

- 434(7033): 625–628
- 18 Pereda AE. Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(4): 250–263
- 19 Linganna RE, Levy WJ, Dmochowski IJ, *et al.* Taxane modulation of anesthetic sensitivity in surgery for nonmetastatic breast cancer[J]. *J Clin Anesth*, 2015, 27(6): 481–485
- 20 Cantero MDR, Perez PL, Smoler M, *et al.* Electrical oscillations in two-dimensional microtubular structures[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27143
- 21 Cantero MDR, Villa Etchegoyen C, Perez PL, *et al.* Bundles of brain microtubules generate electrical oscillations[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11899
- 22 Jensen O, Kaiser J, Lachaux JP. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory[J]. *Trends Neurosci*, 2007, 30(7): 317–324
- 23 Emerson DJ, Weiser BP, Psonis J, *et al.* Direct modulation of microtubule stability contributes to anthracene general anesthesia[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(14): 5389–5398
- 24 Dixit R, Ross JL, Goldman YE, *et al.* Differential regulation of dynein and kinesin motor proteins by tau[J]. *Science (New York)*, 2008, 319(5866): 1086–1089
- 25 He ZJ, Hu YH, Fan ZY. Median effective effect-site concentration of intravenous anesthetics for loss of consciousness in neoadjuvant chemotherapy patients[J]. *CMJ*, 2011, 4: 504–508
- 26 Craddock TJA, St George M, Freedman H, *et al.* Computational predictions of volatile anesthetic interactions with the microtubule cytoskeleton: implications for side effects of general anesthesia[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e37251
- 27 Sun JY. Anesthesia and Alzheimer's: a review[J]. *J Anaesthesiol, Clin Pharmacol*, 2020, 36(3): 297–302
- 28 Fodale V, Santamaria LB, Schifilliti D, *et al.* Anaesthetics and post-operative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease[J]. *Anaesthesia*, 2010, 65(4): 388–395
- 29 Janke C, Kneussel M. Tubulin post-translational modifications: encoding functions on the neuronal microtubule cytoskeleton[J]. *Trends Neurosci*, 2010, 33(8): 362–372
- 30 Craddock TJA, Hameroff SR, Ayoub AT, *et al.* Anesthetics act in quantum channels in brain microtubules to prevent consciousness[J]. *Current Topics Med Chem*, 2015, 15(6): 523–533
- 31 Craddock T, Kurian P, Preto J, *et al.* Anesthetic alterations of collective terahertz oscillations in tubulin correlate with clinical potency: implications for anesthetic action and post-operative cognitive dysfunction[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9877
- 32 Hameroff S. 'Orch OR' is the most complete, and most easily falsifiable theory of consciousness[J]. *Cogn Neurosci*, 2021, 12(2): 74–76

(收稿日期: 2021-10-13)

(修回日期: 2021-11-23)

中枢 5-HT₃ 与慢性疼痛机制的相关研究进展

吕相龙 黄媛馨 王 林

摘 要 慢性疼痛是大多数疾病常见的机制复杂的并发症之一,并且伴随焦虑及抑郁,目前已成备受关注的健康问题。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是一类单胺类神经递质,对疼痛具有重要的调节作用,多年来许多医学研究者对 5-HT 及其受体对疼痛所起作用进行了研究。5-HT₃ 与慢性疼痛关系密切,下行易化系统通过作用于脊髓背角的 5-HT₃ (5-hydroxytryptamine₃, 5-HT₃)受体从而促进中枢敏化,并参与疼痛发生、发展过程,但其受体的作用机制存在较大争议。本文主要综述近年来慢性疼痛中 5-HT₃ 在中枢转导的调制作用的研究进展。

关键词 5-HT₃ 慢性疼痛 中枢敏化 神经病理性疼痛 抑郁

中图分类号 R441.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.033

目前世界卫生组织没有对慢性疼痛疾病复发时间的明确界定,国际疼痛学会定义慢性疼痛为持续 3 个月或 3 个月以上的疼痛。慢性疼痛是一种由潜在

的或直接的组织损伤所引起的疼痛并且常常超过急性病的一般治疗进程并超过受伤愈合的合理时间,亦或经数月或数年的持续疼痛之后复发并且常伴有机体免疫力下降、性情变化等^[1]。慢性疾病最新研究报告指出,慢性疼痛病因不明确,且还会伴随显著地躯体及心理活动异常,治疗需投入大量先进医疗技术。流行性疾病专家的临床调查结果分析显示,特别是因老年慢性疾病住院的患者中疼痛发生率愈发增高,这严重影响住院患者的身心健康和生活质量。据

