

• 综 述 •

神经病理性疼痛与焦虑共病的神经回路机制研究进展 *

温群林^{1,2,3} 张佳伟^{1,2,3} 章 勇^{1,2,3 Δ} 张达颖^{1,2,3 Δ}

(¹ 南昌大学江西医学院 南昌大学第一附属医院疼痛科, 南昌 330006; ² 江西省卫生健康委员会神经性疼痛重点实验室, 南昌 330006; ³ 江西省创烧伤、疼痛重点实验室, 南昌 330006)

摘 要 神经病理性疼痛病人常伴有焦虑情绪, 两者共病给病人带来严重的负担。大量研究表明, 中枢神经系统内, 杏仁核 (amygdala, AMY)、前扣带回皮质 (anterior cingulate cortex, ACC)、内侧前额叶皮质 (medial prefrontal cortex, mPFC)、终纹床核 (bed nucleus of the stria terminalis, BNST)、蓝斑 (locus coeruleus, LC) 等相关脑区及其构成的神经回路, 共同参与调控啮齿类动物神经病理性疼痛与焦虑样行为, 而且在这些脑区和环路中发挥调控作用主要为谷氨酸能神经连接。本文将系统整理并阐述神经病理性疼痛与焦虑共病相关神经元及神经回路研究进展, 旨在提供精准医疗实施的理论依据。

关键词 神经病理性疼痛; 焦虑; 神经回路

Research progress on the neural circuits mechanism in the comorbidity of neuropathic pain and anxiety *

WEN Qun-lin^{1,2,3}, ZHANG Jia-wei^{1,2,3}, ZHANG Yong^{1,2,3 Δ}, ZHANG Da-ying^{1,2,3 Δ}

(¹ Department of Pain, the 1st Affiliated Hospital, Jiangxi Medical College, Nanchang University, Nanchang 330006, China; ² Key Laboratory of Neuropathic Pain, Healthcare Commission of Jiangxi Province, Nanchang 330006, China; ³ Jiangxi Key Laboratory of Trauma, Burn and Pain Medicine, Nanchang 330006, China)

Abstract Patients who suffer from neuropathic pain often experience anxiety, and the comorbidity of these conditions imposes a significant burden on patients. Numerous studies have shown that within the central nervous system, brain regions such as the amygdala (AMY), anterior cingulate cortex (ACC), medial prefrontal cortex (mPFC), bed nucleus of the stria terminalis (BNST), and locus coeruleus (LC), along with their associated neural circuits, collectively participated in regulating neuropathic pain and anxiety-like behaviors in rodents. Additionally, in these brain regions and circuits, glutamatergic neural connections primarily play a regulatory role. This paper systematically reviews the research progress on neurons and their neural circuits related to the comorbidity of neuropathic pain and anxiety, aiming to provide a theoretical basis for implementing precision medicine.

Keywords neuropathic pain; anxiety; neural circuits

国际疼痛学会将神经病理性疼痛定义为由躯体感觉系统的损伤或疾病引起的疼痛^[1], 其人群中的患病率为 7%~8%^[2]。神经病理性疼痛不仅影响病人的工作和生活质量, 而且病人更易伴有焦虑等情绪障碍^[3]。流行病学资料显示, 神经病理性疼痛病人共病焦虑的患病率高达 25%~59.4%^[4]。同时,

焦虑状态加剧病人的疼痛体验^[5]。两者之间相互强化的病理关系加剧了临床治疗的复杂性。随着光遗传^[6]和化学遗传技术^[7]的普及, 为精准靶控特定的神经回路以探索神经病理性疼痛与焦虑共病的中枢机制提供了技术支持。此外, 现有文献表明, 神经病理性疼痛与焦虑共病和单一的神经病理性疼痛/焦虑

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82360975); 国家重点研发计划 (2022YFC3602202)

Δ 通信作者 章勇 zy830226@163.com; 张达颖 zdysino@163.com

的神经回路机制并非完全一致。例如，前额叶皮质 (prefrontal cortex, PFC) 与中脑导水管周围灰质 (periaqueductal gray, PAG) 构成的不同神经通路分别调节啮齿类动物的疼痛和焦虑样行为：激活背内侧前额叶皮质 (dorsal medial prefrontal cortex, dmPFC) 至腹外侧中脑导水管周围灰质 (ventrolateral periaqueductal gray, vlPAG) 神经通路可以产生镇痛和抗焦虑效应；激活前边缘皮质 (prelimbic cortex, PrL) 至 PAG 神经通路可以增加小鼠的疼痛阈值，但对焦虑样行为未产生明显的影响^[8,9]。为系统理解两者共病的发病机制，近年来神经病理性疼痛与焦虑共病的相关脑区及其神经回路逐渐成为研究的热点。

