

大麻素受体 2 激动剂 JWH015 对瑞芬太尼诱发痛觉过敏的影响

张威 张伟 刘晓杰 张娟 蒋明 马正良 顾小萍

【摘要】 目的 探讨大麻素受体 2 (cannabinoid receptor 2, CB2R) 激动剂 JWH015 对瑞芬太尼诱发的切口痛模型大鼠痛觉过敏的影响。**方法** 60 只雄性 SD 大鼠采用随机数字表法随机分成 2 大组:鞘内给药组和腹腔给药组。每组又随机分为 5 小组:鞘内给药组分为对照组 1 (C1 组)、切口痛组 1 (I1 组)、瑞芬太尼组 1 (R1 组)、切口痛 + JWH015 组 (Q1 组)、切口痛 + 瑞芬太尼 + JWH015 组 (QR 组);腹腔给药组分为对照组 2 (C2 组)、切口痛组 2 (I2 组)、瑞芬太尼组 2 (R2 组)、切口痛 + JWH015 组 (F1 组)、切口痛 + 瑞芬太尼 + JWH015 组 (FR 组), 每组 6 只。Q1 组与 QR 组在造模前 30 min 鞘内注射 10 μ g JWH015, C1、I1、R1 组均鞘内给予 20% 的二甲基亚砜 (DMSO) 溶液, 容积均为 10 μ l; 而 F1 组与 FR 组在造模前 30 min 腹腔注射 100 μ g JWH015, C2、I2、R2 组均腹腔给予 4% 的 DMSO 溶液, 容积均为 0.5 ml。除 C1/C2 组外, 其余各组均制作切口痛模型, R1/R2 组、QR 组和 FR 组在造模的同时皮下泵注瑞芬太尼 0.04 mg/kg, 其余组皮下泵注生理盐水, 容积均为 0.4 ml, 30 min 泵完。测量术前 24 h 及术后 2, 6, 24, 48 h 大鼠手术切口同侧后爪的机械缩足反射阈值 (PWMT) 及热缩足潜伏期 (PWTL)。**结果** 与 C1/C2 组和基础值比较, I1/I2 组术后 PWMT 和 PWTL 均降低 ($P < 0.01$); 与 I1/I2 组比较, R1/R2 组术后 PWMT 和 PWTL 均明显降低 ($P < 0.05$); 与 R1/R2 组相比, QR 组从术后 6 h 的 PWMT [(7.78 \pm 1.09) g] 和 PWTL [(17.28 \pm 1.58) s] 开始明显升高 ($P < 0.05$), 与 FR 组在术后 6 h、24 h 和 48 h 的 PWMT [(7.79 \pm 0.72) g, (9.50 \pm 1.17) g, (7.86 \pm 1.16) g] 和 PWTL [(16.23 \pm 1.50) s, (19.53 \pm 1.63) s, (18.10 \pm 0.93) s] 升高的结果一致。**结论** 鞘内及腹腔注射 JWH015 均可以有效缓解由瑞芬太尼诱发的切口周围组织痛觉过敏。

