

· 综述 ·

5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体与脊髓运动功能以及疼痛关系的研究进展

杨娜娜 王熠钊 周宁

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是中枢神经系统重要的神经活性物质,可在脊髓水平的躯体感觉和运动中发挥重要作用,这些作用均由其特异性受体介导。目前,根据受体氨基酸序列、药理学特性及细胞内信号转导机制等,可将5-HT受体(5-hydroxy tryptamine)分为7种类型,即5-HT(1~7)受体,7种受体类型又可进一步划分为15种亚型,即5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{1F}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT_{3A}、5-HT_{3B}、5-HT₄、5-HT_{5A}、5-HT_{5B}、5-HT₆和5-HT₇。除5-HT₃受体是离子通道型受体外,其余均为可以调节配体门控通道和电压门控通道的G蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPCR)^[1]。近来的研究发现,在5-HT受体家族中,5-HT₂受体,特别是5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体对脊髓运动功能的调节尤为重要^[2]。既往的研究表明,脊髓中5-HT能神经环路与疼痛的调节有关,而5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体在脊髓水平可以参与疼痛的调节。本文着重对5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体在大鼠脊髓水平的分布及其与脊髓运动功能以及疼痛的关系进行综述。

5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体的简介

5-HT₂受体亚家族包含5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}受体三组成员,3种受体在氨基酸序列上有很高的同源性,其药理学特性及信号转导途径也非常相似。由于5-HT_{2B}受体只表达于神经上皮细胞^[3],在中枢神经系统分布的5-HT_{2B}受体主要与偏头痛有关^[4]。目前,对于5-HT₂受体的研究主要集中于5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体。5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体与G蛋白偶联,可激活磷脂酶C,使其水解为IP₃和二酰基甘油,促进细胞内Ca²⁺内流^[5],增强神经元兴奋性。既往研究认为,5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体与机体的多种功能活动有关,例如精神分裂症、焦虑、幻觉、抑郁症、睡眠形式、进食行为及神经内分泌等^[6]。

5-HT_{2A}受体由1413个核苷酸开放阅读框编码的471个氨基酸组成,其本质是糖蛋白。5-HT_{2A}受体包括3个外显子和位于它们之间的2个内含子,该基因的跨度范围为20kb。人类5-HT_{2A}受体基因定位于第13号染色体q14-21区并与5-HT_{2C}受体的氨基酸序列相关,人与大鼠的5-HT_{2A}受体有87%的同源性^[7]。

5-HT_{2C}受体实质上就是原来的5-HT_{1C}受体,随着研究的不断深入最终将其归为5-HT₂受体家族,并命名为5-HT_{2C}受体。5-HT_{2C}受体基因定位于X染色体q24区,该受体包含3个内含子。对大鼠5-HT_{2C}受体的克隆测序的研究表明,大鼠5-HT_{2C}受

体pSR-lc编码具有460个氨基酸的蛋白质,相对分子质量51 899 000,含有7个疏水跨膜区域^[8]。人类5-HT_{2C}受体基因编码含有458种氨基酸的蛋白质,而小鼠5-HT_{2C}受体基因编码的蛋白质由459种氨基酸组成。人类与大鼠的5-HT_{2C}受体序列有高度的同源性(>80%)。

