



• 论 著 •

慢性疼痛导致抑郁的脑区基因共表达网络分析 *

钱召强¹ 李永丰² 刘一辉³ 任 维³ 田英芳^{1△}

(¹ 陕西师范大学生命科学学院, 西安 710119; ² 陕西中医药大学针灸推拿学院, 西安 712046; ³ 陕西师范大学现代教学技术教育部重点实验室, 西安 710062)

摘 要 **目的:** 使用加权基因共表达网络分析 (weighted gene co-expression network analysis, WGCNA) 研究慢性疼痛导致抑郁的脑区基因共表达网络, 寻找与之相关的枢纽基因。**方法:** 从基因表达数据库 (gene expression omnibus, GEO) 中下载数据集 GSE91396, 数据经 R 软件处理后, 用 WGCNA 构建共表达网络, 识别与抑郁脑区相关性高的模块, 并对模块内基因进行 GO 功能注释和 KEGG 信号通路分析, 用 Cytoscape 软件筛选模块内枢纽基因 (hub gene)。**结果:** WGCNA 分析获得了 9 个基因共表达模块, 其中 brown 模块与 NAc 高度相关、turquoise 模块与 PAG 高度相关、yellow 模块与 mPFC 高度相关, 分别对三个组织特异性模块的基因进行功能注释和通路富集分析, 主要富集在突触结构、膜电位、离子通道、神经递质等分子功能和生物学过程; 在三个脑区筛选到了各自的枢纽基因, 如 NAc 中的 *Drd1a*、*Pdyn* 等, PAG 中的 *Cd99l2*、*Pcytl1a* 等, mPFC 中的枢纽基因有 *Neurod6*、*Dlgap1*、*Adcy1* 等。**结论:** 本研究使用 WGCNA 方法筛选出慢性疼痛导致抑郁小鼠的三个脑区的关键模块和枢纽基因, 为其机制研究提供新思路。

关键词 神经病理性疼痛; 慢性疼痛; 抑郁; 基因共表达网络

Construction and analysis of gene co-expression network for three brain regions in depression mice induced by chronic pain *

QIAN zhaoqiang¹, LI Yongfeng², LIU Yihui³, REN Wei³, TIAN Yingfang^{1△}

(¹ College of Life Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China; ² College of Acupuncture and Massage, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China; ³ MOE Key Laboratory of Modern Teaching Technology, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

Abstract **Objective:** To identify the gene co-expression network and hub genes of 3 brain regions including NAc, PAG and mPFC in chronic pain-induced mice model of depression, weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) was processed. **Methods:** The RNA-seq dataset of GSE91396 was downloaded from the gene expression omnibus (GEO) database. WGCNA was used to construct the gene co-expression network, and identify the key modules associated with NAc, PAG or mPFC, respectively. Gene ontology and pathway enrichment analyses were performed on the key module genes. Then cytoscape software was used to screen the hub gene in key modules. **Results:** There are 9 co-expression modules identified by WGCNA of which the brown, turquoise and yellow modules were the key module related to NAc, PAG and mPFC, respectively. Module gene were mainly involved in synapse structure, membrane potential, neurotransmitter and so on. The hub genes with high connectivity were identified in 3 key modules, such as *Drd1a* and *Pdyn* in brown module, *Cd99l2* and *Pcytl1a* in turquoise module, and *Neurod6*, *Dlgap1* and *Adcy1* in yellow module. **Conclusion:** WGCNA can identify key modules and hub genes which are biologically relevant to the 3 depression-associated brain regions. This study provides a novel insight into the understanding of the depression induced by chronic pain.

Keywords neuropathic pain; chronic pain; depression; weighted gene co-expression network analysis (WGCNA)

* 基金项目: 国家青年自然科学基金 (82004489); 中央高校基本科研业务费项目 (GK201703073, GK202105001)

△ 通信作者 田英芳 yingfang_tian@snnu.edu.cn



神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是一种由躯体感觉神经系统的损伤或疾病引起的慢性疼痛, 临床表现主要为自发性疼痛、痛觉过敏和痛觉超敏^[1]。神经病理性疼痛在人群中的患病率高达 7%~10%, 给个人和社会带来了沉重的经济负担^[2]。该疾病不仅导致病患生活质量下降、健康不佳等, 还明显导致了病患的情绪低落, 约有 50% 的病人发生焦虑和抑郁^[3]。同时, 焦虑和抑郁等负性情绪加剧了痛觉感受。目前, 慢性疼痛诱发焦虑和抑郁的神经机制尚不明确。有研究表明慢性疼痛与情绪、动机、奖赏相关的几个脑区的适应性有关。伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 位于基底核与边缘系统交界处, 是奖赏通路的重要组成部分, 参与奖赏、自发活动等行为, 同时在痛觉信息调制中具有重要作用^[4,5]。内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex, mPFC) 与工作记忆、决策、情绪调控和注意力等高级认知功能有关, 并且参与了痛觉信息处理^[5,6]。中脑导水管周围灰质 (periaqueductal grey, PAG) 在伤害性感觉的下行调节中起着重要作用, 并调节情绪行为^[7]。

