

促代谢型谷氨酸受体 mGluR5 参与膀胱的生理与伤害性感受

Metabotropic Glutamate Receptor 5 Contributes to Physiological and Nociceptive Sensory Processes in the Urinary Bladder

胡优敏/HU You-min,董莉/DONG Li,孙碧英/SUN Bi-ying,李倩/LI Qian,王小芳/WANG Xiao-fang,施渭彬/SHI Wei-bin,戎伟芳/RONG Wei-fang

上海交通大学医学院生理教研室,上海 200025

College of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

[摘要] 促代谢型谷氨酸受体(mGluRs)是一类G蛋白偶联受体,参与中枢神经系统的突触可塑性和学习记忆等过程。一些研究资料表明,mGluRs还在躯体痛的外周信号转导和信号传递中起重要作用,但其在内脏感受中的作用尚不清楚。本研究的目的在于考察I组促代谢型谷氨酸受体(mGluR5)是否参与膀胱的生理与伤害性感受。在用戊巴比妥钠(50 mg/kg, ip)麻醉的大鼠,mGluR5拮抗剂MPEP(3.0mg/kg iv)能明显提高排尿反射的容积阈值,并能减弱快速充胀膀胱引起的腹肌收缩反应,提示mGluR5参与膀胱的生理和伤害性感受过程。在取自正常小鼠的膀胱/盆神经模型,MPEP(0.1~100 μ M)对充胀膀胱引起的传入神经活动没有明显影响,而在环磷酰胺(125mg/kg ip)致间质性膀胱炎(IC)的小鼠,MPEP(0.3 μ M)能抑制高阈值膀胱传入神经放电。在清醒、自由活动的IC小鼠,MPEP(1 μ mol/kg, ip)还明显抑制其后肢对机械刺激的反应。上述结果表明,mGluR5可能并不参与正常膀胱的外周机械性感受的信号转导,但可能参与膀胱生理和伤害性感受信息向脊髓和在中枢内的传递过程;外周和中枢mGluR5在实验性间质性膀胱炎时有上调现象,故可能是治疗内脏感觉过敏的一个潜在药物作用靶点。

[关键词] 代谢型谷氨酸受体;MPEP;伤害性感受;间质性膀胱炎;内脏痛

[中图分类号] R334+.3, Q593+.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-7857(2006)12-0023-05

Abstract: Metabotropic glutamate receptors (mGluRs1-8) are members of the G protein-coupled receptor (GPCR) superfamily and they have been implicated in processes requiring synaptic plasticity such as learning and memory, neuronal development and neurodegeneration. mGluR5 is distributed throughout the central nervous system including areas involved in nociception and in unmyelinated sensory afferent terminals as well, suggesting that mGluR may play a role in pain sensation. The present study aims to delineate the role of mGluR5 in physiological and nociceptive sensory processes of the urinary bladder. In vivo cystometry observations in the rat showed that the mGluR5 antagonist, MPEP, significantly raised the voiding threshold. In pentobarbital-anesthetized rat, MPEP attenuated the motor responses of the abdominal muscle induced by rapid noxious distension of the urinary bladder. The effect occurred in a dose-dependent manner and was reversible. In the isolated mouse bladder/pelvic nerve preparation, we recorded the bladder afferent nerve discharge in response to ramp distension of the bladder. In preparations taken from control mice, MPEP (0.1 to 100 μ M) failed to induce significant changes in the pressure-nerve response curve. In preparations (n=5) taken from mice pre-treated with cyclophosphamide (125 mg/kg, ip, 24 hr before experiment), MPEP (0.3 M) depressed the high threshold afferent discharge. In in vivo studies, MPEP (1 mol/kg, ip) significantly attenuated the leg withdrawal frequency in response to von Frey hair stimulation of the paw in cyclophosphamide-treated mice but not in normal control mice. These observations indicate that mGluR5 is unlikely to be involved in peripheral mechanosensory transduction in normal bladder, but rather may play a role in central processing of the peripheral afferent inputs. Peripheral and central mGluR5 appears to be up-regulated in cyclophosphamide-induced cystitis and may therefore be potential therapeutic targets for visceral hyperalgesia and functional disorders.

