

• 特约综述 •

帕金森病疼痛的临床与基础研究 *

雷 静[△] 尤浩军

(延安大学感觉与运动疾病转化医学研究中心, 延安 716000)

摘 要 帕金森病是一种常见的由神经系统退行性病变所引起的疾病, 通常以运动症状为主要临床表现。近年来, 疼痛作为帕金森病非运动性症状之一, 以其发生率高和对病人生活影响大的特点, 愈发受到关注。针对帕金森病机制研究, 目前已建立多种帕金森病动物模型。本文就帕金森病疼痛的临床特点、发生机制及帕金森病动物模型在痛觉研究中的应用做简要综述。

关键词 帕金森病; 疼痛; 动物模型

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经系统退行性病变, 于 19 世纪初被首次描述, 临床以黑质纹状体通路多巴胺能神经元缺失引起的运动症状为主要表现 (如静止性震颤、运动迟缓和肌肉强直等)。近年来, PD 的非运动症状包括疼痛、自主神经功能障碍及精神障碍等受到关注^[1-3]。在 PD 发展过程中, 疼痛的发生率通常在 30%~95%, 而且疼痛常是该病的早期症状之一, 甚至早于运动性症状而出现^[4]。PD 病人的疼痛临床表现主要包括肌肉疼痛、肌张力障碍引起的疼痛、神经根性痛和中枢疼痛等^[5]。临床资料显示, PD 病人的冷/热刺激、机械以及电刺激的痛阈均显著降低^[6,7]。目前认为, 黑质-纹状体内多巴胺能和黑质-纹状体外非多巴胺能神经元 (胆碱能、去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能) 的退行性病变与 PD 相关的伤害性感受改变有关^[8,9]。这些改变被认为是外周伤害性信息传递、脊髓伤害性反应调控、脊髓以上高位中枢痛觉辨别、感知和调控改变的基础^[10]。目前, 已建立多种 PD 动物模型, 包括药物诱发模型、神经毒素诱发模型、杀虫剂诱发模型、转基因模型及 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6 四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6 tetrahydropyridine, MPTP) 诱发模型等。在痛觉研究中, PD 模型常以啮齿类动物为研究对象。本文对帕金森病疼痛的临床特点、发生机制及啮齿类动物 PD 模型的疼痛表现给予综述。

一、帕金森病疼痛的临床特点

根据被临床广泛认可的 Ford 分类, PD 疼痛有

6 种常见类型, 包括肌肉骨骼疼痛、肌张力障碍性疼痛、神经根性痛、中枢性疼痛、静坐不能和其他类型疼痛。PD 病人可以出现一种或合并出现多种类型的疼痛。而在上述疼痛中, 以肌肉骨骼疼痛最为常见^[11]。

1. 肌肉骨骼疼痛

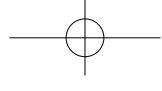
肌肉骨骼疼痛常发生于 PD 病人的颈肩部、椎旁和小腿肌肉, 表现为肌肉痉挛和关节疼痛 (如肩关节、髋关节、膝关节及踝关节等), 并伴有肌肉压痛、关节活动度受限和姿势异常等表现, 适当活动后疼痛可以减轻。其中“粘连性肩关节囊炎”可被视为 PD 疼痛的特征性表现, 因其常出现在 PD 典型的运动症状之前, 也可以作为 PD 早期的警示信号。肌肉骨骼疼痛在 PD 疼痛中的发生率为 45%~74%, 远高于一般人群^[12,13]。其致痛原因, 可能是由于骨骼肌的肌张力增高, 病人长时间姿势异常, 导致骨骼、肌肉及韧带产生慢性炎症和结构改变而造成。该类疼痛在 PD 早期, 经抗帕金森病药物治疗可以缓解。但当病人出现关节挛缩、骨质增生及韧带纤维化等组织结构改变时, 抗 PD 药物的镇痛效果会越来越差。

2. 肌张力障碍性疼痛

肌张力障碍性疼痛也属于肌肉疼痛, 但多表现为局部肌肉痉挛及疼痛、关节的扭曲和局部体位异常。该类疼痛在健康人中并不存在, 但在 PD 病人中表现为阵发性、自发性或由活动及运动诱发, 常发生于面部、腹部、背部及四肢, 被认为是 PD 病人最痛苦的症状。肌张力障碍性疼痛在 PD 疼痛中的发生率介于 8%~47% 之间^[13,14]。该类疼痛可以