5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体受体在脊髓的定位分布

周静等^[9]应用反转录-聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)技术测得5-HT_{2A}受体mRNA在大鼠颈、胸、腰、骶段脊髓前角有较高水平的表达,且表达水平自颈髓到骶髓逐渐降低。5-HT_{2A}受体mRNA在脊髓后角中的表达较弱,其在颈、胸、腰、骶段脊髓前角中的相对表达量分别是相应节段后角的2.52、1.56、2.65和1.45倍。5-HT_{2A}受体亚型mRNA在脊髓前角中呈现从颈髓到骶髓逐渐降低的特点,可反映该受体亚型在参与不同节段脊髓的运动调节中所发挥的作用大小不同。王文等^[10]应用原位杂交化学技术测得5-HT_{2A}受体mRNA阳性神经元在脊髓中分布比较局限,主要见于后角浅层和前角(IX层)神经元,在其它板层仅呈散在分布。Fonseca等^[11]应用原位杂交技术测得5-HT_{2A}受体仅在颈、胸、腰、骶段脊髓的IX板层表达,其余板层未见其表达,同时还观察到5-HT_{2A}在各脊髓节段具有表达密度相同的特点。而有的研究应用免疫细胞化学技术测得5-HT_{2A}受体除在板层IX表达外,在脊髓前脚的其他板层也有分布^[12-13]。形态学研究证实,5-HT_{2A}受体蛋白^[14]或者mRNA^[15]在脊髓后角I-IV板层出现。Wang等^[16]应用RT-PCR及免疫荧光技术测得5-HT_{2A}受体mRNA及蛋白在大鼠的脊髓后角表达。Marlier等^[17]应用放射性自显影技术证实,5-HT_{2C}受体主要存在于脊髓后角板层V和VII,且主要集中于首尾侧。以上观察结果的差异,可能与测量方法的敏感性以及结果定量分析的不同有关。

5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体与脊髓运动功能的关系

正常情况下,脑干下行的5-HT使脊髓运动神经和中间神经元保持兴奋状态以相应快的谷氨酸突触输入和引起适当的肌肉收缩,5-HT可通过激活5-HT₂受体来促进固有的离子流-电压门控的持续钙离子和钠离子电流[持续内向电流(persistent inward currents, PICs)]到运动神经元。脊髓损伤后脑干下行输入的5-HT消失,运动神经元伴有很少的PLCs并处于未兴奋状态,这与脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)早期的瘫痪、无反射和脊髓休克状态相一致。SCI后可以通过应用选择性的5-HT₂受体激动剂重新获得运动神经元兴奋性和相关的步行运动功能^[18]。有研究表明,严重的SCI后损伤节段以下残存的5-HT通过本构激活(constitutive activity)可以促进步行恢复^[19],提示,5-HT₂受体在脊髓损伤后运动功能恢复起重要作用。在5-HT受体家族中,5-HT₂受体特别是5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体对脊髓运动

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.09.019

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81000851)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科

通信作者:周宁, Email: xczhou@tjh.tjmu.edu.cn

功能的调节尤为重要^[1],二者与脊髓损伤后运动功能恢复密切相关。在完全性脊髓离段后,5-HT 受体对运动功能的恢复作用部分由 5-HT_{2A}受体和 5-HT_{2C}受体介导^[20-21]。有研究证实,在完全脊髓离段的啮齿类动物模型中,给予 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}受体激动剂哌啶啉或 2,5-二甲氧基-4-碘苯基丙烷-2-胺盐酸盐(2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine hydrochloride, DOI),可以引起动物步行样运动,并促进脊髓损伤后运动功能的恢复^[22-24],而 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}受体阻断剂米安色林可以抑制脊髓离段后大鼠运动功能的恢复^[25-26]。以上研究提示,5-HT_{2A}和 5-HT_{2C}受体在脊髓损伤后运动功能的恢复中起重要作用。

5-HT_{2A}受体在脊髓前角广泛分布,有研究应用免疫组化技术测得,在大鼠脊髓损伤后(脊髓半离段^[27]及脊髓挫伤^[28])损伤区域下方运动神经元中 5-HT_{2A}受体表达上调,提示,5-HT_{2A}受体与脊髓运动有一定联系。另外,有研究表明,脊髓步行中枢模式发生器(central pattern generator, CPG)在大鼠脊髓损伤后步行运动功能的恢复中起重要作用^[29-30]。有研究证实,在大鼠的 L₁~L₂节段有 CPG 的存在^[31],而 Ung 等^[29]应用原位杂交技术测得,5-HT_{2A}受体在 L₁~L₂的灰质运动区与运动前区有明确表达,这可为 5-HT_{2A}受体在步行控制中的特殊作用提供直接依据;而且在完全脊髓离段后,5-HT₂受体亚型中 5-HT_{2A}受体在 5-HT₂受体激动剂哌啶啉诱导的步行样运动中所起作用尤为重要。5-HT_{2A}受体在脊髓其他节段的表达已被证实,与相应的运动功能(包括排尿、勃起和呼吸)有关^[31-32]。运动神经元的过度兴奋被认为是脊髓损伤后痉挛状态出现的主要机制,而 5-HT 去神经超敏现象是脊髓运动神经元兴奋的机制之一;5-HT_{2A}受体在脊髓损伤节段以下的运动神经元中表达上调可能参与脊髓损伤后脊髓运动神经元的 5-HT 去神经性超敏感现象,由此可提示,5-HT_{2A}受体可能与脊髓损伤后痉挛状态出现有关^[33]。以上研究提示,5-HT_{2A}受体与脊髓运动功能相关联。

