

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.01.005

• 特约综述 •

中脑多巴胺奖赏系统与疼痛调控 *

赵炜楠^{1,2} 胡苏皖^{1,2} 翟晓静^{1,2} 杨俊霞^{1,2} 丁海雷^{1,2} 张红星^{1,2,△} 曹君利^{1,2,3,△}

(¹ 江苏省麻醉学重点实验室, 徐州 221004; ² 江苏省麻醉与镇痛应用技术重点实验室, 徐州 221004; ³ 徐州医科大学附属医院麻醉科, 徐州 221002)

摘 要 中脑多巴胺 (dopamine, DA) 奖赏系统是高度保守的神经结构, 参与动机、应激和疼痛等多种与物种生存密切相关行为的调控。进入 21 世纪以来, 在传统分子生物学与药理学技术的基础上, 神经科学技术的革命进一步丰富了疼痛与镇痛的分子、细胞与神经环路机制, 拓宽了我们对这一系统在疼痛与镇痛调控过程中作用的认识。本文从分子与神经环路角度就中脑多巴胺奖赏系统在疼痛调控中的作用进行了系统综述, 并展望这一系统调控疼痛的未来研究方向。

关键词 中脑多巴胺奖赏系统; 腹侧被盖区; 多巴胺; 神经环路; 分子机制; 疼痛; 镇痛

生理状态下, 急性疼痛是机体免受进一步环境伤害的保护性反应, 而组织损伤、炎症等引起的疼痛则是一种病理状态。几乎每个人都有过急性疼痛的经历, 全球约有 20% 的人口罹患慢性疼痛, 长期的疼痛伴随着焦虑、失眠、抑郁等情感方面的症状, 极大地摧残着病人的身心^[1]。疼痛及其相关的医疗与社会现象 (如阿片危机), 已经成为一个全球性公共卫生问题。国际疼痛学会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 最初为疼痛所下的定义是“组织损伤或潜在组织损伤所引起的不愉快感觉和情感体验”。近几十年来, 随着研究的不断深入, 人们认识到疼痛不仅是伤害性刺激的感觉和情感体验, 还是多种信息在中枢相互作用整合的结果。为了更准确地阐明疼痛的本质, 指导疼痛的基础研究与临床治疗, IASP 在 2020 年更新了疼痛的定义: 疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历。并且对该定义做出了六项注释, 这些注释在感觉和情感体验的基础上, 从心理、认知和社会维度更全面地阐述了疼痛的属性。

虽然人们对疼痛本质的认识逐渐深入, 但由于技术的限制, 一直以来疼痛的机制研究主要集中在外周和低级中枢神经系统, 如背根神经节和脊髓, 而对脑机制的探索非常有限。然而, 疼痛相关的情

感体验、认知与社会维度的成分属于人类高级活动, 这些活动或过程中信息的整合有着复杂的脑机制。临床影像学技术、特异性神经示踪技术和光遗传学、化学遗传学等特异性观察与干预手段的出现与发展, 结合传统的分子生物学与药理学技术, 使疼痛等脑相关疾病的神经生物学机制研究进入了一个新的时代。越来越多的临床和基础研究表明, 疼痛与涉及情感和动机的神经结构功能异常密切相关, 其中中脑多巴胺 (dopamine, DA) 奖赏系统是调控疼痛与镇痛的热点与关键脑结构。同时, 疼痛也是一些与中脑多巴胺系统功能异常相关疾病 (如帕金森病^[2]) 的并发症。例如, 中脑 DA 能神经元变性缺失, DA 水平下降可能与帕金森病疼痛症状的产生相关^[3,4]。人为毁损中脑黑质 DA 能神经元能模拟帕金森病的运动症状和非运动症状 (如疼痛), 而同时毁损腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 尾部 DA 能神经元则可以缓解疼痛等非运动症状, 提示 VTA DA 能神经元在帕金森病相关疼痛行为中发挥重要的调控作用^[5]。本文将从分子与神经环路水平就中脑 DA 奖赏系统在疼痛调控中的作用进行系统综述, 并对这一系统调控疼痛的未来研究方向进行展望。

一、中脑 DA 奖赏系统

中脑 DA 奖赏系统主要由 VTA DA 能神经元及其下游靶区组成, VTA 是该系统中 DA 的主要来源^[6,7]。

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81720108013、31771161、81070888、81230025、81200859、81200862、31970937、81771453); 江苏省自然科学基金 (BK20171158、20190047); 江苏特聘教授和江苏省双创人才与双创团队项目; 徐州医科大学优秀人才科研启动基金 (D2019025); 徐州市经济技术开发区“金龙湖”紧缺型人才项目; 徐州医科大学科技创新团队培育项目 (TD202004)

△ 通讯作者 张红星 hxzhang1982@hotmail.com; 曹君利 caojl0310@aliyun.com

VTA 位于黑质和红核之间, 是一个由多种类型神经元构成的核团, 其中包含 60%~65% 的 DA 能神经元、30%~35% 的 γ -氨基丁酸 (γ -amino-butyric acid, GABA) 能神经元和 2%~3% 的谷氨酸能神经元^[8]。中脑 DA 奖赏系统在感觉、情感、应激、动机和奖赏等相关生理和病理过程中发挥重要作用。越来越多的证据表明, VTA DA 能神经元及其相关神经环路在疼痛调制中扮演着重要的角色。中脑 DA 能神经元活动异常是慢性疼痛及相关疾病的重要机制^[3,4]。传统观念认为疼痛是一种负性行为, 疼痛抑制 VTA DA 能神经元活性, 减少 DA 释放; 疼痛缓解作为一种“奖赏”效应能够激活 DA 奖赏系统, 增加 DA 释放。近年来, 也有观点认为疼痛激活 VTA DA 能神经元, 而抑制 VTA DA 能神经元缓解疼痛。这些证据提示 VTA DA 能神经元具有复杂的解剖和功能异质性。因此, 总结 VTA DA 能神经元参与疼痛调控的分子、细胞与环路机制, 对进一步认识中脑 DA 奖赏系统在调控疼痛中的作用和指导未来基础与临床研究有重要意义。

二、中脑 DA 能神经元调控疼痛的神经环路机制

脑内并没有一个专门的区域能够单独决定疼痛的体验过程, 疼痛是多个脑区之间神经网络进行信息处理与整合的结果。核团间的投射所构成的神经环路是组成神经网络的基本单位, 了解这些神经环路调控疼痛的机制是弄清神经网络如何处理疼痛信号的重要前提。

中脑 DA 奖赏系统主要由 VTA DA 能神经元及其下游靶区伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 组成。广义的中脑 DA 奖赏系统还包括接受 VTA DA 能投射的前额叶皮质 (prefrontal cortex, PFC)、杏仁核

(amygdala, Amy) 以及海马 (hippocampus, Hipp) 等脑区。同时, 作为该系统的核心脑区, VTA 还接受来自 NAc、下丘脑 (hypothalamus) 和外侧缰核 (lateral habenula, LHb) 等与疼痛、情感相关脑区的神经投射 (见图 1)。越来越多的证据提示中脑边缘 DA 奖赏系统功能失调是慢性疼痛及其相关情感、认知症状的重要病理机制。使用药理学方法激活 VTA DA 能神经元在改善抑郁小鼠社交行为表现的同时也会降低动物的痛阈值。

1. VTA→NAc DA 能投射

NAc 是腹侧纹状体的主要组成部分, 核团内有 95% 的神经元为主要表达 DA 1 型 (D1) 和 2 型 (D2) 受体的 GABA 能中型多棘神经元 (medium spiny neurons, MSNs)。NAc 从解剖学上可以分为核 (core) 以及包绕核的壳 (shell)。