神经病理性疼痛与焦虑共病的状态下，中枢神经系统会发生结构和功能重塑。例如，三叉神经痛 (trigeminal neuralgia, TN) 病人的影像学资料提示，与疼痛和情绪相关的大脑结构（如杏仁核）的体积减少^[10]；神经病理性疼痛与情绪障碍模型的锰增强磁共振成像指出，前扣带回皮质 (anterior cingulate cortex, ACC) 内神经元活性显著增加^[11]；此外，越来越多研究提示，内侧前额叶皮质 (medial prefron-

tal cortex, mPFC)、终纹床核 (bed nucleus of the stria terminalis, BNST)、蓝斑 (locus coeruleus, LC) 等其他相关脑区的神经元及神经回路参与调节小鼠的神经病理性疼痛与焦虑共病行为^[12-14]。因此，本文将神经病理性疼痛与焦虑共病作为一个整体，总结上述两者共病相关脑区的常见神经回路（见图 1），梳理操控特定通路产生的疼痛与焦虑样效应（见表 1），旨在提供精准医疗实施的理论依据。

1. 杏仁核相关回路

杏仁核 (amygdala, AMY) 主要分为基底外侧杏仁核 (basal lateral amygdala, BLA)、中央杏仁核 (central amygdala, CeA) 以及内侧杏仁核 (medial amygdala, MeA) 3 个核团^[15]。现有关于 AMY 在疼痛或焦虑的机制研究主要围绕 BLA 及 CeA 的功能解析。例如，Zhang 等^[16]提出突触结合蛋白 2 和神经元突触膜胞外分泌调节蛋白 3 通过调节投射至 BLA 的岛叶 (insular cortex, IC) 内兴奋性神经元释放谷氨酸 (glutamate, Glu) 的过程，诱导与腓总神经结扎 (common peroneal nerve ligation, CPNL) 模型同窝出生小鼠产生痛觉过敏（共情痛）；另一项研究则表明，特