基因芯片和转录组高通量测序技术 (RNA Sequencing, RNA-seq) 可以大规模地检测基因表达谱, 因此已经广泛地应用于各种疾病的分子机制研究。Descalzi 等^[8]研究了慢性疼痛导致抑郁症的 NAc、PAG 及 mPFC 等三个脑区的转录组及模式, 为相关研究提供了契机。RNA-seq 涉及到大量的基因数据, 传统的基于两两比较获得差异表达基因的方法不能有效处理海量数据, 因而引入了网络分析, 其中加权基因共表达网络分析 (weighted gene coexpression network analysis, WGCNA) 被广泛应用。WGCNA 是一种系统生物学研究方法, 可识别不同样本间表达变化趋势相似的基因, 是大规模数据集中进行基因及疾病预测分析的有效策略。该方法充分利用了转录基因的信息, 探究基因功能及基因间的相互作用关系, 因而更接近生物体内的真实情况, 能发现某些表达差异不显著但有重要生物学意义的基因, 可以获得更为有意义的结果。因此, 本研究使用 Descalzi 等公开的 RNA-seq 数据进行 WGCNA 分析, 研究神经病理性疼痛导致抑郁的小鼠 NAc、PAG 及 mPFC 三个脑区的基因表达特征, 以期对慢性疼痛导致抑郁的机制及治疗提供新思路。

方 法

1. 数据来源和动物模型

本研究使用的转录组数据下载自美国国家生

物技术信息中心 (NCBI) 的基因表达数据库 (gene expression omnibus, GEO) (www.ncbi.nlm.nih.gov/geo), 存储号为 GSE91396, 由 Descalzi 等分享^[8], 为基于 Illumina HiSeq 2000 平台的高通量测序技术获得的 RNA-seq 数据, 共包含 36 个样本的数据。

实验采用 8~9 周龄 12 只雄性成年 C57BL/6J 小鼠构建坐骨神经分支损伤 (spared nerve injury, SNI) 模型 (6 只为假手术对照组, 6 只为 SNI 手术组)。手术时用三溴乙醇进行全身麻醉, 在小鼠左后腿大腿中部切开皮肤和肌肉, 暴露坐骨神经及其三个分支。用 6.0 缝合线结扎腓总神经和腓肠总神经, 剪断并切除 1~2 mm 神经纤维, 胫神经保持完好无损, 用 4.0 缝合线缝合皮肤。假手术的小鼠接受同样的操作程序, 但所有的神经都完好无损。术后第 14、28、42、63 天时检测痛觉阈值, SNI 手术组的阈值维持在较低水平, 与对照组相比有显著性差异, 术后第 9 周进行强迫游泳、糖水偏爱等实验检测, SNI 手术组表现出抑郁样行为, 第 77 天处死小鼠分离两侧 NAc、PAG 及 mPFC, 使用 TRIzol 法分离总 RNA, 建库后进行 RNA 测序, 使用 TopHat2 软件将测序片段与小鼠基因组序列比对获得基因表达数量, 用 HTSeq 软件进行基因注释。

2. 加权共表达基因网络构建

使用 R 软件的 WGCNA 包 (版本 1.69) 进行加权共表达网络分析^[9]。首先使用 `hclust` 函数进行样本聚类, 剔除离群样本。随后用 `pickSoftThreshold` 函数计算构建网络的软阈值 (power), 无尺度网络拟合指数 $R^2 \geq 0.8$, 软阈值使邻接矩阵为 0~1 之间的连续值, 从而使构建的网络符合幂分布, 更接近实际的生物网络状态。然后用 `blockwiseModules` 函数构建拓扑重叠矩阵 (topological overlap matrix, TOM), 使用动态树剪切算法进行聚类, 将表达模式相似的基因分组到同一共表达模块, 每种模块分配不同的颜色进行区分。其中, 模块最少基因数为 30, 合并相似模块的阈值为 0.25, 其余使用默认参数。共表达模块中的基因具有很高的连通性, 同一模块中的基因可能具有相似的生物学功能。

3. 识别与脑区相关性高的模块

NAc、PAG 及 mPFC 三个脑区在慢性疼痛导致的抑郁症中发挥不同作用, 为了确定与三个脑区显著相关的基因模块, 对每个模块进行主成分分析 (principle component analysis, PCA), 将模块特征基因值 (module eigengene, ME) 即模块的第一主成分^[10]与表型性状 (即 3 个脑区) 相关联, 与性状相关性最高 ($R > 0.95$ 且 $P \leq 0.05$) 的模块即为组织特异性模块。

4. 模块基因功能和通路富集分析

将与脑区显著相关的基因模块进行模块功能和通路富集分析,以进一步探索各模块的生物学功能。本研究使用 R 软件的 clusterProfiler 包对各感兴趣模块进行 GO (gene ontology) 和 KEGG (kyoto encyclopedia of genes and genomes) 分析,以 $P \leq 0.05$ 为显著性阈值。GO 分析在生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF)、细胞成分 (cellular component, CC) 等 3 个方面进行基因及其产物功能的注释;KEGG 数据库集合了基因、蛋白质、化学组分等信息及其相互作用、反应和关系网络,对基因功能和代谢通路进行注释分析。在结果中分别选择排名前 10 个条目 (term) 进行分析。