NAc 是 VTA DA 能神经元的重要下游投射脑区, VTA→NAc DA 能投射也是中脑 DA 奖赏环路的核心环路。一直以来, 这一环路被认为是介导情感、动机相关生理病理过程的重要脑内结构, 其内部的 DA 和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 信号均参与了抑郁和成瘾行为的调控。2017 年, 我们研究发现慢性神经病理性疼痛模型小鼠中, VTA 投射至 NAc 的 DA 能神经元放电增加, 光遗传学抑制这一环路可以缓解动物疼痛行为^[9]。但是也有研究发现坐骨神经结扎 (sciatic nerve ligation, SNL) 和癌痛模型小鼠的 VTA DA 能神经元放电频率降低, 运用光遗传学技术特异性激活 VTA→NAc 的 DA 能神经元, 可以缓解 SNL 和癌痛引起的痛行为^[10]。这些结果起初使人困惑, 但是结合近年来的研究发现, 腹侧 VTA 主要投射到 NAc 内侧壳, 而外侧 VTA 则大多数投射到 NAc

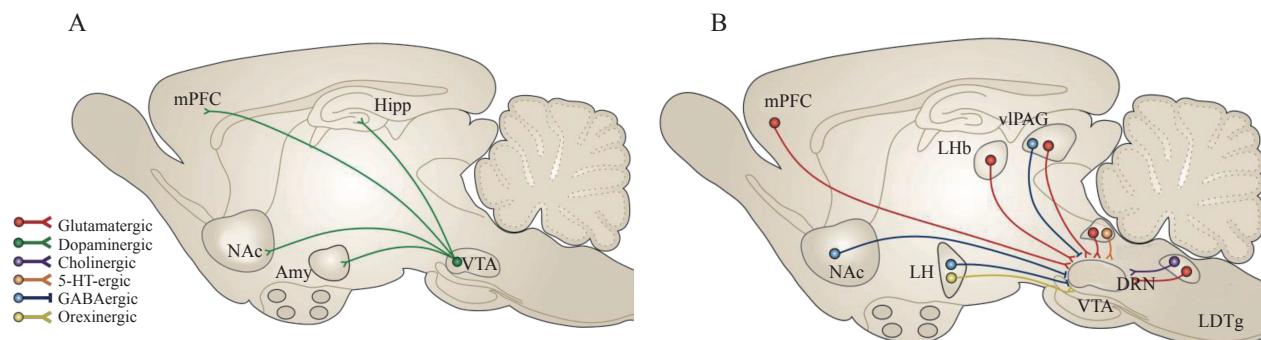


图 1 参与疼痛调控的中脑奖赏环路

(A) 啮齿类动物腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) DA 能神经元与其下游核团构成的疼痛相关环路示意图; (B) VTA 相关上游核团投射示意图。VTA 内的 DA 能神经元与非 DA 能神经元均接受疼痛相关的上游核团投射, 具体细节展示见图 2。

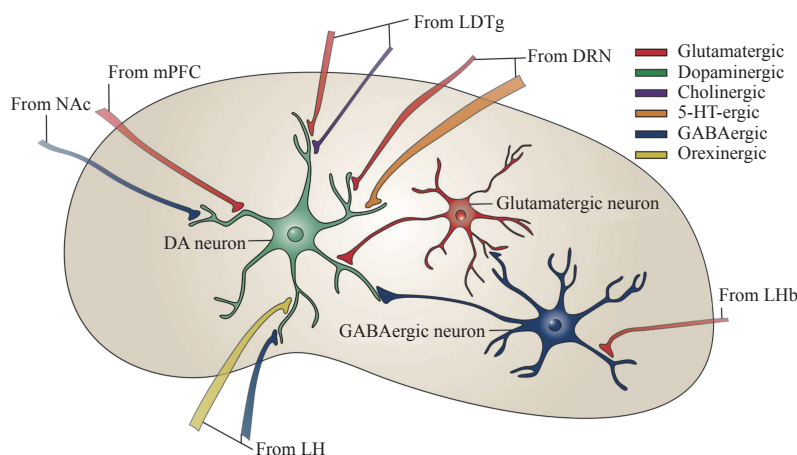


图2 VTA疼痛相关外来投射与局部神经元之间突触联系示意图

VTA内DA能神经元接受来自内侧前额叶皮质 (medial prefrontal cortex, mPFC)、背外侧被盖核 (laterodorsal tegmental nucleus, LDTg) 以及中缝背核 (dorsal raphe nucleus, DRN) 的兴奋性直接投射 (谷氨酸能), 此外还直接接受来自 LDTg 的胆碱能与来自 DRN 的 5-HT 能投射, 这些投射均与疼痛相关。外侧下丘脑 (lateral hypothalamus, LH) 能够同时发出兴奋性的食欲肽能 (orexinergic) 投射与抑制性的 GABA 能投射到达 VTA 的 DA 能神经元, 其中食欲肽能投射参与了疼痛调控。此外, 在慢性疼痛时, 由外侧缰核 (lateral habenular, LHb) 投射到 VTA 的 GABA 能神经元的谷氨酸能投射被激活。VTA 的 DA 能神经元能够接受核团内的 GABA 能与谷氨酸能投射。此外, 核团内的谷氨酸能神经元与 GABA 能神经元也存在突触联系。

外侧壳, 且在小鼠遭受同样的足底电击刺激时, VTA 内外侧的神经元出现截然相反的兴奋性变化^[11,12]。另外, 有研究显示啮齿类动物受到疼痛刺激时 NAc 核内的 DA 释放增加, 而壳内的 DA 则在刺激中保持稳定^[13]。这些研究结果一方面说明了 VTA 投射至 NAc 的 DA 能神经元在疼痛调控中的重要作用, 另一方面也提示 VTA→NAc DA 环路可能存在功能不同甚至相反的、核团亚区特异性平行投射。另外, VTA 头尾在细胞类型及功能上的差异也可能是上述研究中出现功能差异的一个重要原因。

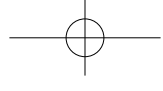
如上所述, NAc 是与情感、动机相关行为密切相关的核团, 还被证实是奖赏与厌恶行为调控的重要脑区。这些证据提示 VTA→NAc DA 能投射不仅在疼痛感觉调控中起到关键作用, 也可能参与了疼痛相关的情感和动机行为改变。

2. VTA→mPFC DA 能投射

内侧前额叶皮质 (medial prefrontal cortex, mPFC) 是中脑边缘系统的重要组成部分, 参与调控感觉、决策、判断、工作记忆等诸多高级脑功能。人为抑制 mPFC 神经元活动不仅可以缓解选择性神经损伤 (spared nerve injury, SNI) 小鼠的疼痛感觉, 同时也能减轻慢性疼痛所伴随的厌恶情绪^[14], 提示 mPFC 是调控疼痛感觉及其相关情绪症状的重要脑区。VTA 来源的 DA 是 mPFC 参与上述脑功能的重要神经递质, D1 受体在 mPFC 细胞广泛表达, 而 D2 受体则主要表达在较深的第 5 和 6 层 (Layer 5, 6) 细胞,