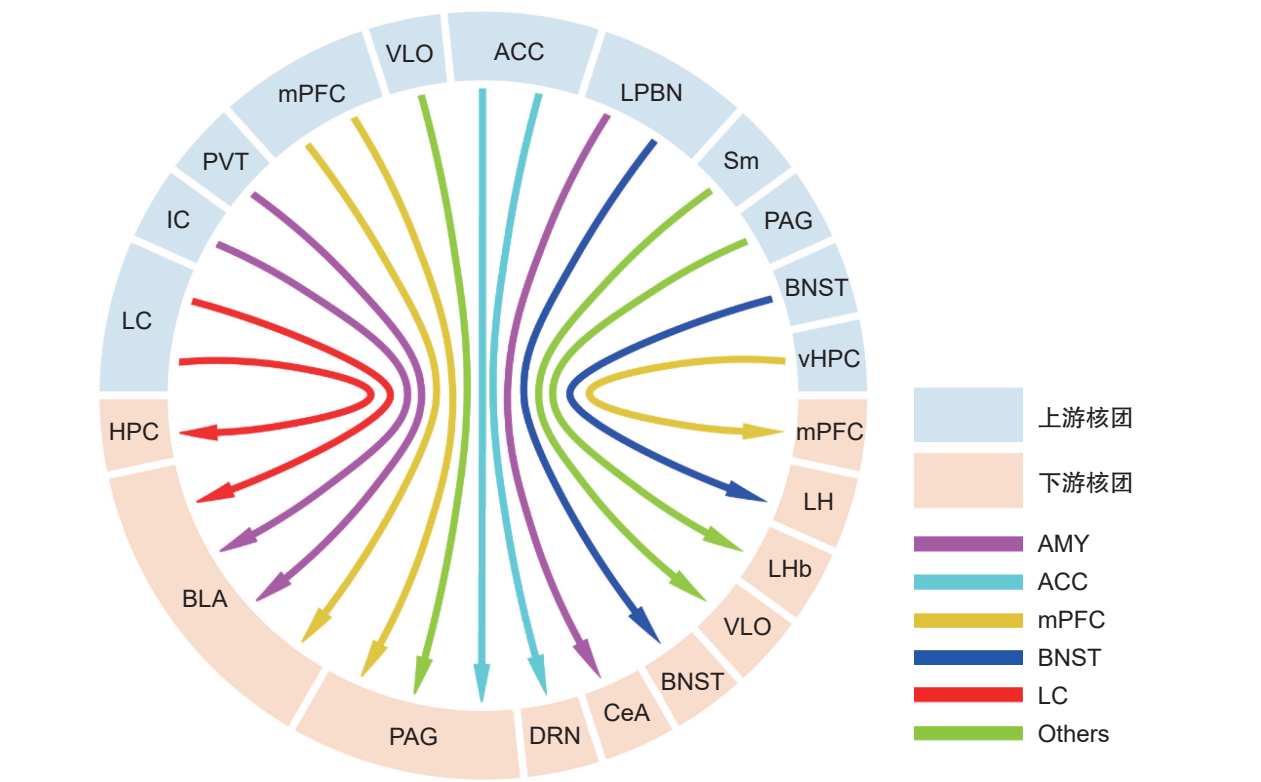


图 1 神经病理性疼痛与焦虑共病的神经回路投射图
ACC: 前扣带回皮质; AMY: 杏仁核; BLA: 基底外侧杏仁核; BNST: 终纹床核; CeA: 中央杏仁核; DRN: 中缝背核; HPC: 海马; IC: 岛叶; LC: 蓝斑; LH: 外侧下丘脑; LHb: 外侧缰核; LPBN: 外侧臂旁核; mPFC: 内侧前额叶皮质; PAG: 中脑导水管周围灰质; PVT: 丘脑室旁核; Sm: 丘脑中央下核; vHPC: 腹侧海马; VLO: 腹外侧眶皮质

表 1 神经病理性疼痛与焦虑共病的神经回路调控效应

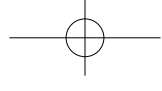
通路	疼痛模型	实验方法	疼痛效应	焦虑效应	参考文献
AMY					
IC → BLA	SNI	hM4Di	镇痛	部分抗焦虑	20
PVT → BLA	CCI	NpHR	镇痛	抗焦虑	21
LPBN → CeA	CCI	套管	镇痛	抗焦虑	22
ACC					
rACC → DRN	SNI	hM3Dq	镇痛	抗焦虑	26
rACC → vlPAG	SNI	hM4Di	镇痛	抗焦虑	27
mPFC					
vHPC → mPFC	CION	hM4Di	无影响	抗焦虑	32
dmPFC → vlPAG	CPNL	ChR2	镇痛	抗焦虑	8
PrL → BLA	SNI	ChR2	无影响	促焦虑	9
PrL → PAG	SNI	ChR2	镇痛	无影响	9
BNST					
adBNST → LH	SNI	hM3Dq	部分镇痛	抗焦虑	35
LPBN → BNST	CPNL	ChR2	镇痛	促焦虑	36
LC					
LC → HPC	SNI	hM3Dq	镇痛	抗焦虑	39
LC → BLA	CCI	hM4Di	无影响	抗焦虑	40
Others					
Sm → VLO	CION	hM3Dq	镇痛	抗焦虑	41
VLO → PAG	CION	ChR2	镇痛	无影响	41
fPAG → LHb	pT-ION	hM4Di	促痛	促焦虑	43

异性抑制 CeA 内释放促肾上腺皮质激素释放因子的神经元，可以有效缓解脊神经结扎大鼠的焦虑样行为，但尚未逆转大鼠的机械性痛觉过敏^[17]。此外，近年有研究指出，mPFC 与 MeA 的连接增多可能会影响老年大鼠的焦虑水平^[18]。

AMY 参与调控神经病理性疼痛相关痛行为及焦虑情绪的神经通路包括：IC → BLA、丘脑室旁核 (paraventricular thalamus, PVT) → BLA、外侧臂旁核 (lateral parabrachial nucleus, LPBN) → CeA。具体而言，Wang 等^[19]研究发现，IC 内局部注射 ERK 信号传导通路抑制剂 U0126 可缓解眶下神经慢性缩窄环术 (infraorbital nerve chronic constriction injury, IoN-CCI) 大鼠模型的机械性痛觉过敏和焦虑抑郁样行为。进一步，王舰^[20]研究指出，IC → BLA 通路在坐骨神经分支选择性损伤 (spared nerve injury, SNI) 大鼠的神经病理性疼痛与焦虑共病行为中起重要作用：研究人员发现，SNI 大鼠 IC 内表达 Fos 蛋白（神经元活性标志物）的神经元数量增加，提示该脑区神经元活性增强；顺行示踪剂植物凝集素的应用揭示 IC 对 BLA 等脑区的神经纤维投射及分布，并注明神经病理性疼痛可激活投射至 BLA 的 IC 谷氨酸能神经元 (IC^{Glu})；生理状态下，光遗传激活

IC^{Glu} → BLA 通路不仅降低正常大鼠的机械缩足反射阈值 (mechanical withdrawal threshold, MWT)，而且大鼠在高架十字迷宫试验 (elevated-plus maze, EPM)、旷场试验 (open field test, OFT) 中分别进入开放臂、中心区域的时间和次数显著减少，提示 SNI 大鼠产生明显的焦虑样表型。该研究进一步指出，化学遗传抑制这条通路，可以显著缓解 SNI 大鼠的神经病理性疼痛，但只能部分改善 SNI 大鼠的焦虑样行为。