【关键词】 大麻素; CB2; JWH015; 瑞芬太尼; 痛觉过敏

The effect of cannabinoid receptor 2 agonist JWH015 on the hyperalgesia induced by remifentanyl ZHANG Wei, ZHANG Wei, LIU Xiao-jie, ZHANG Juan, JIANG Ming, MA Zheng-liang, GU Xiao-ping. Department of Anesthesiology, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing 210000, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of cannabinoid receptor 2 (cannabinoid receptor 2, CB2R) agonist JWH015 on the hyperalgesia induced by remifentanyl in a rat model of postoperative pain. **Methods** Sixty SD rats were randomly divided into 10 groups ($n = 6$ each): control groups (C1 and C2), incisional pain groups (I1 and I2), incisional pain plus JWH015 groups (Q1 and F1), remifentanyl groups (R1 and R2), and JWH015 plus remifentanyl groups (QR and FR). Rats in group Q1/QR and F1/FR were intrathecal injection with 10 μ g JWH015 (diluted in 10 μ l 20% DMSO solution) and intraperitoneal administration with 100 μ g JWH015 (diluted in 10 μ l 4% DMSO solution) respectively 30 min before plantar incision while rats in group C, I and R were received with the same volume of DMSO solution. Plantar incision surgery was operated in rats of group I, R, Q1/F1, and QR/FR. In group R and QR/FR, remifentanyl (0.04 mg/kg) was infused subcutaneously to rats with a pump for 30 min at the moment of surgical incision. The paw withdrawal mechanical threshold (PWMT) and paw withdrawal thermal latency (PWTL) at 24 h before incision and at 2 h, 6 h, 24 h and 48 h after incision were tested to evaluate the behavioral changes. **Results** Compared with group C and baseline, the level of PWMT and PWTL decreased at 2 h, 6 h, 24 h and 48 h after incision in group I ($P < 0.01$); Compared with group I, the significant decrease of PWMT and PWTL were observed after incision in group R ($P < 0.05$); Compared with group R, the significant increase of PWMT (7.78 \pm 1.09) and PWTL (17.28 \pm 1.58) were observed from 6 h after incision in group QR ($P < 0.05$). And the increase of PWMT (7.79 \pm 0.72, 9.50 \pm 1.17, 7.86 \pm 1.16) and PWTL (16.23 \pm 1.50, 19.53 \pm 1.63, 18.10 \pm 0.93) were observed at 6 h, 24 h and 48 h after incision in group FR ($P < 0.05$). **Conclusions** Intrathecal and intraperitoneal administration of JWH015 in this investigation dose could re-

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2012.01.005

基金项目:南京市卫生局重大课题项目 (zxx 08028), 国家自然科学基金项目 (30872439/c16060202), 六大人才高峰项目 (WSW-004), 江苏省自然基金项目 (BK2010105), 江苏省卫生厅课题资助项目 (H200943)

作者单位: 210000 南京, 南京大学医学院附属鼓楼医院麻醉科 (张威、马正良、顾晓萍、刘晓杰); 江苏省麻醉医学研究所 & 江苏省麻醉学重点实验室 (张伟、张娟、蒋明)

通信作者: 顾小萍, Email: xiaopinggu1@gmail.com

lief remifentanil-induced hyperalgesia in a rat model of postoperative pain.

【Key words】 Cannabinoid; CB2; JWH015; Remifentanil; Hyperalgesia

瑞芬太尼作为一种超短效 μ 阿片受体激动剂广泛应用于临床,其诱发的痛觉过敏问题^[1,2]也越来越受到重视。在对多种疼痛模型的研究中^[3-5]发现,给予选择性大麻素受体 2 (cannabinoid receptor 2, CB2R) 激动剂能够显著降低伤害性感受反应而不会产生与中枢型大麻素受体 1 (cannabinoid receptor 1, CB1R) 相关的耐受性及精神副作用。但是,它在瑞芬太尼诱发的痛觉过敏反应中的作用还鲜有报道。本研究拟在大鼠切口痛模型的基础上,观察预先给予 CB2 受体选择性激动剂 JWH015 对瑞芬太尼诱发的痛觉过敏的影响。

材料与方法

一、材料

1. 实验动物:健康清洁级成年雄性 Sprague Dawley (SD) 大鼠 60 只,体质量 220 ~ 250 g,由南京市鼓楼医院实验动物中心提供。昼夜节律为 12 ~ 12 h,室温为 (21 ± 1) °C,自由进食和取水。隔音条件下饲养。实验前适应性饲养 1 周。所有操作和动物处理遵循了国家卫生机构制定的实验室动物指南。

2. 主要试剂和仪器:JWH015 (sigma 公司,批号 2087787),瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,生产批号 100601),七氟醚(上海恒瑞医药有限公司,生产批号 10072031)。BME-410A 型热辐射刺激仪(中国医学科学院生物医学研究所),Von Frey 纤维丝(Stoelting 公司,美国)。