Key Words: mGluRs; MPEP; nociception, interstitial cystitis; visceral pain

CLC Numbers: R334+.3, Q593+.2

Document Code: A

Article ID: 1000-7857(2006)12-0023-05

1 引言

促代谢型谷氨酸受体(mGluRs)是一类G蛋白耦联受体,分子克隆研究已经发现8个mGluR亚型^[1]。根据其氨基酸序列、药理

特征和细胞内信号通路,mGluRs又被分为3组,分别是Group I(含mGluR1、mGluR3和mGluR5)、Group II(含mGluR2和mGluR3)和Group III(含mGluR4、6、7、8)^[2-3]。mGluRs在中枢神经

收稿日期:2006-10-23

作者简介:胡优敏,女,上海重庆南路227号上海交通大学医学院生理教研室,副教授,研究方向为神经生物学、心血管生理学;

E-mail: jyhuyim@shsmu.edu.cn

系统内有广泛分布,参与中枢突触传递的可塑性、学习记忆等过程^[4-5]。mGluRs 在中枢痛觉传导通路和外周伤害性感受神经元的胞体与末梢上也有表达^[6],而行为学研究也提示中枢和外周的 mGluRs 可能与躯体痛有关。例如, I 组 mGluRs 选择性激动剂(RS-DHPG)可以增强痛反应,而其阻断剂(MPEP)则能抑制痛反应^[6-7]; II、III 组 mGluR 受体激活可减轻机械性痛觉过敏程度,通常参与镇痛过程^[8-9];但 mGluRs 在内脏痛中的作用尚不清楚。

间质性膀胱炎(IC)是一种常见的慢性疾病,下腹痛、尿频和尿急是其主要症状,膀胱感觉神经异常兴奋(高敏感性)被认为在 IC 的发病和症状的发生中起关键作用^[10],但膀胱感觉过敏的分子机制还不清楚。本研究通过考察 mGluR5 特异性拮抗剂 MPEP 对排尿反射、膀胱-躯体运动反应、膀胱感觉神经活动以及间质性膀胱炎的躯体牵涉痛反应的影响,探讨中枢和外周 mGluR5 在膀胱的生理性和伤害性感受(疼痛)中的作用。

2 材料和方法

2.1 材料

2.1 实验动物

采用成年雌性 SD 大鼠(250~300g)和雌性昆明小鼠(25g 左右),均由上海交通大学医学院实验动物中心提供。

2.2 方法

2.2.1 小鼠间质性膀胱炎模型

向小鼠腹腔内注射环磷酰胺(125 mg/kg),建立间质性膀胱炎模型^[11]。

2.2.2 膀胱排尿反射的测定(In vivo cystometry)

在正常大鼠腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg/kg)麻醉,行气管和股静脉插管。在下腹部正中切口暴露膀胱,于膀胱顶部作一小的切口后插入导管并结扎固定;上述手术完成后缝合腹壁皮肤。膀胱导管经三通管与针筒式恒流泵和压力传感器相接,按 0.03 ml/min 的速度缓慢充盈膀胱,用 Powerlab 的 Chart 软件记录膀胱内压力,分析膀胱排尿反射(膀胱收缩,膀胱内压力急剧变化)的容积阈值。股静脉给予 mGluR5 拮抗剂 MPEP,比较用药前后排尿反射的容积阈值,从而确定 mGluR5 在膀胱生理性感受中的作用。

2.2.3 膀胱-躯体运动反射的测定

在正常大鼠腹腔注射戊巴比妥钠麻醉,行气管插管、经尿道膀胱插管和股静脉插管。下腹部皮肤正中切口暴露腹肌,在腹白线两侧的腹肌内埋植银丝记录电极,电极导线与 Powerlab 的生物电放大器连接。膀胱导管经三通管分别与压力换能器和恒压充胀装置连接。肌电和膀胱内压力信号经由 Powerlab 的数据采样器(模-数转换)输入到电脑,采用 Chart 软件包记录和分析快速充胀膀胱(50 mmHg,持续 30 s,每 15 min 1 次)引起的肌电反应(以肌肉动作电位的数目为指标),观察股静脉给予 MPEP 对其的影响,从而确定 mGluR5 在膀胱伤害性感受中的作用。