此外，已有文献证明，神经病理性疼痛可以激活 PVT 谷氨酸能神经元 (PVT^{Glu})。在坐骨神经慢性压迫损伤 (chronic constriction injury of the sciatic nerve, CCI) 小鼠中特异性抑制 PVT^{Glu} 可产生镇痛和抗焦虑效应。更深入的通路研究显示，PVT^{Glu} 与 BLA 形成的兴奋性突触连接在 CCI 小鼠的痛觉过敏和焦虑样行为调控中发挥重要作用：光遗传抑制 PVT^{Glu} → BLA 通路投射增加 CCI 小鼠的 MWT 和热缩足潜伏期 (thermal withdrawal latency, TWL)，同时缓解了这些小鼠在 EPM 和 OFT 中的焦虑样行为。这说明抑制 PVT^{Glu} → BLA 通路在 CCI 小鼠中能够产生镇痛和抗焦虑效应^[21]。以上证据同样表明，BLA 与不同核团构成的神经通路在调控神经病理性疼痛与焦



虑共病行为中展现出协同作用。

最后, Missig 等^[22]研究提示, CCI 大鼠可以通过激活投射至 CeA 的 LPBN 内表达垂体腺苷酸环化酶激活肽 (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP) 阳性神经元 (LPBN^{PACAP}), 进而增强 CeA 内 PACAP-PAC1 受体介导的 ERK 信号传导通路, 从而促进 CCI 大鼠的热痛觉过敏和焦虑样行为。当 CeA 内局部套管注射 PACAP 受体拮抗剂 PACAP (6-38) 能够有效逆转 CCI 大鼠的疼痛和焦虑样行为, 表现出显著的镇痛和抗焦虑效果。

2. ACC 相关回路

既往研究表明, ACC 在疼痛感知与情绪调节 (尤以焦虑与抑郁为主) 的信息处理中扮演着核心角色^[23]。例如, 王文婷等^[24]研究指出, CCI 术后 28 天, 大鼠表现出显著的神经病理性疼痛与焦虑共病特征。该研究进一步阐明, ACC 内表达钙离子/钙调蛋白激酶 II (Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 的兴奋性神经元 (ACC^{CaMKII})、表达谷氨酸脱羧酶 67 (glutamate decarboxylase 67, GAD67) 的抑制性中间神经元 (ACC^{GAD67}) 在神经病理性疼痛与焦虑共病中发挥截然不同的作用: 在疼痛伴焦虑状态下, ACC^{CaMKII} 活性增加, 而 ACC^{GAD67} 活性降低; 化学遗传抑制 ACC^{CaMKII} 或激活 ACC^{GAD67} 均能在 CCI 大鼠模型中产生镇痛和抗焦虑效应。

根据空间位置结构, ACC 可细分吻侧 ACC (rostral anterior cingulate cortex, rACC) 和尾侧 ACC (caudal anterior cingulate cortex, cACC)^[25]。其中, rACC 参与的神经通路在调控神经病理性疼痛与焦虑共病行为中发挥着重要作用。Xu 等^[26]研究指出 SNI 小鼠术后 14 天的 MWT 明显降低, 且 SNI 小鼠在 EPM 和 OFT 中表现出明显的焦虑样行为。传统的观念认为, ACC 内谷氨酸能神经元过度激活可以诱导啮齿类动物产生疼痛及焦虑样行为。然而, 一项新的研究却与传统观点不同, 该研究发现在神经病理性疼痛与焦虑共病状态下, SNI 小鼠的 rACC 谷氨酸能 (rACC^{Glu}) 和中缝背核 (dorsal raphe nucleus, DRN) 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 神经元 (DRN^{5-HT}) 活性均显著降低。研究人员通过化学遗传激活 rACC^{Glu} → DRN^{5-HT} 通路可缓解 SNI 小鼠的机械性痛觉过敏和焦虑样行为。但生理条件下抑制此通路, 并不能诱导小鼠产生疼痛和焦虑效应。这提示 rACC^{Glu} → DRN^{5-HT} 通路在 SNI 小鼠神经病理性疼痛和焦虑样行为的发生中具有必要性作用。rACC^{Glu} 除投射至 DRN^{5-HT} 外还与 vIPAG 构成兴奋性神经连接, 该投射通路同样参与神经病理性

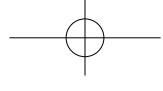
疼痛小鼠模型中疼痛和焦虑样行为的调节。研究表明, 化学遗传激活 rACC^{Glu} → vIPAG 通路使术后 14 天的假手术组小鼠产生痛觉过敏和焦虑样行为; 化学遗传抑制这条通路可以诱导 SNI 小鼠产生镇痛和抗焦虑效应^[27]。

3. mPFC 相关回路

啮齿类动物研究提示, mPFC 是整合神经病理性疼痛小鼠的疼痛及其相关焦虑信息的关键脑区^[28]。例如, Sang 等^[29]研究发现, mPFC 内局部注射 5-HT 能够有效改善 SNI 大鼠的疼痛相关焦虑样行为。此外, mPFC II/III 层神经元在神经病理性疼痛与焦虑的共病机制中发挥重要作用: mPFC 内高迁移率族蛋白 1 的表达上调可以增加眶下神经部分横断 (partial transection of the infraorbital nerve, pT-ION) 术后小鼠 mPFC II/III 层锥体神经元的内在兴奋性和兴奋性突触传递, 进而调节小鼠的疼痛和焦虑样行为^[30]。

