

·基础研究·

右美托咪定缓解三叉神经痛小鼠动态痛觉超敏反应

戚智慧, 李 静, 王钟兴, 胡 榕

(中山大学附属第一医院麻醉科, 广东 广州 510080)

摘 要:【目的】初步探讨右美托咪定(DEX)对三叉神经痛小鼠动态痛觉超敏反应(DA)的镇痛作用及其机制。【方法】采用松散结扎法造成左侧三叉神经分支眶下神经(ION)慢性压缩性损伤(CCI)建立三叉神经痛病理模型。C57BL/6J小鼠随机进行如下分组: Sham(假手术)组, CCI-ION组、CCI-ION+vehicle(生理盐水注射)组, CCI-ION+DEX组、Sham+DEX组, 每组4~6只实验动物。CCI-ION 7 d后, 腹腔注射 vehicle 或 DEX, 并使用画刷轻触刺激的方式测定小鼠三叉神经分布区域(V2, V3区)的DA疼痛评分, 免疫荧光染色检测三叉神经病理性疼痛后内侧前额叶皮层(mPFC)神经元激活情况, 以及使用DEX后的镇痛效果。【结果】与Sham组相比, CCI-ION组小鼠在术后3 d或7 d可引起同侧和对侧V2、V3区域的DA反应($P=0.0048$; $P<0.0001$), 同时双侧大脑mPFC区域c-Fos(神经元兴奋性标记物)阳性神经元数量均显著上升($P=0.0441$; $P=0.0444$)。与CCI-ION+vehicle组比较, 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 与30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的DEX可缓解三叉神经病理性疼痛引起的双侧原发性和继发性反应($P<0.0001$), 降低双侧mPFC脑区神经元的兴奋性($P=0.0125$; $P=0.0488$), 两个浓度的DEX镇痛效果并无明显差异($P>0.05$)。【结论】DEX可有效缓解CCI-ION后画刷轻触刺激诱导的双侧原发性和继发性DA反应, 其作用可能是通过降低双侧mPFC脑区神经元的活性调控的。

关键词:右美托咪定; 前额叶皮层; c-Fos; 神经病理性疼痛

中图分类号: R338

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2022)06-0898-07

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0605

Dexmedetomidine Attenuates Dynamic Allodynia in a Mouse Model of Trigeminal Neuropathic Pain

QI Zhi-hui, LI Jing, WANG Zhong-xing, HU Rong

(Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: HU Rong; E-mail: hurong27@mail.sysu.edu.cn

Abstract: 【Objective】 To investigate the analgesic effect and mechanism of dexmedetomidine (DEX) on dynamic allodynia (DA) in mice with trigeminal neuropathic pain. 【Methods】 We established the model of trigeminal neuropathic pain in male mice by a chronic constriction injury (CCI) of the infraorbital branch of the trigeminal nerve (ION). Mice were randomly separated into the following groups: Sham, CCI-ION, CCI-ION+vehicle, CCI-ION+DEX, Sham+DEX (each group contained four to six mice). For the measurement of DA, the ipsilateral and contralateral skin of the whisker pad within the infraorbital territory (V2) or the lower jaw within the mandibular nerve territory (V3) were stimulated by light-moving brush strokes. We used immunofluorescence staining to evaluate the possible mechanisms. 【Results】 Compare with the sham group, light-moving brush strokes induced obvious DA in ipsilateral and contralateral skin of V2 territory and V3 territory at 3 d or 7 d after CCI-ION surgery ($P=0.0048$; $P<0.0001$), and the number of c-Fos (a marker for neuronal excitability) positive cells in bilateral mPFC increased significantly ($P=0.0441$, $P=0.0444$). In addition, 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX separately alleviated bilateral primary and secondary DA induced by light-moving mechani-

收稿日期: 2022-06-11

基金项目: 国家自然科学基金(81971877); 广东省区域联合基金(2020A1515110681)

作者简介: 戚智慧, 硕士, 研究方向: 麻醉药物镇痛机制, E-mail: qizhh@mail2.sysu.edu.cn; 胡榕, 通信作者, E-mail: hurong27@mail.sysu.edu.cn

cal facial stimuli in mice with trigeminal neuropathic pain ($P<0.0001$), and decreased the excitability of neurons in bilateral mPFC ($P=0.0125$, $P=0.0488$). Furthermore, there was no significant difference in analgesic effect between the two concentrations of DEX ($P>0.05$).【Conclusions】 DEX is a useful therapeutic approach for attenuating DA in trigeminal neuropathic pain disorders. This effect is associated with the inhibition of hyperexcitability of neurons in mPFC induced by light-moving mechanical facial stimuli after trigeminal neuropathic pain.