2.2.4 小鼠膀胱传入神经活动记录

取成年雌性昆明小鼠,腹腔注射过量戊巴比妥钠处死,迅速分离出带神经的膀胱,将之固定在灌流槽中,持续以富含氧的 Krebs 液灌流。在膀胱顶部作一小的切口后插入导管并结扎固定,该导管与压力换能器相接。再经尿道插入另一导管并结扎固定。仔细分离出一支膀胱神经,用吸引电极记录传入神经电活动。神经活动和压力信号由 Neurolog 系统(英国 Digitimer, Ltd)放大,再经 Micro1401(英国 Cambridge Electronic Design)输入到电脑,采用 Spike 2 软件(英国 Cambridge Electronic Design)记录和分析膀胱充盈(0.1 ml/min)过程中压力和传入神经活动的变化。观察腔内外同时给予 MPEP 对充胀引起的膀胱传入神经活动的影响,从而确定外周 mGluRs 在膀胱机械性感受信号转导中的作用。

Krebs 液成份(mmol/L):NaCl 113.0, KCl5.9, CaCl₂1.25, MgSO₄1.2, NaHCO₃25, NaH₂PO₄1.2, Glucose15.5, 用 95% O₂ 和

5%CO₂ 饱和, pH 7.4。

2.2.5 间质性膀胱炎的躯体牵涉痛反应的测定

在环磷酰胺致间质性膀胱炎的小鼠,在注射环磷酰胺前、注射后 4 h 和 24 h 分别测定机械刺激足底引起的下肢回撤反应(withdrawal response)。测量中由轻至重用不同强度的 von Frey hair 刺激足底,每个强度各刺激 10 次,记录 10 次刺激中发生下肢回撤反应的次数,以刺激强度为横坐标、反应频率为纵坐标,绘制躯体牵涉痛反应曲线。对照组和实验组在第三次测量(注射环磷酰胺后 24 h)前分别于腹腔注射生理盐水和 MPEP,观察其对躯体牵涉痛反应曲线的影响。

2.3 统计学处理

数据用均数±标准差表示,用药前后的变化以配对 t 检验分析统计学意义, P<0.05 代表有统计学显著性。

3 结果

3.1 MPEP 抑制膀胱排尿反射

如图 1 所示,在正常大鼠静脉注射 MPEP(3.0 mg/kg),能明显抑制缓慢充盈膀胱引起的生理性排尿反射,使反射的容积阈值比对照组提高了 1.6 倍(n=6, P<0.01),而静脉注射相同体积的生理盐水对排尿反射没有明显的影响,提示 mGluR5 可能参与介导排尿反射的膀胱生理性机械感受机制。

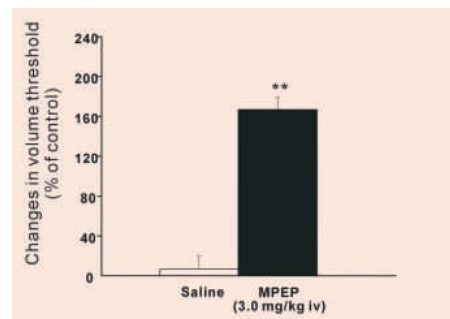


图 1 MPEP 对大鼠排尿反射的容积阈值的影响

注:**, P<0.01, 配对 t 检验

Fig. 1 The effects of MPEP on volume threshold of the micturition reflex in rats.

**P<0.01, paired Student's t-test

3.2 MPEP 抑制膀胱伤害性感受

图 2 是在戊巴比妥钠麻醉的大鼠记录膀胱内压力、腹肌电活动(EMG)和腹肌电活动的频率。在我们的实验条件下,平时腹肌没有明显的放电活动;快速充胀膀胱时,腹肌放电活动明显增加,这是膀胱伤害性感受器兴奋引起的内脏-躯体运动反应(viscero-motor response, VMR)。静脉给予 MPEP 可抑制这一反应,且 MPEP 的作用是可逆的,给药后 30 min, VMR 恢复到对照水平。图 3 显示给予不同浓度的 MPEP 对 VMR 的影响(n=6, P<0.05),在 1~10 mol/kg 范围内, MPEP 对 VMR 的抑制作用具有剂量依赖性。上述结果提示 mGluR5 参与了膀胱的伤害性感受。