基金项目:国家自然科学基金-地区科学基金资助项目(82060811);贵州省科技厅计划项目(黔科合基础-ZK[2021])

作者单位:550000 贵阳,贵州医科大学附属医院疼痛科

通信作者:王林,教授,博士生导师,电子信箱:guobingbs@sina.

com

2020 年统计数据表明,中国患慢性疼痛的人口总数约 1 亿,慢性疼痛问题是严重影响现代人群普遍健康的疼痛问题之一^[2]。慢性疼痛中枢及外周环路作用生理机制的研究现已经取得很大的进展,但在脊髓中枢转导、整合过程中细胞和分子的作用机制还远不清楚。慢性神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)的治疗一直是临床上治疗的难题之,维持 NP 机制中主导作用的就是痛觉的中枢敏化和外周敏化(peripheral-sensitization),但单纯外周敏化机制并不能导致疼痛的持续发展,在完全麻醉其病损周围区域后,予以电刺激干预仍然有会出现痛觉过敏(hyperalgesia)反应的现象,因此,笔者推测中枢敏化在慢性疼痛中扮演着更为重要的角色。

一、慢性疼痛的主要发病机制

1. 外周敏化和中枢敏化机制:在躯体发生炎症或其他损伤时,躯体的感觉神经通路被自动激活,外周和中枢发生一系列复杂的神经病理性变化^[3]。外周敏化主要是指某些伤害性感受神经元对外周刺激信号的敏感度增加。中枢敏化主要是指中枢神经系统中的伤害性感受神经元对外周传入的刺激反应程度增强,当接受足够强烈的外周刺激,脊髓和以上区域可对随后的刺激变得敏感,这种过度增强的反应可能涉及多方面因素,即疼痛伴外周刺激持续传入且外周刺激可上调疼痛感,甚至在外周刺激不存在的情况下,脊髓中枢仍对某些外周刺激产生一种过度反应^[4]。研究显示神经炎症、损伤等各种生理刺激因素均可能使位于脊髓背角的中枢神经系统动态平衡结构发生变化,使得脊髓及以上的痛觉中枢神经元处于异常的活动状态。脊髓背角是疼痛控制信息的初级运动整合控制中枢,在外周刺激信息向高级整合中枢传递并最终使其形成痛觉的过程中发挥着极其重要的控制作用,“Melzack-wall”闸门疼痛控制学说就指出了脊髓背角浅层这一特殊控制区域^[5]。关于外周敏化和中枢敏化的发病机制相关研究仍不清楚,但有研究结果证实脊髓的中枢敏化是慢性疼痛疾病产生的主要机制之一。

近年来慢性疼痛反应机制的研究主要集中在传递疼痛信息的慢性神经递质、神经信号通路等的结构改变。大脑延髓头端腹内侧区(RVM)能维持触觉过敏和脊髓神经兴奋性,是维持慢性病理性疼痛的关键中枢区域。在人脑中,参与疼痛反应调节的主要区域有中脑导水管周围的灰质(PAG)、RVM 等。PAG 是内源性疼痛调节的关键区域,研究发现,PAG 中的

代谢型谷氨酸受体 5(mGluR5)持续活跃以维持适当的感知觉,病理性神经痛中 Homer1a(基因产物)会破坏 mGluR5 的活性而导致慢性疼痛^[6]。RVM 是维持中枢敏化的特殊因素,在抑制神经表达中 μ -阿片受体的 RVM 中枢神经元可减轻痛觉敏化并且抑制降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)的释放。PAG 和 RVM 均接收来自脊髓背角上行的伤害性传入神经纤维信息,并且参与疼痛的下行抑制和易化调节,调节平衡的打破就可导致中枢敏化发生^[3]。脊髓背角浅层的 5-HT₃ 受体被激活可引起大脑皮层及 PAG-RVM 轴兴奋性增加及下行易化系统的中枢敏化并最终促使慢性疼痛的形成。