5-HT_{2C}受体在脊髓灰质前角的分布表明其与运动功能有一定联系。有研究发现,在脊髓全切 1 个月后,5-HT_{2C}受体 RNA 某一个位点的变化导致 5-HT_{2C}受体亚型表达增多,这可以使得在没有 5-HT 时发生本构激活,这种自发性的受体活动可使在缺乏 5-HT 或者其他配体时自发的与 G_p 蛋白和相关的细胞内信号结合,使运动神经元重获大量持续的钙离子电流,从而帮助运动神经元恢复,并产生持续性肌肉收缩,促进步行运动功能恢复。然而其产生的持续性肌肉收缩既可产生积极的促进步行运动作用,也可产生导致痉挛出现的消极影响^[18]。脊髓损伤后,运动前角区 5-HT_{2C}受体表达上调可以增强运动神经元的兴奋性。5-HT_{2C}受体激动剂 1-(3-氯苯基)哌啶啉盐酸盐[1-(3-chlorophenyl)piperazine hydrochloride, mCPP]与其他疗法,如细胞移植和物理疗法联合应用可促进脊髓离段后大鼠减重步行运动功能的恢复^[34]。有研究表明,对脊髓中胸段全切的大鼠给予 5-HT_{2C}受体激动剂 mCPP,可以显著改善 SCI 后大鼠步行姿势,提高大鼠跑台上的减重步行能力。提示 5-HT_{2C}受体与脊髓运动功能相关。

5-HT_{2A}和 5-HT_{2C}受体与疼痛的关系

脊髓中的 5-HT 主要来源于起自脑干的 5-HT 能下行投射纤维,这些纤维终止于脊髓背角,释放 5-HT,作用于脊髓背角的

受体,可对疼痛发挥调节作用。脊髓背角存在多种 5-HT 受体亚型,它们在脊髓伤害性感受调节中发挥重要作用,其中 5-HT_{2A}和 5-HT_{2C}受体在脊髓水平可参与疼痛的调节。5-HT_{2A}和 5-HT_{2C}受体在脊髓的分布情况与受体功能效应有很大关系,既往的研究发现,在大鼠上胸段及腰段脊髓鞘内注射 5-HT_{2A}和 5-HT_{2C}受体激动剂 DOI 可以产生剂量依赖性的痛觉样行为,且在上胸段脊髓水平产生的痛觉较腰段显著^[35]。这可能与 5-HT_{2A}和 5-HT_{2C}受体在上胸段和腰段的分布密度或者两者在同一水平所占的比率不同有关。该研究还发现,鞘内注射 5-HT_{2A}和 5-HT_{2C}受体抑制剂酮色林可以阻断 DOI 所诱导的痛觉样行为^[35]。而与该研究相矛盾的是,有研究发现,激活脊髓 5-HT_{2A}和 5-HT_{2C}受体可产生镇痛效应^[36]。5-HT_{2A}和 5-HT_{2C}受体在脊髓水平对伤害性感受的双重调节作用可能与 5-HT_{2A}和 5-HT_{2C}受体分别介导不同的效应有关。