目前研究发现, mPFC 主要接收腹侧海马 (ventral hippocampus, vHPC)、BLA 等脑区的投射输入, 其输出主要包括 vIPAG、伏隔核等区域^[31]。在调控神经病理性疼痛与焦虑共病的过程中, mPFC 参与的神经通路主要包括以下 3 条: 第 1 条通路为 vHPC 内钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II α (CaMK2 α) 神经元 (vHPC^{CaMK2 α}) → mPFC 内以促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH) 为标志的抑制性神经元 (mPFC^{CRH}) → mPFC V 层锥体神经元神经通路。首先, Lv 等^[32]发现 TN 小鼠在眶下神经慢性压迫 (chronic constriction injury of the infraorbital nerve, CION) 术后 14 天表现出明显的焦虑抑郁样行为。电生理学分析表明, TN 小鼠 mPFC 的 V 层锥体神经元活性降低, 这一现象可能与神经元内在兴奋性降低和抑制性输入增加有关; 其次, TN 小鼠 mPFC V 层锥体神经元兴奋性的减低亦与 vHPC^{CaMK2 α} 靶向 mPFC^{CRH} 的兴奋性突触传递增加, 进而增强由 CRH-CRH 受体 1 信号轴介导的 mPFC^{CRH} 对 mPFC V 层锥体神经元的前馈抑制有关; 最后, 化学遗传或光遗传抑制 vHPC^{CaMK2 α} → mPFC^{CRH} 通路可显著缓解 TN 小鼠的焦虑抑郁样行为, 但对 TN 小鼠的机械性痛觉过敏无明显影响。

第 2 条通路为 dmPFC 内兴奋性锥体神经元至 vIPAG 内表达囊泡膜谷氨酸转运体 2 (vesicular glutamate transporter 2, VGluT2) 神经元 (vIPAG^{VGluT2}) 神经通路。Yin 等^[8]提出, dmPFC → vIPAG^{VGluT2} 神经通路参与调节 CPNL 小鼠的疼痛和焦虑样行为: 在生理和慢性神经病理性疼痛状态下, 损毁双侧 dmPFC 均能诱导小鼠产生痛觉过敏, 且 CPNL 术后



14 天小鼠在 EPM 和 OFT 中呈现焦虑样表型。逆行回路示踪技术提示, dmPFC 内兴奋性锥体神经元与 vIPAG^{VGluT2} 存在纤维投射。病理状态下, CPNL 小鼠投射至 vIPAG^{VGluT2} 的 dmPFC 内兴奋性神经元的活性降低, 光遗传激活 dmPFC → vIPAG^{VGluT2} 神经通路在 CPNL 小鼠中产生了镇痛和抗焦虑效应。

第 3 条通路为 PrL 兴奋性神经元 → BLA 和 PrL 兴奋性神经元 → PAG 神经通路。Gao 等^[9] 研究发现, PrL 作为 mPFC 的重要组成部分, 其解剖学特征提示, 投射至 BLA 与 vIPAG 的 PrL 兴奋性神经元存在空间特异性。PrL 兴奋性神经元分别与 BLA、vIPAG 构成的神经通路单独调控 SNI 小鼠的焦虑、疼痛行为: 光遗传激活 PrL → BLA 神经通路促进 SNI 小鼠的焦虑样行为, 光遗传抑制 PrL → BLA 神经通路使 SNI 小鼠产生抗焦虑效应, 但光遗传操作对疼痛阈值均未产生明显的影响; 相反, 光遗传激活 PrL → PAG 神经通路增加 SNI 小鼠的疼痛阈值, 光遗传抑制 PrL → PAG 神经通路使 SNI 小鼠产生促痛效应, 但光遗传操作对焦虑样行为均未产生明显的影响。

4. BNST 相关回路

现有文献报道显示, BNST 功能的改变与慢性疼痛、焦虑、抑郁等密切相关^[13]。例如, BNST 作为 LPBN 的一个主要下游脑区, 化学遗传激活投射至 BNST 的 LPBN^{PACAP} 阳性神经纤维可以诱导小鼠产生明显促焦虑效应^[33]。此外, BNST 兴奋性神经元的激活被证实介导了小鼠的急性疼痛相关焦虑样行为: 研究显示急性疼痛可显著提高 BNST 兴奋性神经元 c-Fos 的表达水平, 而化学遗传抑制 BNST 兴奋性神经元, 则能够有效缓解急性疼痛小鼠的焦虑样行为, 但并不影响小鼠的疼痛感知能力^[34]。

