

催产素参与疼痛调节机制的研究进展

胡灵洁 胡倩瑜 沈思宏 揭君津 陈晓薇*

(宁波大学医学院, 浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211)

摘要 疼痛是一种与组织损伤或潜在组织损伤相关的不愉快的主观感觉和情感体验。目前, 临床上治疗疼痛的手段仍然不足, 因此寻找新的疼痛治疗策略成为了研究的热点和重点。近年来研究发现, 催产素能通过多种中枢和外周机制发挥镇痛作用。该文总结了近年来催产素治疗疼痛相关的临床和基础研究进展, 梳理了催产素调节疼痛的有关机制。

关键词 催产素; 疼痛; 阿片肽; 催产素受体; 下丘脑; 脊髓

The Research Progress of Oxytocin in Pain Modulation Mechanism

Hu Lingjie, Hu Qianyu, Shen Sihong, Jie Junjin, Chen Xiaowei*

(Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract Pain is an unpleasant subjective feeling and emotional experience associated with tissue damage or potential tissue damage. However, current clinical anti-nociceptive treatments are not satisfactory yet. Therefore, finding new strategies of pain treatment has become a hot and essential topic of pain research. In recent years, oxytocin has been found to have analgesic effects on different types of pain via both central and peripheral mechanisms. This article summarizes recent clinical and basic research advances and the associated regulatory mechanisms of oxytocin in the pain therapy.

Keywords oxytocin; pain; opioid peptide; oxytocin receptor; hypothalamus; spinal cord

国际疼痛研究协会(International Association for the Study of Pain, IASP)将疼痛定义为一种与组织损伤或潜在组织损伤(或描述的类似损伤)相关的不愉快的主观感觉和情感体验。疼痛给人类社会带来巨大的压力。流行病学研究表明, 人群中疼痛症状(例如关节痛、背痛、头痛、胸痛、腿痛或腹痛)的终生流行率在24%~37%, 并且疼痛成为患者寻求诊治的主要原因^[1]。目前, 疼痛的治疗手段繁多, 疗效不尽如人意, 因此寻找新的疼痛治疗策略成为了研究

的热点和重点。

催产素(oxytocin, OT)是一种含有9个氨基酸残基的神经肽, 最早由药理学家Henry Dale发现。人催产素基因位于20号染色体, 在下丘脑室旁核、视上核及中间附属核中合成^[2]。催产素是第一个被测序和合成的肽类激素^[3]。现研究表明, 催产素参与机体多种功能的调控, 例如社会认知、信任建立、镇痛作用、抗炎反应、应激调节、分娩和哺乳等等^[4]。近年来研究发现, 催产素能通过多种中枢和外周机

收稿日期: 2018-09-18 接受日期: 2018-12-03

国家自然科学基金(批准号: 81671089)、浙江省病理生理学技术研究重点实验室开放基金资助(批准号: 201808)、浙江省自然科学基金(批准号: LY19H090004)、宁波市自然科学基金(批准号: 2018A610304)、宁波市生命健康科技创新团队-重大精神疾病转化医学(批准号: 2015C110026)、宁波大学大学生科技创新计划项目(批准号: 2018SRIP1902)和宁波大学王宽诚幸福基金资助的课题

*通讯作者。Tel: 0574-87609594, E-mail: chenxiaowei@nbu.edu.cn

Received: September 18, 2018 Accepted: December 3, 2018

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (Grant No.81671089), Zhejiang Key Laboratory of Pathophysiology (Grant No.201808), Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (Grant No.LY19H090011), Ningbo Natural Science Foundation (Grant No.2018A610304), Ningbo municipal Innovation Team of Life Science and Health-Major Mental Illness Transformation medicine (Grant No.2015C110026), Student Research and Innovation Program (Grant No.2018SRIP1902) and sponsored by K.C.Wong Magna Fund in Ningbo University

*Corresponding author. Tel: +86-574-87609594, E-mail: chenxiaowei@nbu.edu.cn

网络出版时间: 2019-05-10 14:01:52

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190510.1053.014.html>

制发挥镇痛作用, 本文总结了近年来催产素治疗疼痛相关的临床和基础研究进展, 有助于深入了解催产素调节疼痛的机制。

1 催产素的分泌和催产素受体特性

1.1 催产素神经元

由于大小形状、亚核位置、投射通路以及功能的不同, 催产素神经元可分为巨细胞型催产素(magnocellular OT, Magn OT)神经元和小细胞型催产素(parvocellular OT, Parv OT)神经元^[5]。

1.1.1 巨细胞型催产素神经元 Magn OT神经元直径约为20~30 μm , 分布在下丘脑室旁核、视上核及中间附属核。Magn OT神经元通过垂体后叶将催产素释放入血^[6]。催产素通过全身血液循环作用于靶器官, 如子宫、乳房, 进而促进女性分娩和泌乳。同时, Magn OT神经元在前脑区域有广泛投射, 如伏隔核^[7]、中央杏仁核^[8], 其轴突末端释放的催产素可以特异性地调控相关区域活动。例如, 在含有Magn OT神经元轴突的中央杏仁核中, 研究表明, Magn OT神经元可以减弱恐惧反应^[8]。此外, Magn OT神经元还可能通过靶向背根神经节中的C型纤维起到镇痛作用^[9]。

1.1.2 小细胞型催产素神经元 不同于Magn OT神经元, Parv OT神经元直径较小, 约为10~20 μm , 分布在下丘脑室旁核。Parv OT神经元投射至脑干和脊髓^[10]。基于Parv OT神经元对脑干和脊髓的投射, 研究证明, Parv OT神经元轴突末梢产生的催产素对心血管功能、呼吸运动以及摄食有调节作用^[11]。最近研究发现, 一群新的Parv OT神经元可以调控Magn OT神经元的活动, 并在炎性痛模型中起镇痛作用^[12]。Eliava等^[12]发现, 大约有30个Parv OT神经元可通过侧支投射(collateral projections)分别调节Magn OT神经元和脊髓深层神经元。诱发这群催产素神经元释放催产素, 可以有效抑制伤害感受从而起到镇痛作用, 该作用主要通过两种方式, 其一是快速直接的神经元投射, 从轴突释放催产素到脊髓神经元并抑制它们的活性; 其二是缓慢间接的外周途径, 调节Magn OT神经元活动使其释放催产素到外周。