Key words: dexmedetomidine; medial prefrontal cortex; c-Fos; neuropathic pain

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(6): 898-904]

动态痛觉超敏(dynamic allodynia, DA)是痛觉超敏的一种亚型,为神经病理性疼痛患者临床上最常见的诱发性疼痛表现。DA是一种在生理状态下非伤害性轻微触碰刺激作用于皮肤造成的疼痛反应,它不仅在神经损伤支配皮区具有原发性痛觉超敏反应区,而且在神经损伤支配皮区周围也会出现继发性痛觉超敏反应区^[1]。DA的典型病例为三叉神经痛,患者风吹、刷牙或脱衣服时与脸部肌肤接触造成的剧烈疼痛反应。与皮肤、组织等恒定压力引起的静态痛觉超敏不同,DA的持续时间更长,且临床上的检测与评估手段也更为复杂^[2-4]。神经病理性疼痛DA反应严重影响患者的生活质量,目前临床一线镇痛药物在DA治疗方面效果欠佳。因此,我们迫切需要新的针对DA有效的治疗策略。前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)是大脑皮层一高度异质化结构,不仅参与生物体任务执行功能的神经调节,而且对疼痛信息处理也具有重要作用。PFC与新皮质、海马、中脑导水管周围灰质、丘脑、杏仁核和基底核等结构产生功能联系,参与慢性疼痛的形成和调控^[5-6]。对三叉神经分支眶下神经进行选择性结扎(chronic constriction injury to the infraorbital nerve, CCI-ION)构建的三叉神经痛动物模型进行的最新研究发现,CCI-ION模型动物在眶下神经支配的V2皮区表现出强烈的DA反应,且伴有内侧PFC(mPFC)神经元的活化,提示mPFC神经元活性增强可能是三叉神经痛DA形成与发展的重要原因^[7-9]。右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)是一种高选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,其起效快,血流动力学稳定,具有抗焦虑、抑制交感兴奋、镇静、镇痛、抗炎、减少术后谵妄和认知功能障碍等作用^[10]。但DEX是否能够缓解三叉神经痛DA反应,目前尚不清楚。本研究将通过构建CCI-ION三叉神经痛小鼠模型,探讨DEX对三叉神经痛小鼠DA反应的作用,并进一步观察DEX对CCI-ION小鼠mPFC神经元活性的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物

实验采用6~8周SPF级雄性C57BL/6J小鼠,购自广东省实验动物中心,小鼠体质量为18~25g,许可证号:SCXK(粤)2022-0002。本实验经中山大学实验动物管理与使用委员会(IACUC)同意。小鼠均被分笼饲养,并能够自由摄食及饮水,室温保持在 $(25\pm 1)^\circ\text{C}$,湿度保持在50%~60%,并处于12h日夜交替的灯光环境。所有的小鼠被随机分配到不同的处理组。

1.2 实验材料及主要试剂

右美托咪定(T2524, Target Mol公司)用无菌生理盐水配成 $4\ \mu\text{g}/\text{mL}$,密封保存于 4°C ,后续用于小鼠腹腔注射。异氟烷(瑞沃德公司)用于小鼠麻醉。免疫荧光一抗有Rabbit anti-c-Fos(226003, Synaptic Systems公司),免疫荧光二抗有Goat anti-Rabbit IgG Alexa Fluor 594(8889S, CST公司)。羊肠线(ZJ2480, 上海浦东金环医疗用品股份有限公司)用于三叉神经痛模型的建立。组织胶水(1469SB, 3M公司)用于小鼠伤口粘合。

1.3 三叉神经痛模型的建立与DEX给药

将小鼠随机分为假手术(Sham)组, CCI-ION组, CCI-ION+vehicle(生理盐水腹腔注射)组, CCI-ION+DEX(15、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$)组、Sham+DEX(15 $\mu\text{g}/\text{kg}$)组。为了建立三叉神经痛模型,使用松散的结扎方法对左侧三叉神经分支眶下神经(ION)进行了慢性压缩性损伤(CCI)^[11]。质量分数3%异氟烷麻醉诱导后将小鼠仰卧固定于操作台上,并戴上小鼠麻醉面罩,术中以质量分数1.5%异氟烷维持麻醉。在小鼠左侧腭颊黏膜上做1个4~5 mm长的切口,紧挨着第一颗臼齿开始。通过玻璃棒暴露ION,采用两到三根羊肠线(5-0)结扎ION,每根羊肠线间隔2 mm,松散地绑住ION,然后用组织胶水关闭手术切口。Sham组的小鼠只进行左侧ION暴露,并