越来越多研究表明, BNST 参与的神经回路介导了啮齿类动物神经病理性疼痛与焦虑共病行为。Yamauchi 等^[35] 通过传统的 SNI 小鼠模型观察到, 前背侧 BNST (anterodorsal bed nucleus of the stria terminalis, adBNST) 内 γ -氨基丁酸 (γ -amino butyric acid, GABA) 能神经元 (adBNST^{GABA}) 会增加投射至外侧下丘脑 (lateral hypothalamus, LH) 的抑制性输入。生理状态下, 化学遗传抑制 adBNST^{GABA} → LH 投射可以诱导正常小鼠产生焦虑样行为, 但不影响小鼠的机械性痛觉过敏。而病理状态下, 化学遗传激活 adBNST^{GABA} → LH 通路可诱导 SNI 小鼠产生明显的抗焦虑效应, 但只能部分缓解 SNI 小鼠机械性痛觉过敏。此外, 另一项研究发现, CPNL 小鼠的 LPBN 谷氨酸能神经元 (LPBN^{Glu}) 被显著激活。光遗

传激活 LPBN^{Glu} 可诱导对照组小鼠产生明显的机械性痛觉过敏和热痛觉过敏。逆行病毒示踪技术显示, LPBN^{Glu} 可以投射至下游参与情绪调节的脑区 (如 BNST)。光遗传激活 LPBN^{Glu} → BNST 神经通路不仅提高 CPNL 小鼠的疼痛阈值, 而且诱导小鼠在 OFT 和 EPM 中产生明显的焦虑样行为^[36]。

5. LC 相关回路

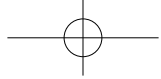
研究表明, LC 内去甲肾上腺素能系统密切参与调节疼痛、焦虑、抑郁等疾病^[14]。例如, Mccall 等^[37] 提出光遗传激活投射至 BLA 的 LC 去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 能神经元 (LC^{NE}) 可以通过激活 BLA 内 β 肾上腺素能受体, 进而诱导小鼠产生焦虑样行为。此外, 有学者提出, 特异性损毁 LC^{NE} 可以明显缓解 IoN-CCI 大鼠的机械性痛觉过敏^[38]。以上证据表明, LC 可能是参与疼痛与焦虑共病机制的关键脑区之一。

邹和林等^[39] 通过化学遗传特异性激活 LC^{NE} 投射至海马 (hippocampus, HPC) 内 CA3 区的神经通路, 发现 SNI 小鼠的神经病理性疼痛及其焦虑样行为均得到明显改善。研究进一步表明, LC^{NE} → CA3 通路的激活可以抑制 SNI 小鼠 CA3 区内小胶质细胞的活化, 从而减轻神经炎症反应, 产生镇痛和抗焦虑抑郁效应。此外, Llorca-Torrallba 等^[40] 研究发现, CCI 小鼠 LC 内表达 c-Fos 神经元数目显著增加; BLA 作为 LC 的主要下游脑区之一, 化学遗传抑制 LC → BLA 神经通路缓解了 CCI 小鼠的焦虑样行为, 而不影响 CCI 小鼠的痛觉过敏。

6. Others 相关回路

多项研究表明, 中枢神经系统中其他脑区亦在神经病理性疼痛与焦虑共病的发病机制中扮演重要角色。Sheng 等^[41] 发现腹外侧眶皮质 (ventrolateral orbital cortex, VLO) 与疼痛及其诱发的负性情绪密切相关: CION 术后 14 天, TN 小鼠模型表现出疼痛及焦虑抑郁样行为; 选择性激活 VLO 内 Glu 神经元或抑制 GABA 神经元时, 可诱导 TN 小鼠产生显著的抗焦虑抑郁效应。研究进一步发现, 化学遗传激活丘脑中央下核 (thalamic nucleus submedius, Sm) → VLO 投射在 TN 小鼠表现出镇痛和抗焦虑效应。值得注意的是, 光遗传激活 VLO^{CaMK2 α} → vIPAG 神经通路可缓解 TN 小鼠的疼痛, 但其对 TN 小鼠的焦虑样行为没有影响。

外侧缰核 (lateral habenula, LHb) 是调节疼痛及其相关焦虑、抑郁等行为的重要核团^[42]。Zhang 等^[43] 指出, LHb 内速激肽受体 3 (tachykinin receptor 3, NK3R) 的表达变化与 pT-ION 术后小鼠神经病理性



疼痛与焦虑样情绪形成密切相关: pT-ION 术后小鼠的 LHb 中 NK3R 的表达降低, 当药理激活 LHb 神经元中 NK3R 时, 可以抑制 pT-ION 小鼠 LHb 神经元的异常兴奋性, 从而产生镇痛和抗焦虑效应。此外, LHb 内分布有来自前侧中脑导水管周围灰质 (front section of periaqueductal gray, fPAG) 作为 NK3R 的内源性高亲和力配体的神经激肽 B (neurokinin B, NKB) 阳性神经纤维, 当抑制 fPAG 至 LHb 的 NKB 释放时, 可逆转过表达 NK3R 在 pT-ION 小鼠产生的镇痛和抗焦虑样效应。