中枢敏化的分子机制主要涉及细胞突触后传递的 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体,这是与疼痛相关的主要离子通道受体之一,刺激及外周炎性因子可通过细胞外信号调节激酶(ERK)使 NMDA 受体激活导致突触后膜钙离子内流上升而最终引起慢性疼痛^[7]。cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)可调控下游基因的表达:在大鼠慢性疼痛模型中,脊髓背角磷酸化 CREB 表达量升高,鞘内注射其拮抗剂后神经损伤所致的双侧肢体机械痛、冷觉敏感显著下降。CREB 的上游细胞信号分子:细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)是细胞内信号转导成员之一,ERK-CREB 信号通路参与的转录过程在慢性疼痛中枢突触重塑中起重要作用。胰高血糖素样肽 1(glucagon like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(glucose dependent insulintropic polypeptid, GIP)与疼痛调节有关,GLP-1/GIP 的调节失衡能是疼痛中枢敏化的新机制^[8]。现关于慢性疼痛中枢敏化机制中细胞及分子的研究较少,如何对慢性疼痛患者的疼痛感知异常、负性情绪调控等研究已成为热点领域。

2. 心理学机制:慢性神经病理性痛患者常表现为严重的疼痛反应并伴随疼痛相关的负性情绪,情绪和认知对慢性疼痛的治疗影响很大。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是向细胞内传递信息的第一信使,层黏连蛋白是 ECM 的关键组成部分,研究发现,敲除前扣带回皮质中黏连蛋白可显著增强疼痛敏感度,并引发焦虑抑郁样行为^[9]。最近研究发现外周伤害性感受器 PKG-I 在慢性神经病理性痛与负性情绪的发展中发挥关键作用,同时也调控神经病理性痛的中枢敏化的功能及相关分子机制^[10]。

二、中枢 5-HT₃ 与慢性疼痛

1. 中枢 5-HT₃ 受体:5-HT 的受体家族有 7 种类型,根据分子结构的不同,分为 14 种亚型。5-HT 各受体参与疼痛调节的机制不同使其在疼痛方面具有重要研究价值^[11]。5-HT₃ 受体是一种门控阳离子通道,有 A~E 5 种亚型,以往实验结果大部分认为 5-HT₃ 受体在脊髓传递是介导痛觉易化作用。其他 5-HT 受体均属于 G 蛋白耦连受体,而 5-HT₃ 受体是一种配体门控通道,它的分子单体可分别组成 5-HT_{3A} 受体或 5-HT_{3B} 受体,分布在外周和中枢神经系统中,后陆续发现 5-HT_{3C}、5-HT_{3D}、5-HT_{3E} 受体相关基因。5-HT₃ 受体分布在大脑皮质、杏仁核等多个脑区,中枢 5-HT₃ 受体拮抗剂在镇痛、抑郁及认知等方面有重要价值。内源性 5-HT 通过激活 5-HT₃ 受体使迷走神经去极化,后第二信使系统被激活使突触前膜释放 P 物质、降钙素基因相关肽等致痛媒介,最终引发慢性疾病。

2. 5-HT₃ 易化慢性神经病理性疼痛的传导:在轻度脑损伤小鼠模型中,5-HT₃ 通过上调脊髓趋化因子引起伤害性敏化^[12]。唐素林等^[13]在检测坐骨神经结扎的慢性疼痛模型大鼠中枢 5-HT₃ 受体表达中,发现脊髓背角组织中 5-HT₃ 受体表达明显增加,推测脊髓背角中 5-HT₃ 受体参与慢性神经病理性疼痛信号转导;在鞘内注射 5-HT₃ 受体拮抗剂可抑制脊髓 5-HT₃ 受体的表达^[13]。Chang 等^[14]研究发现由于脊髓背角 5-HT₃ 受体能增加钙离子通道蛋白的表达而促进疼痛信号传递导致痛觉过敏,昂丹司琼能阻断 5-HT₃ 受体与钙离子通道蛋白的关联性,从而减轻慢性神经病理性疼痛。Domocos 等^[15]证明了 5-HT₃ 受体参与调节 5-HT 对涉及疼痛大鼠模型原发性神经元的瞬态和持续的影响。Kim 等^[16]发现了在神经损伤后脊髓下调 5-HT 了表达,但随后中枢 5HT_{3A} 受体的激活,维持了慢性疼痛的中枢敏化。研究数据表明,通过下行促进系统激活 5-HT₃ 受体可以引起强迫游泳应激引起的躯体痛觉过敏^[17]。皮肤肌肉切开牵拉模型 (skin/muscle incision and retraction, SMIR) 中 RVM 小胶质细胞中 P2X7 受体 (P2X7R) 的激活可能通过激活下行 5-HT₃ 途径而导致慢性术后疼痛的形成^[18]。颞下颌关节紊乱 (TMD) 是纤维肌痛综合征 (FMS) 的常见并发症,在共病疼痛模型中,NMDA 依赖的脊髓背角中枢敏感性和 5-HT₃ 依赖的下行易化作用促进了疼痛的进展^[19]。Ahmet 等^[20]探索了脊髓 5-HT₃ 受体在

