid addiction. *Neuron*, 2025 Sep 9;S0896-6273(25)00597-5. 北京大学神经科学研究所, 卫聪 译, 刘风雨 校)