二、方法

1. 切口痛模型的制作:参考 Brennan 法^[6],将 SD 大鼠用七氟醚吸入麻醉后,在右后爪的跖肌外用 10% 的碘伏消毒,铺无菌洞巾,用 11 号刀片自足底近端 0.5 cm 处向趾部作一长约 1 cm 的正中切口,切开皮肤筋膜后,用眼科镊提起足底肌肉并纵向切割,保持肌肉起止和附着完整。轻压止血后,皮肤用 FS-2 针和 5 ~ 0 尼龙丝线行两侧褥式缝合,切口用金霉素软膏涂抹覆盖。

2. 实验分组及步骤:60 只雄性 SD 大鼠采用随机数字表法随机分成鞘内给药与腹腔给药两个部分,每个部分 5 组,每组 6 只。(1) 对照组(C 组):鞘内注射 20% 二甲基亚砜(Dimethyl sulfoxide, DMSO)溶液 10 μ l (C1 组),或者腹腔注射 4% 的 DMSO 溶液 0.5 ml (C2 组),30 min 后均腹部皮下泵注生理盐水 0.4 ml。(2) 切口痛组(I 组):鞘内注射 20% 的 DMSO 溶液 10 μ l (I1 组),或者腹腔注射 4% 的 DMSO 溶液 0.5 ml (I2 组),30 min 后均行切口痛模型手术,同时皮下泵注生理盐水 0.4 ml;(3) 瑞芬太尼组(R 组):单次鞘内注射 20% 的 DMSO 溶液 10 μ l (R1 组),或者腹腔注射 4% 的 DMSO 溶液 0.5 ml (R2 组),30 min 后行切口痛模型手术,同时皮下泵注瑞芬太尼 0.4 ml (0.04 mg/kg);

(4) 切口痛 + JWH015 组(QI/FI 组):鞘内注射 JWH015 溶液 10 μ l (10 μ g) 作为 QI 组,或者腹腔注射 JWH015 溶液 0.5 ml (100 μ g) 作为 FI 组,30 min 后行切口痛模型手术,同时皮下泵注生理盐水 0.4 ml;(5) 切口痛 + 瑞芬太尼 + JWH015 组(QR/FR 组):鞘内注射 JWH015 溶液 10 μ l (10 μ g) 作为 QR 组,或者腹腔注射 JWH015 溶液 0.5 ml (100 μ g) 作为 FR 组,30 min 后行切口痛模型手术,同时皮下泵注瑞芬太尼 0.4 ml (0.04 mg/kg)。所有动物模型制作和接受微量泵皮下输注的过程均在七氟醚麻醉下进行,微量泵输注时间均为 30 min,输注速率为 0.8 ml/h。

JWH015 溶液的配制方法是在鞘内给药时,将 JWH015 溶解于 20% DMSO 溶液中,而 DMSO 溶液则是以 0.9% 生理盐水加纯的 DMSO 按照 4:1 比例配制为所需浓度。给药方法参考以往文献^[3]在腰 4 ~ 5 之间的椎间孔进针将药物注入蛛网膜下腔。而腹腔给药则是将 JWH015 溶解于 0.5 ml 4% DMSO 溶液中。

3. 行为学检测:实验前每日将大鼠置于实验室观察箱中适应环境 1 周,每天 1 次,每次 1 h。各组均于术前 24 h、术后 2 h、6 h、24 h、48 h 各时间点检测痛行为学指标。每次测试前大鼠均适应环境至少 30 min。(1) 机械性缩足阈值(PWMT)测定:根据 Tal 等^[7]报道的方法,待大鼠安静后以不同折力的 von-Frey 纤毛垂直刺激大鼠右后足底皮肤(最大值设为 15 g)并持续 6 ~ 8 s。将大鼠后肢出现迅速畏缩抬足或者舔足行为作为阳性反应。每个刺激强度重复 5 次,刺激间隔至少 15 s。以出现 3 次或者以上阳性反应的最小纤毛强度作为 PWMT。(2) 热缩足反射潜伏期(PWTL)测定:参照 Hargreaves 等^[8]的方法用热辐射光检测大鼠右足底皮肤。当大鼠右下肢出现特征性甩动、提足或舔舐时认为是阳性,切断光源并记录时间。每只大鼠测试重复 5 次,每次间隔至少 5 min,后 3 次刺激结果的平均值为 PWTL。