不结扎。

将储存 DEX 溶液(4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)采用生理盐水稀释并配置成 2 个浓度(2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。CCI-ION 后 7 d, DA 反应行为学测定后进行 DEX 给药。分别以 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的 DEX 剂量进行单次腹腔注射给药^[12-15]。

1.4 DA 反应行为学的测定

根据 Bourane 等^[16]提出的方法检测小鼠 DA 反应。于行为学测定前 3 d 将小鼠放置于同一测试者手套上适应环境,小鼠可自由活动,每次 30 min 以上,每天 1 次。正式测定需待小鼠安静时进行,用 6 号毛画刷轻轻移动刺激小鼠 V2 区(眶下区须垫皮肤)或 V3 区(下颌区皮肤)的双侧皮肤。对于 DA 的分类,我们认为手术同侧 V2 区疼痛为原发性 DA;同侧 V3 区和对侧 V2, V3 区继发性 DA。每项测试包括以 5 s 为间隔进行的 3 次画刷刺激。每项测试在至少 2 min 的间隔内重复 3 次,以获得每只小鼠的平均 DA 反应得分。根据 Vos 等^[17]的研究,小鼠对画刷刺激的反应包括以下一个或多个要素:探索、退缩反应、逃避/攻击和不对称梳毛。DA 反应评分为 0 表示对刺激没有反应;评分为 1 表示探索;评分为 2 表示探索和退缩反应;评分为 3 表示探索、退缩反应和逃跑/攻击;评分为 4 表示产生不对称梳毛。

1.5 免疫荧光实验

CCI-ION 7 d 或 DEX 腹腔给药 30 min 后,用 6 号毛画刷轻轻移动刺激(1 HZ, 5 min)小鼠手术同侧 V2 区和 V3 区皮肤,随后将小鼠放入饲养笼中。30 min 后,采用质量分数 3% 异氟烷对小鼠进行麻醉诱导,随后快速将小鼠仰卧固定于操作台上,经左心室灌注 20 mL 0.01 mol/L 的磷酸盐缓冲液快速冲净血液后再灌注 40 mL 40 g/L 多聚甲醛溶液进行前固定。将取下的脑组织用 40 g/L 多聚甲醛溶液后固定 4~6 h,随后将脑组织转至质量分数 30% 蔗糖溶液进行脱水沉底。用冰冻切片机(Leica 公司)将脱水沉底后的脑组织切成 20 μm 薄组织片,挑选包含 mPFC 的脑组织片。组织片先用质量分数 3% 山羊血清常温封闭 1 h 后,加入 Rabbit anti-c-Fos 一抗(1:500)4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 18 h;再用磷酸盐缓冲液清洗 3 次(每次 5 min)后加入 Goat anti-Rabbit IgG Alexa Fluor 594 二抗(1:500)常温孵育 1 h,然后再次清洗 3 次(每次 5 min)后滴加抗荧光淬灭剂封片,拍摄。用 Image J 细胞计数插件统计 10 倍荧光片中 mPFC 区域 c-Fos 阳性细胞数。免疫荧光统计中每

组 4 只动物。

1.6 统计学方法

通过 GraphPad Prism 7.0 软件进行统计学分析,结果以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,为正态分布的计量结果。行为学结果采用双因素方差分析(Two-way ANOVA),用 Tukey 法比较每个时间点的各组数据。免疫荧光结果组间比较使用单因素方差分析(One-way ANOVA)处理数据,差异有统计学意义时采用 Tukey 法进行两两比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

