

综述

脊髓以上水平疼痛相关神经通路机制的研究进展

陈栋洋, 韩庆荣, 盛海燕*

新乡医学院基础医学院, 新乡 453003

摘要: 疼痛是一种多维度的情感体验, 痛感觉和痛情绪是其最主要的两个组分。关于疼痛, 以往研究只专注于痛觉传递通路的某个环节或某个关键脑区, 缺乏行为个体脑区与脑区连接在整体状态下参与疼痛或调节疼痛的证据。新的实验工具和实验技术的诞生, 为痛感觉和痛情绪的神经通路研究带来了曙光。本文综述了近年来脊髓水平以上的神经系统(包括丘脑、杏仁核、中脑导水管周围灰质、臂旁核和内侧前额叶皮层)参与形成痛感觉和调节痛情绪的神经通路结构和功能基础, 为疼痛的深入研究提供线索。

关键词: 神经通路; 痛感觉; 痛情绪; 行为

Research progress on the mechanism of pain related neural pathways above the spinal cord

CHEN Dong-Yang, HAN Qing-Rong, SHENG Hai-Yan*

School of Basic Medical Sciences, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China

Abstract: Pain is a multi-dimensional emotional experience, and pain sensation and pain emotion are the two main components. As for pain, previous studies only focused on a certain link of the pain transmission pathway or a certain key brain region, and there is a lack of evidence that connectivity of brain regions is involved in pain or pain regulation in the overall state. The establishment of new experimental tools and techniques has brought light to the study of neural pathways of pain sensation and pain emotion. In this paper, the structure and functional basis of the neural pathways involved in the formation of pain sensation and the regulation of pain emotion in the nervous system above the spinal cord level, including thalamus, amygdala, midbrain periaqueductal gray (PAG), parabrachial nucleus (PB) and medial prefrontal cortex (mPFC), are reviewed in recent years, providing clues for the in-depth study of pain.

Key words: neural pathway; pain sensation; pain emotion; behavior

20 世纪 30 年代开始, 人们逐渐对疼痛有了新的认识, 也开启了人类对于疼痛发生机制研究的新篇章。但由于疼痛的复杂性及研究手段的局限性, 近一个世纪以来, 绝大多数研究仅停留在对痛觉传递通路的某个环节或单个皮层、亚皮层的研究层面, 缺乏动物在整体状态下疼痛感觉、情绪、认知等发生变化的神经通路机制的研究证据。嗜神经病毒的

发现、转基因荧光标记技术结合化学遗传、光遗传、光纤记录、钙成像及在体电生理记录技术的运用, 使得在动物清醒或者其他状态下神经通路功能的探索得以实现, 以往关于疼痛悬而未决或结论彼此矛盾的问题也迎刃而解, 尤其为揭示疼痛过程中中枢神经系统可塑性变化的分子和细胞机制提供了便利。本文以丘脑、杏仁核、中脑导水管周围灰

This work was supported by grants from National Natural Science Foundation of China (No. 32200813), the Key Science and Technology Project of Henan Province, China (No. 212102310832) and Scientific Research Cultivation Project of School of Basic Medical Sciences of Xinxiang Medical University (No. JCYXYKY202106).

*Corresponding author. Tel: +86-373-3029125; E-mail: shenghy2011@126.com

质 (periaqueductal gray, PAG)、臂旁核 (parabrachial nucleus, PB) 和内 侧 前 额 叶 皮 层 (medial prefrontal cortex, mPFC) 为主轴, 梳理了近年来关于疼痛尤其是慢性痛中枢调节的神经通路研究进展, 为深入研究疼痛的发生机制提供线索, 为向临床治疗转化提供理论依据。

1 丘脑

丘脑是伤害性信息传递至大脑皮层的关键中继站。丘脑被 Y 形内髓板分为若干核群, 主要包括前核群、外侧核群和内侧核群。众所周知, 外侧核群中的腹后外侧核 (ventral posterolateral nucleus, VPL) 和腹后内侧核 (ventral posteromedial nucleus, VPM) 分别中继躯干四肢和头面部伤害性信息的上传, 主要负责感觉 - 分辨; 丘脑内侧核 (medial thalamic nuclei, MTh) 是参与持续性疼痛及其相关厌恶情绪的重要核团, 主要负责情绪 - 情感。在传统神经追踪技术的基础上, 利用病毒注射技术进行丘脑亚核团的顺 / 逆行追踪发现, 脊髓 / 延髓与丘脑、丘脑与皮层、甚至丘脑与丘脑之间存在复杂的投射关系, 这些投射通路的结构和功能变化介导痛感觉异常及由痛引发的厌恶情绪。