1.2 催产素受体及其下游信号通路

催产素受体(oxytocin receptor, OTR)属于视紫红质(A类)G蛋白偶联受体家族, 通过G_{q/11}蛋白与磷脂酶C β (PLC β)偶联。催产素受体在中枢神经系统中

如皮层、基底神经节、脑干、脊髓等广泛分布, 此外, 催产素受体也存在于外周组织, 如肾脏、子宫、心脏、胸腺等。催产素与催产素受体结合后通过G_{q/11}蛋白激活磷脂酶C β -磷脂酰肌醇二磷酸-肌醇三磷酸(PLC β -PIP₂-IP₃)通路, 使内质网释放Ca²⁺, 形成Ca²⁺-钙调蛋白复合物, 进一步使一氧化氮合酶(NOS)活化, 激活一氧化氮-鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷(NO-GC-cGMP)通路^[13]; 或通过激活腺苷酸环化酶-环磷酸腺苷-蛋白激酶A(AC-cAMP-PKA)通路发挥生理作用。此外, 催产素受体还可能通过G_{q/11}蛋白使前列腺素E₂合成增加以及促进F-肌动蛋白聚合增加平滑肌兴奋性^[14]。

2 催产素调节疼痛的机制

尽管不同实验中催产素的给药剂量和方法有所不同, 但临床研究和动物实验的结果证明, 催产素在人类和动物中发挥镇痛作用。研究证实在病理状态下, 如神经病理痛模型或者炎性痛模型; 抑或正常状态下, 给予动物一定剂量催产素可有效增加其疼痛阈值^[15-16]。Miranda-Cardenas等^[15]采用坐骨神经松弛结扎的慢性(46天)神经病理痛模型, 在大鼠鞘内施用催产素, 可以观察到大鼠双侧后爪机械痛阈值和冷阈值都有所提高。Anders等^[16]研究发现, 在创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)大鼠模型中, 鼻内施用催产素可减轻慢性疼痛。

同样, 临床实验表明催产素可以有效降低患者的疼痛, 起到镇痛作用^[17]。例如, 最近的临床研究调查了产妇血浆催产素水平与剖宫产术后切口疼痛的关系。实验在术前1 h、术后1 h以及24 h分别采集18例剖宫产患者的血浆样本, 使用酶联免疫吸附试验进行分析。结果显示, 血浆催产素水平较高的产妇感知的疼痛较弱^[18]。类似地, 在慢性深层组织疼痛(chronic deep tissue pain)患者中发现催产素可通过参与多种生理和心理功能的调节产生镇痛作用, 作为多功能镇痛剂治疗疼痛^[19]。此外, 新的证据表明, 在一些大样本实验中($n>1500$), 18~40 IU剂量的鼻内催产素几乎没有不良反应和副作用^[20]。综上, 在动物模型中催产素具有良好的镇痛效果, 同样临床实验中催产素发挥良好镇痛作用并且几乎无不良反应。

2.1 催产素在外周水平的作用机制

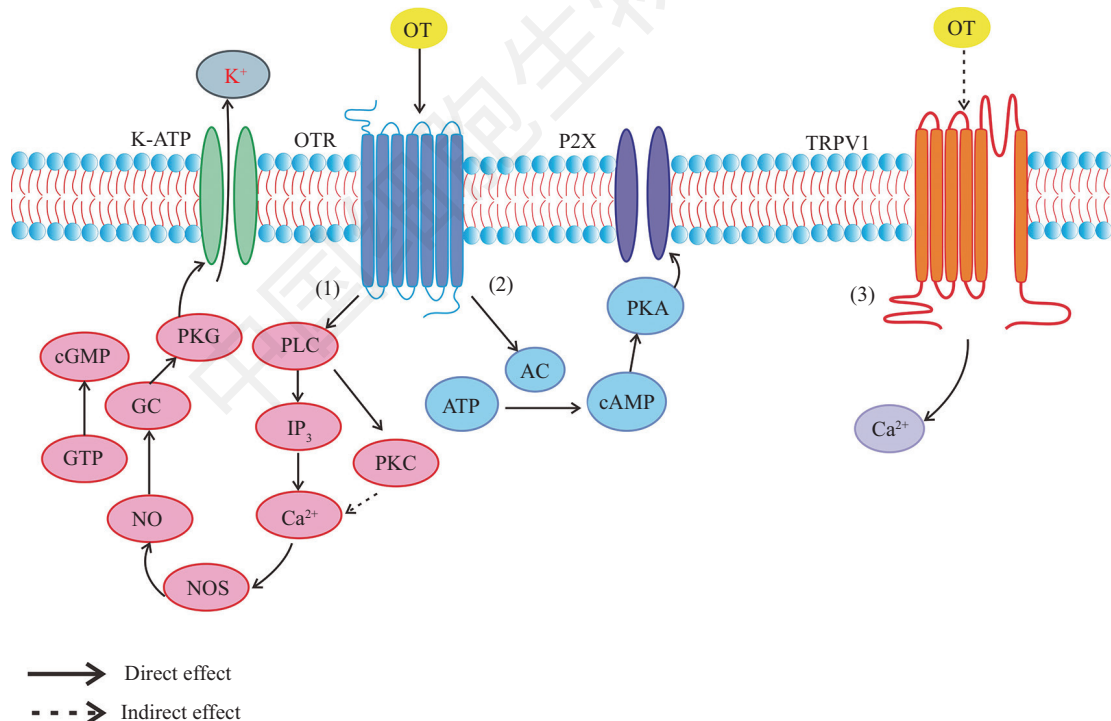
2.1.1 催产素作用于外周感觉神经元 研究发现,

背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)的传入神经元表达催产素受体,且催产素受体主要在非肽能C纤维胞体中表达,提示外周催产素可能通过催产素受体改变DRG神经元活动^[21]。Aline等^[22]发现,在小鼠慢性腹痛模型中,催产素受体在结肠壁的DRG神经元中显著上调,催产素和催产素类似物可作用于结肠壁的伤害性传入神经的外周末端,抑制从结肠伤害感受器传入脊髓的信号。此外,Eliava等^[12]发现,外周催产素可通过DRG直接作用于外周水平的疼痛网络(pain matrix)。