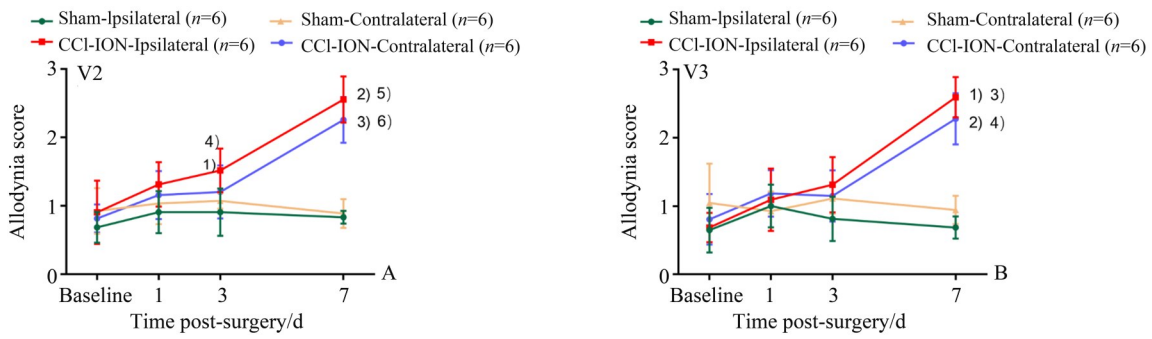
2 结果

2.1 单侧 CCI-ION 引起双侧原发性和继发性 DA 反应

与术前基础值(Baseline)比较,CCI-ION 组小鼠手术同侧 V2 区皮肤于术后 3 d 开始出现显著的 DA 反应(图 1A, $P = 0.0012$),且 DA 行为可持续至术后 7 d(图 1A, $P < 0.0001$)。与 Baseline 值比较,CCI-ION 组小鼠手术对侧 V2 区皮肤于术后 7 d 出现显著的 DA 反应(图 1A, $P < 0.0001$)。为了进一步观察继发性 DA 反应,小鼠双侧 V3 区皮肤也进行 DA 反应行为学测定,行为学结果如图 1B 显示。与 Baseline 值比较,CCI-ION 组小鼠双侧 V3 区皮肤于术后 7 d 也出现显著的 DA 反应($P < 0.0001$)。进一步对术后 3 d 和术后 7 d 的 DA 行为进行分析显示,与 Sham 组比较,CCI-ION 组小鼠手术同侧 V2 区皮肤于术后 3 d 开始出现显著的 DA 评分增高,且 DA 行为可持续至术后 7 d(图 1A, $P = 0.0048$; $P < 0.0001$)。与 Sham 组比较,CCI-ION 组小鼠手术对侧 V2 区皮肤和双侧 V3 区皮肤均于术后 7 d 也出现显著的 DA 反应($P < 0.0001$)。以上行为学结果说明单侧 CCI-ION 可引起小鼠双侧面部皮肤原发性和继发性 DA 反应。

2.2 CCI-ION 小鼠双侧 mPFC 神经元兴奋性增加

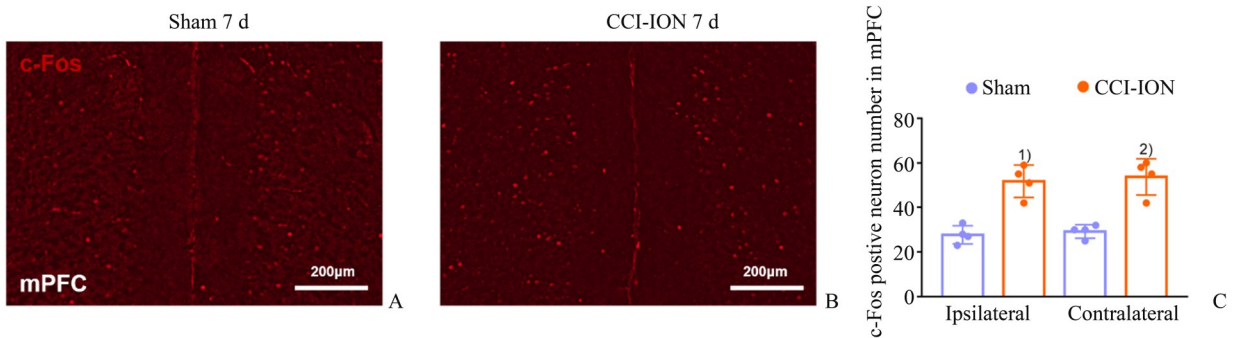
单侧 CCI-ION 可引起小鼠双侧面部皮肤原发性和继发性 DA 反应,这一现象提示 DA 反应的发生发展不仅受外周神经系统信号调节,也可能有中枢神经系统多级信号参与调控。mPFC 神经元活性改变是参与痛觉超敏反应形成和发展的重要原因,即早基因 c-Fos 表达可作为神经元活化的标志物之一。因此,为进一步验证 CCI-ION 对小鼠 DA 反应的影响,我们观察画刷轻触刺激对 CCI-ION 小鼠 mPFC 区 c-Fos 的表达变化。如图 2 所示,术后 7 d,



A: The scores of DA in the ipsilateral and contralateral V2 territory of Sham and CCI-ION mice at 1, 3, 7 days after surgery. $F=12.64, P<0.000 1, ^{1)}P=0.001 2, ^{2)}P<0.000 1, ^{3)}P<0.000 1,$ compared with baseline, respectively. $^{4)}P=0.004 8, ^{5)}P<0.000 1, ^{6)}P<0.000 1,$ compared with Sham group, respectively. $n=6$ per group. Means \pm SD, two-way ANOVA with Tukey HSD multiple comparisons test. B: The scores of DA in the ipsilateral and contralateral V3 territory of Sham and CCI-ION mice at 1, 3, 7 days after surgery. $F=13.16, P=0.000 1, ^{1)}P<0.000 1, ^{2)}P<0.000 1,$ compared with baseline, respectively. $^{3)}P<0.000 1, ^{4)}P<0.000 1,$ compared with Sham group, respectively. $n=6$ per group. Means \pm SD, Two-way ANOVA with Tukey HSD multiple comparisons test.