3.3 外周 mGluR5 在膀胱机械性感受信号转导中的作用

为揭示外周 mGluR5 受体在膀胱机械性感受信号转导中的作用,我们首先在游离的膀胱模型观察了 MPEP 对膀胱感觉神经活动的影响。图 4 显示的是膀胱内压力、传入神经放电及其频率。在正常对照小鼠,随着膀胱内压力升高,其感觉神经放电活动逐步增强,而 MPEP 对膀胱神经的活动没有明显影响。图 5A、B 和 C 是在正常对照小鼠获得的膀胱内压-传入神经反应曲线,可见 0.3~3 μM MPEP 对该曲线没有明显影响(0.3 μM, n=5; 1 μM, n=10; 3 μM, n=4)。实验中还发现,即使将 MPEP 的浓度增加到

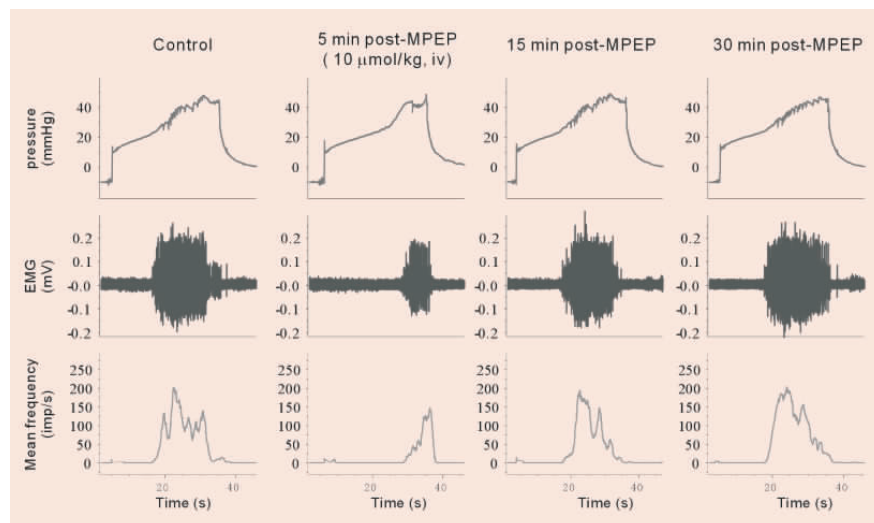


图2 MPEP抑制膀胱充胀引起的腹肌收缩反应
Fig. 2 MPEP attenuates visceromotor responses
(abdominal muscle contraction in response to bladder distension) in rats

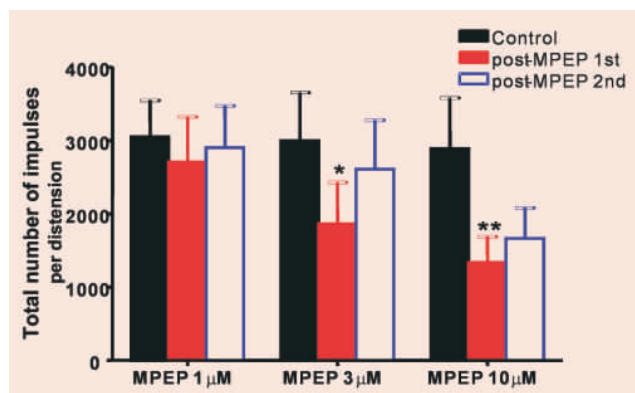


图3 不同剂量的MPEP对VMR的影响
注: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$, 配对t检验。
Fig. 3 Dose-related effects of MPEP on visceromotor responses in rats
* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$, paired Student's t-test

100 μM , 也不能引起膀胱传入神经反应曲线的改变 ($n=4$)。而在预先给予环磷酰胺 (125 mg/kg ip, 实验前 24 h) 的小鼠膀胱 ($n=6$), MPEP (0.3 μM) 对 0~10 mmHg 压力段的传入神经反应曲线没有明显影响, 但可使 15~60 mmHg 压力范围的传入神经反应曲线下移, 即 MPEP 能抑制高阈值传入神经的机械敏感性 (图 5D)。上述结果表明, 在正常膀胱, mGluR5 可能不参与传入神经末梢部位的机械性感受信号转导; 而在实验性间质性膀胱炎条件下, 传入神经末梢部位的 mGluR5 有上调现象, 可能与传入神经的高敏感状态有关。

