

角膜冷受体感觉神经元在干眼发生和发展中的作用

黄博之 综述 邵毅 审校

南昌大学第一附属医院眼科, 南昌 330006

通信作者: 邵毅, Email: freebee99@163.com

【摘要】 干眼是由泪液质、量和动力学改变引起的以泪膜稳态失衡为特征的多因素疾病, 可伴有眼部不适、视觉障碍、眼表及神经损伤等临床表现。冷受体感觉神经元存在于人眼表, 对角膜表面温度及泪液渗透压的变化较为敏感, 可以诱导冷觉、痛觉的产生, 并调节泪液分泌, 与干眼临床表现有诸多联系。本文就角膜表面冷受体对角膜感觉调节、泪液分泌调节, 角膜感觉调控相关影响因素, TRPM8 相关药物的临床应用研究进展进行综述, 为干眼治疗提供思路。

【关键词】 干眼; 冷受体; 泪液产生; 眼部不适感; TRPM8; 薄荷醇

基金项目: 江西省重点研发计划项目 (20203BBG73059)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210207-00099

Role of corneal cold thermoreceptors in the occurrence and development of dry eye

Huang Bozhi, Shao Yi

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Shao Yi, Email: freebee99@163.com

【Abstract】 Dry eye is a multifactorial disease caused by changes in tear quality, volume and dynamics. Disturbance of tear film as the main character is accompanied by discomfort, visual disorder, and damage to the ocular surface and nerves. Cold thermoreceptors existing on the ocular surface are sensitive to alterations in corneal temperature and tear osmolality. They can give rise to the sensations of cold and pain, and regulate tear secretion, and are considered to be associated with the clinical manifestations of dry eye in some ways. This article reviewed the progress of corneal cold thermoreceptors in the regulation of corneal sensation and tear secretion, the related factors of corneal sensory regulation, and the clinical applications of TRPM8-related drugs, so as to provide ideas for the treatment of dry eye.

【Key words】 Dry eye; Cold thermoreceptor; Tear secretion; Discomfort, eye; TRPM8; Menthol

Fund program: Key Research Foundation of Jiangxi Province (20203BBG73059)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210207-00099

干眼是一种由泪液质、量和动力学改变引起的多因素疾病, 主要特征为泪膜不稳定及眼表微环境失衡, 可有眼部不适、视觉障碍、神经损伤等症状^[1]。支配角膜和结膜的感觉神经纤维接受眼表的刺激(如外界环境温度、机械力作用、化学物质、药物等), 整合信息传递至中枢神经系统以激活相关感觉和保护性应答反应的产生(如分泌泪液、眨眼等)^[2]。角膜感觉神经可分为 3 类, 其中机械伤害感觉型神经纤维可以感受外界的机械刺激, 混合型感觉神经纤维(多模有害刺激感受器)可以感受外源性刺激及内源性炎症介质, 而冷觉感觉型纤维(冷受体感觉神经元)可以感受眼表的温度、湿度及泪液渗透压变化^[3-5]。

角膜表面的冷受体作为三叉神经末梢具有特殊性质的感受器, 既是冷觉感知通路的重要组成部分, 又是调节眼表湿度的神经环路的一部分, 因此可被温度变化、泪液蒸发及其引起

的眼表干燥和高渗泪液激发, 传递信息并对眨眼频率、泪液分泌进行自发调节^[2,6-9]。由此推断, 冷受体感受器的异常神经活动与干眼的临床表现存在一定关联。

1 角膜表面冷受体参与感觉调节

1.1 角膜表面冷受体参与冷觉调节

冷受体主要依赖周围神经末梢实现冷觉感知, 在其分子信号转导过程中, 瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)离子通道发挥着重要的作用^[8,10]。TRP 通道包括 TRPA、TRPC、TRPM、TRPML、TRPP、TRPV 6 个亚家族, 在人体广泛分布并可调节人体多种感觉的产生和传递, 如嗅觉、冷觉、痛觉等^[11]。TRPM8(transient receptor potential melastatin 8)通道作为 TRPM 亚家族的成员之一, 为可被寒冷、电压、pH 值及多种化学物质激活的具有 Ca²⁺、Mg²⁺ 通透性的非选择性阳离子通