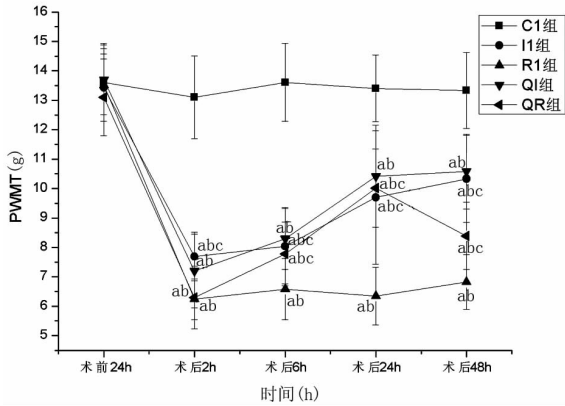
4. 统计学分析方法:应用 SPSS 16.0 软件系统进行数据处理,所有计量资料均以均数 ± 标准差表示,行为学数据组间比较应用单因素方差分析,POST HOC 检测用 LSD 法。组内比较采用重复测量数据的方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、鞘内注射 JWH015 后痛行为学变化

1. 机械缩足反射阈值(PWMT)的变化:术前 24 h 各组大鼠右后爪的 PWMT 变化无统计学差异($P > 0.05$);C1 组术前与术后各时点 PWMT 值相比无明显变化($P > 0.05$),而其余各组术后各时间点 PWMT 值与其相应的基础值比较均有不同程度降低($P < 0.01$);I1 组术后 PWMT 均小于 C1 组($P < 0.01$),而与 QI 组各

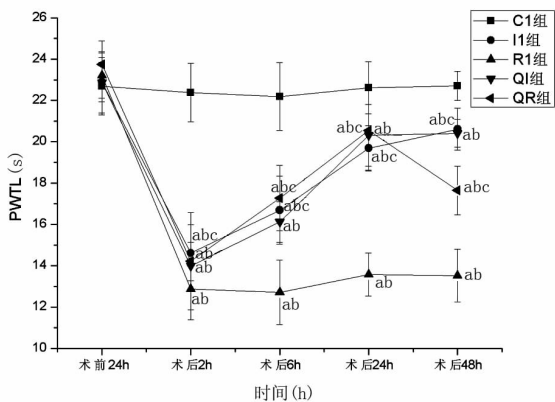
时间点痛行为学比较没有统计学差异 ($P > 0.05$) ; R1 组术后 PWMT 值 [(6. 24 ± 0. 69) g、(6. 58 ± 1. 04) g、(6. 35 ± 0. 98) g、(6. 82 ± 0. 93) g] 均低于 I1 组 ($P < 0. 05$) , 而 QR 组则从术后 6 h PWMT [(7. 78 ± 1. 09) g] 升高, 差异有统计学意义 ($P < 0. 05$) 。 见图 1。



注:与基础值相比, ^a $P < 0.01$; 与 C1 组相比, ^b $P < 0.01$; 与 R1 组相比, ^c $P < 0.05$

图 1 鞘内注射 JWH015 后大鼠机械缩足阈值的变化 (PWMT)

2. 热缩足反射潜伏期 (PWTL) 的变化: 术前 24 h 各组大鼠右后爪的 PWTL 之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。除了 C1 组, 其余组术后 PWTL 与相应基础值比较均出现不同程度降低 ($P < 0.01$) ; 与 C1 组相比, I1 组术后 PWTL 值明显减小 ($P < 0.01$) , 而 I1 组与 Q1 组各时间点痛行为学结果均差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ; 与 I1 组相比, R1 组从术后 2 h (14. 62 ± 1. 36) 开始 PWTL 值均明显降低 ($P < 0.05$) , QR 组术后 6 h、24 h 和 48 h 时间点 PWTL 值 [(17. 28 ± 1. 58) s、(20. 55 ± 1. 93) s、(17. 65 ± 1. 18) s] 高于 R1 组 ($P < 0.01$) 。 见图 2。