5. 筛选枢纽基因

在模块内拓扑指数最高也即与其他基因的连接数量最大基因为枢纽基因,在模块内的连通性最高,因而有比较重要的作用。使用 Cytoscape 中 cytoHubba 插件的 MCC 算法,分析 WGCNA 得到的网络数据,取连通性前 10 的基因为枢纽基因。

结 果

1. 加权共表达基因网络构建

对下载的数据进行处理,删除基因表达量为 0 的数据,共获得 23,503 个基因。36 个数据经计算数据相关系数后聚类,删除聚类异常的 1 个数据

(编号为 sample19),最终用于分析的有 35 个数据。根据绝对中位差选取前 8000 个表达量最大的基因,进行下一步 WGCNA 分析。根据无尺度网络的拟合度 0.8,得到构建网络的软阈值为 16,平均连通性趋近于 0 (见图 1)。通过动态剪接法获得 9 个模块 (见图 2),对应的颜色分别为 black、blue、brown、green、grey、pink、red、turquoise、yellow,模块中的基因数在 96~3813 不等,其中灰色模块为不能聚类到其他模块的基因,因而后续分析中不进行分析。

2. 识别与脑区相关性高的模块

为了确定每个模块的重要性,将所获得的模块与三个脑区进行相关性分析 (见图 3)。从热图中可以看出 brown 模块 (1029 个基因) 与 NAc ($R = 0.96$, $P = 3e-19$)、turquoise 模块 (3813 个基因) 与 PAG ($R = 0.97$, $P = 4e-22$)、yellow 模块 (834 个基因) 与 mPFC ($R = 0.99$, $P = 6e-27$) 高度正相关,提示三个脑区有着不同的基因表达模式,以此三个模块为目标模块做进一步分析。

3. 模块功能和通路富集分析

为了得到三个待研究模块的生物学功能,用 R 软件的 ClusterProfile 包进行 GO 和 KEGG 分析。GO 富集分析结果表明 (见图 4), NAc 脑区在认知、突触膜电位、神经递质转运蛋白、学习记忆、囊泡介导的转运蛋白调节等生物学过程中发挥重要作用,具有阳离子通道活性、底物特异性通道活性、

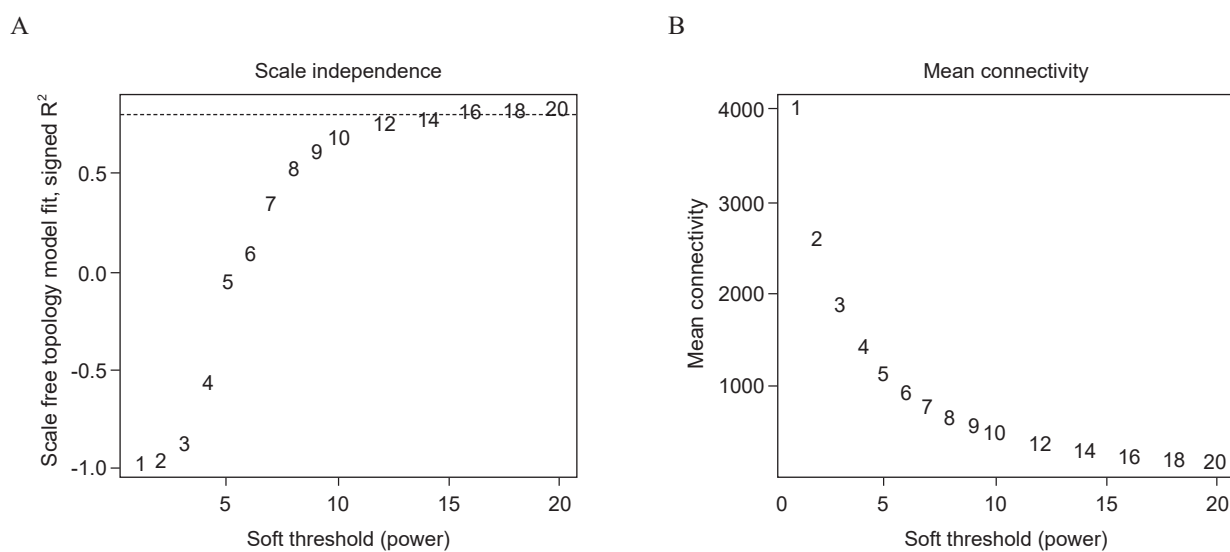


图 1 网络软阈值和连通性

(A) 无尺度拟合指数与软阈值之间的关系,虚线代表 $R^2 = 0.8$; (B) 平均连通性与软阈值

Fig. 1 Soft-thresholding powers and mean connectivity

(A) The scale-free fit index and soft-thresholding power, and the dashed line represents that R^2 equals to 0.8; (B) The mean connectivity and soft-thresholding power.