图1 CCI-ION引起小鼠双侧面部皮肤原发性和继发性DA反应

Fig. 1 CCI-ION induced primary and secondary DA in bilateral facial skin of V2 territory and V3 territory



A-B: c-Fos positive cells were found in Sham or CCI-ION group at 7 days after CCI-ION surgery. Scale bars = 200 μ m. C: The quantification of c-Fos positive cells in the following groups: Ipsilateral Sham group, Ipsilateral CCI-ION group, Contralateral Sham group and Contralateral CCI-ION group. $F=24.23, P=0.004 6, ^{1)}P=0.044 1, ^{2)}P=0.044 4,$ compared with Sham group, respectively. $n=4$ per group. Means \pm SD, One-way ANOVA with Tukey HSD multiple comparisons test.

图2 CCI-ION小鼠双侧mPFC区c-Fos表达增加

Fig. 2 The number of c-Fos positive cells in bilateral mPFC increased significantly in mice with CCI-ION

与Sham组比较,CCI-ION组小鼠双侧mPFC区c-Fos表达均显著上升($P=0.044 1; P=0.044 4$)。以上结果表明单侧画刷轻触刺激引起CCI-ION小鼠双侧mPFC神经元兴奋性增加,提示mPFC可能参与CCI-ION后画刷轻触刺激诱导的DA反应的形成。

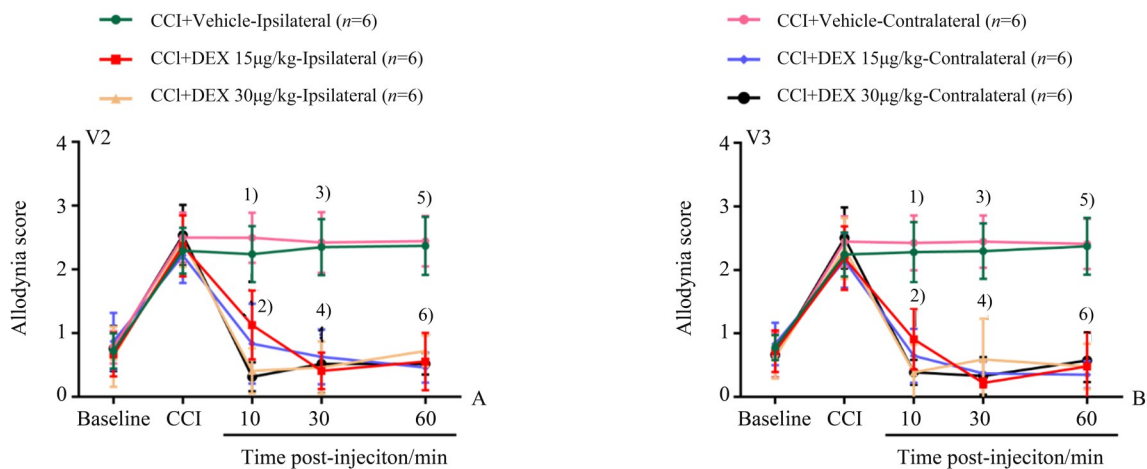
2.3 DEX缓解CCI-ION后画刷轻触刺激诱导的DA反应

为了观察DEX是否可以缓解CCI-ION小鼠画刷轻触刺激诱导的DA反应,我们采用15 μ g/kg、30 μ g/kg的DEX或溶剂(生理盐水)进行单次腹腔注射,于不同时间点(给药后10 min、30 min、60 min)观察画刷轻触刺激后CCI-ION小鼠双侧V2区和V3区皮肤DA评分改变。如图3所示,与溶

剂组相比,15 μ g/kg与30 μ g/kg的DEX均可缓解画刷轻触刺激诱导的双侧原发性和继发性DA反应($P<0.000 1$),这两个浓度的DEX镇痛效果并无明显差异($P>0.05$),表明15 μ g/kg已是DEX镇痛最佳浓度。进一步分析发现单次腹腔注射后10 min,DEX即可缓解CCI-ION小鼠双侧V2区和V3区皮肤DA反应($P<0.000 1$),且镇痛效果可持续至给药后60 min($P<0.000 1$)。行为学结果表明单次DEX腹腔注射可有效缓解CCI-ION后画刷轻触刺激诱导的双侧原发性和继发性DA反应。