1.1 脊髓/延髓与丘脑投射通路

Li 等人利用传统的荧光金 (fluoro-gold, FG) 和葡聚糖四甲基罗丹明 (tetramethylrhodamine-dextran, TMR) 进行神经束路追踪显示, 三叉神经尾状亚核发出纤维分别投射至 VPM 和 MTh 中的丘脑束旁核 (parafascicular nucleus, PF); 被 FG 和 TMR 双标的神经元主要位于尾状亚核的 I 层和 III 层, 其中位于 I 层被标记的神经元表达 P 物质受体; 并且在福尔马林引起口面部炎症痛的动物中, 近一半的双标神经元表达 Fos 蛋白^[1]。同样地, 结合 FG 和 TMR 的逆行追踪结果, Li 等人还发现投射至 PB 的脊髓背角神经元同时发出侧支投射至背中线 / 丘脑板内复合体 (包括丘脑背内侧核、板内核和中线核), 绝大多数双标神经元表达 P 物质受体, 并有一部分神经元在注射辣椒素的伤害性刺激下被激活且对致痒剂组胺有反应^[2]。虽然上述实验缺乏进一步的行为学证据, 但这两项研究分别为延髓-VPM、延髓-PF 神经通路参与急性口面部炎症痛, 和脊髓-背中线 / 丘脑板内复合体神经通路参与痛觉及痒觉的情绪加工提供了有力的形态学证据。

Huang 等人研究发现脊髓^{TAC1}-MTh 直接投射、

脊髓^{TAC1}-PB-MTh 间接途径与小鼠由痛引发的持续舔舐和条件性厌恶反应相关, 光遗传学技术激活 PB 或 MTh 脑区来自脊髓 TAC1 神经元的轴突末梢均引起动物强烈的厌恶和回避反应^[3]。在此项研究的基础上, Deng 等人利用神经追踪和电生理学技术研究发现 PB 将来自同侧脊髓的伤害性信息经谷氨酸能单突触连接直接投射至双侧丘脑髓板内核 (intralaminar thalamic nucleus, ILN), 而非传统意义的杏仁核; 行为学研究进一步证明, 伤害性机械刺激、冷 / 热刺激及足底电击刺激均引起脊髓-PB-ILN 通路的活动增强^[4]。

1.2 丘脑与皮层投射通路

作为丘脑中线核之一, 丘脑室旁核 (paraventricular thalamic nucleus, PVT) 被认为是许多下行和上行通路的重要信号整合位点, 调节包括进食、情绪和药物寻求在内的各种行为。早在 2016 年就有学者发现 PVT 接受外侧臂旁核 (lateral parabrachial nucleus, LPB) 内表达降钙素基因相关肽神经元的单突触投射^[5]。尽管 PVT 与 ILN 位置十分相近, 但 PB-PVT 和 PB-ILN 投射通路在伤害性行为的调控作用却不尽相同。Zhu 等人发现激活 PB-PVT 投射通路引起动物出现负性情绪状态——焦虑样行为和厌恶反应, 但不改变正常和炎症痛小鼠的伤害性行为; 抑制该通路可减轻动物由暴露于 2-甲基-2-噻唑啉引起的焦虑样行为和僵直行为^[6]。最近的研究表明, PVT 在慢性神经病理痛的中枢处理中起关键作用。在选择性坐骨神经损伤 (spared nerve injury, SNI) 大鼠模型中, 损毁或抑制 PVT 后部神经元可减轻由神经损伤引起的机械痛敏; 利用 FG、生物素化葡聚糖胺结合病毒束路追踪技术发现, PVT^{Glu+}-中央杏仁核 (central amygdala, CeA)-腹外侧导水管周围灰质 (ventrolateral periaqueductal gray, vlPAG)^{Glu+} 神经通路介导持续性痛的下行易化作用, 光遗传学技术激活同侧 PVT-CeA 投射通路可直接诱发正常大鼠的机械超敏反应^[7]。Meda 等在 SNI 和化疗引起的神经病理痛小鼠模型中发现, 光遗传学技术激活背内侧丘脑 (mediodorsal thalamus, MD)-前扣带皮层 (anterior cingulate cortex, ACC) 通路加重由慢性痛引起的厌恶, 而用光遗传学技术抑制该通路则产生相反的结果, 神经病理痛小鼠表现出对光抑制匹配箱的偏爱^[8]。Wang 等人认为这一过程的生产与新生的富含 GluN2B 的 AMPA 受体介导的谷氨酸能突触的形成及成熟有关, 即新生突触通过招募