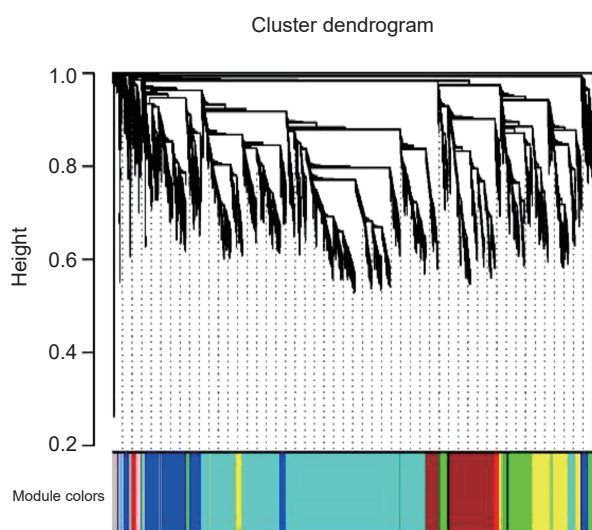


图2 基因聚类树状图以及模块

Fig. 2 Clustering dendrogram of genes, with assigned module colors

门控通道活性、小 GTP 酶结合、Ras GTP 酶结合等分子功能，主要的细胞组分为不对称突触、突触后膜、突触后特化、突触后密度等；PAG 脑区在突触组织、细胞投射组织的正向调节、树突发育、有机化合物氧化产生的能量、磷酸核糖代谢过程等生物学过程中发挥重要作用，具有泛素蛋白连接酶结合、小 GTP 酶结合、突触的结构成分、Ras GTP 酶结合、突触后的结构成分、磷脂结合等分子功能，主要细胞组分为髓鞘、不对称突触、突触后致密区、突触后分化、细胞器内膜、突触后膜等；mPFC 脑区在轴突生成、突触组织、神经递质转运、突触小泡循环的调节、小泡介导的突触转运等生物学过程中发挥重要作用，具有 GTP 酶激活因子活性、小 GTP 酶结合、Ras GTP 酶结合、离子通道结合等分子功能，主要细胞组分为胞外囊泡、突触囊泡、转运囊泡膜、突触囊泡膜、突触前囊泡膜等。三个脑区都分析得到小 GTP 酶结合 (GO: 0031267)、Ras GTP 酶结合 (GO: 0017016) 两个分子功能，提示在此模型中可能有重要作用。

KEGG 富集结果表明（见图 5），NAc 脑区的基因显著富集在长时程增强、吗啡成瘾、胆碱能突触、谷氨酸能突触、多巴胺能突触等通路；PAG 脑区的基因显著富集在帕金森病、亨廷顿病、内质网蛋白加工等通路；mPFC 脑区的基因显著富集在逆向内源性大麻素信号、突触囊泡周期、谷氨酸能突触、GABA 能突触、多巴胺能突触等通路。

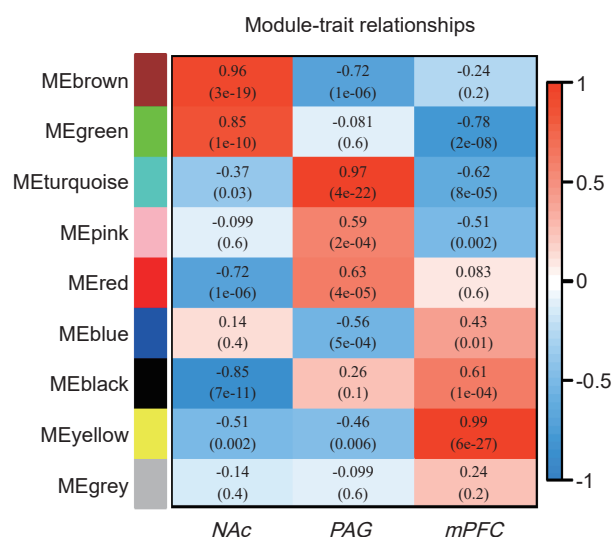


图3 基因共表达网络模块与脑区的相关性热图

括号内数字表示 P 值，括号外数字表示相关系数 R 值

Fig. 3 Heatmap of the correlation between modules and 3 brain regions

Number in and outside the bracket represents P value and Pearson coefficient R value, respectively.

4. 筛选枢纽基因

分析共表达基因相互作用网络中连接数，用 Cytoscape 软件筛选连通性最高的前 10 个基因为枢纽基因。NAc 脑区的枢纽基因为 *Drd1a*、*Strip2*、*Slmap*、*Gpr88*、*Cacna2d3*、*Ppp1r1b*、*Gprn3*、*Kcnab1*、*Pdyn*、*Gng7*；PAG 脑区的枢纽基因为 *Cd99l2*、*Smim17*、*Dzank1*、*Mthfd2l*、*Klhl1*、*Fuca2*、*Slc35g2*、*Pcyt1a*、*AW551984*、*Igsfl*；mPFC 脑区的枢纽基因为 *Bmp3*、*Neurod6*、*Dlgap1*、*Adcyl1*、*Olfm1*、*Pter*、*Tbr1*、*Id2*、*Sell13*、*Mical2*。

讨 论

慢性疼痛是临床常见病，并常伴随抑郁症等情绪障碍。抑郁的病因和发病机制尚未完全清楚^[11]。本研究用 WGCNA 的方法分析 Descalzi 等分享的 RNA-seq 数据，对慢性疼痛导致抑郁动物的 NAc、PAG 及 mPFC 三个脑区的基因表达变化进行研究，共获得 9 个共表达模块，将三个脑区组织作为研究性状，计算与模块的相关性，鉴定到三个脑区的特异性模块，分析各自特异的基因表达情况，有助于探索三个脑区在该模型中的重要功能。