5-HT_{2A}受体在脊髓背角分布,有研究应用原位杂交技术测得,在角叉菜胶所致的炎性痛模型中,5-HT_{2A}受体 mRNA 在脊髓背角的表达量上调^[37],提示该受体在脊髓水平可参与疼痛的调节。有研究发现,鞘内注射受体抑制剂 5-HT_{2A}受体酮色林与沙格雷酯可以抑制慢性坐骨神经缩窄性损伤(chronic constriction injury of the sciatic nerve, CCI)^[38]与脊神经结扎(spinal nerve ligation, SNL)^[39]所致的机械痛、热痛觉过敏或者神经源性的异常性疼痛。最近有研究发现,5-HT_{2A}受体与神经源性疼痛相关,在由 2',3'-双脱氧胞苷(2',3'-dideoxycytidine, ddc)所致的小鼠周围神经病变模型中,鞘内注射 5-HT_{2A}受体拮抗剂可减轻痛觉超敏和异常性疼痛^[40]。另外,在炎性痛模型-甲醛溶液实验中,鞘内注射 5-HT_{2A}受体拮抗剂-盐酸沙格雷酯(Sargogrelate Hydrochloride)对甲醛溶液实验的第 1 时程和第 2 时程都具有镇痛作用,而经 5-HT_{2A}受体激动剂预处理后镇痛作用可被阻断^[41]。以上研究表明,5-HT_{2A}受体在脊髓水平可参与致痛。而还有研究发现,鞘内注射 5-HT_{2A}受体激动剂 DOI 和 α-甲基-5 羟色胺可以抑制 SNL^[42-43]和 CCI^[44]模型所致的机械痛和热痛觉过敏,提示 5-HT_{2A}受体在脊髓水平可能参与镇痛。5-HT_{2A}受体在脊髓水平是参与镇痛还是致痛还有待进一步的研究。

电生理学结果表明,5-HT_{2C}受体亚型参与脊髓水平的伤害性感受^[45]。脊髓水平镇痛作用可能由激动 5-HT_{2C}受体来介导,该受体可以调节脊髓终端释放去甲肾上腺素^[46]。有研究表明,在大鼠神经源性疼痛模型中,鞘内注射 5-HT_{2C}受体激动剂 MK212 盐酸盐或 1-(3-三氟甲基苯基)哌啶啉盐酸盐可以剂量依赖性地抑制痛觉超敏,经鞘内注射选择性 5-HT_{2C}受体拮抗剂 RS-102221 盐酸盐预处理后,可以减轻这种抑制效应。该结果提示,5-HT_{2C}受体在脊髓抑制神经源性疼痛中起作用^[43]。另外,有研究在甲醛溶液疼痛模型中观察到,鞘内注射 5-HT_{2C}受体激动剂 Mk212 可以抑制甲醛溶液实验所致疼痛的全阶段,而鞘内注射 5-HT_{2C}受体拮抗剂可以阻断这种镇痛效应^[47]。以上研究表明,5-HT_{2C}受体在脊髓水平可以参与镇痛。

结语

综上所述,5-HT_{2A}和 5-HT_{2C}受体与脊髓运动功能以及疼痛密切相关。因此,明确 5-HT_{2A}和 5-HT_{2C}受体在脊髓的分布特点,可为探讨 5-HT 受体参与脊髓水平的运动和疼痛的调节提

供解剖学及生理学依据,并为临床研发脊髓损伤后促进运动功能恢复的药物提供新思路,同时也可研制更具有选择性的镇痛过敏药物奠定基础。而对 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2C} 受体以及其它受体亚型进行进一步研究,将有助于深入了解 5-HT 的作用及其机制。