近十年来,大量研究针对催产素调节DRG神经元发挥外周镇痛作用的可能途径提出了新证据。例如,Yang等^[23]采用全细胞膜片钳技术探究催产素对大鼠DRG神经元的ATP激活电流的调节作用。结果表明,催产素显著降低了DRG神经元的ATP激活电流,这种抑制作用由催产素结合催产素受体激活cAMP-PKA通路和胞内Ca²⁺浓度增高介导。Ayar等^[24]采用体外钙成像系统研究催产素对大鼠DRG神经元

胞内钙离子浓度的影响,证实催产素也可通过蛋白激酶C(PKC)激活DRG神经元中的细胞内钙信号传导。Hobo等^[25]通过对成年大鼠的DRG细胞进行急性解离和培养,使用定量荧光显微镜技术测定细胞内钙的变化,发现在对辣椒素敏感的DRG神经元中催产素可通过抑制膜去极化使细胞内钙增加,从而达到止痛作用。此外,Gong等^[26]发现,催产素通过增加外向电流和诱发膜超极化来降低大鼠DRG神经元的兴奋性,并且催产素的外周镇痛作用可能通过DRG神经元中Ca²⁺/nNOS/NO/K-ATP途径的活化介导。以上研究表明,在成年大鼠DRG神经元中催产素通过不同的途径介导其镇痛效应,但目前外周催产素介导DRG神经元镇痛的精确作用位点和机制还不清楚。

此外,最新的文献报道,催产素通过伤害感受器上的TRPV1通道的激活和脱敏来抑制伤害感受^[27](图1)。研究发现,无论是否存在催产素受体,在表达TRPV1的细胞中始终可以观察到催产素激活TRPV1



催产素外周镇痛作用的可能分子机制: (1)催产素作用于催产素受体激活Ca²⁺/nNOS/NO/K-ATP途径,使K-ATP通道开放促进伤害感受神经元的超极化; (2)催产素作用于催产素受体活化腺苷酸环化酶(AC),从而激活cAMP-PKA,使P2X受体磷酸化,抑制伤害性信号的传入; (3)催产素受体作用于TRPV1受体促进Ca²⁺内流。

The possible mechanisms of the analgesic effect of oxytocin at the peripheral level: (1) Oxytocin binds oxytocin receptors and then activates the Ca²⁺/nNOS/NO/K-ATP pathway, opens the K-ATP ion channel to elicit hyperpolarization of nociceptive neurons; (2) Oxytocin binds oxytocin receptors to activate adenylyl cyclase (AC)-cAMP-PKA pathway and phosphorylate the P2X receptor; (3) Oxytocin regulates TRPV1 receptors to facilitate Ca²⁺ influx.

图1 催产素在外周水平的镇痛机制

Fig.1 Analgesic mechanisms of oxytocin at the peripheral level

通道的活性。此外,从TRPV1缺陷型小鼠分离的DRG神经元对催产素敏感性降低。综上所述,催产素在外周的镇痛作用可能通过直接激活催产素受体来调节下游通路,也可以通过间接调节疼痛相关离子通道如TRPV1来调控神经元兴奋性。

2.1.2 催产素作用于皮肤中的外周伤害性末梢轴突
最近研究发现,外周催产素调节伤害感受的新作用位点:皮肤中的外周伤害性末梢轴突^[28]。González-Hernández等^[29]在表皮层的伤害性末梢检测到催产素受体的免疫信号,发现皮下注射催产素能够激活表皮上的催产素受体。同时,在福尔马林疼痛模型中验证了催产素通过激活表皮上的催产素受体抑制C纤维放电,阻断其传递至脊髓背角WDR神经元的伤害性感觉信号,从而起到镇痛作用。总而言之,皮肤的伤害特异性末梢中存在催产素受体,并且催产素有效抑制了外周至脊髓背角WDR神经元的伤害性感觉信号。

因此,催产素很可能通过抑制皮肤中的外周伤害性末梢轴突产生抗伤害作用,揭示催产素在疼痛调节中的新潜在作用。但目前,相较催产素调节DRG神经元以减轻伤害感受和疼痛感知的研究,关于皮肤中催产素介导镇痛机制的研究还很有限。这些新的发现引发了许多前瞻性问题,例如作用于皮肤的催产素来源、轴突末梢催产素受体信号传导机制等。

2.2 催产素在脊髓水平的作用机制

脊髓背角是参与外周伤害感受信号传导与调节的重要部位。研究发现,催产素受体在与疼痛相关的脊髓背角中高表达^[30]。例如,Reiter等^[31]使用高选择性¹²⁵I标记的催产素拮抗剂,通过组织放射自显影检测成人和出生后大鼠C8至L2的脊髓背角催产素受体,发现在成年大鼠的T9至T11和出生后大鼠的T7至T8的切片上催产素受体高度表达。这些数据为催产素调节脊髓神经元介导镇痛作用提供了支持。