坐骨神经结扎模型中的作用,他们证明了阻断脊髓中的 5-HT₃ 受体可以完全抑制机械性痛敏和热痛敏。豆蔻素在慢性压迫性神经损伤 (CCI) 诱导的动物模型中具有镇痛作用,5-HT₃ 受体拮抗剂可消除豆蔻素的抗伤害性疼痛和抗炎的作用^[21]。吗啡在病理性神经痛中作用较弱,这种疗效下降的原因不明;Kimura 等^[22]证实吗啡可以增加脊髓 5-HT 表达,并参与了正常状态下吗啡的镇痛作用,但通过激活脊髓 5-HT₃ 受体,降低了对病理性神经痛的作用。复杂区域疼痛综合征 (CRPS) 是由创伤和骨科手术后损伤等引起,CRPS 的症状包括发热、痛觉过敏等,在 CRPS 动物模型中使用 5-HT₃ 受体拮抗剂可以减轻痛觉过敏^[23]。

3. 5-HT₃ 与癌痛及其他慢性疼痛:慢性疼痛是癌症患者最常见贯穿癌症治疗全过程的症状。张春鹏等^[24]通过实验发现电针治疗提高了骨癌痛大鼠的机械痛阈值,这与治疗后影响脊髓背角浅层 5-HT₃ 受体的表达有关。化疗所致神经病变 (CIN) 是癌症治疗的常见并发症,5-HT 调节 CIN 过程中伤害性传递的机制涉及到 RVM 和脊髓 5-HT 激活而导致 5-HT₃ 受体的促痛作用^[25]。予托烷司琼治疗脊髓夹压损伤模型,痛觉过敏明显减轻,提示该药在脊髓水平阻断 5-HT₃ 受体^[26]。在骨关节炎大鼠中,通过预处理 5-HT₃ 受体可降低电针的镇痛效果^[27]。Camilleri 等^[28]在关于治疗腹痛的各种研究中发现,在肠易激综合征 (IBS) 中,5-HT₃ 受体拮抗剂能很有效的抑制疼痛发展。临床证据表明,5-HT₃ 受体拮抗剂可显著减少纤维肌痛时中枢神经系统的影响,对筋膜膜颞下颌关节紊乱患者反复肌内痛点注射 5-HT₃ 受体拮抗剂可减轻疼痛,提示该药在颞下颌区对相关的长期慢性疼痛减轻作用明显^[29]。Silva 等^[30]研究发现 5-HT₃ 受体拮抗剂的使用可减轻糖尿病神经病变的机械痛敏,可能是由于降低糖尿病神经病变中 5-HT 通路介导的脊髓 GABA 表达的过度增加有关。

4. 5-HT₃、慢性疼痛与抑郁症:慢性疼痛可能导致抑郁,研究发现慢性疼痛伴发抑郁、焦虑率居高不下。研究表明慢性疼痛常伴抑郁症状的存在,焦虑、抑郁和大脑边缘系统中 5-HT₃ 受体有关。5-HT₃ 受体在抑郁情绪反应起着重要作用,大鼠额叶皮质、下丘脑 5-HT₃ 受体蛋白表达升高可能与抑郁情绪关系密切。Kato^[31]研究发现 5-HT₃ 受体在中枢和周围神经系统中涉及与情感、认知、疼痛感知、分泌和运动等相关的过程,越来越多的发现证明了 5-HT₃

受体在调节炎症和免疫反应方面的重要作用。Li 等^[17]通过强迫游泳(FS)后大鼠中枢中 5-HT₃A 受体的表达明显增加,而阻断脊髓中 5-HT₃受体后大鼠的热缩抓潜伏期较对照组延长,可能是中枢 5-HT₃加剧了抑郁引起的慢性疼痛,这可能为以后的慢性疼痛诊疗提供新的依据。