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81860410, 81772451, 81473752)

[△] 通信作者 雷静 jinglei_2000@126.com



在抗 PD 药物起效时 (OPEN) 出现, 也可以在抗 PD 药物失效时 (OFF) 出现。目前认为该类型疼痛与服抗 PD 药物和运动均相关。

3. 神经根性痛

神经根性痛表现为手指和足趾的疼痛和麻木, 常局限于某一神经根支配的区域。目前普遍认为由于 PD 期间的姿势异常和肌张力障碍形成椎间盘病变, 继而导致该类型疼痛^[15]。神经根性痛在 PD 疼痛中的发生率为 5%~20%^[13,14]。

4. 中枢性疼痛

中枢性疼痛是一种持续性疼痛, 表现多样, 包括感觉异常、刺痛、钝痛、烧灼样疼痛。病人通常将其描述为奇异, 且无法形容的疼痛感, 主要发生在抗 PD 药物失效时的 OFF 阶段, 且在患病较严重的一侧^[16,17]。中枢性疼痛可发生于口、胸部、腹部、直肠、阴道和睾丸等不同部位^[18,19]。PD 病人的中枢性疼痛的发生率为 10%~12%^[13]。

5. 静坐不能

静坐不能的特点是主观的躁动或持续运动的冲动, 表现为静坐不能的无法静坐、反复行走。病人常有无法描述的不适感 (亦可描述为难以名状的疼痛感), 需要通过活动或行走来缓解^[11]。

6. 其他类型疼痛

不安腿综合征被认为是 PD 病人其他类型疼痛表现, 包括四肢强烈不适的感觉异常, 在下肢尤为明显, 其症状在晚上严重, 可以通过运动而改善。PD 病人的不安腿综合征发生率为 8%~20%^[20]。

二、帕金森病疼痛的发生机制

PD 作为一种多病灶、退化性和进行性疾病, 可以从多个层面影响痛觉的形成及调控。有研究显示, PD 病人外周游离神经末梢及触觉小体显著减少, 该改变不受年龄或病程的影响, 可能在 PD 的感觉功能障碍中起一定的作用^[21]。另有研究显示在 PD 病人的脊髓、背根神经节和交感神经节中也可观察到路易小体, 提示 PD 病人的外周神经系统和低位中枢神经系统也存在与高位中枢神经系统相同的病理改变^[22]。从 PD 早期开始, 脊髓即可发生退行性改变, 表现为在脊髓背角的 I 层中可观察到神经元数量显著减少^[23]。

Braak 等将 PD 分为 6 个时期, 这种 PD 不同时期的分类有助于理解 PD 过程中与疼痛相关的高位中枢的解剖结构所发生的变化。运动前期的典型变化是营养障碍性神经变性和路易小体出现, 始于嗅球, 并向延髓和桥脑背盖区域发展 (1~2 期)。随后的病理改变发生在大脑中部, 包括黑质 (3 期),

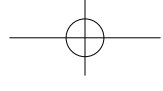
中间皮层 (4 期), 最后是新皮层 (5~6 期)^[24]。而脑中一些参与痛觉下行调控作用的核团在 PD 早期亦可受到影响^[25]。PD 病人的延髓中缝大核和巨细胞网状核从第 2 期即受到影响, 并在痛觉下行调控作用中发挥重要作用^[26]。蓝斑中路易小体的存在不仅影响去甲肾上腺素, 同时也影响丘脑板内核群和丘脑内侧核群在痛觉调控中的作用^[26]。PD 病人脑区的改变还会影响疼痛的情感方面表现^[27]。此外, 在 PD 病人中还发现能够产生中枢性疼痛的大脑皮层区域的异常活动, 例如同侧前额叶皮层、岛叶和对侧前扣带回等^[6]。目前认为, 多巴胺能通路在 PD 伤害性信息传入的病理过程中可能起关键作用。然而, PD 病人接受左旋多巴治疗后对疼痛的反应并不完全不同。影像学研究表明, 左旋多巴给药后的中枢性疼痛相关脑区对伤害性刺激的异常反应可恢复到正常范围^[6]。在多巴胺能药物治疗的 PD 无痛病人中也发现了相似的结果。但在健康受试者中, 未发现多巴胺能药物能使伤害性屈肌反射阈值增加^[28]。另有研究表明, PD 病人中未观察到多巴胺能药物对伤害性传入信息的影响^[29]。据此, 有人提出非多巴胺能神经递质 (包括 5-羟色胺能、胆碱能和去甲肾上腺素能系统) 的缺乏可能对调节 PD 疼痛也很重要^[30]。研究证实, 5-羟色胺能和去甲肾上腺素能神经元功能障碍在 PD 的运动和非运动症状中同样起重要作用^[31,32]。