PVN催产素神经元发出轴突投射到脊髓背角,并与脊髓背角I、II层神经元建立轴突-树突突触连接。此外,催产素受体在脊髓背角的疼痛相关区域中高度表达,极有可能是PVN神经元在脊髓处投射的靶标。下丘脑-脊髓催产素神经元的投射位置与脊髓中催产素结合位点的分布之间存在良好的匹配,这提示催产素的镇痛效应可能通过下丘脑-脊

髓束(hypothalamo-spinal projection)发挥作用。最近的研究为此提供了有力的证据支持,Eliava等^[12]发现,Parv OT神经元投射到Magn OT神经元和脊髓深层的NK1R/OTR阳性广动力范围(wide dynamic range, WDR)神经元来控制中枢伤害性处理。通过Parv OT-脊髓直接投射快速释放催产素有效地抑制了从A δ 和C传入神经到WDR神经的痛觉传导。此外,Parv OT神经元投射到脊髓深层可降低炎性痛模型中小鼠的机械痛敏和热痛敏,但不能降低神经损伤引起的神经性疼痛。因此,催产素通过下丘脑-脊髓直接投射通路发挥镇痛作用,该通路将催产素转运至脊髓背角,抑制与疼痛相关的A δ 纤维和C纤维,发挥疼痛调制作用。

与此同时,催产素还可能通过调节中间神经元间接发挥镇痛作用。研究发现,催产素通过激活抑制性GABA能中间神经元,阻断A δ 和C传入神经的伤害性传导^[32]。前期研究提出催产素可以调节脊髓背角原代神经元之间的谷氨酸能突触传递。在此基础上,Breton等^[33]通过使用膜片钳和免疫组织化学技术探究脊髓水平催产素介导的镇痛机制,发现刺激PVN期间所释放的催产素特异性地激活位于脊髓背角浅层的谷氨酸能中间神经元,继而促进谷氨酸释放,兴奋大量抑制性GABA中间神经元,最终抑制A δ 和C纤维痛觉传入,且这种抑制作用可被选择性催产素拮抗剂逆转。类似地,Condes-Lara等^[34]在大鼠中观察到PVN的电刺激或局部施用催产素选择性地抑制脊髓背角神经元中的A δ 和C纤维反应,并且这种抑制被选择性催产素拮抗剂逆转。

其次,许多研究报道内源性阿片肽系统参与催产素的疼痛调节过程。如,在炎性痛模型中,大鼠鞘内注射催产素使其产生剂量依赖性的热痛和机械痛阈值增加,但通过鞘内注射 μ -阿片受体拮抗剂和 κ -阿片受体拮抗剂后其抗伤害作用减弱。实验结果说明, μ -和 κ -阿片受体参与大鼠炎性痛模型中催产素诱导的镇痛作用^[35]。此外,还有实验研究催产素对脊髓胶状质(substantia gelatinosa, SG)的神经突触传递的影响。实验发现,催产素通过催产素受体介导产生膜去极化使神经元活性增强,促进了GABA能和甘氨酸能自发性抑制性传递,从而抑制脊髓背角胶状质神经元的膜兴奋性而发挥其抗伤害作用^[36]。另外,Juif等^[37]发现在炎性痛大鼠模型中,表现出疼痛症状的大鼠脊髓中的催产素水平升高,可能与由

催产素受体介导的神经递体生成相关。

综上, 催产素在脊髓水平的作用机制可能通过催产素神经元直接投射至WDR神经元, 或直接激活抑制性GABA能中间神经元, 或先激活谷氨酸能神经元促进谷氨酸释放, 再激活下游抑制性GABA中间神经元, 以及调控内源性阿片肽系统等多条途径来达到镇痛作用。

2.3 催产素在脊髓以上水平的作用机制

2.3.1 皮层 下丘脑催产素神经元在皮层有广泛投射, 例如前额叶、扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)、岛叶(insula, INS), 同时皮层存在大量催产素受体。尽管如此, 只有极少数团队研究皮层中催产素和疼痛的关系。如, Bos等^[38]使用功能性神经影像学探究催产素对疼痛神经环路的影响, 发现当受试者观察到他人遭受疼痛时, 会强烈增强部分皮层(岛叶和感觉运动区)的神经活动。但在鼻内施用催产素后, 受试者的皮层(特别是左侧岛叶)的神经活动较之前显著下降, 表明催产素可通过抑制皮层神经活动降低疼痛共情。但目前, 尚无催产素在啮齿类动物和人类皮层水平发挥直接镇痛作用的研究。

2.3.2 中脑导水管周围灰质 导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)是内源性痛觉调制下行镇痛系统中的重要结构, 连接下丘脑和延髓头端腹内侧网状结构(rostral ventromedial medulla, RVM), 通过下行抑制通路对脊髓背角的痛觉初级传入活动进行调节。实验发现, PAG是催产素受体广泛表达的区域^[39]。Yang等^[40]发现PAG内注射催产素会增加疼痛阈值, 并且该作用可以通过给予催产素受体拮抗剂来逆转。进一步实验发现, 给予催产素受体拮抗剂后, PAG灌注液中内源性阿片肽(包括亮氨酸脑啡肽、蛋氨酸脑啡肽、 β -内啡肽)浓度显著降低。此外施用阿片受体拮抗剂(纳洛酮)有效减弱催产素诱导的镇痛作用, 施用外源性催产素后内源性阿片肽浓度增加。最近的研究还发现, 在神经病理痛模型中, 腹外侧眶皮质(ventrolateral orbital cortex, VLOC)显微注射催产素可减轻疼痛, 该作用可能通过PAG的阿片受体介导^[41]。

以上结果表明, 催产素产生的镇痛效用可能通过内源性阿片肽发挥作用^[40]。由此推测, 催产素与催产素受体结合后刺激大脑内源性阿片肽的释放, 激活PAG的疼痛下行抑制调制系统, 从而起到镇痛作用。