对特异性模块内基因进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析，发现这些基因主要富集在突

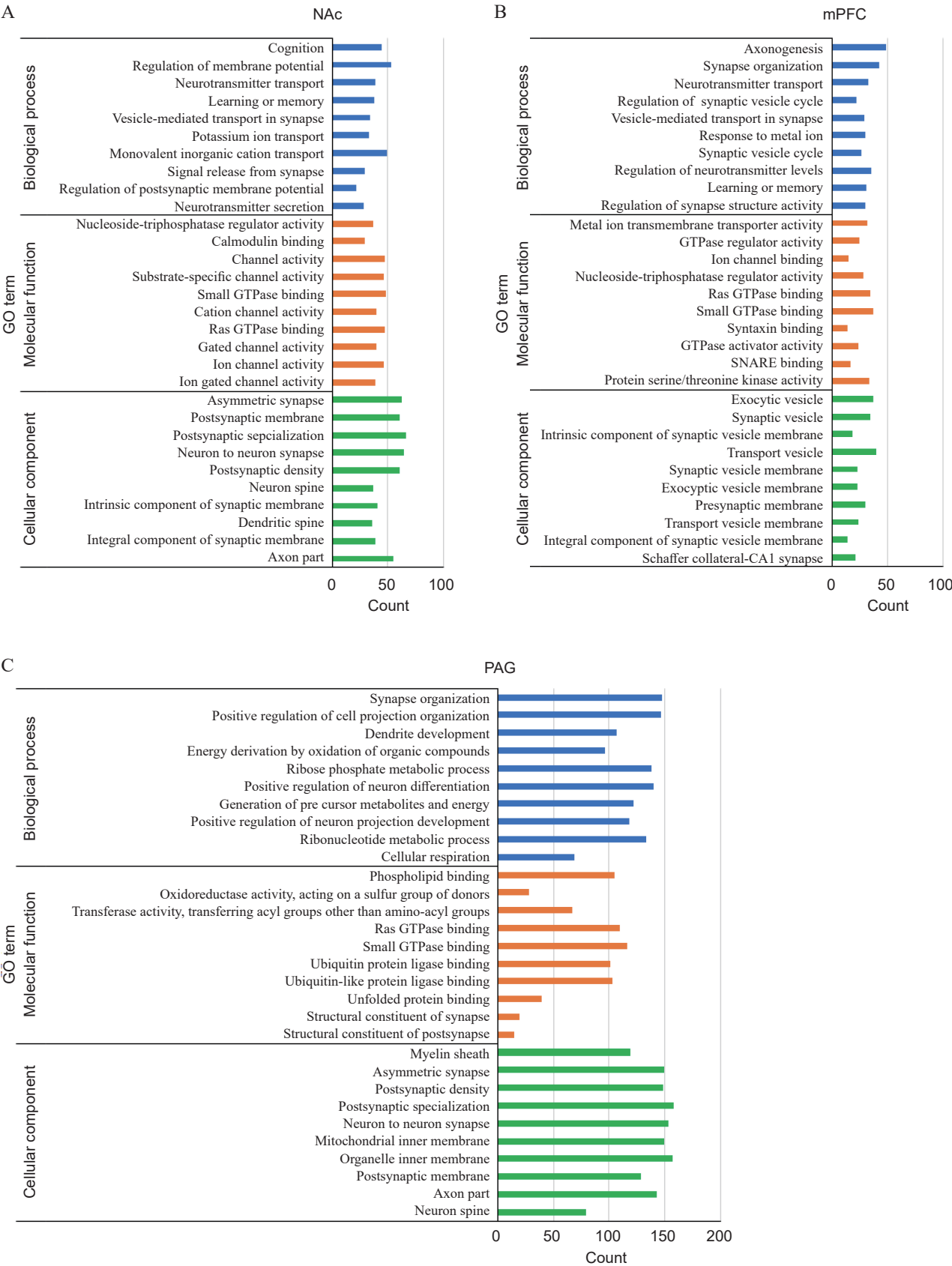


图 4 NAc、mPFC 和 PAG 脑区的 GO 功能注释
Fig. 4 GO functional analysis for genes in NAc, mPFC and PAG, respectively