2.4 DEX降低CCI-ION后mPFC神经元兴奋性增加

为了进一步验证DEX对CCI-ION后画刷轻触



A: The scores of DA in the ipsilateral and contralateral V2 territory were decreased significantly at different timepoints after DEX injection. $F=14.11, P<0.000 1, ^1) P<0.000 1, ^2) P<0.000 1, ^3) P<0.000 1$, compared with CCI-ION+vehicle respectively. $^4) P<0.000 1, ^5) P<0.000 1, ^6) P<0.000 1$, compared with CCI-ION before DEX injection, respectively. $P>0.05$, CCI-ION+DEX 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ vs. CCI-ION+DEX 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$. $n=6$ per group. Means \pm SD, Two-way ANOVA with Tukey HSD multiple comparisons test. B: The scores of DA in the ipsilateral and contralateral V3 territory were decreased significantly at different timepoints after DEX injection. $F=14, P<0.000 1, ^1) P<0.000 1, ^2) P<0.000 1, ^3) P<0.000 1$, compared with CCI-ION+vehicle respectively. $^4) P<0.000 1, ^5) P<0.000 1, ^6) P<0.000 1$, compared with CCI-ION before DEX injection, respectively. $P>0.05$, CCI-ION+DEX 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ vs. CCI-ION+DEX 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$. $n=6$ per group. Means \pm SD, Two-way ANOVA with Tukey HSD multiple comparisons test.

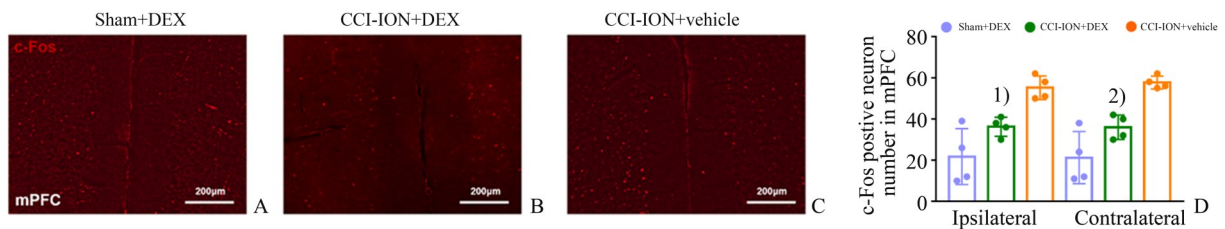
图3 DEX缓解CCI-ION小鼠双侧面部皮肤原发性和继发性DA反应

Fig. 3 DEX attenuated primary and secondary DA in bilateral facial skin of V2 territory and V3 territory in mice with CCI-ION

刺激诱导的DA反应影响,我们通过免疫荧光观察DEX(15 $\mu\text{g}/\text{kg}$,单次腹腔注射)对CCI-ION后7 d小鼠mPFC区c-Fos的表达改变。如图4所示,与溶剂组相比,CCI-ION+DEX组小鼠双侧mPFC区c-Fos表达显著下降($P=0.012 5; P=0.048 8$)。与Sham+DEX组相比,CCI-ION+DEX组小鼠双侧mPFC区c-Fos表达仍高,但无显著表达差异($P>0.05$)。以上结果表明DEX可有效抑制CCI-ION后画刷轻触刺激诱导的mPFC神经元兴奋性增加。

3 讨论

本研究中,我们发现CCI-ION小鼠不仅表现出手术同侧V2区皮肤原发性DA反应,也对称性出现V3区皮肤、手术对侧V2区及V3区皮肤继发性DA反应,同时伴有双侧mPFC神经元活化。而DEX可缓解CCI-ION后画刷轻触刺激诱导的原发性及继发性DA反应,且有效抑制伴随的双侧mPFC神经元活化。这些结果表明DEX可有效缓解三叉神经



A-C: Representative images showed that a significant decrease of c-Fos positive cells was found in the mPFC area after DEX treatment. Scale bars = 200 μm . D: The statistical diagram showing the number of c-Fos positive cells in bilateral mPFC areas from different groups. Sham+DEX: sham operation+15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX ip. CCI-ION+DEX: CCI-ION+15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ DEX ip. CCI-ION+vehicle: CCI-ION+saline. $F=25.61, P=0.004 2, ^1) P=0.012 5, ^2) P=0.048 8$, compared with CCI-ION+vehicle group respectively. $n=4$ per group, means \pm SD, One-way ANOVA with Tukey HSD multiple comparisons test.