参 考 文 献

- [1] Schmidt BJ, LM Jordan. The role of serotonin in reflex modulation and locomotor rhythm production in the mammalian spinal cord. *Brain Res Bull*, 2000, 53: 689-710.
- [2] Hannon J, Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors. *Behav Brain Res*, 2008, 195: 198-213.
- [3] Lauder JM, Wilkie MB. Expression of 5-HT(2A), 5-HT(2B) and 5-HT(2C) receptors in the mouse embryo. *Int J Dev Neurosci*, 2000, 18: 653-662.
- [4] Hamel E. The biology of serotonin receptors: focus on migraine pathophysiology and treatment. *Can J Neurol Sci*, 1999, 26: 2-6.
- [5] Hoyer D, Hannon JP, Martin GR, et al. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 71: 533-554.
- [6] Van Oekelen D, Luyten WH, Leysen JE, et al. 5-HT 2A and 5-HT 2C receptors and their atypical regulation properties. *Life Sci*, 2003, 72: 2429-2449.
- [7] Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 1999, 38: 1083-1152.
- [8] Julius D. Molecular characterization of a functional cDNA encoding the serotonin 1c receptor. *Science*, 1988, 241: 558-564.
- [9] 周静,李辉,刘翔宇,等. 5-HT₂(2,4,5)受体亚型 mRNAs 在大鼠不同节段脊髓背、腹角的表达. *第四军医大学学报*, 2004: 1345-1348.
- [10] 王文,武胜昔,朱敏,等. 大鼠脊髓和后根节内 5-HT(1A,2A)受体 mRNA 阳性神经元的分布. *解剖学报*, 2001: 1-4.
- [11] Fonseca MI, Ni YG, Dunning DD, et al. Distribution of serotonin 2A, 2C and 3 receptor mRNA in spinal cord and medulla oblongata. *Brain Res Mol Brain Res*, 2001, 89: 11-19.
- [12] Cornea-Hebert V, Riad M, Wu C, et al. Cellular and subcellular distribution of the serotonin 5-HT 2A receptor in the central nervous system of adult rat. *J Comp Neurol*, 1999, 409: 187-209.
- [13] Maeshima T, Ito R, Hamada S, et al. The cellular localization of 5-HT 2A receptors in the spinal cord and spinal ganglia of the adult rat. *Brain Res*, 1998, 797: 118-124.
- [14] Thibault K, Van Steenwinckel J, Brisorgueil MJ, et al. Serotonin 5-HT 2A receptor involvement and Fos expression at the spinal level in vincristine-induced neuropathy in the rat. *Pain*, 2008, 140: 305-322.
- [15] Xie H, Dong ZQ, Ma F, et al. Involvement of serotonin 2A receptors in the analgesic effect of tramadol in mono-arthritic rats. *Brain Res*, 2008, 1210: 76-83.
- [16] Wang YY, Wei YY, Huang J, et al. Expression patterns of 5-HT receptor subtypes 1A and 2A on GABAergic neurons within the spinal dorsal horn of GAD67-GFP knock-in mice. *J Chem Neuroanat*, 2009, 38: 75-81.
- [17] Marlier L, Teilhac JR, Cerruti C, et al. Autoradiographic mapping of 5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} and 5-HT₂ receptors in the rat spinal cord. *Brain Res*, 1991, 550: 15-23.
- [18] Murray KC, Nakae A, Stephens MJ, et al. Recovery of motoneuron and locomotor function after spinal cord injury depends on constitutive activity in 5-HT 2C receptors. *Nat Med*, 2010, 16: 694-700.
- [19] Fouad K, Rank MM, Vavrek R, et al. Locomotion after spinal cord injury depends on constitutive activity in serotonin receptors. *J Neurophysiol*, 2010, 104: 2975-2984.
- [20] Antri M, Orsal D, Barthe JY, et al. Locomotor recovery in the chronic spinal rat: effects of long-term treatment with a 5-HT₂ agonist. *Eur J Neurosci*, 2002, 16: 467-476.
- [21] Antri M, Barthe JY, Mouffle C, et al. Long-lasting recovery of locomotor function in chronic spinal rat following chronic combined pharmacological stimulation of serotonergic receptors with 8-OHDPAT and quipazine. *Neurosci Lett*, 2005, 384: 162-167.
- [22] Guertin PA. Role of NMDA receptor activation in serotonin agonist-induced air-stepping in paraplegic mice. *Spinal Cord*, 2004, 42: 185-190.
- [23] Fong AJ, Cai LL, Otschi CK, et al. Spinal cord-transected mice learn to step in response to quipazine treatment and robotic training. *J Neurosci*, 2005, 25: 11738-11747.
- [24] Gerasimenko YP, Ichiyama RM, Lavrov IA, et al. Epidural spinal cord stimulation plus quipazine administration enable stepping in complete spinal adult rats. *J Neurophysiol*, 2007, 98: 2525-2536.
- [25] Saruhashi Y, Young W. Effect of mianserin on locomotory function after thoracic spinal cord hemisection in rats. *Exp Neurol*, 1994, 129: 207-216.
- [26] Yamamoto H, Fujimiya M, Shirai Y, et al. Immunohistochemical localization of serotonin transporter in normal and colchicine treated rat brain. *Neurosci Res*, 1998, 32: 305-312.
- [27] Fuller DD, Baker-Herman TL, Golder FJ, et al. Cervical spinal cord injury upregulates ventral spinal 5-HT 2A receptors. *J Neurotrauma*, 2005, 22: 203-213.
- [28] Lee JK, Johnson CS, Wrathall JR, et al. Up-regulation of 5-HT₂ receptors is involved in the increased H-reflex amplitude after contusive spinal cord injury. *Exp Neurol*, 2007, 203: 502-511.
- [29] Ung RV, Landry ES, Rouleau P, et al. Role of spinal 5-HT₂ receptor subtypes in quipazine-induced hindlimb movements after a low-thoracic spinal cord transection. *Eur J Neurosci*, 2008, 28: 2231-2242.
- [30] Courtine G, Gerasimenko Y, van den Brand R, et al. Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input. *Nat Neurosci*, 2009, 12: 1333-1342.
- [31] Basura GJ, Zhou SY, Walker PD, et al. Distribution of serotonin 2A and 2C receptor mRNA expression in the cervical ventral horn and phrenic motoneurons following spinal cord hemisection. *Exp Neurol*, 2001, 169: 255-263.
- [32] Xu C, Giuliano F, Sun XQ, et al. Serotonin 5-HT 2A and 5-HT_{5A} receptors are expressed by different motoneuron populations in rat Onuf's nucleus. *J Comp Neurol*, 2007, 502: 620-634.
- [33] Kong XY, Wienecke J, Chen M, et al. The time course of serotonin 2A receptor expression after spinal transection of rats: an immunohistochemical study. *Neuroscience*, 2011, 177: 114-26.
- [34] Kao T, Shumsky JS, Jacob-Vadakot S, et al. Role of the 5-HT 2C receptor in improving weight-supported stepping in adult rats spinalized as neonates. *Brain Res*, 2006, 1112: 159-168.
- [35] Kjosrvik A, Storkson R, Tjolsen A, et al. Differential effects of activation of lumbar and thoracic 5-HT 2A/2C receptors on nociception in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 1997, 56: 523-527.