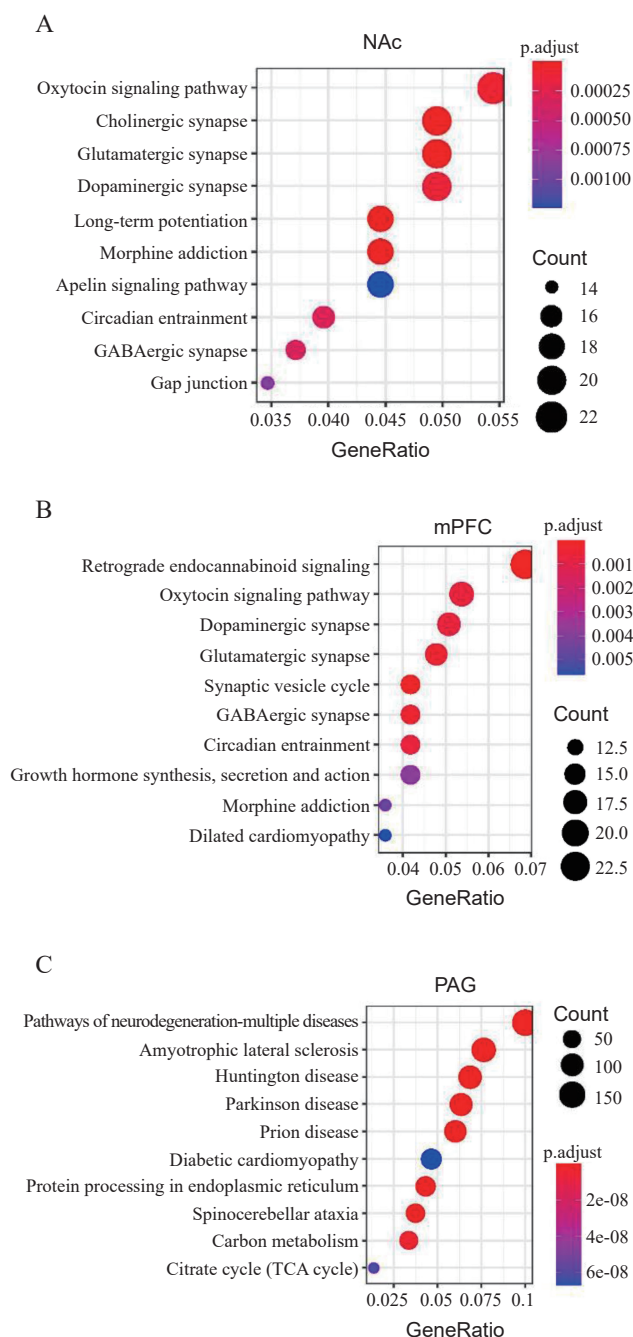


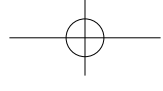
图5 NAc、mPFC 和 PAG 脑区的 KEGG 富集分析

Fig. 5 KEGG pathway enrich analysis for genes in NAc, mPFC and PAG, respectively

触结构、膜电位、离子通道、神经递质等分子功能和生物学过程,反映了慢性疼痛引起了三个脑区的突触结构和功能发生改变,是导致焦虑和抑郁的神经基础。GO 分析发现在三个脑区都有小 GTP 酶结合 (GO:0031267)、Ras GTP 酶结合 (GO:0017016) 两个分子功能,其中 Ras GTP 酶结合包含在小 GTP 酶结合功能中^[12]。在突触后致密区发现有多小

GTP 酶 (small GTPase) 亚家族蛋白的存在,参与调节树突棘的形态,与突触传递和突触可塑性有关^[13]。在抗抑郁治疗的蛋白质组研究中发现,治疗前有 8 个 Ras 相关蛋白表达有差异,治疗 6 周后有 13 个 Ras 相关蛋白表达有差异,提示 Ras 蛋白在抑郁中可能发挥重要作用^[14]。同时,三个脑区之间存在神经纤维投射,共同进行疼痛和抑郁的调节。在急性和慢性疼痛期间 mPFC 会发生神经递质、基因表达、神经胶质细胞和神经炎症的变化,从而导致其结构、活性和连接性发生改变,导致情绪决策受损^[15]。向 PAG 的皮质投射主要来源于 mPFC,因而 PAG 在疼痛中的功能受到 mPFC 的调节。NAc 接受腹侧被盖区的多巴胺神经元投射和来自 mPFC、海马等脑区的谷氨酸能神经元投射,信息在 NAc 进行整合。同时,NAc 经腹侧苍白球和黑质投射到丘脑,丘脑又投射到 PFC、运动皮层及前扣带回皮层,进行疼痛和情绪调节^[16]。因此,慢性疼痛和抑郁症在基因表达模式和神经可塑性机制上表现出共同的变化,并且彼此之间有很强联系。

不同脑区参与和执行不同的生理功能,因而基因表达具有组织特异性。本研究进一步通过 Cytoscape 软件分别对三个模块进行分析,筛选出三个脑区各自的枢纽基因。NAc 的枢纽基因有 *Drd1a*、*Pdyn* 等。*Drd1a* 编码的 *Drd1* 受体,在奖赏通路中起重要作用,NAc 中 D1 中型多棘神经元属于直接通路,神经元活动性可被多巴胺增强,介导奖赏和正性情绪反应,而 D2 中型多棘神经元属于间接通路,神经元活动性可被多巴胺抑制,介导惩罚和负性情绪反应^[17]。因而,D1 受体的激活可能通过增强奖赏和正性情绪来减弱疼痛,而 D2 受体的激活可能会减少对疼痛的厌恶,二者的失衡会导致认知和情绪的异常^[18]。有研究表明 SNI 模型组小鼠经 2 周抗抑郁药地昔帕明治疗后,NAc 中 *Drd1a* 表达增加,在抗抑郁中起重要作用^[19]。*Pdyn* 高表达于 D1 中型多棘神经元,编码的强啡肽是一种阿片肽,是 κ 受体的特异性激动剂,可调节痛觉、抑郁、焦虑、成瘾等多种生理功能^[20]。PAG 的枢纽基因有 *Cd99l2*、*Pcytl1a* 等。*Cd99l2* 是一种膜蛋白,被激活后介导白细胞通过血脑屏障进入神经元,引发神经系统免疫反应^[21],可能导致抑郁的发展。*Pcytl1a* 编码胆碱磷酸胞苷酰转移酶 A,在突触蛋白磷脂合成方面起作用,而膜磷脂和突触蛋白水平是突触形成的间接指标^[22]。mPFC 的枢纽基因有 *Neurod6*、*Dlgap1*、*Adcy1* 等。*Neurod6* 调节神经分化与神经元存活,是认知相关的神经疾病的潜在治疗靶点^[23]。