3.4 中枢 mGluR5 在间质性膀胱炎的躯体牵涉痛中的作用

进一步分析了中枢 mGluR5 在环磷酰胺诱导的间质性膀胱炎的躯体牵涉痛中的作用。如图 6 所示, 在给予环磷酰胺前

(baseline), 用 von Frey hair 刺激小鼠足底, 随刺激强度的增大, 受刺激侧下肢回撤反应的频率 (10 次刺激中发生回撤反应的次数) 增加, 据此可绘制出刺激强度-下肢回撤反应曲线; 腹腔注射环磷酰胺后 4 h 和 24 h 重复上述测定, 所得刺激强度-下肢回撤反应曲线明显左移 ($n=6$, $P < 0.01$), 这种现象被称为躯体牵涉痛 (referred pain/hyperalgesia), 与膀胱损伤导致脊髓背角部位突触传递的可塑性改变有关。由于 4 h 和 24 h 的下肢回撤反应曲线重合, 因而在 24 h 测定前腹腔内给予 MPEP, 比较 4 h 和 24 h 的足底刺激-下肢回撤反应曲线, 从而了解中枢 mGluR5 在间质性膀胱炎的躯体牵涉痛中的作用。我们发现, MPEP 可抑制躯体牵涉痛反应, 而且这一作用具有剂量依赖性, 3 $\mu\text{mol/kg}$ MPEP 几乎可完全逆转躯体牵涉痛 (图 7B-D) ($n=6$, $P < 0.01$)。图

7A 显示, 在对照动物 (腹腔注射生理盐水), 基础曲线与腹腔注射盐水后 4 h 的曲线完全重合, 腹腔给予 MPEP 10 min 后再测定 24 h 的下肢回撤反应, 所得反应曲线与 4 h 的曲线重合, 说明腹腔注射生理盐水 (与环磷酰胺比较) 并不引起躯体痛反应改变, 而 MPEP 也不影响正常情况下的躯体伤害性感受 ($n=6$)。以上结果表明, 间质性膀胱炎引起的躯体牵涉痛可能与中枢 mGluR5 受体有关。

4 讨论和结论

疼痛的发生涉及外周神经末梢部位的信号转导 (刺激引起感觉神经末梢兴奋的过程)、信号在外周神经上的传导、向脊髓以及在中枢内的传递与感知等过程, 多种递质及其受体参与了上述过程。已经有不少资料提示, 外周和中枢部位的促代谢型谷氨酸受体 (mGluRs) 可能在上述环节参与

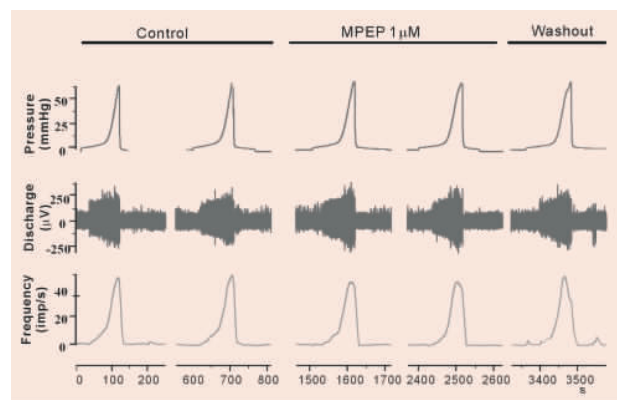


图4 MPEP对膀胱传入神经机械敏感性的影响
Fig. 4 The effects of MPEP on the mechanosensory responses of bladder afferent nerves in normal mice

躯体痛的发生。本研究发现, mGluR5 受体拮抗剂 MPEP 能抑制缓慢充盈膀胱引起的排尿反射和快速充盈膀胱引起的腹肌收缩反应。排尿是膀胱充盈过程中低阈值传入神经激活引起的生理性反射; 而快速充盈膀胱引起的腹肌收缩是膀胱伤害性感受器激活的结果。因此, 我们的结果提示, mGluR5 还参与膀胱的生理性和伤害性感受。