三、帕金森病动物模型在痛觉研究中的应用

为研究帕金森病, 目前已建立了多种帕金森病动物模型。不同的模型, 均有其优缺点。

1. 药物诱发的帕金森病模型

药物诱发的 PD 模型是通过给予利血平或氟哌啶醇而造模, 其中利血平模型是最早用于 PD 研究的动物模型。利血平可以抑制单胺类物质的囊泡转运, 导致外周及中枢神经系统的单胺类物质 (包括多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺) 消耗, 并降低其储存能力。Carlsson 等发现左旋多巴能够翻转利血平在小鼠引起的症状, 而左旋多巴也在后来成为临床治疗 PD 的重要药物^[33]。尽管利血平不会引起黑质中多巴胺能神经元变性, 但利血平模型反映了 PD 的主要生物化学指标改变。由于利血平不是选择性造成多巴胺的缺失, 因此利血平诱发的 PD 模型曾经并不被认为是成功的 PD 模型。直到后来的研究发现, PD 病人的 5-羟色胺和去甲肾上腺素也受到影响^[34], 利血平模型才被认为是能够较好模拟 PD 生物化学改变的模型。在利血平诱发的 PD 模型中, 动物的机械性和热痛阈值均显著降低^[35]。作为



选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂的度洛西汀,在利血平诱发的 PD 模型中显示出镇痛作用,表明机体 5-羟色胺和去甲肾上腺素的减少能够导致机械性和热痛敏^[36]。但也有临床资料显示,度洛西汀能够减少病人报告的自发痛,但在治疗前后,热痛阈值并没有发生变化^[37]。此外,利血平在大鼠中也用于模拟弥漫性、慢性纤维肌痛(1 mg/kg 皮下注射,每日 1 次,连续 3 天)^[38],故利血平诱发的 PD 模型往往不被认为是 PD 疼痛的理想模型。

2. 杀虫剂‘鱼藤酮’诱导的帕金森病模型

鱼藤酮是一种农药,也被用于诱导和建立 PD 实验模型。鱼藤酮系统给药后会通过血脑屏障,通过抑制线粒体复合物 I,进而诱导氧化应激反应^[39,40]。研究表明,鱼藤酮模型可以模拟 PD 的病理表现。鱼藤酮同样会在黑质致密部和纹状体中诱导广泛的小胶质细胞活化,这也与在 PD 中观察到的炎症特征相似^[41]。研究还显示,鱼藤酮能抑制蛋白酶体活性,而蛋白酶体活性降低与 PD 发生密切相关^[42]。此外,给予鱼藤酮后,可在黑质致密部中发现 α -突触核蛋白和路易小体样胞质内含物^[43]。然而,鱼藤酮具有高度的全身毒性,该毒性可以影响众多系统,并导致较高动物死亡率(高达 30% 致死率)。同时,鱼藤酮给药后也只有约 50% 的动物表现出神经退行性变^[44]。而在评估疼痛行为时,有研究报道鱼藤酮不会改变伤害性机械刺激所诱发的缩足阈值^[45]。所有这些因素均限制了鱼藤酮模型在 PD 疼痛研究中的应用。

3. MPTP 诱导的帕金森病模型

长期以来 MPTP 一直被用于建立动物 PD 模型。MPTP 是亲脂性毒素,能透过血脑屏障在星形胶质细胞产生的单胺氧化酶作用下转化为 1-甲基-4-苯基吡啶(1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP⁺),然后通过多巴胺转运蛋白转运至多巴胺能神经元中。MPP⁺与线粒体呼吸链复合体 I 结合,破坏氧化磷酸化过程,导致细胞内 ATP 水平降低,活性氧化物水平升高。此外,该模型还反映了许多已知的 PD 生化特征。例如,除了纹状体内多巴胺的减少,还发现纹状体内乙酰胆碱水平升高^[46],基底神经节细胞外谷氨酸水平升高,而谷胱甘肽水平显著减少等^[47]。值得一提的是, MPTP 毒素仅限于在小鼠和非人类灵长类动物使用;因为大鼠可以快速清除体内由 MPTP 转化形成的 MPP⁺^[48]。研究显示, MPTP 注射后的第 7 天,小鼠即出现热、化学和机械性伤害感受阈值降低现象;同时,脊髓中的多巴胺水平降低,但 5-HT 和去甲肾上腺素水平并无变化。而在 MPTP 注射后