道,参与炎症反应、肿瘤、冷觉、痛觉、细胞增生等生理病理过程的调控^[12-13]。

分布在身体大多部位的冷受体感觉神经中存在 I_{KD} 和 I_{TRPM8} 2 种互为拮抗的电流, I_{TRPM8} 传递寒冷刺激产生的兴奋而 I_{KD} 阻滞兴奋传递^[10]。在三叉神经眼支, I_{KD} 电流相关离子通道缺失,使得 I_{TRPM8} 在寒冷信号的传导中占据重要地位,因此分布于眼表的冷受体相比于身体其他部位对温度变化更为敏感,可以辨别出低于 $0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的微妙变化。在 TRPM8 通道的联合作用下,角膜冷受体感觉神经向中枢神经系统及时传递寒冷信号,诱导冷觉产生。

干眼患者泪膜不稳定,泪液蒸发、泪膜干燥状态可活跃 TRPM8 通道,在眼表冷受体接收寒冷信号刺激的过程中发挥促进作用。Corcoran 等^[14]的临床对照研究发现干眼患者较健康对照对温度下降更为敏感,证实干眼患者更易因角膜温度变化而产生冷觉。

1.2 角膜表面冷受体参与眼表干涩感及痛觉的产生与调节

人冷觉感受神经纤维分为低阈值和高阈值 2 种。正常生理状态下,低阈值冷受体自发放电活动不引起明显感觉;当温度或湿度变化明显时高阈值冷受体活动强度增强,可以产生轻微的角膜干涩感;当角膜干燥程度严重至角膜上皮细胞或神经损伤时,也可同时刺激多模有害刺激感受器活动引起更为强烈的不适^[8,15-19]。

眼表感觉神经兴奋性神经冲动的释放频率和中枢系统感觉的强弱,与刺激的强度有关。一定范围内,角膜温度变化越大,泪液蒸发量越大则兴奋性脉冲频率越高,不适感越强烈^[15-16]。同理,泪液渗透压的升高也可引起兴奋性放电频率增加,产生眼部干涩感^[8]。

在眼表温度、湿度变化的情况下,干眼患者泪液分泌障碍,无法对该变化做出相应调节,而角膜冷受体兴奋放电,故不适感较健康人更为明显。随着干眼患病时间延长,患者泪膜稳定性进一步下降,也将强化角膜对刺激信号强度的感知,使得不适感有加重的可能。

当角膜神经遭受创伤时,即使没有泪液质或量的改变或泪膜稳态失衡,也可产生不适感或异常的眨眼反射。因为神经损伤可造成其支配部位的多模有害刺激感受器和机械伤害感受器对刺激的敏感性丧失,而其周围的冷受体感觉神经异常自发放电。这一机制可以解释长期干眼及眼表炎症造成的疼痛、不适感及屈光手术后的干眼表现^[20-21]。

2 角膜表面冷受体参与泪液分泌调节

泪液分泌分为基础泪液分泌和反射性泪液分泌,基础泪液分泌主要由冷受体感觉神经自发释放的神经冲动来维持,反射性泪液分泌主要由感受外源刺激或内源性炎症介质和多模有害刺激感受器激发^[22-23]。

在正常情况下,高背景低阈值冷受体持续的自发放电可以促进泪腺和球状分泌细胞的活动,从而维持和调节基础泪液的分泌。在角膜温度值合理范围内,微小的温度变化可引起其泪液分泌刺激的最大效应,当温度变化继续增加时,该效应强度

不再发生较大变化而只能刺激泪液分泌量轻微增加^[24]。低背景高阈值冷受体则需要更高强度的刺激才能激活。但也有研究者认为,高背景低阈值冷受体主要负责调控泪液分泌和眨眼频率,而低背景高阈值冷受体则主要负责干燥感的产生^[25],这一观点有待考证。

为了研究干眼患者泪液分泌的调节活动,研究者通过切除小鼠或猪的泪腺对冷受体的功能进行观察和探索。此类动物实验中,可以看到泪腺切除使角膜冷受体对寒冷刺激反应更强烈、自发放电活动更强^[14,18]。由此可以推断,在干眼患者发病进程中,基础泪液的分泌由冷受体维持,同时眼表面的干燥和温度的下降都可使冷受体活动兴奋且更易被激活,以调控泪液分泌,维持泪膜稳定。但由于干眼患者腺体等功能异常,不能达到理想的调节效果,干眼症状常得不到明显缓解。

3 角膜感觉调控的相关影响因素

3.1 角膜表面冷受体对冷觉敏感度的性别差异

就干眼患病率而言,女性患者占比较大。Caudle 等^[26]研究发现,雌性小鼠三叉神经的 TRPM8 离子通道在接收皮肤表面传入神经元刺激后于特定温度范围内表达出比雄性小鼠更高活性的环状核苷酸门控电流,使得雌性对低温敏感性较雄性高,表明该通道对低温的敏感性存在性别差异。目前角膜冷受体感觉神经的研究中尚未对性别因素引起的冷觉感知和泪液分泌调节活动的差异进行深入探索,而其所对应的 TRPM8 通道内电流活性的性别差异与女性干眼发病率高的临床现象是否存在联系值得进一步研究。