免疫细胞化学研究表明, mGluRs 在中枢痛觉传导通路和外周伤害感受神经元胞体和末梢上都有表达^[6], 那么外周和中枢的 mGluR5 在膀胱的生理性和伤害性感受中分别有何作用呢? 为回答这个问题, 我们采用离体的带有盆神经的膀胱模型, 记录膀胱充盈时的感觉神经活动, 发现在对照小鼠 mGluR5 受体拮抗剂 MPEP 对膀胱充盈过程中的传入神经活动没有明显影响; 而

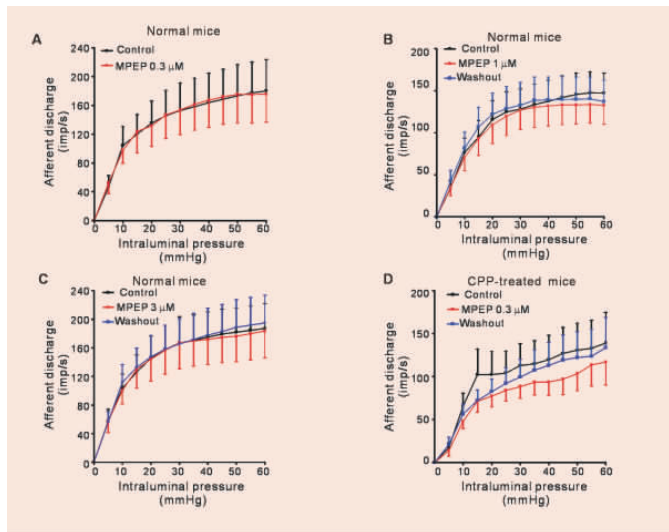


图5 不同浓度 MPEP 对膀胱内压力-传入神经反应曲线的影响

注: A、B、C 分别是在正常小鼠的离体膀胱模型、给予 0.3~3 M MPEP 前后的压力-传入神经反应曲线; D 是在环磷酰胺 (125 mg/kg, ip) 预处理的动物 (实验性间质性膀胱炎模型), 给予 MPEP 前后的压力-传入神经反应曲线 (n=5, P>0.05)

Fig. 5 The effects of different concentrations of MPEP on the mechanosensory responses of bladder afferents in normal and cyclophosphamide-treated mice.

A, B and C are the pressure-afferent response curves of the urinary bladder before and following treatment with 0.3 to 3 M MPEP in the control mice; D is the pressure-afferent response curve of the bladder in animals pre-treated with cyclophosphamide (125 mg/kg, ip), which is lower in the presence of MPEP (0.3 M) compared to the control; but note that the effect of MPEP was statistically insignificant (n=5, P>0.05).

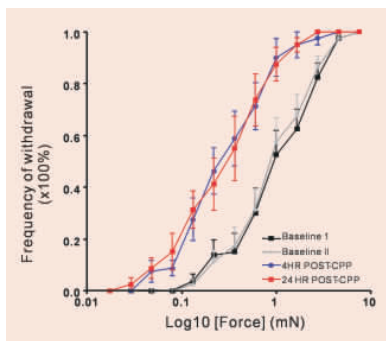


图6 环磷酰胺 (CPP) 致间质性膀胱炎小鼠的足底牵涉痛反应

Fig. 6 Referred hyperalgesia in cyclophosphamide (CPP)-induced cystitis

在预先腹腔给予环磷酰胺的小鼠, MPEP 可使 15~60 mmHg 范围的膀胱内压-传入神经反应曲线下移。这些结果提示, 在正常膀胱, 外周神经末梢上的 mGluR5 受体并不参与机械性感受信号转导, 但在实验性间质性膀胱炎条件下, 参与了膀胱高阈值 (伤害性) 传入纤维对机械刺激的反应。理论上, 外周 mGluR5 机制在实验性间质性膀胱炎时出现的变化可能与 mGluR5 表达增加、mGluR5 功能改变或者膀胱组织中 mGluR5 内源性激动剂 (谷氨酸) 释放增加有关, 对此仍需作进一步的探讨。