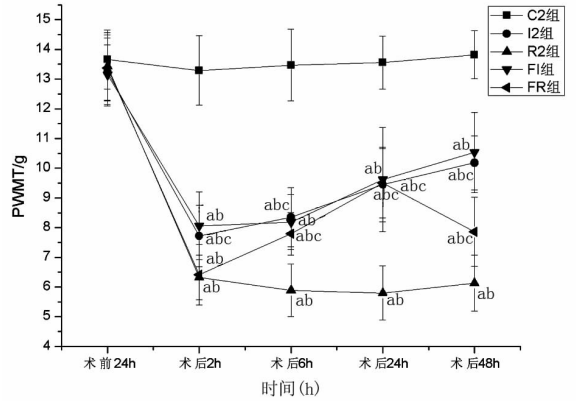
注:与基础值相比, ^a $P < 0.01$; 与 C1 组相比, ^b $P < 0.01$; 与 R1 组相比, ^c $P < 0.05$

图 2 鞘内注射 JWH015 后大鼠热缩足潜伏期的变化 (PWTL)

二、腹腔注射 JWH015 后痛行为学变化

1. 机械缩足反射阈值 (PWMT) 的变化: 与鞘内给药后痛行为学变化一致, 术前 24 h 各组大鼠右后爪的 PWMT 之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ; 除了 C2 组,

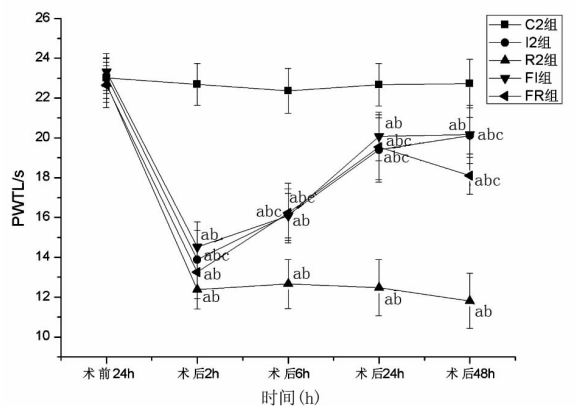
其余组术后 PWMT 与相应基础值比较均出现不同程度降低 ($P < 0.01$) ; I2 组术后 PWMT 均小于 C2 组 ($P < 0.01$) , 而与 F1 组各时间点痛行为学比较均没有统计学差异 ($P > 0.05$) ; 与 I2 组相比, R2 组在术后的 PWMT 均明显降低 ($P < 0.01$) , FR 组术后 6、24、48 h 的 PWMT [(7. 79 ± 0. 72) g、(9. 50 ± 1. 17) g、(7. 86 ± 1. 16) g] 高于 R2 组 ($P < 0.01$) 。 见图 3。



注:与基础值相比, ^a $P < 0.01$; 与 C2 组相比, ^b $P < 0.01$; 与 R2 组相比, ^c $P < 0.01$

图 3 鞘内注射 JWH015 后大鼠机械缩足阈值的变化 (PWMT)

2. 热缩足反射潜伏期 (PWTL) 的变化: 同样与鞘内给药后痛行为学结果相似, 术前 24 h 各组大鼠右后爪的 PWTL 之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。除了 C2 组, 其余各组术后 PWTL 与基础值比较均出现不同程度降低 ($P < 0.01$) ; I2 组术后 PWTL 均小于 C2 组 ($P < 0.01$) , 而与 F1 组各时间点痛行为学比较均没有统计学差异 ($P > 0.05$) ; 与 I2 组相比, R2 组术后 PWTL 值均明显降低 ($P < 0.05$) , FR 组从术后 6 h [(16. 23 ± 1. 50) s] 开始 PWTL 均高于 R2 组 ($P < 0.01$) 。 见图 4。