3.2 参与角膜冷觉调控的其他通路

通过对 TRPM8 相关基因敲除小鼠进行研究发现,TRPM8 通道缺陷不会导致冷受体对冷觉的感应能力的完全丧失^[2,8,10]。这些现象表明 TRPM8 通道不是冷刺激信号转导的唯一途径。那么在冷觉的产生中是否存在其他可感知低温的离子通道,这些离子通道是如何发挥作用的,是进一步研究的方向。

TRPA1 通道作为 TRP 通道之一,存在于多模有害刺激感受器中,可以感知低温 ($<17\text{ }^{\circ}\text{C}$) 和辛辣物等刺激,产生不适感以及痛觉。然而,有研究结果表明,角膜的多模有害刺激感受器对低温的敏感性差^[3,27]。人部分皮肤黏膜表面有神经纤维既可发挥冷受体作用又可被 TRPA1 通道激动剂和高强度低温激活^[28]。但目前尚不能断定这部分神经纤维归属哪种感受器,以及其在眼表的分布情况,未来在研究眼部相关感觉产生时,可以考虑该神经纤维的影响。

3.3 角膜表面冷受体活动与年龄的相关性

在众多临床调查中,可以发现干眼也是老年群体比较常见的疾病。多种冷受体传递至副交感神经的兴奋信息强度是由其兴奋性神经元的总量和平均的脉冲频率决定的,随着年龄的增长,个体相关神经末梢数量下降^[6],兴奋性神经纤维可产生的总冲动减少,从而影响基础泪液的分泌。同时,为尽可能抵抗泪液分泌降低带来的影响,数量较少且仍有活性的冷受体感觉神经元活动增加,导致更易产生不适感,这为老年患者干眼

发病率较高的现象提供了依据。

4 相关药物

TRPM8 在冷受体信号转导和传递的重要性为相关药物的临床应用提供了依据。

4.1 TRPM8 兴奋剂——薄荷醇

薄荷醇作为 TRPM8 兴奋剂,在健康人体内可以激活角膜冷受体的自发活动和冷激活活动,引起眼部的不适感和眨眼频率提高,且该作用与其浓度密切相关^[9,12]。在以豚鼠为研究对象的实验中,当药物浓度低于 200 μmol/L 时,薄荷醇对 TRPM8 通道、冷受体感觉神经产生激活效应,而随着药物浓度的升高,在短暂的兴奋作用后转为抑制效应^[8,14]。因此,推测在人体内应该同样存在相似的趋势,但临界浓度值可能与动物不同。

薄荷醇不仅用于诱导健康人体冷痛觉的反应,也可削弱干眼患者冷受体的高放电频率,减轻干眼造成的眼部痛感^[29]。泪腺缺陷的豚鼠对薄荷醇药物的敏感性较正常对照组更高^[18]。干眼患者冷受体的兴奋抑制效应所需药物浓度也比正常人更低^[18]。此类作用可能与药物对 Na⁺通道活动的抑制有关^[30]。薄荷醇也可作为多模有害刺激感受器中 TRPA1 离子通道的抑制剂发挥效用^[31-32]。然而,有研究结果显示,人角膜的多模有害刺激感受器对薄荷醇抑制 TRPA1 的效应并不敏感^[32],但暂时仍无法排除该离子通道活动性的改变对人体眼表冷痛觉传递的影响。鉴于薄荷醇药物的兴奋和抑制作用的转换,用药时需从病人实际状态出发,根据临床表现和检查结果合理安排药量。

4.2 TRPM8 抑制剂——卡沙西平

临床常用抗癌药奥沙利铂是一种神经毒性化疗药物,其对冷受体感觉神经的作用与眼表长期干燥造成的影响相近,该药物通过增加 TRPM8 表达造成皮肤神经病变和冷刺激疼痛,而包括卡沙西平在内的 TRPM8 抑制剂可以降低奥沙利铂等化疗药物造成的冷疼痛并缓解神经病变^[30,33-34]。利用此机制也可缓解由化疗药物等造成的部分干眼不适感表现。

5 展望

冷受体作为角膜表面含量丰富的感受器,其相关活动对正常人体眼表具有保护自身以免受外界刺激损伤的作用,可以维持角膜的温度和湿度。冷受体于干眼患者眼表异常的神经活动可解释干眼眼部不适感等相关症状。TRPM8 通道在冷受体感知眼表冷觉和湿度变化中的作用不可忽视。在年龄与干眼的相关性得到合理解释的同时,女性对低温的敏感性相对较高是否与干眼发病率的性别差异有关值得进一步讨论,对干眼发病的认识和治疗或许可从雌激素方向取得进展,以上都为干眼药物的应用奠定了基础。同时干眼的治疗,不局限于冷受体,多模有害刺激感受器和机械伤害感受器的活动也参与了干眼病理过程,均可为干眼研究提供方向和思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业

委员会眼表与泪液病学组,中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识:定义和分类(2020年)[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(6): 418-422. DOI: 10. 3760/ema. j. cn112142-20200316-00190.