5. 关于 5-HT₃受体抑制疼痛信号转导:关于 5-HT₃受体抑制疼痛信号转导作用的机制研究较少,Abdulqader 等^[32]研究发现 5-HT₃受体可能通过脊髓背角对伤害性传递产生负性调控,脊髓中枢传入部分可能由 NMDA 介导的兴奋性传导通路实现调节疼痛信号。在对比 5-HT₃受体拮抗剂的疗效发现,5-HT₃受体具有明显的特异性,并参与脊髓伤害性反应的调节,实验结果表明选择性 5-HT₃受体拮抗剂有效降低了 5-HT 其他受体的镇痛作用。Song 等^[33]证明脊髓 5-HT₃受体参与了脊髓电刺激(SCS)的镇痛作用。他们研究发现 5-HT₃受体的拮抗不能抑制 SCS 的镇痛作用。而激动剂有效剂量下增强了 SCS 的镇痛作用, γ -氨基丁酸(GABA)拮抗剂可逆转其作用,提示脊髓 GABA 能中间神经元部分介导了 5-HT₃受体对神经性疼痛的作用,这与 Bannister 等^[34]的研究一致。Xu 等^[35]使用 5-HT₃受体拮抗剂在神经损伤疼痛模型模型中测试了 5-HT₃受体对 5-HT 诱导的疼痛一定抑制作用。脊髓 5-HT₃受体的激活所产生的促进作用并不是在所有神经性疼痛模型中普遍观察到的,实验证实脊髓 5-HT₃受体在坐骨神经结扎大鼠中具有促进和抑制作用,推测位于脊髓中间神经元的 5-HT₃受体具有抗伤害性效应;而位于背角初级感觉纤维末梢的 5-HT₃受体可能介导痛觉易化从而使伤害性信息上传至中枢神经,最终结果可表现为痛觉抑制、易化作用。

三、展 望

5-HT₃有易化中枢疼痛信号转导的作用,可作为慢性疼痛治疗靶点之一。但有关 5-HT₃受体易化及抑制疼痛信号转导作用仍有矛盾之处,之间的冲突可以归因于不同的疼痛模型,不同的受体激动剂或拮抗剂、不同的给药方式,测试是否以盲法进行,以及一些可能的细微操作导致不同实验结果。也有可能脊髓 5-HT₃受体以剂量依赖的方式发挥促进作用,不同剂量的激动剂或拮抗剂会引起受体的不同亲和力变化,因此开展进一步的研究来提供有力的循证医学证据。

