AMPA受体和 NMDA 受体在 leptin 参与神经病理性痛机制中的作用

田映红*, 柏 林, 王宁黔, 赵 岩
(南方医科大学基础医学院生理学教研室, 广东 广州 510515)

摘 要:【目的】观察离子型谷氨酸受体 AMPA 受体和 NMDA 受体在 leptin 参与神经病理性痛机制中的作用。【方法】用膜片钳全细胞模式记录 leptin 是否影响正常大鼠脊髓切片背角Ⅱ层神经元 AMPA 受体和 NMDA 受体介导的电流;大鼠鞘内注射 leptin,持续 14 d,在第 1,3,7,14 天检测热痛阈和机械痛阈。在第 14 天处死动物,用免疫组化法和 western blot 检测脊髓背角 AMPA 受体和 NMDA 受体的表达。【结果】灌流液中加入 leptin 能增加 NMDA 受体介导的电流,并有剂量依赖性,100 nmol/L leptin 的作用最显著,leptin 对 AMPA 受体介导的电流无影响;大鼠鞘内注射 leptin,在第 14 天明显降低热痛阈和机械痛阈;leptin 增加了脊髓背角 NMDA 受体亚单位 NR1 的表达,但是对 AMPA 受体亚单位 GluR1 的表达无影响。NMDA 受体拮抗剂 MK-801 可抑制并逆转 leptin 诱导的痛行为及抑制 leptin 诱导的 NR1 表达增多。【结论】Leptin 可能通过影响 NMDA 受体参与神经病理性痛的发生。

关键词: 神经病理性痛;AMPA 受体;NMDA 受体;leptin
中图分类号:R338.3 **文献标志码**:A **文章编号**:1672-3554(2012)04-0434-06

Roles of AMPA Receptors and NMDA Receptors in Mechanism of Leptin Involved in Neuropathic Pain

TIAN Ying-hong*, BO Lin, WANG Ning-qian, ZHAO Yan
(Department of Physiology, School of Basic Medical Science, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract:【Objective】 To investigate the roles of AMPA receptors and NMDA receptors in the mechanism of leptin involved in neuropathic pain.【Methods】The effect of leptin on AMPA receptors and NMDA receptors induced-currents were record by whole-cell clamp recording in dorsal horn lamina Ⅱ neurons of adult SD rats. Mechanical allodynia and thermal hyperalgesia were measured on day 1, 3, 7, and 14 after intrathecal injection of leptin (50 μg) in naive rats, given once daily for 14 days. On day 14, all the rats were killed and the expression of AMPA receptors and NMDA receptors were measured.【Results】 Leptin dose-dependently enhanced NMDA-induced current, among which 100 nmol/L concentration had the maximal enhancement effect. Leptin had no effect on AMPA-induced current. Intrathecal injection of leptin (50 μg) in naive rats induced mechanical allodynia and thermal hyperalgesia on day 14. The behavioral changes were prevented and reversed by NMDA receptor antagonist MK-801. Moreover, intrathecal injection of leptin increased the expression of NMDA receptors subunit NR1 on dorsal horn, which was also blocked by MK-801 but had no effect on AMPA receptors subunit GluR1.【Conclusion】Leptin may involved the mechanisms of neuropathic pain through NMDA receptors.

Key words: neuropathic pain; AMPA receptors; NMDA receptors; leptin
[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2012,33(4):434-439]

神经病理性痛(neuropathic pain)是由于某些病理原因造成外周或中枢神经系统损伤导致的疼痛, 表现为自发性疼痛(spontaneous pain), 痛觉过敏(allodynia)和痛觉超敏(hyperalgesia)[1]。其病理机制包括外周机制和中枢机制。离子型谷氨酸受体包括 AMPA (a-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)/KA (kainate acid) 受体和 NMDA 受体(N-methyl-Daspartic acid receptor)。目

收稿日期:2012-03-16
基金项目:国家自然科学基金青年基金(31100806)
作者简介:田映红, * 通信作者,博士,讲师,从事痛觉机制的研究,E-mail:tianyh@fimmu.com