2.3.3 杏仁核 前脑对疼痛的情绪情感反应和认知缺陷起着关键的作用, 如杏仁核。杏仁核是调节疼痛及其相关情绪的关键结构。下丘脑将催产素神经元投射至杏仁核, 并且在中央杏仁核发现高密度的催产素受体^[42]。Han和Yu^[43]证实了, 在大鼠中央杏仁核内注射催产素, 其热阈值和机械痛阈值显著增加, 且该作用可被催产素受体拮抗。另有, 在关节炎疼痛模型中发现, 中央杏仁核上的催产素受体通过抑制疼痛相关的不良情绪来介导镇痛功能^[44]。因此, 我们推测催产素可能通过杏仁核调节疼痛相关的情绪情感反应, 从而发挥镇痛作用。

2.3.4 伏隔核 研究发现, 催产素受体和催产素纤维分布在大鼠的伏隔核中。Gu等^[45]在大鼠伏隔核内施用催产素后大鼠后爪热阈值和机械痛阈值均明显增加, 表明在大鼠伏隔核内施用催产素具有良好抗伤害作用。实验还发现在伏隔核内施用阿片类受体拮抗剂(纳洛酮)减弱了催产素诱导的抗伤害感受作用, 提示内源性阿片系统可能参与伏隔核中催产素诱导的镇痛作用。

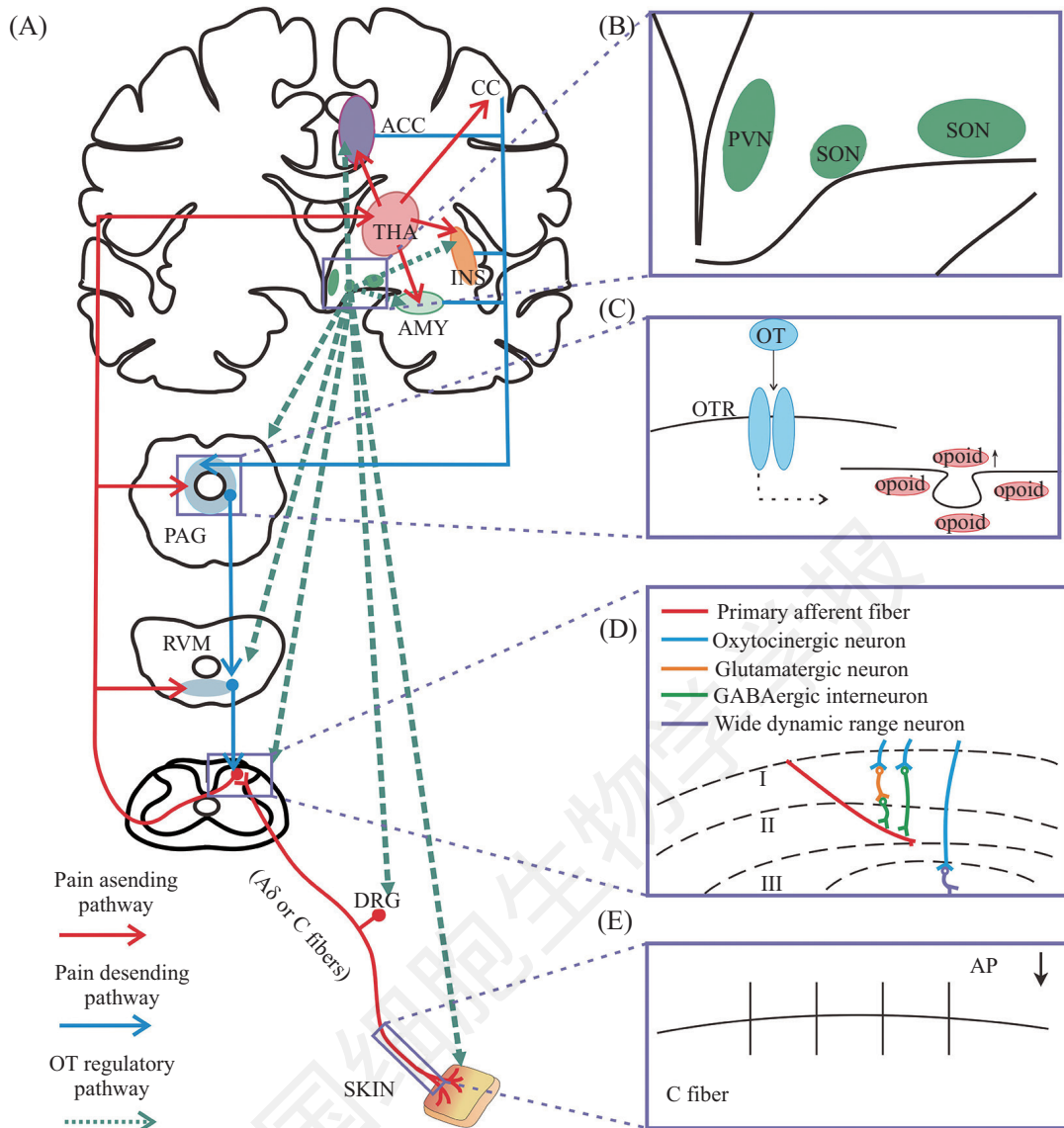
目前, 关于催产素在如何调节疼痛的系统机制仍不明确。催产素可能通过多种途径调节疼痛敏感性。如, 接受下丘脑催产素神经元的直接投射、兴奋脊髓的抑制性GABA中间神经元、在外周直接抑制接受痛觉信息的传入神经元, 或在中枢通过皮层、PAG、杏仁核、伏隔核等脑区起作用(图2), 但其下游的信号通路和分子机制, 特别是在脊髓上水平的高级中枢, 仍有待进一步探索。