Chinese Branch of Asian Dry Eye Society, Ocular Surface and Tears Group of Ophthalmology Committee of Cross-Straits Medical and Health Exchange Association, Ocular Surface and Dry Eye Group of Ophthalmologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on dry eye: definition and classification (2020)[J]. Chin J Ophthalmol, 2020, 56(6): 418-422. DOI: 10. 3760/ema. j. cn112142-20200316-00190.

[2] Belmonte C, Gallar J. Cold thermoreceptors, unexpected players in tear production and ocular dryness sensations[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(6): 3888-3892. DOI: 10. 1167/iovs. 09-5119.

[3] Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Llloves J, et al. What causes eye pain? [J]. Curr Ophthalmol Rep, 2015, 3(2): 111-121. DOI: 10. 1007/s40135-015-0073-9.

[4] Mehra D, Cohen NK, Galor A. Ocular surface pain: a narrative review [J]. Ophthalmol Ther, 2020, 9(3): 1-21. DOI: 10. 1007/s40123-020-00263-9.

[5] 赵展琳,傅瑶,范先群. 干眼与神经调节异常相关研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(3): 233-237. DOI: 10. 3760/ema. j. issn. 2095-0160. 2020. 03. 014.

Zhao ZL, Fu Y, Fan XQ. Association between neurosensory abnormalities and dry eye[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(3): 233-237. DOI: 10. 3760/ema. j. issn. 2095-0160. 2020. 03. 014.

[6] Ebrahimiadib N, Yousefshahi F, Abdi P, et al. Ocular neuropathic pain: an overview focusing on ocular surface pains[J]. Clin Ophthalmol, 2020, 14: 2843-2854. DOI: 10. 2147/OPHTH. S262060.

[7] Piña R, Ugarte G, Campos M, et al. Role of TRPM8 channels in altered cold sensitivity of corneal primary sensory neurons induced by axonal damage[J]. J Neurosci, 2019, 39(41): 8177-8192. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 0654-19. 2019.

[8] Parra A, Madrid R, Echevarria D, et al. Ocular surface wetness is regulated by TRPM8-dependent cold thermoreceptors of the cornea[J]. Nat Med, 2010, 16(12): 1396-1399. DOI: 10. 1038/nm. 2264.

[9] Bereiter DA, Rahman M, Thompson R, et al. TRPV1 and TRPM8 channels and nocifensive behavior in a rat model for dry eye[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(8): 3739-3746. DOI: 10. 1167/iovs. 18-24304.

[10] Buijs TJ, McNaughton PA. The role of cold-sensitive ion channels in peripheral thermosensation[J/OL]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 262 [2022-06-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32973456>. DOI: 10. 3389/fncel. 2020. 00262.

[11] Clapham DE, Runnels LW, Strübing C. The TRP ion channel family [J]. Nat Rev Neurosci, 2001, 2(6): 387-396. DOI: 10. 1038/35077544.

[12] Quallo T, Vastani N, Horridge E, et al. TRPM8 is a neuronal osmosensor that regulates eye blinking in mice[J/OL]. Nat Commun, 2015, 6: 7150 [2022-06-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25998021>. DOI: 10. 1038/ncomms8150.

[13] Arcas JM, González A, Gers-Barlag K, et al. The immunosuppressant macrolide tacrolimus activates cold-sensing TRPM8 channels [J]. J Neurosci, 2019, 39(6): 949-969. DOI: 10. 1523/JNEUROSCI. 1726-18. 2018.

[14] Corcoran P, Hollander DA, Ousler GW 3rd, et al. Dynamic sensitivity of corneal TRPM8 receptors to menthol instillation in dry eye versus normal subjects[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2017, 33(9): 686-692.