前发现 AMPA 受体参与了神经病理性痛的中枢敏感机制的发生，而 NMDA 受体参与了中枢敏感的发生和维持[2]。Leptin 是由脂肪组织分泌的一种脂蛋白,具有抑制摄食和增加代谢的功能[3]。后来的研究发现 leptin 除了由脂肪组织分泌外，也可由中枢神经系统分泌,并且对神经系统具有重要作用[4]。近年来一些研究发现 leptin 在痛觉的产生中起一定作用[5-7]。由于 AMPA 受体和 NMDA 受体在神经病理性痛的产生中起重要作用,leptin 参与神经病理性痛机制的发生,本文试图研究 leptin 是否通过影响 AMPA 受体和 NMDA 受体的表达和功能参与神经病理性痛的发生。

1　材料与方法

1.1　实验动物及试剂

SD 大鼠 3～5 周或 280～300 g。NMDA,甘氨酸、AMPA,NBQX、MK-801、d-APV、bicuculline methiodide、strychine、TTX、Mg-ATP、Na-GTP 均为 Sigma 产品；Leptin、NR1 抗体、GluR1 抗体买自 Abcam (San Francisco, CA)。其余为国产分析纯。

1.2　方　法

1.2.1　*大鼠脊髓切片制备*　将 3～5 周 SD 大鼠用戊巴比妥钠麻醉,取出腰膨大处脊髓,置于冰冻人工脑脊液（成分 mmol/L：125 NaCl,2.5 KCl,26 $NaHCO_3$,1.25 NaH_2PO_4,2 $CaCl_2$,2 $MgCl_2$,25 *D*-glucose),振动切片机切成 400 μm 切片,在 35°孵育 1 h[6]。

1.2.2　*膜片钳记录*　所有膜片钳实验中人工脑脊液均加入 20 μmol/L bicuculline （抑制 γ- 氨基丁酸受体), 1 μmol/L strychine (抑制甘氨酸受体), 1 μmol/L TTX （抑制动作电位),电压钳制在-70 mV。玻璃微电极的充灌电阻为 3～5 MΩ,电极内液成分包括(mmol/L)：140 K-gluconate, 2 $MgCl_2$, 1 $CaCl_2$, 11 EGTA, 10 HEPES, 5 Mg-ATP,0.5 Na-GTP,pH 7.3。在加有 100 μmol/L d-APV （阻断 NMDA 受体)的人工脑脊液中喷 100 μmol/L AMPA (30 s) 诱导 AMPA 受体介导的电流；在加有 10 μmol/L NBQX(阻断 AMPA 受体)的无 Mg^{2+}人工脑脊液中喷 50 μmol/L NMDA 和 10 μmol/L 甘氨酸 (30 s)诱导 NMDA 受体介导的电流。用 pClamp 9.0 进行记录,采集到的数据存入计算机以备以后分析处理。在整个实验过程中监测输入电阻和串联电阻。所有实验均在室温下进行(22～25 ℃)[6]。

1.2.3　*鞘内埋管和给药*　大鼠用戊巴比妥麻醉后,在寰枕关节处插入导管(PE-10 tube),缝合皮肤,回笼饲养。用 50 μL 的微型注射器每天通过导管进行鞘内给药,每天 1 次。给药量 10 μL,再打入 10 μL 的生理盐水,以排除导管内的无效腔[6]。

1.2.4　*动物行为学检测*　热痛阈测定：用热辐射照射老鼠后肢足底外侧,以小鼠在热辐射下出现缩爪反射的潜伏时间(foot withdrawal latency, FWL)作为热痛阈。每个点测定 3 次,每次间隔 5 min,取平均值为热痛阈。单次照射时间不超过 20 s,以免损伤照射部位。

机械性痛阈的测定：用一系列标准化的 von Frey 纤维垂直刺激小鼠后肢足底外侧，持续 3 s，观察是否出现缩足反应。小鼠在刺激时间内或在移开 von Frey 纤维时立即出现快速的缩足反应记为阳性反应。以“up-and-down”的方法确定缩足反应阈值(foot withdrawal threshold, FWT)[6]。