图4 DEX抑制CCI-ION小鼠双侧mPFC区c-Fos表达增加

Fig. 4 DEX decreased the excitability of neurons in bilateral mPFC in mice with CCI-ION

痛DA反应,这一镇痛效应的机制可能是通过抑制mPFC神经元活化进行调控。

DA是神经病理性疼痛患者临床上最常见的诱发性疼痛表现。对神经病理性疼痛临床表现亚型的详细评估和对DA的充分解读,有助于提供神经病理性疼痛,尤其是三叉神经痛的潜在病理生理机制的相关线索。既往研究表明,在外周DA主要由低阈值的A β 感觉传入纤维介导^[18]。而与DA相对的静态痛觉超敏反应,主要由A δ 感觉传入纤维介导^[19]。与近期研究相似^[20],我们发现CCI-ION术后3 d即可出现手术同侧V2区皮肤原发性DA反应。有趣的是,本研究发现继发性DA反应于CCI-ION术后7 d开始出现,晚于原发性DA反应,提示A β 感觉传入纤维的激活并不是周围神经损伤后DA发生的唯一机制,中枢神经系统甚至是脊髓以上高级神经中枢也参与了DA的形成与发展过程。

mPFC是大脑皮层一高度异质化结构,也是参与慢性疼痛的形成和调控的重要高级中枢^[5]。外周神经损伤后,mPFC中的神经递质、基因表达、胶质细胞和神经炎症发生了变化,导致其结构、活动和连接性随之改变,并在疼痛慢性化过程中发挥重要调节作用。一方面通过与其他皮层区域的功能联系mPFC可发挥镇痛作用,而另一方面通过皮层纹状体投射mPFC也参与介导疼痛慢性化的形成^[5]。与最新研究^[7]相似,CCI-ION后画刷轻触刺激可诱导双侧mPFC神经元活化,提示mPFC在三叉神经痛DA形成与发展过程中可能起促进作用。mPFC参与三叉神经痛DA形成与发展的具体机制,如上下游投射核团及特异性神经递质、mPFC特异性调控基因等的调节作用有待于我们进一步研究。

对三叉神经痛DA发生发展的潜在病理生理机

制的深入探索有助于进一步发现潜在的治疗药物或有效干预措施。DEX不仅是临床常用的镇静药物,而且具有显著的镇痛作用^[10]。研究表明,DEX可能通过抑制TLR4/NF- κ B/ERK1/2通路缓解小鼠下丘脑出血的炎症反应以减轻疼痛^[12];也可通过抑制NR2B、NF- κ B和iNOS的激活减轻坐骨神经慢性压缩损伤中炎症反应和痛觉超敏反应^[15]。DEX的镇痛作用还可能与周围胶质细胞相关,通过抑制脊髓背角胶质细胞肥大和激活ERK信号通路以及下调卫星胶质细胞(SGCs)的激活、NGF的表达和交感神经的激活等^[21]。DEX可有效缓解神经病理性疼痛静态痛觉超敏和痛觉过敏反应,但由于DEX静脉制剂的用药限制,DEX在神经病理性疼痛的进一步的临床应用中也受到限制^[22]。随着DEX鼻用制剂的研发,DEX在临床疼痛管理中应用得到普及^[23-25]。DEX半衰期为2 h,探索DEX单次腹腔给药的镇痛效应和持续时间为DEX将来开展不同给药途径提供了理论依据,可排除长期给予DEX后带来的累积效应带来的副作用,有助于DEX开展不同剂型的药物以及探索DEX合适的给药时间。本研究发现,DEX可缓解CCI-ION后画刷轻触刺激诱导的原发性及继发性DA反应,且有效抑制伴随的双侧mPFC神经元活化。尽管本文主要探讨的是DEX可缓解因慢性压缩性损伤引起的三叉神经痛,但大量研究表明DEX在急性围术期后疼痛、缺血性疼痛、疱疹性疼痛、癌痛中也发挥重要的镇痛作用,其具体的作用机制仍需进一步研究^[22,26-27]。因此,DEX有望成为缓解三叉神经痛患者DA的一种有效治疗方式,具有良好的临床转化前景。

参考文献

- [1] Truini A, Garcia-Larrea L, Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans—how symptoms help disclose mechanisms [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9 (10): 572.
- [2] Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(9): 924-935.
- [3] Von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms [J]. *Neuron*, 2012, 73(4): 638-652.
- [4] Kaasa T, Romundstad L, Roald H, et al. Hyperesthesia one year after breast augmentation surgery increases the odds for persisting pain at four years a prospective four-year follow-up study [J]. *Scand J Pain*, 2010, 1 (2): 75-81.
- [5] Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the prefrontal cortex in pain processing [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56 (2): 1137-1166.
- [6] Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in