3 研究展望

近年来越来越多的研究支持催产素可能通过中枢和外周多种机制发挥镇痛作用(表1), 提示催产素有可能成为镇痛或者辅助镇痛的有效手段, 然而仍有许多问题需要探究。

首先, 以往催产素调节疼痛的研究更多关注催产素在中枢神经系统水平的机制研究, 而对于其在外周产生镇痛的机制所知甚少。最近研究报道皮下注射催产素可以缓解疼痛, 但其具体机制仍不清楚。比如催产素如何调节伤害性感觉纤维的动作电位发放; 催产素是否对参与调节伤害性感觉纤维中的各种离子通道的活动等。深入探索催产素的外周镇痛机制将为局部疼痛患者带来新的治疗方案。

其次, 虽然催产素在中枢水平的镇痛作用有广



A: 痛觉传导通路和催产素调节位点。痛觉传导上行通路: 外周损伤或炎症激活A δ 和C痛觉传入纤维, A δ 和C传入纤维将伤害性感觉传至脊髓背角, 再通过脊髓丘脑束上行到丘脑, 并向其他脑区投射, 如皮层(CC)、前扣带回(ACC)、岛叶(INS)、杏仁核(AMY)等。痛觉传导下行通路: ACC、INS以及AMY的下行调控中脑导水管周围灰质(PAG), PAG下行调控疼痛信号至延脑头端腹内侧(RVM), RVM下行调控疼痛信号至脊髓背角。催产素作用部位: CC、AMY、PAG、NAc、RVM、脊髓、背根神经节(DRG)和初级传入纤维。B: 下丘脑室上核(SON)和室旁核(PVN)的神经元分泌催产素。C: 在PAG、NAc和脊髓, 催产素可通过调节阿片系统抑制疼痛。D: 在脊髓水平, 催产素通过激活抑制性GABA能中间神经元, 阻断A δ 和C纤维痛觉传入。同时可激活谷氨酸能神经元, 促进谷氨酸释放, 激活下游抑制性GABA中间神经元, 进而阻断A δ 和C纤维痛觉传入。催产素还可以抑制脊髓胶状质神经元的膜兴奋性。E: 催产素抑制C纤维放电, 阻断其传递至脊髓广动力范围(WDR)神经元的伤害性感觉信号。

A: the pathways of pain transmission and the regulatory sites of oxytocin. Ascending pain pathways: peripheral insult or inflammation activates A δ and C pain afferent fibers, A δ and C afferent fibers transmit nociceptive sensation to the spinal dorsal horn, the spinal dorsal horn further transmit nociceptive sensation via ascending spinothalamic tract, the thalamus then sends projections to multiple brain regions, such as cerebral cortex (CC), anterior cingulate cortex (ACC), insula (INS) and amygdala (AMY). Descending pain pathways: CC, ACC, INS and AMY regulates the nociceptive signals to the PAG, PAG regulates the signals to rostral ventromedial medulla (RVM), RVM regulates the signals to the spinal dorsal horn. The regulatory sites of Oxytocin, e.g. CC, AMY, PAG, RVM, nucleus accumbens (NAc), spinal cord, dorsal root ganglion (DRG) neurons and primary afferent fibers. B: SON and PVN neurons secrete oxytocin. C: in PAG, NAc and the spinal cord, oxytocin reduces pain via regulating the opioid system. D: in the spinal cord, oxytocin activates either the inhibitory GABAergic interneurons, or activates glutamatergic neurons releasing glutamate and then excites downstream inhibitory GABA interneurons, therefore finally inhibits discharge of A δ and C fibers. Oxytocin also inhibits neuron excitability in the substantia gelatinosa. E: oxytocin inhibits activity of C fibers and blocks their input transmission to spinal WDR (wide dynamic range) neurons.

图2 催产素的镇痛机制

Fig.2 The analgesic mechanisms of oxytocin

表1 催产素镇痛机制汇总

Table 1 The summary of OT's analgesic mechanisms

催产素作用部位 The regulatory sites of OT	是否有催产素纤维 Existence of oxytociner- gic fibers	是否表达催产素受体 Expression of OT recep- tors	镇痛机制 The analgesic mechanism of OT	参考文献 References
Spinal cord	√	√	Associates with extracellular signal-related protein kinase ERK1/2 Activates the inhibitory GABAergic interneurons to block A δ and C fibers Promotes glutamate release, excites a large number of inhibitory GABA interneurons, and blocks A δ and C fiber Regulates the opioid system Inhibits membrane excitability of substantia gelatinosa cells	[37] [32] [33-34,46] [35] [36]
PAG	√	√	Regulates the opioid system	[41]
AMY	√	√	Reduces anxiety and depression to do indirect analgesia	[43-44]
NAc	√	√	Regulates the opioid system	[45]
DRG	×	√	Activates cAMP-PKA pathway, increases intracellular Ca ²⁺ and reduces ATP-mediated currents in DRG neurons Activates PKC pathway and increases the intracellular calcium influx Inhibits membrane depolarization and increases the intracellular calcium influx Activates Ca ²⁺ /nNOs/NO/K-ATP pathway and increases outward currents to induce membrane hyperpolarization Activates TRPV1 channel to promote Ca ²⁺ influx	[23] [24] [25] [26] [27]
Skin	×	√	Inhibits discharge of C fibers and blocks the input transmission to spinal WDR neurons	[28-29]

泛报道, 但是其发挥作用的具体机制尚不清楚。尤其是高级中枢中发挥作用的机制仍不清楚, 例如前额叶和扣带回等调节疼痛的高级脑区。表达催产素受体和释放催产素的神经纤维在全脑中的投射地图仍不明确。深入研究催产素通路在大脑中的分布和具体功能, 将有助于更好的揭示催产素调节镇痛, 调节疼痛共情以及疼痛诱发情绪障碍的机制。

此外, 目前的研究主要集中于对阿片肽受体通路的调控, 但是对其他递质通路仍不清楚。最后, 许多文献在报道催产素作用上存在性别差异^[47]。因此有必要进一步探索临床上使用催产素治疗疼痛的可行方案。