并且两种受体对 DA 的结合特性并不相同^[15], 提示 DA 在 mPFC 调控动物行为中的作用可能非常复杂。目前的基础研究发现: 急性电击能够激活包括 mPFC 在内的多个脑区的 DA 传递, 而慢性疼痛时 mPFC DA 则处于较低水平, 且 mPFC 中注射 DA 可以缓解慢性疼痛的症状^[16,17], 这些结果充分说明了 mPFC 内的 DA 参与了疼痛感觉的调控。此外, Sogabe 等的研究发现: VTA 高频电刺激 (50 Hz, 30 s) 能抑制机械压尾刺激诱发的大鼠前额叶皮质伤害性反应, 并且明确了是 PFC 内的 D2 受体介导了这种抑制作用^[18]。还有研究发现光遗传技术激活 VTA 投射至 mPFC 的神经元末梢能强化条件性位置厌恶, 诱发焦虑样行为^[19]。上述结果提示 VTA→mPFC DA 能投射不仅在疼痛感觉调控中发挥重要作用, 同时也参与疼痛相关情感成分的调控。我们前期的研究进一步证实了此观点: 在使用慢性不可预知温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CMS) 构建的抑郁症模型小鼠中, 应用药理学方法 (核团内注射吗啡或巴氯芬) 激活 VTA DA 能神经元在改善小鼠抑郁相关行为 (如社交、悬尾、旷场与糖水偏好实验) 的同时会诱发动物痛行为^[20]。

综上所述, 在疼痛状态下, VTA→mPFC 的 DA 神经元功能失调, 能够有效地改变 mPFC 内神经元的活动, 而这种改变可能会影响各类需要 mPFC 参与的高级功能。因此, 在 VTA→mPFC 通路的痛觉调控功能之外, 其在疼痛所伴随的认知、



情感、记忆等并发症中的作用也应当引起研究者的注意。

3. VTA→Hipp DA 能投射

海马是脑内调控认知与情感的关键核团，海马除了自身内部复杂的神经网络之外，还接受大量的外来神经纤维输入，包括来自 VTA 的 DA 能投射。有研究发现激活背侧海马的 D1 或 D2 受体均可以产生镇痛效应^[21]，同时也有研究证实激活 VTA 投射到背侧海马的 DA 能神经元可以增强小鼠维持记忆的能力^[22]。海马齿状回 (dentate gyrus, DG) 的成年海马神经发生 (adult hippocampal neurogenesis, AHN) 对于认知和情感的发生和维持尤为重要。在疼痛相关的研究中，急性的炎性疼痛并不会影响 AHN^[23]，但无论在人类还是啮齿类动物，慢性疼痛均会降低 AHN 水平，这种减少可能与慢性疼痛所导致的记忆功能损伤相关。我们最近的研究发现：在通过慢性坐骨神经压迫损伤 (chronic constrictive injury, CCI) 构建的慢性神经病理性疼痛小鼠模型中，VTA 投射到 DG 的 DA 能神经元兴奋性降低介导了慢性疼痛引起的 AHN 减少和空间记忆受损^[24]。此外，和慢性疼痛相关的精神疾病（如重度抑郁）也与 AHN 受损相关，修复 AHN 可能是缓解与慢性疼痛相关的记忆损伤和负性情感的有效方法^[25]。

这些结果提示海马 DA 信号和 VTA 投射到背侧海马的 DA 能神经元参与了局部的 AHN，并且可能通过这一机制调控疼痛感觉及其相关的认知行为。

4. VTA→Amy 的 DA 能投射

Amy 是位于颞叶内侧的杏仁状结构，在情绪、应激、以及焦虑抑郁等各类精神疾病中都发挥了重要作用，同时 Amy 也是脑内疼痛情感维度的调控中心，并且参与了疼痛的下行易化通路调节。Amy 由多个在解剖和功能上都各不相同的亚核构成，主要包括基底外侧杏仁核群 (basolateral complex of the amygdala, BLA)，杏仁中央核 (central nucleus, CeA) 以及夹层细胞群 (intercalated cell clusters, ITC)。其中 BLA 是 Amy 接受伤害性信号传入的主要部分，含有大量的锥体神经元 (85%~90%) 以及一部分 GABA 能神经元。BLA 将处理后的信息传递给 CeA。CeA 又被称作“伤害感受杏仁核” (nociceptive amygdala)，是调控疼痛相关情感反应的重要核团，其外侧囊状部 (laterocapsular division, CeLC) 是疼痛相关可塑性发生的重要区域。ITC 是 Amy 内抑制性微环路的重要组成部分，主要由 GABA 能神经元构成，可以抑制疼痛相关的 CeLC 输出^[26]。

急性应激激活 VTA DA 能神经元，后者向下游

脑区释放 DA，Amy 内 DA 含量要远高于 mPFC 或 NAc 等脑区^[27,28]。DA 各型受体在 Amy 内均有分布，但是也存在一定程度的特异性，比如 D1 受体在三个区域中均有表达但是在 ITC 中最多^[29]，D2 受体在 BLA 内不与 D1 共标，而在 ITC 内则与 D1 受体共存^[30]。此外，BLA 更多的接受来自 VTA 前外侧区的 DA 能神经元的输入^[31]，而以 CeA 为主要注射位置的逆行示踪实验则发现投射到 Amy 的 DA 能神经元分布于整个 VTA 以及黑质致密部^[32]。此外，还有报道称激活 Amy 内的 DA 能神经元末梢可以使 CeA 内的一部分神经元产生兴奋性突触后电流^[33]，慢性疼痛也可激活 CeA 神经元，而抑制这些神经元活性可以缓解与慢性疼痛相关的负面情绪^[34]，提示 Amy 外来的 DA 输入可能通过影响 CeA 神经元活动调控疼痛感觉及其相关的情感症状。而在 BLA，DA 则能够提高兴奋性投射神经元的抑制性突触后电流的频率^[35]。这些证据提示 DA 在 Amy 的作用可能具有区域依赖性。

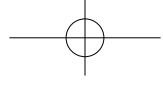
目前有一种关于情绪与疼痛在 Amy 相互作用的假说：焦虑、抑郁等消极情感状态能加重疼痛，并且增强 Amy 与下游脑区的神经联系；积极的情绪则能抑制 Amy 介导的疼痛易化^[36]。考虑到 VTA DA 能神经元为核心的中脑奖赏系统在疼痛与镇痛调控中的作用^[37]，以及 VTA 到 Amy 不同亚区投射的受体和功能差异，中脑 DA 能神经元可能通过 Amy 来整合疼痛发生发展中的感觉和情感等成分。

5. VTA 的上游神经环路调控疼痛

VTA 神经元接受来自 PFC、外侧下丘脑 (lateral hypothalamus, LH)、LHb 以及中缝背核 (dorsal raphe nucleus, DRN)、Amy 等多个脑区的兴奋性、抑制性或调节性 (5-HT 能和肽能) 神经输入。这些上游投射及其与 VTA 形成的神经环路也参与了疼痛的调控。

mPFC 发出的谷氨酸能投射可以直接支配 VTA 中的 DA 与 GABA 能神经元，激活 mPFC 可以增加 VTA 谷氨酸释放，激活 DA 能神经元，促进 DA 的释放，具有潜在的疼痛调控作用。中脑导水管周围灰质腹外侧区 (ventrolateral periaqueductal grey, vIPAG) 主要向 VTA 发出兴奋性谷氨酸能投射，但也有少量抑制性的 GABA 能投射，并且这些神经元优先投射到 VTA 的非 DA 神经元。此外，这条环路在偏头痛的动物模型中被激活，抑制这条环路可以缓解偏头痛所导致的厌恶情绪^[38]。

VTA 也接受来自 NAc 的大量 GABA 能输入。NAc 内的 GABA 能神经元能够直接或间接地投射



到 VTA, 这些神经元分别属于直接通路和间接通路。其中直接通路的神经元主要表达激活时可提高细胞兴奋性的 D1 受体, 其直接投射到黑质和 VTA, 与奖赏相关。间接通路的神经元则主要表达激活时可抑制细胞兴奋性的 D2 受体, 其直接投射到苍白球和下丘脑, 间接支配 VTA 等中脑核团, 与厌恶及负面情绪相关。有报道发现外周神经损伤时间接通路神经元兴奋性的上调会加重痛觉异常^[39]。