Dlgap1 是一种突触支架蛋白, 位于谷氨酸能神经元的突触后致密区 (postsynaptic density, PSD) 处, 是 PSD95 组织的超分子蛋白复合物的组成部分, 其突变会导致精神障碍和神经发育障碍^[24]。*Adcy1* 编码的腺苷酸环化酶 I 是一种神经特异性膜结合蛋白, 催化关键的第二信使 cAMP 的形成, *Adcy1* 的表达与大脑中与可塑性相关的区域有关, 包括海马和大脑皮层^[25], 其活性可能与抗抑郁药的功效有关^[26]。本研究中分析三个脑区得到了不同枢纽基因, 提示在基因表达水平上, 三个脑区在慢性疼痛导致的抑郁中有不同的作用。

目前对慢性疼痛的转录组研究主要集中在脊髓如背根神经节等部位的基因表达分析, 近年来有研究开始关注慢性疼痛相关脑区的转录组研究。Mitsi 等^[19]在 *Rgs9* 基因敲除小鼠构建 SNI 模型, 用 RNA-seq 技术研究了 NAc 内的 RGS9-2 (regulator of G-protein signaling 9-2) 调节三环类药物抗抑郁作用的机制, 由于 *Rgs9* 基因敲除小鼠在 SNI 建模后第 5 周有显著抗抑郁效果, 进行转录组分析发现了 *Fezf2*、*Irs4*、*Myoc*、*Necab3* 等表达水平显著变化的基因, 但未发现与本研究相同的基因, 这可能与取材时间有重要关系。Topham 等^[27]在 CD-1 小鼠构建 SNI 模型, 应用 RNA-seq 技术在表观遗传水平研究了慢性疼痛发展过程中 PFC 脑区的 DNA 甲基化变化趋势, GO 功能注释发现在慢性疼痛的整个发展过程中很多基因涉及肌动蛋白和细胞骨架调节功能, 表明外周损伤引起 PFC 发生了持续的皮层可塑性和重塑, 慢性疼痛导致 PFC 功能逐渐异常。

抑郁有复杂的异质性, 动物模型建模机制多样以及各模型的抑郁症状表现不完全相同, 使得不同抑郁模型的基因表达也不完全一致。SNI 模型与其他抑郁模型虽然存在大量不同的基因表达, 但在文献报道中也发现了部分表达一致的基因^[28], 如 SNI 与慢性温和应激模型 (chronic mild stress, CMS) 在 mPFC 区有 *Hspb11*、*Cwc22*、*Nudt2* 基因表达上调, *Ebp*、*Cbl* 基因表达下调; SNI 与慢性社会应激模型 (chronic social stress, CSS) 在 mPFC 区有 *Hspb11*、*Npas4*、*Xpc*、*Tipin* 基因表达上调, 而 *Xbp1*、*Pold3*、*Sparc*、*Stx18*、*Mrpl38* 基因表达下调; SNI 与 CSS 模型在 NAc 区有 *Mpz11*、*Tipin*、*Cep57*、*Mios*、*Ica1* 基因表达上调, *Ythdf2*、*Cox17*、*RP23-86F8.3* 基因表达下调。

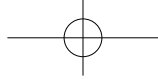
本研究将 WGCNA 方法应用到慢性疼痛导致抑郁症的相关脑区的基因表达研究, 也存在不足之处。首先, 分析得到的枢纽基因是否参与了慢性疼痛和

抑郁的形成及其贡献度, 需在后续研究中进一步通过行为、分子生物学等实验进行功能研究, 如使用 Real-time PCR 进行验证后, 使用基因修饰小鼠进行行为和功能验证。其次, 本研究采用的样本量相对较小, 这与目前数据库中可用数据量有一定关系, 需要在将来应用更多数据做进一步的深入分析。

综上所述, 本研究应用 WGCNA 方法, 分析了慢性疼痛导致抑郁的小鼠 NAc、PAG 及 mPFC 三个脑区的基因共表达网络, 获得了与脑区相关的基因模块和枢纽基因, 为此类抑郁症的研究提供了潜在标志物, 为该类疾病的发病机理研究提供了新思路。