参考文献 (References)

- Alleva J, Hudgins T, Belous J, Kristin Origenes A. Chronic low back pain. *Dis Mon* 2016; 62(9): 330-3.
- Eckstein M, Almeida de Minas AC, Scheele D, Kreuder AK, Hurlmann R, Grinevich V, *et al.* Oxytocin for learning calm and safety. *Int J Psychophysiol* 2019; 136: 5-14.
- Du Vigneaud V, Ressler C, Trippett S. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J Biol Chem* 1953; 205(2): 949-57.
- Wang Y, Zhao S, Liu X, Zheng Y, Li L, Meng S. Oxytocin improves animal behaviors and ameliorates oxidative stress and inflammation in autistic mice. *Biomed Pharmacother* 2018; 107: 262-9.
- Althammer F, Grinevich V. Diversity of oxytocin neurons: beyond magno- and parvocellular cell types? *J Neuroendocrinol* 2017; doi: 10.1111/jne.12549.
- Burbach JP, Luckman SM, Murphy D, Gainer H. Gene regulation in the magnocellular hypothalamo-neurohypophysial system. *Physiol Rev* 2001; 81(3): 1197-267.
- Ross HE, Cole CD, Smith Y, Neumann ID, Landgraf R, Murphy AZ, *et al.* Characterization of the oxytocin system regulating affiliative behavior in female prairie voles. *Neuroscience* 2009; 162(4): 892-903.
- Knobloch HS, Charlet A, Hoffmann LC, Eliava M, Khrulev S,

- Cetin AH, *et al.* Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron* 2012; 73(3): 553-66.
- 9 Juif PE, Poisbeau P. Neurohormonal effects of oxytocin and vasopressin receptor agonists on spinal pain processing in male rats. *Pain* 2013; 154(8): 1449-56.
- 10 Swanson LW, Sawchenko PE. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. *Annu Rev Neurosci* 1983; 6: 269-324.
- 11 Garrott K, Dyavanapalli J, Cauley E, Dwyer MK, Kuzmiak-Glancy S, Wang X, *et al.* Chronic activation of hypothalamic oxytocin neurons improves cardiac function during left ventricular hypertrophy-induced heart failure. *Cardiovasc Res* 2017; 113(11): 1318-28.
- 12 Eliava M, Melchior M, Knobloch-Bollmann HS, Wahis J, da Silva Gouveia M, Tang Y, *et al.* A new population of parvocellular oxytocin neurons controlling magnocellular neuron activity and inflammatory pain processing. *Neuron* 2016; 89(6): 1291-304.
- 13 Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 2001; 81(2): 629-83.
- 14 Lin YT, Hsu KS. Oxytocin receptor signaling in the hippocampus: role in regulating neuronal excitability, network oscillatory activity, synaptic plasticity and social memory. *Prog Neurobiol* 2018; 171: 1-14.
- 15 Miranda-Cardenas Y, Rojas-Piloni G, Martinez-Lorenzana G, Rodriguez-Jimenez J, Lopez-Hidalgo M, Freund-Mercier MJ, *et al.* Oxytocin and electrical stimulation of the paraventricular hypothalamic nucleus produce antinociceptive effects that are reversed by an oxytocin antagonist. *Pain* 2006; 122(1-2): 182-9.
- 16 Meidahl AC, Eisenried A, Klukinov M, Cao L, Tzabazis AZ, Yeomans DC. Intranasal oxytocin attenuates reactive and ongoing, chronic pain in a model of mild traumatic brain injury. *Headache* 2018; 58(4): 545-58.
- 17 Condes-Lara M, Zayas-Gonzalez H, Manzano-Garcia A, Cordova-Quiroz E, Granados-Mortera J, Garcia-Cuevas M, *et al.* Successful pain management with epidural oxytocin. *CNS Neurosci Ther* 2016; 22(6): 532-4.
- 18 Ende HB, Soens MA, Nandi M, Strichartz GR, Schreiber KL. Association of interindividual variation in plasma oxytocin with postcesarean incisional pain. *Anesth Analg* 2018; doi: 10.1213/ANE.0000000000003567.
- 19 Goodin BR, Ness TJ, Robbins MT. Oxytocin-a multifunctional analgesic for chronic deep tissue pain. *Curr Pharm Des* 2015; 21(7): 906-13.
- 20 MacDonald E, Dadds MR, Brennan JL, Williams K, Levy F, Cauchi AJ. A review of safety, side-effects and subjective reactions to intranasal oxytocin in human research. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36(8): 1114-26.
- 21 Moreno-Lopez Y, Martinez-Lorenzana G, Condes-Lara M, Rojas-Piloni G. Identification of oxytocin receptor in the dorsal horn and nociceptive dorsal root ganglion neurons. *Neuropeptides* 2013; 47(2): 117-23.
- 22 de Araujo AD, Mobli M, Castro J, Harrington AM, Vetter I, Dekan Z, *et al.* Selenoether oxytocin analogues have analgesic properties in a mouse model of chronic abdominal pain. *Nat Commun* 2014; 5: 3165.
- 23 Yang Q, Wu ZZ, Li X, Li ZW, Wei JB, Hu QS. Modulation by oxytocin of ATP-activated currents in rat dorsal root ganglion neurons. *Neuropharmacology* 2002; 43(5): 910-6.
- 24 Ayar A, Ozcan M, Alcin E, Serhatlioglu I, Ozcan S, Kutlu S, *et al.* Oxytocin activates calcium signaling in rat sensory neurons through a protein kinase C-dependent mechanism. *J Physiol Biochem* 2014; 70(1): 43-8.
- 25 Hobo S, Hayashida K, Eisenach JC. Oxytocin inhibits the membrane depolarization-induced increase in intracellular calcium in capsaicin sensitive sensory neurons: a peripheral mechanism of analgesic action. *Anesth Analg* 2012; 114(2): 442-9.
- 26 Gong L, Gao F, Li J, Li J, Yu X, Ma X, *et al.* Oxytocin-induced membrane hyperpolarization in pain-sensitive dorsal root ganglia neurons mediated by Ca²⁺/nNOS/NO/KATP pathway. *Neuroscience* 2015; 289: 417-28.
- 27 Nersesyan Y, Demirkhanyan L, Cabezas-Bratesco D, Oakes V, Kusuda R, Dawson T, *et al.* Oxytocin modulates nociception as an Agonist of Pain-Sensing TRPV1. *Cell Rep* 2017; 21(6): 1681-91.
- 28 Grinevich V, Charlet A. Oxytocin: pain relief in skin. *Pain* 2017; 158(11): 2061-3.
- 29 Gonzalez-Hernandez A, Manzano-Garcia A, Martinez-Lorenzana G, Tello-Garcia IA, Carranza M, Aramburo C, *et al.* Peripheral oxytocin receptors inhibit the nociceptive input signal to spinal dorsal horn wide-dynamic-range neurons. *Pain* 2017; 158(11): 2117-28.
- 30 Wrobel L, Schorscher-Petcu A, Dupre A, Yoshida M, Nishimori K, Tribollet E. Distribution and identity of neurons expressing the oxytocin receptor in the mouse spinal cord. *Neurosci Lett* 2011; 495(1): 49-54.
- 31 Reiter MK, Kremarik P, Freund-Mercier MJ, Stoeckel ME, Desaulles E, Feltz P. Localization of oxytocin binding sites in the thoracic and upper lumbar spinal cord of the adult and postnatal rat: a histoautoradiographic study. *Eur J Neurosci* 1994; 6(1): 98-104.
- 32 Rojas-Piloni G, Lopez-Hidalgo M, Martinez-Lorenzana G, Rodriguez-Jimenez J, Condes-Lara M. GABA-mediated oxytocinergic inhibition in dorsal horn neurons by hypothalamic paraventricular nucleus stimulation. *Brain Res* 2007; 1137(1): 69-77.
- 33 Breton JD, Veinante P, Uhl-Bronner S, Vergnano AM, Freund-Mercier MJ, Schlichter R, *et al.* Oxytocin-induced antinociception in the spinal cord is mediated by a subpopulation of glutamatergic neurons in lamina I-II which amplify GABAergic inhibition. *Mol Pain* 2008; 4: 19.
- 34 Condes-Lara M, Rojas-Piloni G, Martinez-Lorenzana G, Lopez-Hidalgo M, Rodriguez-Jimenez J. Hypothalamospinal oxytocinergic antinociception is mediated by GABAergic and opiate neurons that reduce A-delta and C fiber primary afferent excitation of spinal cord cells. *Brain Res* 2009; 1247: 38-49.
- 35 Yu SQ, Lundeberg T, Yu LC. Involvement of oxytocin in spinal antinociception in rats with inflammation. *Brain Res* 2003; 983(1-2): 13-22.
- 36 Jiang CY, Fujita T, Kumamoto E. Synaptic modulation and inward current produced by oxytocin in substantia gelatinosa neurons of adult rat spinal cord slices. *J Neurophysiol* 2014; 111(5): 991-1007.
- 37 Juif PE, Breton JD, Rajalu M, Charlet A, Goumon Y, Poisbeau P. Long-lasting spinal oxytocin analgesia is ensured by the stimulation of allopregnanolone synthesis which potentiates GABA(A) receptor-mediated synaptic inhibition. *J Neurosci*