VTA 还接受来自背外侧被盖核 (laterodorsal tegmental nucleus, LDTg) 的胆碱能和谷氨酸能投射^[6]。电刺激 LDTg 可以激活 VTA 中的烟碱乙酰胆碱和离子型谷氨酸受体从而增加 NAc 的 DA 释放^[40], 并且 LDTg→VTA 胆碱能神经元约有 40% 会被热痛刺激所激活^[41]。还有研究证实, 运动可以激活 LDTg→VTA 胆碱能和谷氨酸能神经元从而缓解疼痛^[42]。

此外, VTA 也接受来自 LH 的 GABA 能以及食欲肽 (orexin, hypocretin) 能投射, 使用光遗传学方法激活 LH→VTA 的 GABA 能神经元可以产生奖赏作用, 而食欲肽可以增强 VTA 投射到 NAc 的 DA 能神经元兴奋性^[43,44]。VTA 内注射食欲肽 A 可以产生镇痛作用, 并且这种作用可以被 NAc 内注射 D1 或 D2 受体拮抗剂所拮抗^[45]。此外, 在炎性痛的大鼠模型中, 激活食欲肽神经元可以产生镇痛作用, 而拮抗 VTA 内的食欲肽受体则可以抑制这种镇痛作用^[46]。由此可见, LH→VTA 的食欲肽能投射可能通过影响中脑边缘奖赏系统来调控疼痛。

LHb 也能发出谷氨酸能投射到 VTA 的 GABA 能神经元以及 DA 能神经元, 慢性疼痛会激活投射至 VTA GABA 能神经元的 LHb 谷氨酸能神经元, 后者通过激活局部的 GABA 能神经元抑制 DA 能神经元的兴奋性^[6,47], 但这条通路在疼痛中的作用尚不明确。

DRN 发出 5-羟色胺 (5-hydroxy trypt amine, 5-HT) 能及谷氨酸能投射到 VTA, 有报道证实抑制这条通路会抑制动物的动机行为^[48,49]。DRN 谷氨酸能神经元和一部分 5-HT 与谷氨酸递质共存神经元可以通过释放谷氨酸活化突触后 DA 能神经元, 最终改变 VTA→NAc 环路的兴奋性^[49,50], 这可能是慢性疼痛时 DRN 5-HT 能神经元放电频率明显增加^[51], VTA DA 能神经元异常放电的部分原因, 干扰这条通路可能会对疼痛及相关症状产生影响。

6. VTA 内部三种神经元之间的相互作用

VTA 包含 60%~65% 的 DA 能神经元、30%~35% 的 GABA 能神经元和 2%~3% 的谷氨酸能神经元^[8], 这些神经元在 VTA 内部也存在突触联系,

构成局部微环路, 参与信息整合。

VTA DA 能神经元接受局部的 GABA 能投射, 激活后者可以通过 GABA_A 受体抑制 DA 能神经元的兴奋性, 并且可以影响 NAc 内 DA 的释放与奖赏行为。鉴于脑内其他核团可能作用于 VTA 内的 GABA 能神经元, 这条局部投射对于间接调控中脑多巴胺奖赏系统的功能可能极为重要, 比如 LH GABA 能神经元可能通过与 VTA GABA 能神经元形成突触联系间接调控 VTA→NAc DA 能神经元从而参与焦虑等负性情感以及摄食行为的调控^[52]。VTA 内的谷氨酸神经元也被发现与核团内的其他神经元存在突触联系^[53]。同时, VTA 内的谷氨酸能与 GABA 能神经元均表达 D2 受体^[54], 提示 VTA DA 能神经元可能作为突触前成分构成局部微环路。然而, 上述微环路在疼痛及其相关症状的调控中发挥怎样的作用尚有待进一步研究。

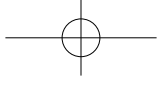
此外, VTA 星形胶质细胞 (astrocyte) 和小胶质细胞 (microglia) 也参与了痛觉调控。在慢性疼痛动物模型 (使用套管构建的慢性坐骨神经压迫损伤) 中, VTA 内的小胶质细胞被激活, 并通过改变 VTA 内 GABA 能中间神经元胞外的氯离子梯度影响 DA 依赖的奖赏行为 (如可卡因摄入), 这一结果提示 VTA 内激活的小胶质细胞可能是慢性疼痛时 DA 系统功能失调的一个重要原因^[55]。此外, 星形胶质细胞也能够调节 VTA 内 GABA 能神经元的兴奋性, 光遗传学激活 VTA 内的星形胶质细胞可以通过谷氨酸转运体依赖的方式提高局部 GABA 能神经元的兴奋性, 从而抑制 DA 能神经元, 诱导小鼠逃避行为; 敲除 VTA 星形胶质细胞中的谷氨酸转运体能够抑制这种逃避行为^[56]。以上结果说明 VTA 内的胶质细胞也能够通过间接影响神经元兴奋性的方式 (主要为 GABA 能神经元) 参与疼痛及其相关行为的调控。

综上所述, VTA 多巴胺能神经元投射到多个下游核团, 也接受多个上游核团的支配。在这些复杂的神经环路中, 细胞类型和核团亚区的多样性以及局部复杂的突触联系使得中脑多巴胺奖赏环路在疼痛及其相关神经精神症状的调控中作用也更加复杂。

三、中脑 DA 奖赏系统调控疼痛的分子机制

1. DA

DA 是脑内重要的儿茶酚胺类神经递质之一。作为脑内 DA 的主要来源, VTA 通过释放到下游脑区 (如 NAc) 的 DA 参与奖赏、动机、情绪等多种生理、病理过程。在接受夹尾刺激时, NAc 核



内 DA 释放增加而壳内 DA 含量减少, 在刺激消失时, 壳内 DA 水平增高^[13]。在慢性疼痛状态下, VTA→NAc 环路 DA 释放减少, D2 受体下调, 这种变化与痛敏呈正相关^[39,57], 提示 VTA→NAc 环路 DA 可能通过 D2 受体产生镇痛作用^[58]。在啮齿类动物研究中, 与短暂的疼痛刺激(如热板)相比, D2 受体激活在福尔马林等引起的持续性疼痛中更能降低疼痛反应^[59]。人体研究表明短暂的 DA 浓度降低与疼痛情感而非疼痛感觉相关^[60]。在切口痛动物模型中, 逆转 DA 释放可阻碍外周镇痛产生的条件位置偏好^[61]。因此, 有学者提出 VTA→NAc 环路 DA 通过影响动机、奖赏过程而调节疼痛感觉^[62]。同时, 慢性疼痛引起的 VTA→NAc 环路 DA 释放减少以及 D2 受体下调可能与疼痛相关的“奖赏缺陷 (reward deficiency)”相关, 表现为动机减少、负性情感等。在这种“奖赏缺陷”下, 镇痛药物如阿片类药物引起的奖赏效应减少, 一方面与 VTA DA 释放减少、DA 能神经元细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号通路功能下降相关^[63,64], 另一方面与慢性疼痛引起的 μ 阿片受体介导的 G 蛋白激活减少相关^[65]。