参考文献

- Riad M, Garcia S, Watkins KC, *et al.* Somatodendritic localization of 5-HT_{1A} and preterminal axonal localization of 5-HT_{1B} serotonin receptors in adult rat brain[J]. *J Compar Neurol*, 2015, 417(2): 181-194
- 康鹏德, 黄泽宇, 李庭, 等. 肌肉骨骼系统慢性疼痛管理专家共识[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2020, 13(1): 8-16
- 陈华伦, 周丽丽, 胡理, 等. 慢性疼痛神经生理机制的研究进展[J]. *重庆医学*, 2021, 50(10): 1777-1781
- Kathleen, Meacha, Andrew, *et al.* Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms[J]. *Current Pain Headache Rep*, 2017, 21(6): 28
- 崔东, 李泽华, 宋学军. 慢性疼痛的脊髓机制[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(9): 641-647
- Chung G, Shim HG, Kim CY, *et al.* Persistent activity of metabotropic glutamate receptor 5 in the periaqueductal gray constrains emergence of chronic neuropathic pain[J]. *Curr Biol*, 2020, 30(23): 4631-4642. e6
- 陆晏精, 赵中. 慢性疼痛发病相关生物医学、心理学机制研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(3): 103-106
- 孙雨晴, 王云. 疼痛中枢敏化的新机制-肠促胰岛素信号的作用[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2018, 39(9): 892-895, 904
- Li ZZ, Han WJ, Sun ZC, *et al.* Extracellular matrix protein laminin β 1 regulates pain sensitivity and anxiodepression-like behaviors in mice[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(15): e146323
- Wang F, Ma SB, Tian ZC, *et al.* Nociceptor-localized cGMP-dependent protein kinase I is a critical generator for central sensitization and neuropathic pain[J]. *Pain*, 2021, 162(1): 135-151
- Wang W, Zhong X, Li Y, *et al.* Rostral ventromedial medulla-mediated descending facilitation following P2X7 receptor activation is involved in the development of chronic post-operative pain[J]. *J Neurochem*, 2019, 149(6): 760-780
- Sahbaie P, Irvine KA, Liang DY, *et al.* Mild traumatic brain injury causes nociceptive sensitization through spinal chemokine upregulation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19500
- 唐素林, 秦明, 王德广. 鞘内注射昂丹司琼对神经病理性疼痛大鼠的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2014, 24(25): 20-25
- Chang EY, Chen X, Sandhu A, *et al.* Spinal 5-HT₃ receptors facilitate behavioural hypersensitivity induced by elevated calcium channel α -2-delta-1 protein[J]. *European of Pain*, 2013, 17(4): 505-513
- Domocos D, Selescu T, Ceafalan LC, *et al.* Role of 5-HT_{1A} and 5-HT₃ receptors in serotonergic activation of sensory neurons in relation to itch and pain behavior in the rat[J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(10): 1999-2017
- Kim YS, Chu Y, Han L, *et al.* Central terminal sensitization of TRPV1 by descending serotonergic facilitation modulates chronic pain[J]. *Neuron*, 2014, 81(4): 873-887
- Li ZL, Xue Y, Tao ZY, *et al.* Spinal 5-HT₃ receptor contributes to somatic hyperalgesia induced by sub-chronic stress[J]. *Mol Pain*, 2019, 15: 1-9

- 18 Wang W, Zhong X, Li Y, *et al.* Rostral ventromedial medulla – mediated descending facilitation following P2X7 receptor activation is involved in the development of chronic post – operative pain[J]. J Neurochem, 2019, 149(6): 760 – 780
- 19 Li JH, Yang JL, Wei SQ, *et al.* Contribution of central sensitization to stress – induced spreading hyperalgesia in rats with orofacial inflammation[J]. Mol Brain, 2020, 13(1): 106
- 20 Ahmet Dogrul, Michael H Ossipov, Frank Porreca. Differential mediation of descending pain facilitation and inhibition by spinal 5HT – 3 and 5HT – 7 receptors[J]. Brain Res, 2009, 1280
- 21 Kaswan NK, Mohammed Izham NAB, Tengku Mohamad TAS. Cardamonin modulates neuropathic pain through the possible involvement of serotonergic 5 – HT₁A receptor pathway in CCI – induced neuropathic pain mice model[J]. Molecules, 2021, 26(12): 3677
- 22 Kimura M, Obata H, Saito S. Peripheral nerve injury reduces analgesic effects of systemic morphine via spinal 5 – hydroxytryptamine₃ receptors[J]. Anesthesiology, 2014, 121(2)
- 23 Park JH, Lee CH, Ham HD, *et al.* Analgesic effects of a 5 – HT₃ receptor antagonist in an animal model of complex regional pain syndrome[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(22): 7051 – 7057
- 24 张春鹏, 韩盈盈, 马莉莎, 等. 腕踝针对骨癌痛大鼠脊髓 5 – HT_{3A} 表达的影响[C]. 2017 世界针灸学术大会暨 2017 中国针灸学会年会论文集, 2017: 190 – 192
- 25 Costa P, José T. Serotonergic pain modulation from the rostral ventromedial medulla (RVM) in chemotherapy – induced neuropathy: the role of spinal 5 – HT₃ receptors[J]. Euro J Neurosci, 2020, 51(8): 1756 – 1769
- 26 Nasirinezhad F, Hosseini M, Karami Z, *et al.* Spinal 5 – HT₃ receptor mediates nociceptive effect on central neuropathic pain; possible therapeutic role for tropisetron[J]. J Spinal Cord Med, 2016, 39(2): 212 – 219
- 27 Seo BK, Sung WS, Park YC, *et al.* The electroacupuncture – induced analgesic effect mediated by 5 – HT₁, 5 – HT₃ receptor and muscarinic cholinergic receptors in rat model of collagenase – induced osteoarthritis[J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16: 212. Published 2016 Jul 13
- 28 Camilleri M, Boeckxstaens G. Dietary and pharmacological treatment of abdominal pain in IBS[J]. Gut, 2017, 66(5): 966 – 974
- 29 Christidis N, Omrani S, Fredriksson L, *et al.* Repeated tender point injections of granisetron alleviate chronic myofascial pain – a randomized, controlled, double – blinded trial[J]. J Headache Pain, 2015, 16: 104
- 30 Silva M, Martins D, Tavares I, *et al.* Retracted: inhibition of spinal 5 – HT₃R reverted diabetes – induced mechanical hypersensitivity in a GABA A R – mediated neurotransmission – dependent manner[J]. Neuroscience, 2016, 313(C)
- 31 Kato S. Role of serotonin 5 – HT₃ receptors in intestinal inflammation [J]. Biol Pharm Bull, 2011, 36(9): 1406 – 1409
- 32 Alhaider AA, Lei SZ, Wilcox GL. Spinal 5 – HT₃ receptor – mediated antinociception: possible release of GABA[J]. J Neurosci, 1991, 11(7): 1881 – 1888
- 33 Song ZY, Meyerson BA, Linderroth B. Spinal 5 – HT receptors that contribute to the pain – relieving effects of spinal cord stimulation in a rat model of neuropathy[J]. Pain, 2011, 152(7): 1666 – 1673
- 34 Bannister K, Sikandar S, Bauer CS, *et al.* Pregabalin suppresses spinal neuronal hyperexcitability and visceral hypersensitivity in the absence of peripheral pathophysiology[J]. Anesthesiology, 2011, 115(1): 144 – 152
- 35 Xu WJ, Zhao Y, Huo FQ, *et al.* Involvement of ventrolateral orbital cortex 5 – HT₁₋₇ receptors in 5 – HT induced depression of spared nerve injury allodynia[J]. Neuroscience, 2013, 238: 252 – 257