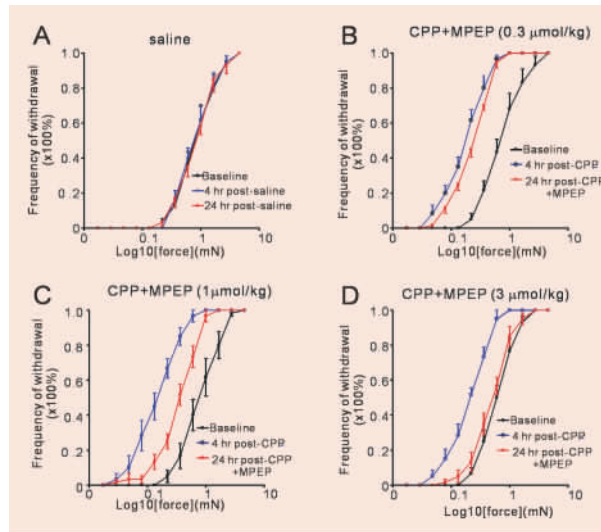


图7 MPEP 抑制间质性膀胱炎的躯体牵涉痛反应 (但不影响正常情况下的躯体伤害性感受)

Fig. 7 MPEP attenuates referred hyperalgesia in cyclophosphamide (CPP)-induced cystitis but did not affect baseline nociception in normal animals

根据以上讨论我们可以得出这样的结论, 即 MPEP 在正常动物对膀胱排尿反射和快速充盈膀胱引起的躯体运动反应的抑制作用与外周 mGluR5 无关, 而是中枢 mGluR5 被阻断的结果。谷氨酸是初级传入神经纤维中枢端的重要递质, 而脊髓背角具有丰富的 mGluRs^[12]。既往的研究发现, I 组 mGluRs 激活既可增强也可抑制脊髓背角突触传递, 因而既能易化也能减轻躯体痛^[13-15]。在腹腔内给予乙酸引起的内脏痛模型, MPEP 能抑制背角神经元的激活 (cFOS 表达)^[16]。本研究中, 我们观察了 MPEP 对间质性膀胱炎引起的躯体牵涉痛的影响。牵涉痛的发生与内脏和躯体感觉传入在脊髓背角会聚有关, 是内脏损伤导致背角突触传递发生可塑性变化的结果。我们发现, 在对照小鼠, MPEP 对下肢痛反应 (机械刺激足底引起的下肢回撤反应) 没有明显影响; 在间质性膀胱炎模型, 小鼠的下肢痛反应增强, 而 MPEP 能剂量依赖性地抑制这种躯体牵涉痛反应, 3 μmol/kg 时 MPEP 几乎可使之完全逆转。这些结果进一步说明, 间质性膀胱炎可导致脊髓背角膀胱与下肢感觉传入会聚部位的突触传递发生可塑性变化, 而 mGluR5 在这种变化中起重要作用。

综上所述, 本研究发现 mGluR5 拮抗剂 MPEP 能明显提高排尿反射的容积阈值, 并能减弱充盈膀胱引起的腹肌收缩反应, 提示 mGluR5 参与了膀胱的生理和伤害性感受过程。本研究进一步证明, 外周 mGluR5 并不参与正常膀胱的机械性感受信号转导, 但可能与实验性间质性膀胱炎时外周神经的敏感性有关; 中枢 mGluR5 参与了膀胱生理和伤害性感受信息向脊髓和在中枢内的传递过程, 并可能在间质性膀胱炎时脊髓背角部位突触传递的可塑性变化中起重要作用。外周和中枢 mGluR5 可能是治疗内脏感觉过敏的一个潜在的药物作用靶点。

参考文献 (References)

- [1] KEW J N, KEMP J A. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology [J]. Psychopharmacology (Berl), 2005, 179: 4-29.
- [2] SCHOEPP D D, JANE D E, MONN J A. Pharmacological agents acting at subtypes of metabotropic glutamate receptors [J]. Neuropharmacology, 1999, 38: 1431-1476.
- [3] PIN J P, ACHER F. The metabotropic glutamate receptors:

温度对高岭石吸附水溶液中铅离子的影响

Effects of Temperature on the Sorption of Pb^{2+} from Aqueous Solution by Natural Kaolinite

王学松/WANG Xue-song^{1,2}, 黄宗行/HUANG Zong-xing¹, 胡海琼/HU Hai-qiong¹, 王静/WANG Jing¹, 孙成/SUN Cheng²