- [36] Solomon RE, Gebhart GF. Mechanisms of effects of intrathecal serotonin on nociception and blood pressure in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988,245: 905-912.
- [37] Zhang YQ, Gao X, Ji GC, et al. Expression of 5-HT_{2A} receptor mRNA in rat spinal dorsal horn and some nuclei of brainstem after peripheral inflammation. *Brain Res*, 2001,900: 146-151.
- [38] Nitanda A, Yasunami N, Tokumo KC, et al. Contribution of the peripheral 5-HT_{2A} receptor to mechanical hyperalgesia in a rat model of neuropathic pain. *Neurochem Int*, 2005,47: 394-400.
- [39] Wang D, Gao Y, Ji H, et al. Topical and systemic administrations of ketanserin attenuate hypersensitivity and expression of CGRP in rats with spinal nerve ligation. *Eur J Pharmacol*, 2010,627: 124-130.
- [40] Van Steenwinckel J, Brisorgueil MJ, Fischer J, et al. Role of spinal serotonin 5-HT_{2A} receptor in 2', 3'-dideoxycytidine-induced neuropathic pain in the rat and the mouse. *Pain*, 2008,137: 66-80.
- [41] Nishiyama T. Effects of a 5-HT_{2A} receptor antagonist, sarpogrelate on thermal or inflammatory pain. *Eur J Pharmacol*, 2005,516: 18-22.
- [42] Obata H, Saito S, Sasaki M, et al. Antiallodynic effect of intrathecally administered 5-HT₂ agonists in rats with nerve ligation. *Pain*, 2001,90: 173-179.
- [43] Obata H, Saito S, Sakurazawa S, et al. Antiallodynic effects of intrathecally administered 5-HT_{2C} receptor agonists in rats with nerve injury. *Pain*, 2004,108: 163-169.
- [44] Sasaki M, Obata H, Saito S, et al. Antinociception with intrathecal alpha-methyl-5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptamine 2A/2C receptor agonist, in two rat models of sustained pain. *Anesth Analg*, 2003, 96: 1072-1078.
- [45] Bardin L, Lavarenne J, Eschaliere A, et al. Serotonin receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of 5-HT in rats. *Pain*, 2000,86: 11-18.
- [46] Sawynok J, Reid A. Interactions of descending serotonergic systems with other neurotransmitters in the modulation of nociception. *Behav Brain Res*, 1996,73: 63-68.
- [47] Jeong CY, Choi JI, Yoon MH, et al. Roles of serotonin receptor subtypes for the antinociception of 5-HT in the spinal cord of rats. *Eur J Pharmacol*, 2004,502: 205-211.