2. BDNF

BDNF 广泛分布于中枢神经系统中, 在调节突触可塑性以及神经元存活和功能中发挥重要作用。BDNF 与其受体酪氨酸激酶 B (Tyrosine kinase, TrkB) 结合, 通过下游细胞信号通路发挥相应的生物学效应。在脊髓水平, BDNF 被证实参与调节慢性疼痛下伤害信息传递及中枢敏化过程。在中脑 DA 奖赏系统中, BDNF 参与调节 DA 能神经元放电、递质释放过程, 并促进 DA 能神经元存活。同时, VTA DA 能神经元也可以合成 BDNF, 并且通过向下游脑区释放发挥作用。例如, 我们近期研究发现: 在 CCI 引起的神经病理性疼痛条件下, 疼痛状态下 VTA 和 NAc 的 BDNF 蛋白表达增加, 而 BDNF mRNA 只在 VTA 表达增加, 提示 NAc 增加的 BDNF 可能来自 VTA; 条件性敲除 VTA→NAc 环路特异性 BDNF 能缓解神经病理性痛行为^[9]。此外, 在慢性疼痛下, 海马内 BDNF 水平出现下降^[24,66]。当在 DG 过表达 BDNF 后, 慢性炎性疼痛相关的感觉、情感、认知障碍可被逆转^[67]。我们还发现 CCI 模型引起的神经病理性疼痛条件下, 小鼠 DG AHN 减少, 空间学习记忆功能受损, VTA→DG DA 能神经元活性降低, 激活这些神经元可改善疼痛相关的空间学习记忆和 DG AHN 异常; 化学遗传学特异性调控 VTA→DG DA 能神经元活性双相调节 DG

BDNF 蛋白水平; 慢性疼痛状态下, VTA BDNF mRNA 减少, DG BDNF 蛋白水平降低, 在 VTA 过表达 BDNF 逆转慢性病理性疼痛相关的 AHN 受损和空间学习记忆异常^[24]。

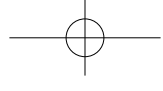
综上所述, 这些证据高度提示慢性疼痛状态下 VTA DA 能神经元活性发生改变, 通过影响 BDNF 蛋白质的合成及其向下游脑区的释放, 从而介导慢性疼痛相关的痛觉过敏和学习记忆异常。

3. 阿片受体

阿片类药物通过阿片受体发挥镇痛作用是 20 世纪神经科学领域内具有里程碑式意义的发现。阿片受体包括 μ (MOR)、 δ (DOR)、 κ (KOR) 三类, 阿片类药物的镇痛作用主要依赖 MOR。除了中脑导水管周围灰质, VTA 也是吗啡发挥镇痛作用的关键脑区。一系列的研究表明喙内侧被盖核 (rostromedial tegmental nucleus, RMTg) 即 VTA 的尾部在这一过程中发挥重要作用^[68]; 病理状态下, VTA 内 MOR 功能受损, DA 释放减少^[69], 可能引起疼痛感觉以及动机、情感等相关的症状; 阿片药物可能通过突触前 GABA 能末梢 (来自局部或外部) MOR, 抑制 GABA 释放, 从而去抑制 VTA DA 能神经元, 增加 DA 释放, 发挥镇痛作用^[70]。同时, VTA DA 能神经元也表达丰富的 KOR, 并且后者在疼痛及其相关的负性情感调控中可能发挥重要作用。例如, 外周神经损伤引起的神经病理性疼痛小鼠会产生位置厌恶的行为学表现, 并伴随 NAc 中 KOR 表达和功能上调, VTA 局部给予 KOR 激动剂 (U50488) 能抑制 DA 能神经元, 减少 VTA 及其下游 NAc DA 释放, 介导条件性位置厌恶行为。条件性敲除 VTA DA 能神经元的 KOR 后, 位置厌恶行为消失^[71]。近期一项研究表明在慢性炎性疼痛下, NAc 壳中强啡肽 (dynorphin) 神经元接受的抑制性传入降低, 引起强啡肽合成增加, 增加的强啡肽作用于投射至 NAc 的传入神经突触前 KOR 受体使其功能活性增强, 改变 NAc 中 DA、5-HT、谷氨酸和 GABA 等递质释放, 进而导致负性情感状态^[72]。这些证据提示 KOR 对 DA 环路和奖赏行为的调节可能是慢性疼痛时负性情感发生的重要机制^[73]。但是, 也有研究表明拮抗 NAc 壳中的 KOR 并不影响疼痛相关的厌恶行为^[74], 这可能是由于作用于 NAc 壳中不同区域 KOR 功能异质性造成的^[75]。上述证据提示, 中脑 DA 奖赏系统的阿片受体在疼痛及其相关的负性情感调控中发挥重要复杂的作用, 需要特异性更强的深入研究。

4. 谷氨酸及其受体

谷氨酸是中枢神经系统中重要的兴奋性神经递



质。中脑 DA 奖赏系统除了内在的 DA 作为重要的神经递质之外, 还接受大量谷氨酸能投射的支配。 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptors, AMPAR)、N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR) 和红藻氨酸受体 (kainate receptor, KAR) 是外来谷氨酸发挥作用的重要受体基础。慢性神经病理性疼痛和炎性疼痛下, NAc 中 GluA1 (AMPA 的一种亚基) 表达增高, 使 AMPAR 缺乏 GluA2, 形成钙通透型 AMPAR (calcium-permeable AMPARs, CPARs), 药理学阻断后者加重疼痛相关抑郁样表现, 而激活后缓解抑郁样表现, 提示 NAc 中 CPARs 可能是调节疼痛相关抑郁样行为表现的分子机制^[76]。同时, 慢性神经病理性疼痛还会引起 NAc 壳中 NR2B 磷酸化、表达增高, 造成 NMDAR 兴奋性突触后电位衰减时间延长^[39,77]。AMPA 功能的降低以及 NMDAR 动力学改变引起 D2 受体阳性 MSNs 神经元突触后长时程抑制 (long term depression, LTD), 这种突触可塑性改变与慢性疼痛时寻求的奖赏动机行为减少相关^[78]。此外, NAc 中 D2 神经元突触前囊泡谷氨酸转运体 1 (vesicular glutamate transporter, vGluT1) 含量降低, 提示谷氨酸能输入减少^[79], 同时 NAc 与 mPFC 之间的纤维连接也是减少的^[80]。光遗传学激活 mPFC→NAc 环路谷氨酸能神经元能够缓解 SNI 引起的疼痛感觉和抑郁样症状^[81]。这些证据提示, mPFC 谷氨酸能投射可能通过调控其与 NAc MSNs 神经元之间的突触可塑性参与慢性疼痛及其相关负性情感的调控。VTA 本身也包含约 2%~3% 左右的谷氨酸能神经元, 这部分神经元及其下游谷氨酸受体是否参与疼痛调控尚有待进一步研究。

5. 食欲肽

食欲肽是由 LH 食欲肽能神经元特异性合成分泌的一种调节觉醒、食欲和其他生理功能的神经肽, 作用于两类受体: 食欲肽受体 1 (orexin receptor 1, OX1R) 和食欲肽受体 2 (orexin receptor 2, OX2R)。VTA 和 NAc 内 OX1R 和 OX2R 表达丰富, 是食欲肽调控疼痛行为的重要靶向脑区^[82]。激活 VTA 食欲肽受体可增加 VTA→NAc 环路 DA 的释放^[83,84]。LH 内注射卡巴胆碱可有效缓解福尔马林引起的疼痛症状^[84], 在 VTA 或 NAc 中应用 OX1R 或 OX2R 拮抗剂均可阻断这一镇痛作用^[83-85], 并且在 VTA 内拮抗 OX1R 的镇痛作用强于拮抗 OX2R 的镇痛作用^[84], 同一受体在 VTA 的作用强于在 NAc 的作用^[83]。这些结果提示食欲肽受体在 LH→VTA 环路发挥镇痛作