的第 14 天,当痛敏反应自行缓解时,脊髓 5-HT 水平出现升高^[49]。由于 MPTP 给药后第 14 天痛敏现象消失,故该模型往往不适用于慢性疼痛的研究。

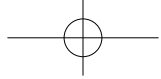
4. 神经毒素诱发的帕金森病模型

在神经毒素注射所诱发的帕金森病模型中,最常用的是 6-羟基多巴胺(6-Hydroxydopamine, 6-OHDA)模型。6-OHDA 是一种神经毒素,可以使黑质-纹状体中的多巴胺能神经元发生变性,诱发 PD 样的病理生理变化,并导致毁损侧对侧的肢体出现 PD 样运动障碍^[50,51]。在建立 PD 模型中,6-OHDA 单侧给药最为常用,因为可以防止双侧完全毁损而引起的动物高死亡率。目前,6-OHDA 毁损模型已被广泛用于研究 PD 诱发的疼痛。大量动物实验表明,多巴胺能、5-羟色胺能和阿片通路均参与了 6-OHDA 毁损大鼠中对伤害性感受阈的调节^[34]。但 6-OHDA 毁损部位不同,可能导致动物对伤害性刺激的反应略有不同。研究显示,在 6-OHDA 毁损黑质所诱发的 PD 模型中,大鼠对热、机械、化学或冷刺激反应性增高^[52,53]。而在纹状体内注射 6-OHDA 诱导的早期 PD,大鼠的机械性和热刺激诱发的缩足阈值并未受到影响;但在高渗盐诱发的条件性肌肉痛状况下,大鼠痛觉内源性下行调控作用发生显著改变:表现为下行易化作用增强和下行抑制作用减弱^[54]。6-OHDA 毁损引起的中枢神经系统的改变比较稳定而且持久,而注射部位的不同,又常被用来诱导和模拟不同时期的 PD。例如,大鼠内侧前脑束或黑质单侧注射 6-OHDA 可导致黑质致密部和腹侧被盖区域内的多巴胺神经元快速且几乎完全被毁损,进而能模拟 PD 终末期病理变化^[55,56]。6-OHDA 注射到纹状体可以引起黑质-纹状体部分毁损,且病理变化进展缓慢,常被用来模拟早期 PD^[57]。

目前,6-OHDA 模型在许多主要方面均反映了 PD 的主要病理表现,如线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎症反应、多巴胺耗竭、神经肽变化以及黑质-纹状体病理改变等。然而,该模型也并未涵盖 PD 的所有病理特征。例如,在大多数的 6-OHDA 模型中,神经元凋亡发生的速度要远远快于 PD,而神经组织中也未见到典型的路易小体出现。

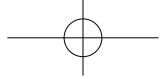
四、小结

PD 是常见的由神经系统退行性病变所引起的疾病,临床以运动症状为主要表现。近年来,疼痛作为 PD 的非运动症状之一,以其发生率高、PD 发病早期出现,以及对病人生活影响大等特点而愈发受到关注。PD 病人的疼痛类型多样。目前,6-OHDA 模型是研究 PD,并探讨 PD 疼痛最为常用的模型。