所有测定由一名不知情的实验人员在相同时间点和相同实验条件下完成。

1.2.5　*免疫组化*　动物用戊巴比妥麻醉，心脏插管灌流固定，取 L4 ~L6 段脊髓背角组织置于 40 g/L 多聚甲醛液中固定 1.5 h，再用 300 g/L 蔗糖脱水,OCT 胶包埋，20 μm 连续冰冻切片。切片用含有 0.3% Triton ×100 的 5% BSA 室温封闭 1 h，再加上各种一抗在 4°C 孵育过夜。用不加一抗的孵育液做对照。然后用带荧光 FITC- 或 Cy3 的二抗孵育。脱水,封片,光镜下观察[6]。

1.2.6　*Western blot 测定蛋白表达*　取 L4~L6 段脊髓背角组织,匀浆后考马斯亮蓝测定总蛋白,变性后经 10%聚丙烯酰胺凝胶电泳分离，电转移至聚乙烯二氟膜上,滤膜封闭后,分别加入各种相应的抗体过夜,后加入过氧化物酶标记的二抗。用凝胶成像分析系统分析结果，计算条带的积分光密度值(ID),ID 值为平均光密度值(D)×面积[6]。

1.2.7　*统计学分析*　所有数据采用 SPSS 17.0 统计软件包进行分析,结果以均数±标准误表示。动物行为的数据分析采用 two-way AVOVA 分析,如果有差异，再用 post hoc Newman-Keuls 检测差异来源。其他各组实验数据比较采用 one-way ANOVA 分析。

2　结　果

2.1 Leptin 增加脊髓背角Ⅱ层神经元 NMDA 受体介导的电流,对 AMPA 受体介导的电流无影响

脊髓背角Ⅱ层是痛觉传入的重要中继站,因为痛觉初级传入纤维 Aδ 和 C 纤维主要投射到脊髓背角Ⅱ层[8]。因此我们选择脊髓背角Ⅱ层神经元来研究 leptin 对 AMPA 受体和 NMDA 受体的影响。灌流液中加入 leptin 作用 5 min,即可显著增加 NMDA 诱导的电流。洗脱 30 min 后,NMDA 电流又可恢复到正常水平(图 1A)。Leptin 对 NMDA 受体介导的电流的增强作用有剂量效应。10 nmol/L 的 leptin 即可显著增强 NMDA 电流,最大效应在 100 nmol/L, 随着浓度增高增强效应又逐渐降低 (图 1B)。100 μmol/L NMDA 受体拮抗剂 d-APV 可阻断 leptin 加入前后的电流,证明 leptin 增加的电流是由 NMDA 受体介导的(图 1C)。AMPA 诱导的电流可被 10 μmol/L AMPA 受体拮抗剂 NBQX 阻断, 证明该电流由 AMPA 受体介导。Leptin 对 AMPA 受体介导的电流无显著影响(图 1D)。

2.2 NMDA 受体拮抗剂阻断 leptin 诱导的痛觉过敏和痛觉超敏

我们以前的研究发现周围神经损伤后, 脊髓背角 leptin 和 leptin 受体的表达水平增加,并且鞘内注射 leptin 也能诱导痛行为[6]。我们鞘内注射 leptin 50 μg,每天 1 次,连续注射 14 d,在第 1,3,7,14 天测定痛觉过敏和痛觉超敏。结果发现,在第 14 天, 大鼠的热痛阈和机械痛阈都显著降低(图 2A,2B),与 CCI(chronic constriction nerve injury)模型一致。由于 leptin 增强 NMDA 受体介导的电流,对 AMPA 受体介导的电流无显著影响, 因此我们检测 NMDA 受体的特异拮抗剂 MK-801 能否阻断 leptin 诱导的痛行为。结果发现鞘内同时注射 leptin(50 μg)和 MK-801(10 nmol)可阻断 leptin 诱导的痛行为(图 2A, 2B);并且在 leptin 诱导出痛行为后, 单次注射 MK-801 (10 nmol) 可逆转 leptin 诱导的痛行为(图 2C, 2 D)。单独注射 MK-801(10 nmol)对动物的痛行为无影响(图 2A,2B)。这些结果表明 leptin 可能通过 NMDA 受体参与神经病理性痛的发生。