用中扮演重要角色, 中脑奖赏系统食欲肽或许可作为慢性疼痛治疗的潜在靶点。

6. 其他分子机制

P 物质 (substance P, SP) 是一种肽类神经递质, 通过与神经激肽 1 (neurokinin-1 receptor, NK1) 受体、神经激肽 2 (NK2) 受体和神经激肽 3 (NK3) 受体结合发挥作用。大量证据提示 SP 在外周和中枢神经系统中参与疼痛调控。在 VTA 神经元中, NK1 和 NK3 受体均有分布, 但 NK1 受体数量少于 NK3 受体, 并且投射到 mPFC 的神经元比投射到 NAc 的神经元表达更多的 NK3 受体^[86]。既往研究表明 VTA 内局部注射 NK1、NK3 受体的选择性激动剂产生镇痛作用^[87]。在 VTA 中, SP 通过作用于 NK1 受体激活 GABA 能神经元, 作用于 NK3 受体激活 DA 能神经元^[88], 然而, SP 是否通过作用于 VTA 中特定神经元群体影响机体疼痛处理过程仍不清楚。

神经降压素 (neurotensin, NT) 是一段含有 13 个氨基酸的神经肽, 广泛分布于中枢神经系统中, 通过作用于延髓吻腹侧区 “on” 或 “off” 细胞易化伤害性感受或缓解疼痛^[89]。同时, NT 可与中脑 DA 奖赏系统相互作用, 影响机体奖赏过程: NT 通过作用于 1 型受体抑制 D2 型受体, 增加 VTA DA 能神经元末梢在 NAc 的 DA 递质释放, 从而影响奖赏过程^[90], 但 NT 与中脑 DA 奖赏系统相互作用是否参与调节疼痛, 尤其是慢性疼痛和相关的负性情感还需进一步的研究。

其他潜在分子机制还包括且不限于内源性大麻素系统、离子通道和其他神经调节肽等, 这些分子可能通过作用于中脑 DA 奖赏系统特定受体、改变胞内信号传导通路、影响细胞放电特性、调节突触可塑性等多种机制共同参与调控疼痛的病理生理过程。

四、结语与展望

在疼痛领域有一种根深蒂固的观念认为, 疼痛降低 DA 的释放, DA 增加反映镇痛产生的奖赏效应, 疼痛和 DA 是一种此消彼长的关系。病毒工具和遗传学技术的出现与发展促进了人们对中脑 DA 奖赏系统在疼痛调控中作用更加深入的认识, 这一观点也正在被逐渐改变。VTA 及其上下游脑区在解剖和功能上的异质性促使人们对中脑 DA 奖赏系统在疼痛调控中作用的研究也向着更加细致的细胞和亚区特异性环路水平方向发展。在认识中脑 DA 奖赏环路调控疼痛的精确环路的基础上, 分子水平的研究也应该在先进分子生物学技术的辅助下同步进行, 如单细胞测序、投射特异性和细胞类型特异性

的测序技术等。高度特异性的神经环路和分子机制研究将为开发针对疼痛特定症状的治疗策略或药物开发提供精确的靶点。疼痛是一个复杂的过程，中脑 DA 奖赏系统有着复杂的神经网络，因此如何在神经环路水平发现疼痛基于中脑 DA 奖赏系统更加全面的机制可能是未来疼痛脑机制研究面临的一个重大挑战。

非阿片镇痛的脑机制及相关药物的研发是疼痛领域内一个热点和难点问题。中脑 DA 奖赏环路接受神经降压素等一些神经肽类物质的调控，提示其可能具有参与非阿片镇痛的潜能。因此，探索中脑 DA 奖赏环路非阿片镇痛的细胞与分子机制，可能是未来研究的一个方向，为缓解目前日益恶化的全球阿片危机带来希望。

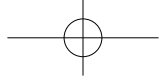
另外，随着人们对疼痛认识的不断深入，越来越多的成分被纳入到疼痛的定义当中，发现中脑 DA 奖赏系统在除疼痛感觉之外其他成分中的作用，探讨各种成分之间的相互影响，也将是未来很长一段时间里的一个重要方向。虽然本文没有进行阐述，但中脑 DA 奖赏系统相关的安慰剂镇痛作用机制、疼痛的表现遗传学机制以及中脑多巴胺奖赏系统相关疾病（如帕金森病）伴随的疼痛行为也一直是疼痛领域内长期需要解决的重要问题。

综上所述，本文从分子与神经环路水平就中脑 DA 奖赏系统在疼痛调控中作用进行系统综述，并对这一系统调控疼痛的未来研究方向进行了展望，可能为人们重新认识中脑 DA 系统在疼痛与镇痛调控中的作用提供重要参考，为基于这一系统的疼痛研究指出了可能的发展方向。

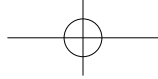
参 考 文 献

- [1] Andrew R, Derry S, Taylor RS, *et al.* The costs and consequences of adequately managed chronic non-cancer pain and chronic neuropathic pain[J]. *Pain Pract*, 2014, 14(1):79-94.
- [2] Luan Y, Tang D, Wu H, *et al.* Reversal of hyperactive subthalamic circuits differentially mitigates pain hypersensitivity phenotypes in parkinsonian mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(18):10045-10054.
- [3] Caminiti SP, Presotto L, Baroncini D, *et al.* Axonal damage and loss of connectivity in nigrostriatal and mesolimbic dopamine pathways in early Parkinson's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 14:734-740.
- [4] Sung S, Vijiaratnam N, Chan DWC, *et al.* Pain sensitivity in Parkinson's disease: Systematic review and Meta-analysis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 48:17-27.
- [5] Faivre F, Sanchez-Catalan MJ, Dovero S, *et al.* Ablation of the tail of the ventral tegmental area compensates symptoms in an experimental model of Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 139:104818.
- [6] Lammel S, Lim BK, Malenka RC. Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 76(Pt B):351-359.
- [7] Nestler EJ, Carlezon WA. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(12):1151-1159.
- [8] Tan KR, Yvon C, Turiault M, *et al.* GABA neurons of the VTA drive conditioned place aversion[J]. *Neuron*, 2012, 73(6):1173-1183.
- [9] Zhang H, Qian Y L, Li C, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor in the mesolimbic reward circuitry mediates nociception in chronic neuropathic pain[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 82(8):608-618.
- [10] Watanabe M, Narita M, Hamada Y, *et al.* Activation of ventral tegmental area dopaminergic neurons reverses pathological allodynia resulting from nerve injury or bone cancer[J]. *Mol Pain*, 2018, 14:1744806918756406.
- [11] Brischoux F, Chakraborty S, Brierley DI, *et al.* Phasic excitation of dopamine neurons in ventral VTA by noxious stimuli[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(12): 4894-4899.
- [12] Yang H, De Jong JW, Tak Y, *et al.* Nucleus accumbens subnuclei regulate motivated behavior via direct inhibition and disinhibition of VTA dopamine subpopulations[J]. *Neuron*, 2018, 97(2): 434-449.e4.
- [13] Budygin EA, Park J, Bass CE, *et al.* Aversive stimulus differentially triggers subsecond dopamine release in reward regions[J]. *Neuroscience*, 2012, 201:331-337.
- [14] Zhang Z, Gadotti VM, Chen L, *et al.* Role of prelimbic GABAergic circuits in sensory and emotional aspects of neuropathic pain[J]. *Cell Reports*, 2015, 12(5):752-759.
- [15] Huang S, Borgland SL, Zamponi GW. Dopaminergic modulation of pain signals in the medial prefrontal cortex: Challenges and perspectives[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 702:71-76.
- [16] Elman I, Borsook D. Common brain mechanisms of chronic pain and addiction[J]. *Neuron*, 2016, 89(1):11-36.
- [17] Lopez-Avila A, Coffeen U, Ortega-Legaspi JM, *et al.* Dopamine and NMDA systems modulate long-term nociception in the rat anterior cingulate cortex[J]. *Pain*, 2004, 111(1-2): 136-143.
- [18] Sogabe S, Yagasaki Y, Onozawa K, *et al.* Mesocortical dopamine system modulates mechanical nociceptive responses recorded in the rat prefrontal cortex[J]. *BMC neurosci*, 2013, 14:65.
- [19] Gunaydin LA, Grosenick L, Finkelstein JC, *et al.*