- 2013; 33(42): 16617-26.
- 38 Bos PA, Montoya ER, Hermans EJ, Keyzers C, van Honk J. Oxytocin reduces neural activity in the pain circuitry when seeing pain in others. *Neuroimage* 2015; 113: 217-24.
- 39 Campbell P, Ophir AG, Phelps SM. Central vasopressin and oxytocin receptor distributions in two species of singing mice. *J Comp Neurol* 2009; 516(4): 321-33.
- 40 Yang J, Liang JY, Li P, Pan YJ, Qiu PY, Zhang J, *et al.* Oxytocin in the periaqueductal gray participates in pain modulation in the rat by influencing endogenous opiate peptides. *Peptides* 2011; 32(6): 1255-61.
- 41 Taati M, Tamaddonfard E. Ventrolateral orbital cortex oxytocin attenuates neuropathic pain through periaqueductal gray opioid receptor. *Pharmacol Rep* 2018; 70(3): 577-83.
- 42 Huber D, Veinante P, Stoop R. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science* 2005; 308(5719): 245-8.
- 43 Han Y, Yu LC. Involvement of oxytocin and its receptor in nociceptive modulation in the central nucleus of amygdala of rats. *Neurosci Lett* 2009; 454(1): 101-4.
- 44 Cragg B, Ji G, Neugebauer V. Differential contributions of vasopressin V1A and oxytocin receptors in the amygdala to pain-related behaviors in rats. *Mol Pain* 2016; 12.
- 45 Gu XL, Yu LC. Involvement of opioid receptors in oxytocin-induced antinociception in the nucleus accumbens of rats. *J Pain* 2007; 8(1): 85-90.
- 46 Breton JD, Poisbeau P, Darbon P. Antinociceptive action of oxytocin involves inhibition of potassium channel currents in lamina II neurons of the rat spinal cord. *Mol Pain* 2009; 5: 63.
- 47 Chow LH, Chen YH, Lai CF, Lin TY, Chen YJ, Kao JH, *et al.* Sex difference of angiotensin IV-, LVV-Hemorphin 7-, and oxytocin-induced antiallodynia at the spinal level in mice with neuropathic pain. *Anesth Analg* 2018; 126(6): 2093-101.