参 考 文 献

- [1] Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, *et al.* Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and huntington. clinical, morphological and neurochemical correlations[J]. J Neurol Sci, 1971, 20(4):415-455.
- [2] Obeso JA, Rodriguez-Oroz M, Martin C, *et al.* The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: Importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits [J]. Neurology, 2004, 62(1):17-30.
- [3] Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2017, 18:435-450.
- [4] Buhmann C, Wrobel N, Grashorn W, *et al.* Pain in Parkinson's disease: A cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy[J]. J Neurol, 2017, 264(4):758-769.
- [5] Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease-many syndromes under one umbrella[J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8(5):284-294.
- [6] Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, *et al.* Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: A clinical and positron emission tomography study[J]. Mov Disord, 2005, 20(12):1557-1563.
- [7] Uddin Z, MacDermid JC. Quantitative sensory testing in chronic musculoskeletal pain[J]. Pain Medicine (Malden, Mass), 2016, 17(9):1694-1703.
- [8] Perrotta A, Sandrini G, Serrao M, *et al.* Facilitated temporal summation of pain at spinal level in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2011, 26(3):442-448.
- [9] Rukavina K, Leta V, Sportelli C, *et al.* Pain in Parkinson's disease: New concepts in pathogenesis and treatment[J]. Curr Opin Neurol, 2019, 32(4):579-588.
- [10] Gandolfi M, Geroi C, Antonini A, *et al.* Understanding and treating pain syndromes in Parkinson's disease[J]. Int Rev Neurobiol, 2017, 134:827-858.
- [11] Ford B. Pain in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2010, 25(S1):S98-S103.
- [12] Goetz CG, Tanner CM, Levy M, *et al.* Pain in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 1986, 1(1):45-49.
- [13] Hanagasi HA, Akat S, Gurvit H, *et al.* Pain is common in Parkinson's disease[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2011, 113(1):11-13.
- [14] Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, *et al.* Pain and motor complications in Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(7):822-825.
- [15] Adams MA, Freeman BJC, Morrison HP, *et al.* Mechanical initiation of intervertebral disc degeneration[J]. Spine, 2000, 25(13):1625-1636.
- [16] Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, *et al.* Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease[J]. Neurology, 2004, 62(12):2171-2175.
- [17] Schestatsky P, Kumru H, Valls-Solé J, *et al.* Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease[J]. Neurology, 2007, 69(23):2162-2169.
- [18] Ford B, Louis ED, Greene P, *et al.* Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 1996, 11(4):421-426.
- [19] Kulakowska A, Pogorzelski R, Borowik H, *et al.* Wearing off phenomenon presenting with features of paroxysmal abdominal pain[J]. Neurol Neurochir Pol, 2003, 37(S5):197-202.
- [20] Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome[J]. Arch Neurol, 2002, 59(3):421-424.
- [21] Nolano M, Provitera V, Estraneo A, *et al.* Sensory deficit in Parkinson's disease: Evidence of a cutaneous denervation[J]. Brain, 2008, 131:1903-1911.
- [22] Sumikura H, Takao M, Hatsuta H, *et al.* Distribution of α -synuclein in the spinal cord and dorsal root ganglia in an autopsy cohort of elderly persons[J]. Acta Neuropathol Commun, 2015, 3:57.
- [23] Braak H, Sastre M, Bohl JR, *et al.* Parkinson's disease: Lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons[J]. Acta Neuropathol, 2007, 113(4):421-429.
- [24] Braak H, Del Tredici K, Rub U, *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. Neurobiol Aging, 2003, 24(2):197-211.
- [25] Millan MJ. Descending control of pain[J]. Prog Neurobiol, 2002, 66(6):355-474.
- [26] Gebhart GF. Descending modulation of pain[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2004, 27(8):729-737.
- [27] Polli A, Weis L, Biundo R, *et al.* Anatomical and functional correlates of persistent pain in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2016, 31(12):1854-1864.
- [28] Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, *et al.* Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: A RIII reflex study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(10):1140-1142.
- [29] Tinazzi M, Recchia S, Simonetto S, *et al.* Muscular pain in Parkinson's disease and nociceptive processing assessed with CO₂ laser-evoked potentials[J]. Mov Disord, 2010, 25(2):213-220.
- [30] Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, *et al.* Non motor subtypes and Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 22(Suppl 1):S41-S46.
- [31] Kish SJ. Biochemistry of Parkinson's disease: Is a brain serotonergic deficiency a characteristic of idiopathic Parkinson's disease?[J]. Adv Neurol, 2003, 91:39-49.
- [32] Peterson AC, Li CR. Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's and Parkinson's diseases-an overview of imaging studies[J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10:127.