2.3 leptin 增加脊髓背角 NMDA 受体的表达,对 AMPA 受体表达无影响

上述动物在第 14 天处死, 观察脊髓背角 NMDA 受体和 AMPA 受体的表达。免疫组化结果和 western blot 结果显示, 在鞘内注射 leptin (50 μg,14 d) 诱导了痛觉过敏和痛觉超敏的大鼠,其

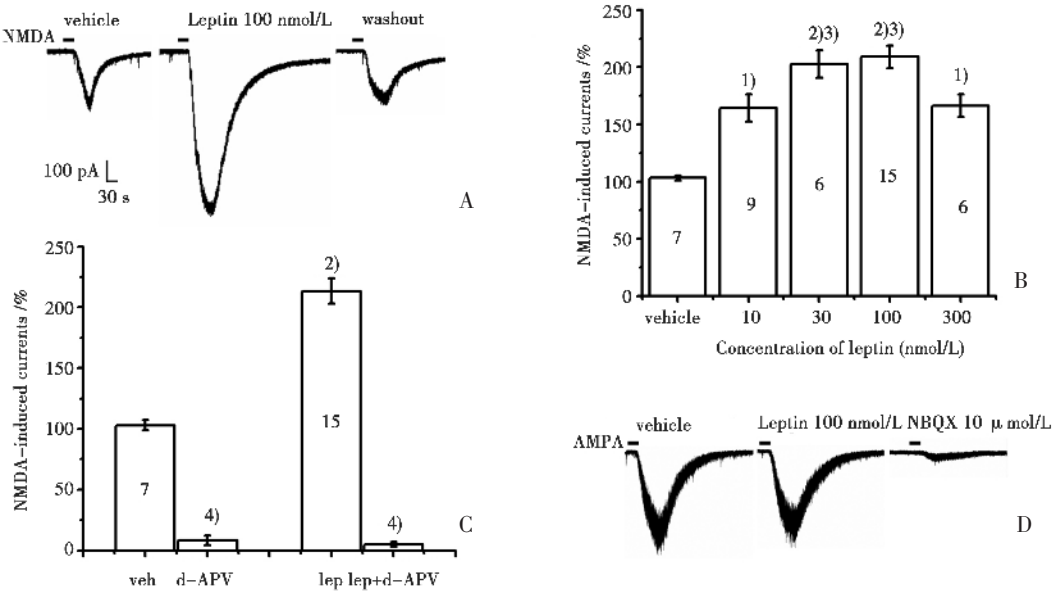


图 1 leptin 增强脊髓背角Ⅱ层神经元 NMDA 受体介导的电流

Fig.1 Enhancement by leptin on NMDA-induced currents

A: NMDA-induced current was enhanced in the presence of leptin (100 nmol/L, 5 minutes) and recovered at 30 minutes after leptin washout. B: The facilitatory effect of leptin on NMDA-induced currents was concentration-dependent. Leptin at 100 nmol/L had the maximal enhancement effect. C: The NMDAR antagonist d-APV (100 μmol/L) blocked NMDA-induced currents with or without leptin perfusion. D: 100 nmol/L Leptin didn't enhance AMPA-induced current. Data are shown as mean ± SE. The number of cells in each group was shown inside each column. 1)$P < 0.05$, 2)$P < 0.01$ vs vehicle; 3)$P < 0.05$ vs 10 and 300 nmol/L leptin; 4)$P < 0.01$ vs before d-APV perfusion.