- health and disease [J]. *Eur J Pain*, 2005, 9 (4) : 463-484.
- [7] Araya EI, Carvalho EC, Andreatini R, et al. Trigeminal neuropathic pain causes changes in affective processing of pain in rats [J]. *Mol Pain*, 2022, 18: 17448069211057750.
- [8] Deseure K, Hans GH. Chronic constriction injury of the rat's infraorbital nerve (IoN-CCI) to study trigeminal neuropathic pain [J]. *J Vis Exp*, 2015, (103) : 53167.
- [9] Araya EI, Claudino RF, Piovesan EJ, et al. Trigeminal neuralgia: basic and clinical aspects [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(2) : 109-119.
- [10] Davy A, Fessler J, Fischler M. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2017, 83 (12) : 1294-1308.
- [11] 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.
- [12] Huang T, Li Y, Hu W, et al. Dexmedetomidine attenuates haemorrhage-induced thalamic pain by inhibiting the TLR4/NF- κ B/ERK1/2 pathway in mice [J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(6) : 1751-1760.
- [13] Liang F, Liu M, Fu X, et al. Dexmedetomidine attenuates neuropathic pain in chronic constriction injury by suppressing NR2B, NF- κ B, and iNOS activation [J]. *Saudi Pharm J*, 2017, 25(4) : 649-654.
- [14] Liu L, Ji F, Liang J, et al. Inhibition by dexmedetomidine of the activation of spinal dorsal horn glias and the intracellular ERK signaling pathway induced by nerve injury [J]. *Brain Res*, 2012, 1427: 1-9.
- [15] Yeo JH, Roh DH. Dexmedetomidine co-administered with lidocaine decreases nociceptive responses and trigeminal Fos expression without motor dysfunction and hypotension in a murine orofacial formalin model [J]. *Life*, 2022, 12(2) : 215.
- [16] Bourane S, Duan B, Koch SC, et al. Gate control of mechanical itch by a subpopulation of spinal cord interneurons [J]. *Science*, 2015, 350(6260) : 550-554.
- [17] Vos BP, Strassman AM, Maciewicz RJ. Behavioral evidence of trigeminal neuropathic pain following chronic constriction injury to the rat's infraorbital nerve [J]. *J Neurosci*, 1994, 14(5) : 2708-2723.
- [18] Landerholm ÅH, Hansson PT. Mechanisms of dynamic mechanical allodynia and dysesthesia in patients with peripheral and central neuropathic pain [J]. *Eur J Pain*, 2011, 15(5) : 498-503.
- [19] Field MJ, Bramwell S, Hughes J, et al. Detection of static and dynamic components of mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain: are they signalled by distinct primary sensory neurones? [J]. *Pain*, 1999, 83(2) : 303-311.
- [20] Hu TT, Wang RR, Tang YY, et al. TLR4 deficiency abrogated widespread tactile allodynia, but not widespread thermal hyperalgesia and trigeminal neuropathic pain after partial infraorbital nerve transection [J]. *Pain*, 2018, 159(2) : 273-283.
- [21] Wu JR, Chen H, Yao YY, et al. Local injection to sciatic nerve of dexmedetomidine reduces pain behaviors, SGCs activation, NGF expression and sympathetic sprouting in CCI rats [J]. *Brain Res Bull*, 2017, 132: 118-128.
- [22] Zhao Y, He J, Yu N, et al. Mechanisms of dexmedetomidine in neuropathic pain [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 330.
- [23] Wang Y, Shuai Y, Qiu F, et al. Dexmedetomidine-soaked nasal packing can reduce pain and improve sleep quality after nasal endoscopic surgery: a double-blind, randomized, controlled clinical trial [J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(4) : 2045-2052.
- [24] Kim NY, Kwon TD, Bai SJ, et al. Effects of dexmedetomidine in combination with fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia on pain attenuation after open gastrectomy in comparison with conventional thoracic epidural and fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia [J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(10) : 951.
- [25] Lopez MM, Zech D, Linton JL, et al. Dexmedetomidine decreases postoperative pain and narcotic use in children undergoing alveolar bone graft surgery [J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 2018, 55(5) : 688-691.
- [26] Sottas CE, Anderson BJ. Dexmedetomidine: the new all-in-one drug in paediatric anaesthesia? [J]. *Curr Opin Anesthesiol*, 2017, 30(4) : 441-451.
- [27] Hoy SM, Keating GM. Dexmedetomidine [J]. *Drugs*, 2011, 71(11) : 1481-1501.