注:与基础值相比, ^a $P < 0.01$; 与 C2 组相比, ^b $P < 0.01$; 与 R2 组相比, ^c $P < 0.05$

图 4 鞘内注射 JWH015 后大鼠热缩足潜伏期的变化 (PWTL)

讨 论

瑞芬太尼作为超短效 μ 阿片受体激动剂, 由于其镇痛效果显著且易于调控被广泛应用于临床。但是和

其他阿片类药物一样,除了会引起药物耐受、依赖甚至成瘾等并发症,它还可以导致痛觉的敏感性增强,即阿片诱导的痛觉过敏(OIH)^[9]。表现为疼痛的阈值下降,即相同强度的刺激会引起更为强烈的疼痛反应。

内源性大麻素受体包括 G 蛋白偶联受体 CB1 和 CB2 两种亚型,近年来研究发现 CB2 受体在中枢神经系统中也有表达^[3-5,10],而且在如脊髓束等中枢神经系统结构中的表达与伤害性疼痛作用相关^[11]。此外,CB2 受体激动剂介导镇痛作用的同时不会产生精神副作用^[3-4],这使它可能成为一种有发展潜力的镇痛药物。

大鼠足底切口痛模型是经典的术后痛模型,近年来被广泛应用于术后痛觉过敏的研究。由于术后 24~48 h 为本实验剂量瑞芬太尼诱导的痛觉过敏高峰期^[12],所以本实验时间点选择观察至术后 2 d。试验中 JWH015 鞘内给药剂量(10 μ g)和腹腔给药剂量(100 μ g)参考相关文献中的有效剂量^[3-4]。在本研究中,与基础值和对照组(C1/C2 组)相比,其余各组术后 PWMT 和 PWTL 均降低,说明切口痛模型制作成功;与 I1/I2 组相比,R1/R2 组术后各时间点痛行为学结果均明显降低,表明此剂量瑞芬太尼可以诱发大鼠切口周围组织痛觉过敏;Q1 组和 I1 组相比及 F1 组和 I2 组相比各时点的 PWMT 和 PWTL 值均无统计学差异,说明此剂量 JWH015 可能没有在脊髓水平产生足够的镇痛作用;QR 组和 R1 组相比及 FR 组和 R2 组相比,PWMT 和 PWTL 值术后 6 h 开始明显升高,至术后 24 h 达高峰,术后 48 h 作用开始降低,说明 JWH015 可以有效抑制瑞芬太尼诱发的术后痛觉过敏,与以往的研究结果一致^[13]。

虽然近年来 CB2 受体激动剂抗伤害性疼痛的具体作用机制仍不清楚,但是神经胶质细胞的角色越来越受到重视。在不同的疼痛模型中^[3-4,14-15]发现神经胶质细胞表达增加,并且释放多种细胞因子,如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等。在脊髓中,这些细胞因子受体表达于神经元和神经胶质细胞中^[16],其中 TNF- α 可以介导痛觉过敏作用及引起脊髓背角突触后神经元 NMDA 受体的活化^[17]。Guo 等^[15]研究发现 IL-1 β 信号通路也与神经元 NMDA 受体的活性增加相偶联,IL-1 β 对体外脑干切片组织的直接作用可以引起 NMDA 受体磷酸化增强,并被 IL-1 β 受体阻滞剂所阻断,这些结果提示了 TNF- α 、IL-1 β 等细胞因子对 NMDA 受体的活化作用可能是神经胶质细胞活化后的下游效用。而 NMDA 受体的活化则是引起中枢敏化的关键环节^[18]。所以,脊髓水平神经胶质细胞活化后释放促炎性细胞因子等炎性介质,进而激活突触后 NMDA 等受体引起中枢敏化,这可能是痛觉过敏的一种作用机制。Milligan 等^[14,19]的研究发现这些促炎性细胞因子阻滞剂及神经胶质细胞的抑制剂均可以逆转异常性疼痛和痛觉过敏作用。而 CB2 受体激动剂如 JWH015