(收稿日期: 2021 – 12 – 14)

(修回日期: 2021 – 12 – 22)

(接第 157 页)

- 3 赵旭东. 临床心身医学服务模式介绍[J]. 中华全科医师杂志, 2007, 6(8): 504 – 505
- 4 牛玉敬, 胡亚平, 黎莉, 等. 全科医学研究热点双向聚类计量分析[J]. 中国全科医学, 2016, 19(36): 4428 – 4433
- 5 张晟瑜, 叶葳, 刘忻超, 等. 加强总住院医师制度在内科住院医师规范化培训中的作用[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(10): 1464 – 1466
- 6 贾文妍, 景惠荣, 赵桂秋, 等. 住院医师规范化培训中医学人文教育的思考[J]. 医学与哲学, 2014, 35(9): 80 – 83
- 7 王砾, 李娥. 全科医学住院医师规范化培训中导师负责制教学法的应用[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(7): 5 – 7
- 8 施萍, 何旖旎. 导师负责制教学法在全科医学住院医师规范化培训中的应用[J]. 基础医学与临床, 2013, 10: 1146 – 1148
- 9 孟晓萍, 胡大一. 人文关怀是心脏康复双心治疗的核心[J]. 中国医刊, 2017, 52(9): 1 – 3
- 10 陈韶华, 陈艳, 沈水能, 等. 基于小组化以临床教学实践为主的浙

江省住院医师规范化高级师资培训的探索与实践[J]. 全科医学临床与教育, 2018, 16(1): 1 – 2

- 11 王方芳, 韩江莉, 黄静, 等. 心血管内科住院医师规范化培训的临床教学实践[J]. 中国高等医学教育, 2017, 11: 1 – 2
- 12 刘彦玲, 谢苗荣, 陈建军, 等. 国内外全科医学师资建设研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(4): 388 – 393, 398
- 13 顾杰, 王天浩, 任利民, 等. 全科临床师资和基层实践师资教学能力相关认知、培训和评估的比较[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(12): 970 – 975
- 14 Fritzsch K, McDaniel SH, Wirsching M, *et al.* 心身医学: 初级医疗的国际入门读物[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2016
- 15 Boland RJ, Becker M, Levenson JL, *et al.* The milestones for psychosomatic medicine subspecialty training[J]. Psychosomatics, 2015, 56(2): 153 – 167

(收稿日期: 2021 – 11 – 22)

(修回日期: 2021 – 11 – 27)