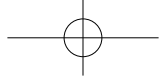
7. 现状和展望

临床前和临床研究一致认为, 神经病理性疼痛与焦虑之间存在相互作用。两者之间的恶性循环不仅增加病人经济负担, 且针对两种疾病采取单纯的联合药物治疗方案可能加剧药物的不良反应。因此, 深入探究神经病理性疼痛与焦虑共病的神经机制, 为病人提供创新治疗策略, 成为亟待解决的课题。鉴于此, 本文系统梳理了神经病理性疼痛与焦虑共病发生的神经回路机制。值得注意的是, 中枢神经系统各脑区之间并非独立运作, 而是通过形成复杂的神经网络相互协作, 共同发挥调控作用。例如, dmPFC 和 rACC 分别与 vlPAG 构成的神经通路都参与调控了啮齿类动物的神经病理性疼痛及焦虑样行为^[8,27]。此外, 既往研究大多将多只啮齿类动物作为一个整体阐述其相关机制。然而, 不同个体在相同疼痛来源时可表现出不同的焦虑易感性。因此, 未来针对性的解析焦虑易感的神经回路机制, 提供预见性的干预策略, 有助于预防疼痛相关焦虑的发生发展, 提高病人的生活质量。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1):259-301.
- [2] Bouhassira D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2019, 175(1-2): 16-25.
- [3] 盛海燕, 张玉秋. 慢性痛引起的认知和情感变化 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(12):885-889.
- [4] Arango-Dávila CA, Rincón-Hoyos HG. Depressive disorder, anxiety disorder and chronic pain: multiple manifestations of a common clinical and pathophysiological core[J]. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*, 2018, 47(1):46-55.
- [5] Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(7):502-511.
- [6] Jarrin S, Finn DP. Optogenetics and its application in pain and anxiety research[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 105:200-211.
- [7] Atasoy D, Sternson SM. Chemogenetic tools for causal cellular and neuronal biology[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1):391-418.
- [8] Yin JB, Liang SH, Li F, *et al*. dmPFC-vlPAG projection neurons contribute to pain threshold maintenance and antianxiety behaviors[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(12):6555-6570.
- [9] Gao F, Huang J, Huang GB, *et al*. Elevated prelimbic cortex-to-basolateral amygdala circuit activity mediates comorbid anxiety-like behaviors associated with chronic pain[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(9):e166356.
- [10] Zhang Y, Mao Z, Pan L, *et al*. Dysregulation of pain- and emotion-related networks in trigeminal neuralgia[J]. *Front Hum Neurosci*, 2018, 12:107.
- [11] McIlwrath SL, Montera MA, Gott KM, *et al*. Manganese-enhanced MRI reveals changes within brain anxiety and aversion circuitry in rats with chronic neuropathic pain-and anxiety-like behaviors[J]. *Neuroimage*, 2020, 223:117343.
- [12] Yalcin I, Barthas F, Barrot M. Emotional consequences of neuropathic pain: insight from preclinical studies[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 47:154-164.
- [13] Hammack SE, Braas KM, May V. Chemoarchitecture of the bed nucleus of the stria terminalis: neuropenotypic diversity and function[J]. *Handb Clin Neurol*, 2021, 179:385-402.
- [14] Suárez-Pereira I, Llorca-Torralba M, Bravo L, *et al*. The role of the locus coeruleus in pain and associated stress-related disorders[J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 91(9):786-797.
- [15] 邹佳欣, 张文华. 杏仁核神经回路在调控焦虑行为中的作用机制研究进展 [J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42(10):1108-1113.
- [16] Zhang MM, Geng AQ, Chen K, *et al*. Glutamatergic synapses from the insular cortex to the basolateral amygdala encode observational pain[J]. *Neuron*, 2022, 110(12):1993-2008.e6.
- [17] Mazzitelli M, Yakhnitsa V, Neugebauer B, *et al*. Optogenetic manipulations of CeA-CRF neurons modulate pain- and anxiety-like behaviors in neuropathic pain and control rats[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 210: 109031.
- [18] Sotoudeh N, Namavar MR, Bagheri F, *et al*. The medial prefrontal cortex to the medial amygdala connections may affect the anxiety level in aged rats[J]. *Brain Behav*, 2022, 12(7):e2616.
- [19] Wang J, Li ZH, Feng B, *et al*. Corticotrigeminal pro-