和稳定 AMPA 受体, 巩固和加强新形成的 MD-ACC 通路而引起痛觉过敏和痛觉超敏, 进而加重痛情情绪^[9]。利用 CTB488 逆行性追踪研究结果显示, 腹外侧眶额叶皮层 (ventrolateral orbitofrontal cortex, VLO) 的纤维输入主要来自腹内侧丘脑 (ventromedial thalamus, VM); 光遗传学技术激活 VM-VLO 通路可显著增加 SNI 小鼠同侧肢体缩爪反射的阈值, 抑制该通路并不会导致机械痛敏的恶化; 研究进一步证明, 该通路镇痛作用的发生是通过激活 VLO-vIPAG 而实现的^[10]。本研究组前期的研究显示, 利用化学遗传学技术激活丘脑中央下核 (nucleus submedialis, Sm)-VLO 投射而非 VLO-vIPAG 投射有助于改善小鼠由神经病理痛诱发的焦虑抑郁样行为^[11]。以上研究分别揭示了激活 VM-VLO、Sm-VLO 神经通路在镇痛和抗焦虑抑郁中发挥的重要作用。Zhu 等人的研究^[12]进一步证实了不同丘脑皮层通路在组织损伤和抑郁样状态所引起的痛觉超敏中的异质作用。丘脑后核 (posterior thalamic nucleus, PO) 至初级体感皮层 (primary somatosensory cortex, S1) 的谷氨酸能-谷氨酸能投射通路介导组织损伤引起的痛觉超敏, 而来自 PF 至 ACC 的谷氨酸能- γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能 $\rightarrow$ 谷氨酸能投射通路则介导抑郁样状态相关的痛觉超敏; 在完全弗氏佐剂引起的炎症痛和 SNI 引起的神经病理痛小鼠上, PO^{Glu} - $S1^{Glu}$ 投射通路活动增加, 用光遗传学或化学遗传学技术抑制该通路可有效缓解外周损伤引起的痛觉超敏; 在慢性束缚和慢性不可预测应激模型小鼠, 抑郁样行为导致痛觉过敏的同时伴随 PF^{Glu} - $ACC^{GABA \rightarrow Glu}$ 投射通路活动的降低, 用光遗传学技术或化学遗传学技术激活该通路实现镇痛效应, 但不改变动物的抑郁样行为^[12]。上述结果表明不同病因的痛觉过敏由不同的丘脑-皮层通路所编码。

1.3 丘脑与丘脑投射通路

丘脑网状核 (thalamic reticular nucleus, TRN) 富含小清蛋白 (parvalbumin, PV)⁺ GABA 能神经元, 作为伤害性信息上行通路的重要中继核, 通过在丘脑内与其他核团建立单突触连接影响痛阈而被重视。神经追踪结合电生理学技术的研究显示, TRN 发出的抑制性纤维主要投射至丘脑背前核、带状核^[13]及腹侧基底核 (ventrobasal thalamus, VB)^[14]。用光遗传学技术特异性激活 TRN 内 PV⁺ 神经元可显著降低小鼠的机械痛阈值和热辐射潜伏期^[13], 而激活 TRN-VB 投射通路不改变动物的基础痛阈, 但可