(修回日期:2013-07-23)

(本文编辑:阮仕衡)

· 临床研究 ·

吸氧联合呼吸功能训练治疗老年性肺气肿的疗效观察

单琳娜 杨春 马志勇

肺气肿病理特征主要包括肺过度膨胀、充气、肺容积增大或伴有气道壁破坏,容易导致患者肺换气功能障碍,进而影响其生活质量。肺气肿根据发病原因可分为老年性肺气肿、代偿性肺气肿、间质性肺气肿、灶性肺气肿、旁间隔性肺气肿及阻塞性肺气肿等类型,其中老年性肺气肿是一种老年病,多由于老年人肺组织弹性回缩力减弱使肺残气量增加而引起肺膨胀^[1]。相关文献报道,针对肺功能障碍患者呼吸肌群进行强化训练,可明显提高患者呼吸系统功能^[2]。但老年性肺气肿患者因其身体机能(尤其是肺功能)较差,往往难以承受呼吸训练负荷,导致康复疗效不理想。我科联合采用呼吸功能训练及吸氧疗法治疗 23 例老年性肺气肿患者,临床疗效显著。现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

选取 60~75 岁男性老年性肺气肿患者 23 例,平均年龄 69.6 岁,病程 3~12 个月,平均病程 6.8 个月。入选患者症状、体征、放射学检查、心血管造影、支气管镜检查、肺功能测定及血液、痰液检测结果均符合老年性肺气肿的诊断标准^[1],且患者均对本研究知情同意并签署相关文件。入选患者病情依据

残气率分级标准(如残气率=40%~50%为轻度肺气肿;残气率=50%~60%为中度肺气肿;残气率≥60%为重度肺气肿)均为轻度或中度患者。

二、治疗方法

入选患者均给予呼吸功能训练及吸氧治疗,每天分早、中、晚各治疗 1 次,每天呼吸训练累积时间约为 45 min,吸氧治疗累积时间约为 6 h,持续治疗 6 周。具体治疗方法:①深呼吸体操锻炼,包括长呼吸锻炼、深呼吸锻炼、束胸呼气锻炼、压胸呼气锻炼、提身吸气锻炼、自然呼吸锻炼、屈腰呼气锻炼、抱膝呼气锻炼、逆式呼吸锻炼及转体拍胸锻炼等,具体训练方法详见文献^[3],每次训练 10 min 左右;②负荷呼吸训练,患者取仰卧位,腹部放置沙袋并进行挺腹练习(即腹部吸气时隆起,呼气时下陷),初始训练阶段沙袋质量为 2.5 kg,以后逐渐增加至 5.0 kg 以上,每次训练 5 min 左右;③吸氧治疗,于每次呼吸功能训练前、后各进行 1 h 左右吸氧治疗,患者通过鼻导管以低流量(吸氧流量为 1~2 L/min)持续吸氧,氧浓度为 30%~35%。

三、疗效评价标准

于治疗前、治疗 6 周后分别对入选患者肺功能进行检测,包括:①采用国产 RMS-II 型呼吸功能检测仪对患者呼吸肌功能进行检测,检测指标包括最大吸气压(maximum inspiratory pressure, MIP)和最大呼气压(maximum expiratory pressure, MEP)。②采用美国产 SENSOR MEDICS-2200 型肺功能测试仪进行肺功能检测,检测指标包括一秒钟用力呼气容积(forced