- Natural neural projection dynamics underlying social behavior[J]. *Cell*, 2014, 157(7):1535-1551.
- [20] Liu D, Tang QQ, Yin C, *et al*. Brain-derived neurotrophic factor-mediated projection-specific regulation of depressive-like and nociceptive behaviors in the mesolimbic reward circuitry[J]. *Pain*, 2018, 159(1): 175.
- [21] Shamsizadeh A, Pahlevani P, Haghparast A, *et al*. Involvement of dopamine receptors within the dorsal hippocampus in suppression of the formalin-induced orofacial pain[J]. *Pharmacol, Biochem, Be*, 2013, 114-115:37-42.
- [22] Mcnamara CG, Tejero-Cantero A, Trouche S, *et al*. Dopaminergic neurons promote hippocampal reactivation and spatial memory persistence[J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(12):1658-1660.
- [23] Duric V, Mccarson KE. Persistent pain produces stress-like alterations in hippocampal neurogenesis and gene expression[J]. *J Pain*, 2006, 7(8):544-555.
- [24] Xia SH, Hu SW, Ge DG, *et al*. Chronic pain impairs memory formation via disruption of neurogenesis mediated by mesohippocampal BDNF signaling[J]. *Biolo Psychiat*, 2020, 88(8):597-610.
- [25] Vasic V, Schmidt MHH. Resilience and vulnerability to pain and inflammation in the hippocampus[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4):739.
- [26] Ren W, Kiritoshi T, Gregoire S, *et al*. Neuropeptide S: A novel regulator of pain-related amygdala plasticity and behaviors[J]. *J Neurophysiol*, 2013, 110(8):1765-1781.
- [27] Inglis FM, Moghaddam B. Dopaminergic innervation of the amygdala is highly responsive to stress[J]. *J Neurochem*, 1999, 72(3):1088-1094.
- [28] Gore BB, Soden ME, Zweifel LS. Visualization of plasticity in fear-evoked calcium signals in midbrain dopamine neurons[J]. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, NY)*, 2014, 21(11):575-579.
- [29] Fremeau RT, Jr Duncan GE, Fornaretto MG, *et al*. Localization of D1 dopamine receptor mRNA in brain supports a role in cognitive, affective, and neuroendocrine aspects of dopaminergic neurotransmission[J]. *Pro Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(9):3772-3776.
- [30] Lee JH, Lee S, Kim JH. Amygdala circuits for fear memory: A key role for dopamine regulation[J]. *Neuroscientist: A review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 2017, 23(5):542-553.
- [31] Ford CP, Mark GP, Williams JT. Properties and opioid inhibition of mesolimbic dopamine neurons vary according to target location[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(10):2788-2797.
- [32] Beier KT, Steinberg EE, Deloach KE, *et al*. Circuit architecture of VTA dopamine neurons revealed by systematic input-output mapping[J]. *Cell*, 2015, 162(3): 622-634.
- [33] Mingote S, Chuhma N, Kusnoor SV, *et al*. Functional connectome analysis of dopamine neuron glutamatergic connections in forebrain regions[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(49):16259-16271.
- [34] Ulrich-Lai YM, Xie W, Meij JT, *et al*. Limbic and HPA axis function in an animal model of chronic neuropathic pain[J]. *Physiology & Behavior*, 2006, 88(1-2):67-76.
- [35] Loretan K, Bissiere S, Luthi A. Dopaminergic modulation of spontaneous inhibitory network activity in the lateral amygdala[J]. *Neuropharmacology*, 2004, 47(5):631-639.
- [36] Neugebauer V, Li W, Bird GC, *et al*. The amygdala and persistent pain[J]. *Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 2004, 10(3):221-234.
- [37] Lee I S, Lee B, Park HJ, *et al*. A new animal model of placebo analgesia: Involvement of the dopaminergic system in reward learning[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:17140.
- [38] Waung MW, Margolis EB, Charbit AR, *et al*. A midbrain circuit that mediates headache aversiveness in rats[J]. *Cell Reports*, 2019, 28(11):2739-2747.e4.
- [39] Ren W, Centeno MV, Berger S, *et al*. The indirect pathway of the nucleus accumbens shell amplifies neuropathic pain[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(2):220-222.
- [40] Forster GL, Blaha CD. Laterodorsal tegmental stimulation elicits dopamine efflux in the rat nucleus accumbens by activation of acetylcholine and glutamate receptors in the ventral tegmental area[J]. *Eur J Neurosci*, 2000, 12(10):3596-604.
- [41] Carlson JD, Selden NR, Heinricher MM. Nocifensive reflex-related on-and off-cells in the pedunculo-pontine tegmental nucleus, cuneiform nucleus, and lateral dorsal tegmental nucleus[J]. *Brain Res*, 2005, 1063(2):187-194.
- [42] Kami K, Tajima F, Senba E. Activation of mesolimbic reward system via laterodorsal tegmental nucleus and hypothalamus in exercise-induced hypoalgesia[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):11540.
- [43] Baimel C, Lau BK, Qiao M, *et al*. Projection-Target-defined effects of orexin and dynorphin on VTA dopamine neurons[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(6):1346-1355.
- [44] Barbano MF, Wang HL, Morales M, *et al*. Feeding and reward are differentially induced by activating GABAergic lateral hypothalamic projections to VTA[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(10):2975-2985.
- [45] Yazdi-Ravandi S, Razavi Y, Haghparast A, *et al*. Orexin A induced antinociception in the ventral tegmental area involves D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens[J]. *Pharmacol Biochem Be*, 2014, 126:1-6.