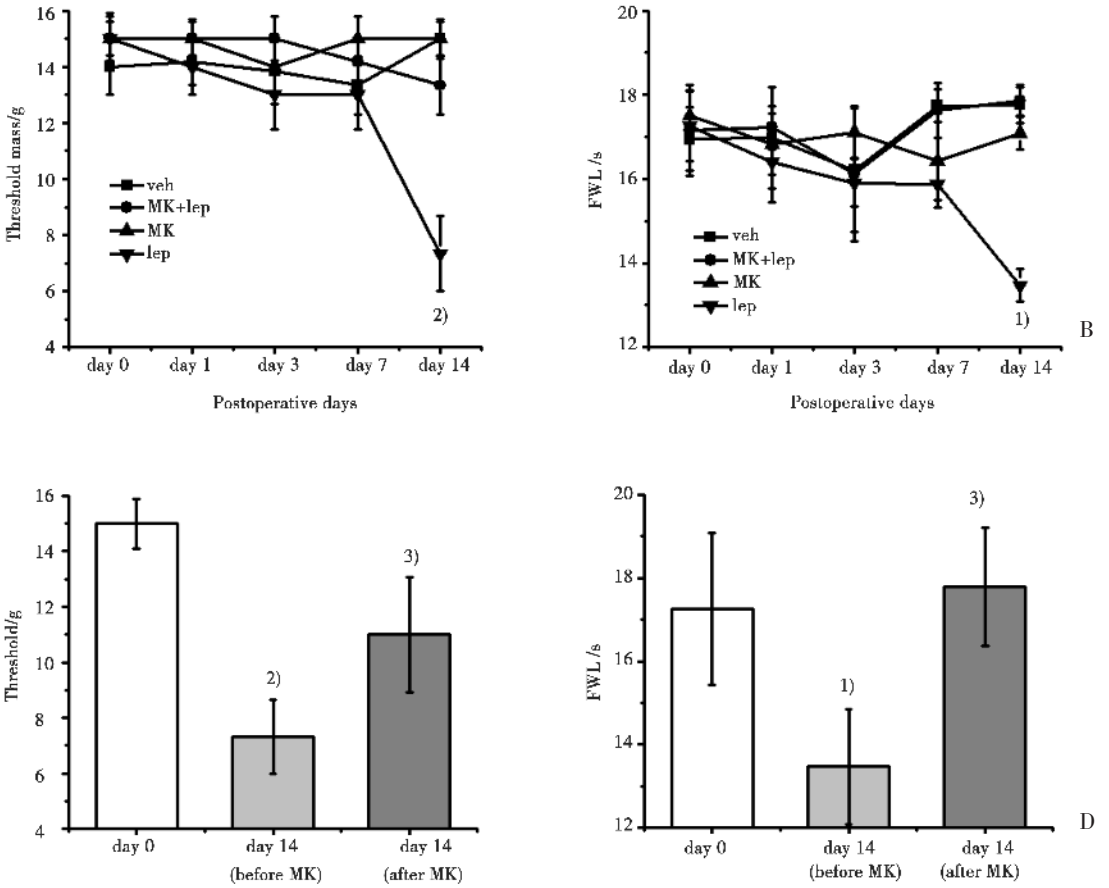


图 2　NMDA 受体拮抗剂阻断 leptin 诱导的痛觉过敏和痛觉超敏

Fig.2　Effect of MK-801 on the role of leptin in hyperalgesia and allodynia

(A and B) Intrathecal injection of leptin (50 μg) in naive rats, given once daily for 14 days, induced mechanical allodynia (A) and thermal hyperalgesia (B) when examined on day 14. The behavioral change was attenuated by coadministration of leptin with MK-801 (10 nmol) for 14 days. MK-801 (10 nmol) alone did not change the baseline nociceptive response (n = 6). (C and D) A single injection with MK-801 (10 nmol) on day 14 reversed both mechanical allodynia (C) and thermal hyperalgesia (D) induced by intrathecal injection of leptin (50 μg, once daily) for 14 days. The data were obtained at 30 minutes after the MK-801 treatment (n = 5). Data are shown as mean ± SE. veh, vehicle; lep, leptin; MK, MK-801. 1) P < 0.05, 2) P < 0.01 vs day 0; 3) P < 0.05 vs before the MK-801 injection on day 14. FWL, foot-withdrawal latency.