- [33] Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists[J]. *Nature*, 1957, 180(4596):1200.
- [34] Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway[J]. *Mol Chem Neuropathol*, 1991, 14(3):153-197.
- [35] Taguchi T, Katanosaka K, Yasui M, *et al*. Peripheral and spinal mechanisms of nociception in a rat reserpine-induced pain model[J]. *Pain*, 2015, 156(3):415-427.
- [36] Zhang TT, Xue R, Zhu L, *et al*. Evaluation of the analgesic effects of amoxetidine, a novel potent serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37:1154-1165.
- [37] Djaldetti R, Yust-Katz S, Kolianov V, *et al*. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease[J]. *Clin Neuroparmacol*, 2007, 30(4):201-205.
- [38] Uchida M, Kobayashi O, Yoshida M, *et al*. Coexistence of alterations of gastrointestinal function and mechanical allodynia in the reserpine-induced animal model of fibromyalgia[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(9):2538-2547.
- [39] Cicchetti F, Drouin-Ouellet J, Gross RE. Environmental toxins and Parkinson's disease: What have we learned from pesticide-induced animal models?[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30(9):475-483.
- [40] Abdelsalam RM, Safar MM. Neuroprotective effects of vildagliptin in rat rotenone Parkinson's disease model: Role of RAGE-NFκB and Nrf2-antioxidant signaling pathways[J]. *J Neurochem*, 2015, 133(5):700-707.
- [41] Murakami S, Miyazaki I, Miyoshi K, *et al*. Long-term systemic exposure to rotenone induces central and peripheral pathology of Parkinson's disease in mice[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(6):1165-1178.
- [42] Wang XF, Li S, Chou AP, *et al*. Inhibitory effects of pesticides on proteasome activity: Implication in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 23(1):198-205.
- [43] Johnson M, Bobrovskaya L. An update on the rotenone models of Parkinson's disease: Their ability to reproduce the features of clinical disease and model gene-environment interactions[J]. *Neuro Toxicol*, 2015, 46:101-116.
- [44] Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, *et al*. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease[J]. *Nat Neurosci*, 2000, 3:1301-1306.
- [45] Xiao WH, Bennett GJ. Effects of mitochondrial poisons on the neuropathic pain produced by the chemotherapeutic agents, paclitaxel and oxaliplatin[J]. *Pain*, 2012, 153(3):704-709.
- [46] Hadjiconstantinou M, Cavalla D, Anthoupoulou E, *et al*. N-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine increases acetylcholine and decreases dopamine in mouse striatum: Both responses are blocked by anticholinergic drugs[J]. *J Neurochem*, 1985, 45(6):1957-1959.
- [47] Ferraro TN, Golden GT, DeMattei M, *et al*. Effect of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) on levels of glutathione in the extrapyramidal system of the mouse[J]. *Neuropharmacology*, 1986, 25(9):1071-1074.
- [48] Riachi NJ, Harik SI, Kalaria RN, *et al*. On the mechanisms underlying 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine neurotoxicity. II. Susceptibility among mammalian species correlates with the toxin's metabolic patterns in brain microvessels and liver[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1988, 244(2):443-448.
- [49] Rosland JH, Hunskaar S, Broch OJ, *et al*. Acute and long term effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in tests of nociception in mice[J]. *Pharmacol Tox*, 1992, 70(1):31-37.
- [50] Ungerstedt U. 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons[J]. *Eur J Pharmacol*, 1968, 5(1):107-110.
- [51] Quiroga-Varela, Aguilar E, Iglesias E, *et al*. Short- and long-term effects induced by repeated 6-OHDA intraventricular administration: A new progressive and bilateral rodent model of Parkinson's disease[J]. *Neuroscience*, 2017, 361:144-156.
- [52] Gomez-Paz A, Drucker-Colin R, Milan-Aldaco D, *et al*. Intrastriatal chromospheres' transplant reduces nociception in hemiparkinsonian rats[J]. *Neuroscience*, 2018, 387:123-134.
- [53] Domenici RA, Campos ACP, Maciel ST, *et al*. Parkinson's disease and pain: Modulation of nociceptive circuitry in a rat model of nigrostriatal lesion[J]. *Exp Neurol*, 2019, 315:72-81.
- [54] Lei J, Ye G, Pertovaara A, *et al*. Effects of heating-needle stimulation in restoration of weakened descending inhibition of nociception in a rat model of Parkinson's disease[J]. *Neuroscience*, 2020, 440(3):249-266.
- [55] Faull RLM, Laverly R. Changes in dopamine levels in the corpus striatum following lesions in the substantia nigra[J]. *Exp Neurol*, 1969, 23(3):332-340.
- [56] Grandi LC, Giovanni GD, Ggalati S. Reprint of "animal models of early-stage Parkinson's disease and acute dopamine deficiency to study compensatory neurodegenerative mechanisms"[J]. *J Neurosci Methods*, 2018, 310:75-88.
- [57] Boix J, Hieber DV, Connor B. Gait analysis for early detection of motor symptoms in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease[J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12:39.