有效缓解 SNI 小鼠的机械痛敏和由福尔马林导致的第二相痛行为^[14]。更有意思的是, 作为 TRN 延伸部分的未定带 (zona incerta, ZI) 也在痛觉调节中崭露头角。一个内源性的镇痛通路由中间扣带皮层 (midcingulate cortex, MCC) Cg2 区的谷氨酸能神经元投射至 ZI 的 GABA 能神经元组成。在神经病理痛条件下, MCC Cg2 Glu⁺ 神经元活性降低, 用光遗传学和化学遗传学技术激活 MCC Cg2^{Glu}-ZI^{GABA} 通路产生镇痛作用, 持续激活该通路可以有效缓解神经病理痛引起的机械痛敏及其相关厌恶情绪^[15]。近期研究表明, ZI^{PV}-PO 投射通路同样介导对伤害性行为的调节。Wang 等人研究显示, 对伤害性刺激反应性增强的 ZI 内 PV⁺ 神经元与 PO 的谷氨酸能神经元建立单突触连接, 选择性抑制 ZI^{PV}-PO 投射通路的活动可减轻动物由机械、热和化学刺激引起的伤害性行为, 激活该通路则得到相反的结果^[16], Wang 等人推测, PV⁺ 神经元轴突末梢特异性表达的大麻素受体 1 可能是该通路参与痛觉调控的重要分子靶点。由此可见, 激活 ZI 内不同类型的抑制性神经元可能分别引起镇痛和痛敏, 这还需更多的实验进一步验证。

从上述研究可以看出, 基于传统神经束路追踪和新的嗜神经病毒追踪技术开展的围绕丘脑投射通路的新研究, 更加清晰、具体地描绘了丘脑内/外侧核团分别在痛情绪和痛感觉中的调节作用 (图 1)。脊髓/延髓-丘脑、丘脑-皮层及丘脑-丘脑投射通路广泛参与疼痛的调节。

2 杏仁核

杏仁核是边缘系统的重要组成部分, 其在学习记忆、行为情感和疼痛调节中发挥了至关重要的作用。杏仁核由结构和功能迥异的基底外侧复合体及 CeA 组成, 前者包括外侧核 (lateral amygdala, LA)、基底外侧核 (basolateral amygdala, BLA) 和基底内侧核 (basomedial amygdala, BMA); CeA 可细分为外侧囊 (CeC)、外侧核 (CeL) 和内侧核 (CeM) 亚区。

2.1 CeA与皮层投射通路

CeA 与 PB 之间的相互连接在慢性神经病理痛发生、发展中起到至关重要的作用。利用 FG 和 TMR 进行神经束路追踪显示, CeA 接受 LPB 的直接投射^[17]。在此基础上, Li 等人通过病毒载体介导的光遗传学及电生理学技术研究揭示了神经病理痛条件下 PB-CeA 通路的细胞类型特异性功能组织,