NMDA受体亚单位 NR1 的表达也相应增多,但 AMPA 受体亚单位 GluR1 表达无影响(图 3)。鞘内同时注射 leptin (50 μg)和 MK-801(10 nmol)阻断了 leptin 对 NR1 表达的增强效应(图 3)。MK-801 (10 nmol)单独注射对 NR1 和 GluR1 表达无影响。

3　讨　论

目前已知神经病理性痛的病理机制包括外周机制和中枢机制。外周神经纤维膜或背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)上钠通道的表达增加[9],DRG 上钙通道尤其是 N 型电压门控钙通道表达增加[10],以及一些钾通道的改变[11]都和疼痛产生机制有关。中枢机制指发生在脊髓和脑区的中枢敏感，当机体受到伤害性刺激时，感觉传入末梢(Aδ 和 C 纤维）释放 P 物质和兴奋性神经递质谷氨酸，分别与脊髓背角痛觉传递神经元(pain transmission neurons, PTN)上的 NK-1 受体、AMPA 受体/NMDA 受体结合引起疼痛的扩大,经过脊髓背角初步整合后的疼痛信号上行到达高级中枢接受进一步的加工与整合。

Leptin 是由脂肪组织分泌的一种脂蛋白,分子质量为 16 ku，由 ob 基因编码,1994 年被发现,具有抑制摄食和增加代谢的功能,因此称为瘦素[3]。但后来发现 ob 基因缺陷的小鼠和人除了会患肥胖症外,生殖功能发生异常,激素失去平衡,造血功能和免疫系统也发生改变[12],表明 leptin 具有多种重要的生理功能。脂肪组织分泌的 leptin 可经