参 考 文 献

- [1] 廖斐斐, 耿山景, 刘小旦, 等. 脊神经结扎诱导神经病理痛大鼠脊髓背角 BDNF 的含量和表达上调 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2009, 15(3):162-165, 170.
- [2] 王焕玲, 赵美一, 刘金锋. 抗抑郁药在治疗神经病理性疼痛的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(7):537-540.
- [3] 邵芳冰, 房军帆, 王思思, 等. 慢性痛诱发痛焦虑抑郁样情绪动物模型及其行为学评价概述 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(10):763-768.
- [4] Salgado S, Kaplitt MG. The nucleus accumbens: A comprehensive review[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2015, 93(2):75-93.
- [5] 林潇晓, 罗非, 王锦琰. 情绪通路异常与认知情绪偏差: 慢性痛与抑郁症共病的神经心理机制 [J]. 心理学进展, 2016, 24(5):725-738.
- [6] Yan W, Liu JF, Han Y, et al. Protein kinase Mζ in medial prefrontal cortex mediates depressive-like behavior and antidepressant response[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(9):1878-1891.
- [7] Holstege G. The periaqueductal gray controls brainstem emotional motor systems including respiration[J]. Prog Brain Res, 2014, 209:379-405.
- [8] Descalzi G, Mitsi V, Purushothaman I, et al. Neuropathic pain promotes adaptive changes in gene expression in brain networks involved in stress and depression[J]. Sci Signal, 2017, 10(471):1549.
- [9] Langfelder P, Horvath S. WGCNA: An R package for weighted correlation network analysis[J]. BMC Bioinformatics, 2008, 9:559.
- [10] Langfelder P and Horvath S. Eigengene networks for studying the relationships between co-expression modules[J]. BMC Syst Biol, 2007, 1:54.
- [11] Wang Q, Timberlake MA, Prall K, et al. The recent progress in animal models of depression[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2017, 77:99-109.



- [12] Reiner DJ, Lundquist EA. Small GTPases[J]. Worm-Book, 2018, 2018:1-65.
- [13] Peng J, Kim MJ, Cheng D, *et al.* Semiquantitative proteomic analysis of rat forebrain postsynaptic density fractions by mass spectrometry[J]. J Biol Chem, 2004, 279(20):21003-21011.
- [14] Martins-de-Souza D, Maccarrone G, Ising M, *et al.* Blood mononuclear cell proteome suggests integrin and ras signaling as critical pathways for antidepressant treatment response[J]. Biol Psychiat, 2014, 76(7):e15-e17.
- [15] Pais-Vieira M, Mendes-Pinto MM, Lima D, *et al.* Cognitive impairment of prefrontal-dependent decision-making in rats after the onset of chronic pain[J]. Neuroscience, 2009, 161(3):671-679.
- [16] Lee M, Manders TR, Eberle SE, *et al.* Activation of corticostriatal circuitry relieves chronic neuropathic pain[J]. J Neurosci, 2015, 35(13):5247-5259.
- [17] Hikida T, Kimura K, Wada N, *et al.* Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior[J]. Neuron, 2010, 66(6):896-907.
- [18] Huang CC, Liang YC, Lee CC, *et al.* Cocaine withdrawal impairs mGluR5-Dependent long-term depression in nucleus accumbens shell neurons of both direct and indirect pathways[J]. Mol Neurobiol, 2015, 52(3):1223-1233.
- [19] Mitsi V, Terzi D, Purushothaman I, *et al.* RGS9-2-controlled adaptations in the striatum determine the onset of action and efficacy of antidepressants in neuropathic pain states[J]. P Natl Acad Sci USA, 2015, 112(36):E5088-E5097.
- [20] Zhang H, Shi YG, Woods JH, *et al.* Central kappa-opioid receptor-mediated antidepressant-like effects of nor-Binaltorphimine: Behavioral and BDNF mRNA expression studies[J]. Eur J Pharmacol, 2007, 570(1-3):89-96.
- [21] Samus M, Seelige R, Schäfer K, *et al.* CD99L2 deficiency inhibits leukocyte entry into the central nervous system and ameliorates neuroinflammation[J]. J Leukoc Biol, 2018, 104(4):787-797.
- [22] Cansev M, Turkyilmaz M, Sijben JWC, *et al.* Synaptic membrane synthesis in rats depends on dietary sufficiency of vitamin C, vitamin E, and selenium: Relevance for alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 59(1):301-311.
- [23] Uittenbogaard M, Baxter KK, Chiaramello A. NeuroD6 genomic signature bridging neuronal differentiation to survival via the molecular chaperone network[J]. J Neurosci Res, 2010, 88(1):33-54.
- [24] Coba MP, Ramaker MJ, Ho EV, *et al.* Dlgap1 knockout mice exhibit alterations of the postsynaptic density and selective reductions in sociability[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):2281.
- [25] Jan TA, Lu L, Li CX, *et al.* Genetic analysis of posterior medial barrel subfield (PMBSF) size in somatosensory cortex (SI) in recombinant inbred strains of mice[J]. BMC neuroscience, 2008, 9:3.
- [26] Yang M, Ding Q, Zhang M, *et al.* Forebrain overexpression of type 1 adenylyl cyclase promotes molecular stability and behavioral resilience to physical stress[J]. Neurobiol Stress, 2020, 13:100237.
- [27] Topham L, Gregoire S, Kang H, *et al.* The transition from acute to chronic pain: Dynamic epigenetic reprogramming of the mouse prefrontal cortex up to 1 year after nerve injury[J]. Pain, 2020, 161(10):2394-2409.
- [28] Song J, Kim YK. Animal models for the study of depressive disorder[J]. CNS Neurosci Ther, 2021, 27(6):633-642.

《中国疼痛医学杂志》编辑部

地址: 北京市海淀区学院路 38 号, 北京大学医学部

电话: 010-82801712; 010-82801705

邮箱: pain1712@126.com

投稿请登录: <http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

QQ 群: 222950859 微信公众平台号: pain1712