对脊髓神经胶质细胞具有明显的抑制作用^[3-4,20]。所以,CB2 受体激动剂可能是通过抑制神经胶质细胞从而产生抗痛觉过敏的作用。与此相符的是,本实验中 JWH015 可以有效抑制瑞芬太尼诱发的术后痛觉过敏,但是具体机制尚待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Fine PG. Opioid insights: opioid-induced hyperalgesia and opioid rotation. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2004, 18: 75-79.
- [2] Joly V, Richebep, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small dose ketamine. *Anesthesiology*, 2005, 103: 147-155.
- [3] Romero-Sandoval A, Nutile-McMenemy N, DeLeo JA. Spinal microglial and perivascular cell cannabinoid receptor type 2 activation reduces behavioral hypersensitivity without tolerance after peripheral nerve injury. *Anesthesiology*, 2008, 108: 722-734.
- [4] Romero-Sandoval A, Eisenach JC. Spinal cannabinoid receptor type 2 activation reduces hypersensitivity and spinal cord glial activation after paw incision. *Anesthesiology*, 2007, 106: 787-794.
- [5] Curto-Reyes V, Boto T, Hidalgo A, et al. Antinociceptive effects induced through the stimulation of spinal cannabinoid type 2 receptors in chronically inflamed mice. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668: 184-189.
- [6] Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF, et al. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain*, 1996, 64: 493-501.
- [7] Tal M, Bennett GJ. Extra-territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an uninjured nerve. *Pain*, 1994, 57: 375-382.
- [8] Hargreaves K, Dubner R, Brown F, et al. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain*, 1988, 32: 77-88.
- [9] Li X, Angst MS, Clark JD, et al. Opioid-induced hyperalgesia and incisional pain. *Anesth Analg*, 2001, 93: 204-209.
- [10] Lanciego JL, Barroso-Chinea P, Rico AJ, et al. Expression of the mRNA coding the cannabinoid receptor 2 in the pallidal complex of Macaca fascicularis. *J Psychopharmacol*, 2011, 25: 97-104.
- [11] Alkatis MS, Solorzano C, Landry RP, et al. Evidence for a role of endocannabinoids, astrocytes and p38 phosphorylation in the resolution of postoperative pain. *PLoS One*, 2010, 5: 10891.
- [12] Celerier E, Gonzalez JR, Maldonado R, et al. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain. *Anesthesiology*, 2006, 104: 546-555.
- [13] 梅凤美, 马正良, 顾小萍, 等. 鞘内注射大麻素受体 2 激动剂 JWH015 对骨痛瘤小鼠痛行为的影响. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009, 18: 976-978
- [14] Milligan ED, Twining C, Chacur M, et al. Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats. *J Neurosci*, 2003, 23: 1026-1040.
- [15] Guo W, Wang H, Watanabe M, et al. Glial-cytokine-neuronal interactions underlying the mechanisms of persistent pain. *J Neurosci*, 2007, 27: 6006-6018.
- [16] Ren K, Dubner R. Neuron-glia crosstalk gets serious: role in pain hypersensitivity. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008, 21: 570-579.
- [17] Zhang L, Berta T, Xu ZZ, et al. TNF-alpha contributes to spinal cord synaptic plasticity and inflammatory pain: distinct role of TNF receptor subtypes 1 and 2. *Pain*, 2011, 152: 419-427.
- [18] Guo W, Zou S, Guan Y, et al. Tyrosine phosphorylation of the NR2B subunit of the NMDA receptor in the spinal cord during the development and maintenance of inflammatory hyperalgesia. *J Neurosci*, 2002, 22: 6208-6217.
- [19] Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci*, 2001, 24: 450-455.
- [20] Ehrhart J, Obregon D, Mori T, et al. Stimulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) suppresses microglial activation. *J Neuroinflammation*, 2005, 2: 29.

(收稿日期: 2011-09-05)

(本文编辑: 冯学泉)