- DOI:10.1089/jop.2017.0050.
- [15] Situ P, Begley CG, Simpson TL. Effects of tear film instability on sensory responses to corneal cold, mechanical, and chemical stimuli [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(8): 2935–2941. DOI: 10.1167/iovs.19-27298.
- [16] Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, et al. Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(9): 2063–2067.
- [17] Gao S, Li S, Liu L, et al. Early changes in ocular surface and tear inflammatory mediators after small-incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107370 [2022-06-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25211490>. DOI: 10.1371/journal.pone.0107370.
- [18] Kovács I, Luna C, Quirce S, et al. Abnormal activity of corneal cold thermoreceptors underlies the unpleasant sensations in dry eye disease [J]. *Pain*, 2016, 157(2): 399–417. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000455.
- [19] Awisi-Gyau D, Begley CG, Situ P, et al. Changes in corneal detection thresholds after repeated tear film instability [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(13): 4234–4240. DOI: 10.1167/iovs.19-27802.
- [20] 张智科. 浅谈角膜屈光术后干眼症发病和病因的研究进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(65): 38–39. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2016.65.027.
- [21] 蔡伟浩, 彭玲, 陆晓和, 等. Omega-3 治疗干眼的研究进展 [J]. *眼科新进展*, 2016, 36(4): 377–379. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2016.0103.
- Cai WH, Peng L, Lu XH, et al. Recent advances in omega-3 for dry eye [J]. *Rec Adv Ophthalmology*, 2016, 36(4): 377–379. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2016.0103.
- [22] Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands [J]. *Cornea*, 1998, 17(6): 584–589. DOI: 10.1097/00003226-199811000-00002.
- [23] González-González O, Bech F, Gallar J, et al. Functional properties of sensory nerve terminals of the mouse cornea [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(1): 404–415. DOI: 10.1167/iovs.16-20033.
- [24] Morrison SF. 2010 Carl Ludwig distinguished lectureship of the APS neural control and autonomic regulation section: central neural pathways for thermoregulatory cold defense [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2011, 110(5): 1137–1149. DOI: 10.1152/jappphysiol.01227.2010.
- [25] Bech F, González-González O, Artime E, et al. Functional and morphologic alterations in mechanical, polymodal, and cold sensory nerve fibers of the cornea following photorefractive keratectomy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(6): 2281–2292. DOI: 10.1167/iovs.18-24007.
- [26] Caudle RM, Caudle SL, Jenkins AC, et al. Sex differences in mouse transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 8 expressing trigeminal ganglion neurons [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176753 [2022-06-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28472061>. DOI: 10.1371/journal.pone.0176753.
- [27] Memon T, Chase K, Leavitt LS, et al. TRPA1 expression levels and excitability brake by KV channels influence cold sensitivity of TRPA1-expressing neurons [J]. *Neuroscience*, 2017, 353: 76–86. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.04.001.
- [28] Scheecterson LC, Pazevic AA, Yang R, et al. TRPV1, TRPA1, and TRPM8 are expressed in axon terminals in the cornea: TRPV1 axons contain CGRP and secretogranin II; TRPA1 axons contain secretogranin 3 [J]. *Mol Vis*, 2020, 26: 576–587.
- [29] Forstenpointner J, Binder A, Maag R, et al. Neuroimaging of cold allodynia reveals a central disinhibition mechanism of pain [J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 3055–3066. DOI: 10.2147/JPR.S216508.
- [30] Kawashiri T, Kobayashi D, Egashira N, et al. Oral administration of Cystine and Theanine ameliorates oxaliplatin-induced chronic peripheral neuropathy in rodents [J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12665 [2022-06-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32728157>. DOI: 10.1038/s41598-020-69674-9.
- [31] Oz M, El Nebrisi EG, Yang KS, et al. Cellular and molecular targets of menthol actions [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 472 [2022-06-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28769802>. DOI: 10.3389/fphar.2017.00472.
- [32] Yin K, Zimmermann K, Vetter I, et al. Therapeutic opportunities for targeting cold pain pathways [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 93(2): 125–140. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.09.024.
- [33] 熊成成, 陈艳芬. 瞬时受体电位通道 TRPM8 的研究进展 [J]. *今日药学*, 2017, 27(3): 209–213. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2017.03.019.
- Xiong CC, Chen YF. Progress of transient receptor potential melastatin 8 [J]. *Pharma Today*, 2017, 27(3): 209–213. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2017.03.019.
- [34] Gauchan P, Andoh T, Kato A, et al. Involvement of increased expression of transient receptor potential melastatin 8 in oxaliplatin-induced cold allodynia in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 458(2): 93–95. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.04.029.

(收稿日期:2022-09-29 修回日期:2023-04-06)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引 3~8 个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组,中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取关键词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称,每个关键词之间用“;”分隔。

(本刊编辑部)