- [46] Ezzatpanah S, Babapour V, Haghparsat A. Differential contribution of orexin receptors within the ventral tegmental area to modulation of persistent inflammatory pain[J]. *Eur J Pain* (London, England), 2016, 20(7): 1090-1101.
- [47] Brinschwitz K, Dittgen A, Madai VI, *et al.* Glutamatergic axons from the lateral habenula mainly terminate on GABAergic neurons of the ventral midbrain[J]. *Neuroscience*, 2010, 168(2):463-476.
- [48] Browne CJ, Abela AR, Chu D, *et al.* Dorsal raphe serotonin neurons inhibit operant responding for reward via inputs to the ventral tegmental area but not the nucleus accumbens: evidence from studies combining optogenetic stimulation and serotonin reuptake inhibition[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2019, 44(4): 793-804.
- [49] Qi J, Zhang S, Wang HL, *et al.* A glutamatergic reward input from the dorsal raphe to ventral tegmental area dopamine neurons[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:5390.
- [50] Mcdevitt RA, Tiran-Cappello A, Shen H, *et al.* Serotonergic versus nonserotonergic dorsal raphe projection neurons: Differential participation in reward circuitry[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(6):1857-1869.
- [51] Sagheddu C, Aroni S, De Felice M, *et al.* Enhanced serotonin and mesolimbic dopamine transmissions in a rat model of neuropathic pain[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 97:383-393.
- [52] Nieh EH, Vander Weele CM, Matthews GA, *et al.* Inhibitory Input from the lateral hypothalamus to the ventral tegmental area disinhibits dopamine neurons and promotes behavioral activation[J]. *Neuron*, 2016, 90(6):1286-1298.
- [53] Dobi A, Margolis EB, Wang HL, *et al.* Glutamatergic and nonglutamatergic neurons of the ventral tegmental area establish local synaptic contacts with dopaminergic and nondopaminergic neurons[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(1):218-229.
- [54] Morales M, Margolis EB. Ventral tegmental area: Cellular heterogeneity, connectivity and behaviour[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(2):73-85.
- [55] Taylor AM, Castonguay A, Taylor AJ, *et al.* Microglia disrupt mesolimbic reward circuitry in chronic pain[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(22):8442-8450.
- [56] Gomez JA, Perkins JM, Beaudoin GM, *et al.* Ventral tegmental area astrocytes orchestrate avoidance and approach behavior[J]. *Nat commun*, 2019, 10(1):1455.
- [57] Selley DE, Lazenka MF, Sim-Selley LJ, *et al.* Attenuated dopamine receptor signaling in nucleus accumbens core in a rat model of chemically-induced neuropathy[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 166:107935.
- [58] Hagelberg N, Jaaskelainen SK, Martikainen IK, *et al.* Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: A review[J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 500(1-3): 187-192.
- [59] Altier N, Stewart J. The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia[J]. *Life Sci*, 1999, 65(22): 2269-2287.
- [60] Tiemann L, Heitmann H, Schulz E, *et al.* Dopamine precursor depletion influences pain affect rather than pain sensation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e96167.
- [61] Navratilova E, Xie J Y, Okun A, *et al.* Pain relief produces negative reinforcement through activation of mesolimbic reward-valuation circuitry[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(50):20709-20713.
- [62] Taylor AM, Becker S, Schweinhardt P, *et al.* Mesolimbic dopamine signaling in acute and chronic pain: implications for motivation, analgesia, and addiction[J]. *Pain*, 2016, 157(6):1194-1198.
- [63] Narita M, Suzuki M, Imai S, *et al.* Molecular mechanism of changes in the morphine-induced pharmacological actions under chronic pain-like state: Suppression of dopaminergic transmission in the brain[J]. *Life Sci*, 2004, 74(21):2655-2673.
- [64] Ozaki S, Narita M, Narita M, *et al.* Role of extracellular signal-regulated kinase in the ventral tegmental area in the suppression of the morphine-induced rewarding effect in mice with sciatic nerve ligation[J]. *J Neurochem*, 2004, 88(6):1389-1397.
- [65] Ozaki S, Narita M, Narita M, *et al.* Suppression of the morphine-induced rewarding effect in the rat with neuropathic pain: Implication of the reduction in mu-opioid receptor functions in the ventral tegmental area[J]. *J Neurochem*, 2002, 82(5):1192-1198.
- [66] Pan W, Zhang GF, Li HH, *et al.* Ketamine differentially restores diverse alterations of neuropeptides in brain regions in a rat model of neuropathic pain-induced depression[J]. *Neuroreport*, 2018, 29(10):863-869.
- [67] Zheng J, Jiang YY, Xu LC, *et al.* Adult hippocampal neurogenesis along the dorsoventral axis contributes differentially to environmental enrichment combined with voluntary exercise in alleviating chronic inflammatory pain in mice[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(15):4145-4157.
- [68] Taylor NE, Long H, Pei J, *et al.* The rostromedial tegmental nucleus: A key modulator of pain and opioid analgesia[J]. *Pain*, 2019, 160(11):2524-2534.
- [69] Hipolito L, Wilson-Poe A, Campos-Jurado Y, *et al.* Inflammatory pain promotes increased opioid self-administration: Role of dysregulated ventral tegmental area mu opioid receptors[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(35): 12217-12231.
- [70] Le Merrer J, Becker JA, Befort K, *et al.* Reward processing by the opioid system in the brain[J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(4):1379-1412.



- [71] Liu SS, Pickens S, Burma NE, *et al.* Kappa opioid receptors drive a tonic aversive component of chronic pain[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(21):4162-4178.
- [72] Massaly N, Copits BA, Wilson-Poe AR, *et al.* Pain-induced negative affect is mediated via recruitment of the nucleus accumbens kappa opioid system[J]. *Neuron*, 2019, 102(3):564-573 e6.
- [73] Cahill CM, Taylor AM, Cook C, *et al.* Does the kappa opioid receptor system contribute to pain aversion?[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5:253.
- [74] Leidl MD, Onvani S, Bowers MS, *et al.* Pain-related depression of the mesolimbic dopamine system in rats: Expression, blockade by analgesics, and role of endogenous kappa-opioids[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(3):614-624.
- [75] Al-Hasani R, McCall Jordan G, Shin G, *et al.* Distinct subpopulations of nucleus accumbens dynorphin neurons drive aversion and reward[J]. *Neuron*, 2015, 87(5):1063-1077.
- [76] Goffer Y, Xu D, Eberle SE, *et al.* Calcium-permeable AMPA receptors in the nucleus accumbens regulate depression-like behaviors in the chronic neuropathic pain state[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(48):19034-19044.
- [77] Wu XB, Jing PB, Zhang ZJ, *et al.* Chemokine receptor CCR2 contributes to neuropathic pain and the associated depression via increasing NR2B-mediated currents in both D1 and D2 dopamine receptor-containing medium spiny neurons in the nucleus accumbens shell[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2018, 43(11):2320-2330.
- [78] Schwartz N, Temkin P, Jurado S, *et al.* Decreased motivation during chronic pain requires long-term depression in the nucleus accumbens[J]. *Science*, 2014, 345(6196):535-542.
- [79] Qi C, Guo B, Ren K, *et al.* Chronic inflammatory pain decreases the glutamate vesicles in presynaptic terminals of the nucleus accumbens[J]. *Mol Pain*, 2018, 14:1744806918781259.
- [80] Chang PC, Pollema-Mays SL, Centeno MV, *et al.* Role of nucleus accumbens in neuropathic pain: Linked multi-scale evidence in the rat transitioning to neuropathic pain[J]. *Pain*, 2014, 155(6):1128-1139.
- [81] Lee M, Manders TR, Eberle SE, *et al.* Activation of corticostriatal circuitry relieves chronic neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(13):5247-5259.
- [82] Lu XY, Bagnol D, Burke S, *et al.* Differential distribution and regulation of OX1 and OX2 orexin/hypocretin receptor messenger RNA in the brain upon fasting[J]. *Horm Behav*, 2000, 37(4):335-344.
- [83] Azhdari-Zarmehri H, Reisi Z, Vaziri A, *et al.* Involvement of orexin-2 receptors in the ventral tegmental area and nucleus accumbens in the antinociception induced by the lateral hypothalamus stimulation in rats[J]. *Peptides*, 2013, 47:94-98.
- [84] Ezzatpanah S, Babapour V, Sadeghi B, *et al.* Chemical stimulation of the lateral hypothalamus by carbachol attenuated the formalin-induced pain behaviors in rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 129:105-110.
- [85] Yazdi F, Jahangirvand M, Ezzatpanah S, *et al.* Role of orexin-2 receptors in the nucleus accumbens in antinociception induced by carbachol stimulation of the lateral hypothalamus in formalin test[J]. *Behav Pharmacol*, 2016, 27(5):431-438.
- [86] Lessard A, Savard M, Gobeil F, Jr, *et al.* The neurokinin-3 (NK3) and the neurokinin-1 (NK1) receptors are differentially targeted to mesocortical and mesolimbic projection neurons and to neuronal nuclei in the rat ventral tegmental area[J]. *Synapse*, 2009, 63(6):484-501.
- [87] Altier N, Stewart J. Tachykinin NK-1 and NK-3 selective agonists induce analgesia in the formalin test for tonic pain following intra-VTA or intra-accumbens microinfusions[J]. *Behav Brain Res*, 1997, 89(1-2): 151-165.
- [88] Lenard L, Laszlo K, Kertes E, *et al.* Substance P and neurotensin in the limbic system: Their roles in reinforcement and memory consolidation[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 85:1-20.
- [89] Dobner PR. Neurotensin and pain modulation[J]. *Peptides*, 2006, 27(10):2405-2414.
- [90] Torruella-Suarez ML, Mcelligott ZA. Neurotensin in reward processes[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 167:108005.