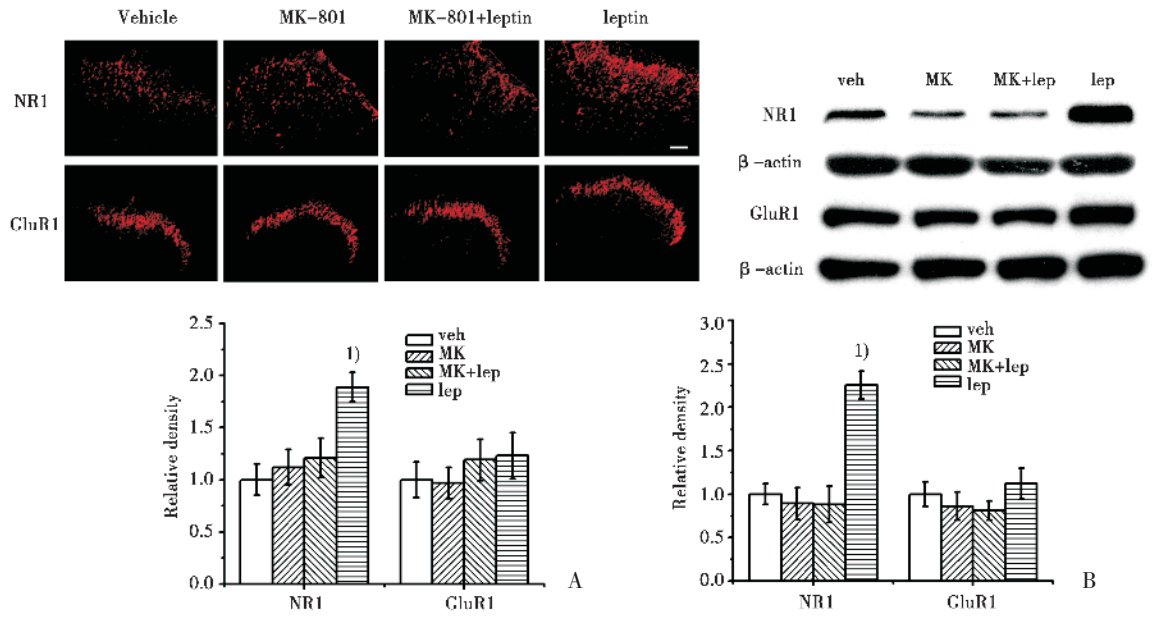


图 3 leptin 增加脊髓背角 NR1 表达,对 GluR1 表达无影响

Fig.3 Leptin induced spinal NR1 upregulation

Intrathecal injection of leptin (50 μg) in naive rats, given once daily for 14 days, upregulated the expression of the NR1 subunit within the spinal cord dorsal horn, but had no effect on GluR1 expression. The cellular changes were attenuated by coadministration of leptin with MK-801 (10 nmol) for 14 days. MK-801 alone did not change the baseline expression of NR1 and GluR1. A: immunochemistry results. For each panel, the upper right corner represents the dorsal part of the spinal cord($n = 3$). Scale bar: 100 μm. B: western blot results. Data are shown as mean ± SE($n = 3$). 1) $P < 0.01$, as compared with vehicle. Veh, vehicle; lep, leptin; MK, MK-801; β-actin, loading control.

受体介导的内吞作用进入血脑屏障，到达中枢神经系统。此外 leptin 的 mRNA 和蛋白在多处脑区都有表达,包括丘脑、海马、皮层、小脑和脊髓,暗示 leptin 除了由脂肪组织分泌外,也可由中枢神经系统分泌,并且对神经系统具有重要作用[4,6]。

近年来一些研究发现 leptin 在痛觉的产生中起一定作用。临床研究发现 leptin 的整体水平与脊髓损伤和某些疼痛有关,比如脊髓损伤、子宫内膜异位、骨盆痛、慢性心绞痛等病人血浆 leptin 水平升高；临床预实验研究发现往正常动物腹腔内注射 leptin 可显著降低其对热板撤离的阈值;leptin 受体缺陷的小鼠在甲醛实验中对机械刺激的敏感性降低[5]。Maeda 等[7]发现 leptin 通过刺激巨噬细胞在周围神经损伤引起的神经病理性痛中起作用；我们发现正常大鼠鞘内注射 leptin 抗体或 leptin 缺陷的 ob/ob 小鼠在 CCI 之后不出现痛觉过敏和痛觉超敏,而往正常大鼠鞘内注射 leptin 则可诱导出类似 CCI 引起的痛行为，提示 leptin 在神经病理性痛的病理机制中起重要作用[6]。

由于 AMPA 受体在神经病理性痛的发生中起重要作用,NMDA 受体在神经病理性痛的发生和维持中均起重要作用，因此我们推断,leptin 可能会通过影响 AMPA 受体或者 NMDA 受体参与神经病理性痛的发生。本研究发现 leptin 可增加正常大鼠脊髓切片背角Ⅱ层神经元 NMDA 受体介导的电流,但对 AMPA 受体介导的电流无影响;正常大鼠鞘内注射 leptin 可诱导热痛超敏和机械痛过敏,表明 leptin 本身可引起神经病理性痛的产生;鞘内注射 leptin 产生痛行为的大鼠脊髓背角 NMDA 受体亚单位 NR1 表达增多,但是 AMPA 受体亚单位 GluR1 表达无显著变化,提示 leptin 可增加 NMDA 受体表达。为了进一步验证 NMDA 受体在 leptin 诱导的神经病理性痛中起重要作用，我们同时注射 leptin 和 NMDA 受体的特异拮抗剂 MK-801,发现 MK-801 可阻断 leptin 诱导的痛行为，并阻断 leptin 对 NR1 表达的增强效应；表明 NMDA 受体参与了 leptin 诱导神经病理性痛的发生。在 leptin 诱导出痛行为后,单次注射 MK-801 可逆转 leptin 诱导的痛行为，表明 NMDA 受体参与了 leptin 诱导神经性痛的维持。这些结果表明,leptin 可能通