- jections from the insular cortex to the trigeminal caudal subnucleus regulate orofacial pain after nerve injury via extracellular signal-regulated kinase activation in insular cortex neurons[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9:493.
- [20] 王舰. 神经病理性痛刺激导致岛叶-杏仁基底外侧核通路发生的可塑性变化及机制研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
- [21] Tang QQ, Wu Y, Tao Q, *et al*. Direct paraventricular thalamus-basolateral amygdala circuit modulates neuropathic pain and emotional anxiety[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2024, 49(2):455-466.
- [22] Missig G, Mei L, Vizzard MA, *et al*. Parabrachial pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide activation of amygdala endosomal extracellular signal-regulated kinase signaling regulates the emotional component of pain[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(8):671-682.
- [23] Sellmeijer J, Mathis V, Hugel S, *et al*. Hyperactivity of anterior cingulate cortex areas 24a/24b drives chronic pain-induced anxiodepressive-like consequences[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(12):3102-3115.
- [24] 王文婷, 许耀威, 白倩, 等. 前扣带回皮层中 CaMKII α ~+GAD67~+ 神经元在大鼠神经病理性疼痛和焦虑抑郁共病中的作用 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2024, 27(1):1-8.
- [25] 王倩倩. 前扣带皮层尾侧部 NMDA 受体参与 DPI 大鼠痛情绪调节的作用机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2020.
- [26] Xu Y, Zhu X, Chen Y, *et al*. Electroacupuncture alleviates mechanical allodynia and anxiety-like behaviors induced by chronic neuropathic pain via regulating rostral anterior cingulate cortex-dorsal raphe nucleus neural circuit[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(12):4043-4058.
- [27] Zhu X, Xu Y, Shen Z, *et al*. Rostral anterior cingulate cortex-ventrolateral periaqueductal gray circuit underlies electroacupuncture to alleviate hyperalgesia but not anxiety-like behaviors in mice with spared nerve injury[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:757628.
- [28] Kummer KK, Mitrić M, Kalpachidou T, *et al*. The medial prefrontal cortex as a central hub for mental comorbidities associated with chronic pain[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10):3440.
- [29] Sang K, Bao C, Xin Y, *et al*. Plastic change of prefrontal cortex mediates anxiety-like behaviors associated with chronic pain in neuropathic rats[J]. *Mol Pain*, 2018, 14:1744806918783931.
- [30] Du Y, Xu CL, Yu J, *et al*. HMGB1 in the mPFC governs comorbid anxiety in neuropathic pain[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1):102.
- [31] Chen T, Wang J, Wang YQ, *et al*. Current understanding of the neural circuitry in the comorbidity of chronic pain and anxiety[J]. *Neural Plast*, 2022, 2022:4217593.
- [32] Lv SS, Lv XJ, Cai YQ, *et al*. Corticotropin-releasing hormone neurons control trigeminal neuralgia-induced anxiodepression via a hippocampus-to-prefrontal circuit[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(3):eadj4196.
- [33] Boucher MN, Aktar M, Braas KM, *et al*. Activation of lateral parabrachial nucleus (LPBn) PACAP-expressing projection neurons to the Bed Nucleus of the Stria Terminalis (BNST) enhances anxiety-like behavior[J]. *J Mol Neurosci*, 2022, 72(3):451-458.
- [34] Fang S, Qin Y, Yang S, *et al*. Differences in the neural basis and transcriptomic patterns in acute and persistent pain-related anxiety-like behaviors[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16:1185243.
- [35] Yamauchi N, Sato K, Sato K, *et al*. Chronic pain-induced neuronal plasticity in the bed nucleus of the stria terminalis causes maladaptive anxiety[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(17):eabj5586.
- [36] 刘瑞. 外侧臂旁核神经回路在神经病理性疼痛和焦虑情绪中的环路机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2023.
- [37] Mccall JG, Siuda ER, Bhatti DL, *et al*. Locus coeruleus to basolateral amygdala noradrenergic projections promote anxiety-like behavior[J]. *Elife*, 2017, 6:18247.
- [38] Kaushal R, Taylor BK, Jamal AB, *et al*. GABA-A receptor activity in the noradrenergic locus coeruleus drives trigeminal neuropathic pain in the rat; contribution of NA α 1 receptors in the medial prefrontal cortex[J]. *Neuroscience*, 2016, 334:148-159.
- [39] 邹和林. 蓝斑-海马 CA3 投射通路参与神经病理性疼痛致焦虑抑郁的机制研究 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2023.
- [40] Llorca-Torralba M, Suárez-Pereira I, Bravo L, *et al*. Chemogenetic silencing of the locus coeruleus-basolateral amygdala pathway abolishes pain-induced anxiety and enhanced aversive learning in rats[J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(12):1021-1035.
- [41] Sheng HY, Lv SS, Cai YQ, *et al*. Activation of ventrolateral orbital cortex improves mouse neuropathic pain-induced anxiodepression[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(19):133625.
- [42] Dai D, Li W, Chen A, *et al*. Lateral habenula and its potential roles in pain and related behaviors[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(8):1108-1118.
- [43] Zhang WW, Chen T, Li SY, *et al*. Tachykinin receptor 3 in the lateral habenula alleviates pain and anxiety comorbidity in mice[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1049739.