1. 淮海工学院化学工程系, 江苏连云港 222005
2. 南京大学环境学院, 南京 210093

1. Department of Chemical Engineering, Huaihai Institute of Technology, Lianyungang 222005, Jiangsu Province, China
2. School of Environment, Nanjing University, Nanjing 210093, China

[摘要] 研究了温度的变化对高岭石吸附水溶液中铅离子的影响,结果表明,实验数据更好地符合 Freundlich 吸附等温方程。热力学参数 (ΔG° , ΔH°) 的数值指示了该吸附过程是自发的和吸热的。利用黏附几率进一步考察了高岭石作为吸附剂处理水溶液中铅离子的机理,结果表明,该吸附过程主要为物理吸附所主导。

[关键词] 高岭石; 吸附; 铅离子; 活化能; 黏附几率

[中图分类号] X703, O647.31, TQ424.21

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-7857(2006)12-0027-04

收稿日期: 2006-10-09

基金项目: 江苏省海洋生物重点实验室项目(2005HS008)

作者简介: 王学松,男,南京大学环境科学与工程博士后流动站在站博士后,研究方向为污染控制化学; E-mail: snowpine1969@126.com

- structure, activation mechanism and pharmacology [J]. Curr. Drug Targets. CNS. Neurol. Disord. 2002(1): 297-317.
- [4] BORDI F, UGOLINI A. Involvement of mGluR (5) on acute nociceptive transmission[J]. Brain Res, 2000, 871: 223-233.
 - [5] TZSCHENTKE T M. Glutamatergic mechanisms in different disease states: overview and therapeutical implication -an introduction[J]. Amino. Acids, 2002, 23: 147-152.
 - [6] WALKER K, REEVE A, BOWES M, et al. mGlu5 receptors and nociceptive function II: mGlu 5 receptors functionally expressed on peripheral sensory neurones mediate inflammatory hyperalgesia[J]. Neuropharmacology, 2001, 40: 10-19.
 - [7] OMOTE K, KAWAMATA T, KAWAMATA M, et al. Formalin - induced release of excitatory amino acids in the skin of the rat hindpaw [J]. Brain Res, 1998, 787: 161-164.
 - [8] SIMMONS R M, WEBSTER A A, KALRA A B, et al. Group II mGluR receptor agonists are effective in persistent and neuropathic pain models in rats [J]. Pharmacol Biochem Behav. 2002, 73(2): 419-427.
 - [9] MILLS C D, JOHNSON K M, HULSEBOSCH C E. Role of group II and group III metabotropic glutamate receptors in spinal cord injury[J]. J Exp Neurol, 2002, 173(1): 153-167.
 - [10] WEIN A J, HANNO P M. Targets for therapy of the painful bladder[J]. Urology, 2002, 59: 68-73.
 - [11] BON K, CAROL A L, WILSON S G, et al. Characterization of

- cyclophosphamide cystitis, a model of visceral and referred pain in the mouse: species and strain differences [J]. J Urology, 2003, 170: 1008-1012.
- [12] VIDNYANSZKY Z, NAMORI J, NEGYESSY L, et al. Cellular and subcellular localization of the mGlu5 metabotropic glutamate receptor in rat spinal cord[J]. Neuroreport, 1994, 6(1): 209-213.
 - [13] HEINKE B, SANDKUHLER J. Signal transduction pathways of group I metabotropic glutamate receptor -induced long-term depression at sensory spinal synapses [J]. Pain, 2005, 118 (1-2): 145-154.
 - [14] AZKUE J J, LIU X G, ZIMMERMANN M, et al. Induction of long-term potentiation of C fibre-evoked spinal field potentials requires recruitment of group I, but not group II/III metabotropic glutamate receptors[J]. Pain, 2003, 106(3): 373-379.
 - [15] CHEN J, SANDKUHLER J. Induction of homosynaptic long-term depression at spinal synapses of sensory Aδ-fibers requires activation of metabotropic glutamate receptors[J]. Neuroscience, 2000, 98(1): 141-148.
 - [16] BIANCHI R, REZZANI R, BORSANI E, et al. mGlu5 receptor antagonist decreases Fos expression in spinal neurons after noxious visceral stimulation [J]. Brain Res. 2003, 960 (1-2): 263-266.

(责任编辑 李慧政)