过影响 NMDA 受体的表达和功能参与神经病理性痛的发生。

本研究发现,leptin 对 AMPA 受体介导的电流无影响，并且鞘内注射 leptin 增加 NMDA 受体的表达,对 AMPA 受体亚单位 GluR1 的表达无影响。这些结果显示,leptin 似乎不是通过 AMPA 受体参与神经病理性痛的发生。AMPA 受体是由四种不同的亚单位 GluR 1、2、3、4 组成的同四聚体或异四聚体,介导 Na^+和 K^+ 及少量 Ca^{2+}内流[13]。在人和大鼠的脊髓背角,AMPA 受体主要表达 GluR1 和 GluR2[14]。GluR2 亚单位由于其 mRNA Q/R位点编辑（带正电的精氨酸 R 取代了谷氨酰胺 Q),使得 AMPA 受体对钙离子的通透性很低，因此 GluR2 亚单位在 AMPA 受体中的相对含量决定了 AMPA 受体的功能特性[15]。有研究发现疼痛刺激虽然不改变整体 GluR1 表达，然而会增加 GluR1 在膜上嵌入或减少膜上 GluR2 的表达，从而使 AMPA 受体对 Ca^{2+}通透性增加,增强了突触传递效能,激活 NMDA 受体,引起疼痛的扩大和延长[16]。因此,今后我们还将进一步研究 leptin 是否改变膜上 GluR1 或 GluR2 的表达以及 leptin 是否会影响对 Ca^{2+}通透的 AMPA 受体介导的电流，以明确 leptin 是否也会通过影响 AMPA 受体参与神经病理性痛的发生。

参考文献：

[1] Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: Aetiology, symptoms, mechanisms, and management[J]. Lancet, 1999, 353(9168): 1959-1964.

[2] Mao J, Price DD, Hayes RL, et al. Differential roles of NMDA and non-NMDA receptor activation in induction and maintenance of thermal hyperalgesia in rats with painful peripheral mononeuropathy [J]. Brain Res, 1992, 598(1-2): 271 - 278.

[3] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue [J]. Nature, 1994, 372(6505): 425-432.

[4] Harvey J. Leptin: a diverse regulator of neuronal function[J]. J Neurochem, 2007, 100(2): 307-313.

[5] Kutlu S, Canpolat S, Sandal S, et al. Effects of central and peripheral administration of leptin on pain threshold in rats and mice[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2003, 24(3-4): 193-196.

[6] Lim G, Wang S, Zhang Y, et al. Spinal leptin contributes to the pathogenesis of neuropathic pain in rodents[J]. J Clin Invest, 2009, 119(2): 295-304.

[7] Maeda T, Kiguchi N, Kobayashi Y, et al. Leptin derived from adipocytes in injured peripheral nerves facilitates development of neuropathic pain via macrophage stimulation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(31): 13076-13081.

[8] Yoshimura M, Jessell TM. Primary afferent-evoked synaptic responses and slow potential generation in rat substantia gelatinosa neurons in vitro[J]. J Neurophysiol 1989, 62(1): 96-108.

[9] Zhang JM, Li H, Brull SJ. Perfusion of the mechanically compressed lumbar ganglion with lidocaine reduces mechanical hyperalgesia and allodynia in the rat [J]. J Neurophysiol, 2000, 84(2): 798-805.

[10] Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al. Upregulation of dorsal root ganglion α2δ calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerveinjured rats [J]. J Neurosci 2001, 21(6): 1868-1875.

[11] Rasband MN, Park EW, Vanderah TW, et al. Distinct potassium channels on pain-sensing neurons [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(23): 13373-13378.

[12] Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(10): 3686-3695.

[13] Sommer B, Seeburg PH. Glutamate receptor channels: novel properties and new clones [J]. Trends Pharmacol Sci, 1992, 13(7): 291-296.

[14] Furuyama T, Kiyama H, Sato K, et al. Region-specific expression of subunits of ionotropic glutamate receptors (AMPA-type, KA-type and NMDA receptors) in the rat spinal cord with special reference to nociception [J]. Brain Res Mol Brain Res, 1993, 18(1-2): 141-151.

[15] Hollmann M, Hartley M, Heinemann S. Ca^{2+}permeability of KA -AMPA --gated glutamate receptor channels depends on subunit composition [J]. Science, 1991, 252(5007): 851-853.

[16] Vikman KS, Rycroft BK, Christie MJ. Switch to Ca^{2+}-permeable AMPA and reduced NR2B NMDA receptor-mediated neurotransmission at dorsal horn nociceptive synapses during inflammatory pain in the rat [J]. J Physiol, 2008, 586(2): 515-527.

（编辑　孙慧兰）