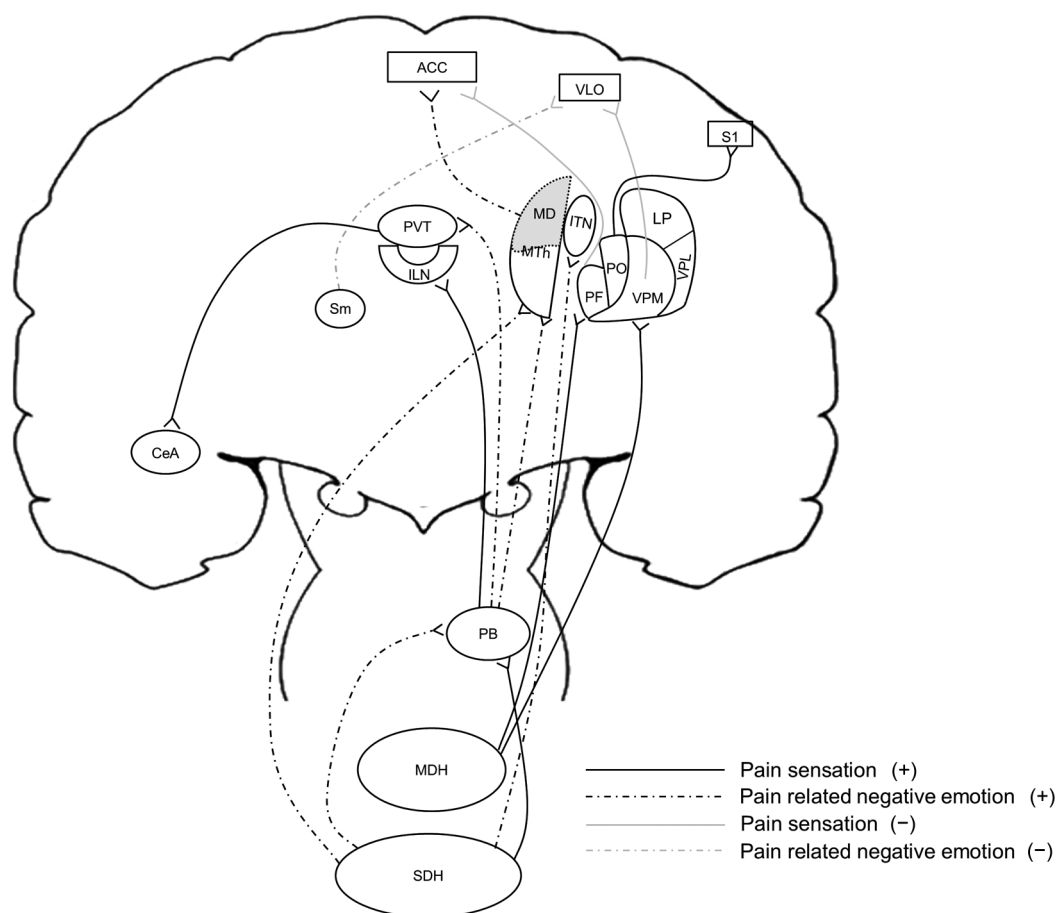


图 1. 经丘脑神经通路在疼痛调节中的模式图

Fig. 1. Schematic of the transthalamic neural pathways in pain regulation. ACC, anterior cingulate cortex; CeA, central amygdala; ILN, intralaminar thalamic nucleus; ITN, intralaminar thalamic nucleus; LP, lateral posterior nucleus; MD, mediodorsal thalamus; MTh, medial thalamic nuclei; MDH, medullary dorsal horn; PB, parabrachial nucleus; PF, parafascicular nucleus; PO, posterior thalamic nucleus; PVT, paraventricular thalamic nucleus; S1, primary somatosensory cortex; SDH, spinal dorsal horn; Sm, nucleus submedius; VLO, ventrolateral orbitofrontal cortex; VPL, ventral posterolateral nucleus; VPM, ventral posteromedial nucleus.

包括 CeA 中生长抑素 (somatostatin, SOM) 阳性神经元和促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH) 阳性神经元。在 SNI 小鼠, PB-CeC^{SOM-} 突触传递效能增加, 而 PB-CeC^{SOM+} 及 PB-CeM^{SOM-} 突触传递效能降低; 同时, PB-CeM^{CRH+} 突触传递效能增加, 而 PB-CeL^{CRH+} 及 PB-CeL^{CRH-} 突触传递效能降低^[18]。该通路的突触传递功能不仅介导神经病理痛痛觉超敏, 也参与痛厌恶情绪的发生。研究显示, 光遗传学技术激活 LPB-CeA 通路可直接诱发小鼠的厌恶情绪, 动物在光照匹配箱的停留时间显著缩短^[19]。当然, CeA 也发出纤维投射至 LPB, 这些投射神经元由 CeA 中表达强啡肽、SOM 和 CRH 的抑制性神经元组成。在眶下神经慢性压迫损伤模型中, 无论大鼠或小鼠、雌性或雄性,

该抑制性投射通路的活动是降低的, 用光遗传学技术激活 CeA-LPB 通路可以提高正常动物缩爪反射的阈值、减少后肢对毛刷刺激的反应, 并有效缓解动物由福尔马林诱发的动态机械痛敏反应, 这为 CeA-LPB 通路作为急/慢性疼痛调节的新靶点提供了有力证据^[20]。

除 PB 外, 杏仁核还与 PAG 有纤维连接。在慢性束缚应激和 SNI 模型中, CeA^{GABA}-vIPAG^{GABA} 投射通路活动增强, 利用化学遗传学或光遗传学技术选择性提高 CeA 内 GABA 能投射神经元的活动, 小鼠机械痛阈增加, 表现出镇痛效应; 相反, 用化学遗传学技术激活突触后神经元的活动, 小鼠出现痛觉敏化^[21]。Yin 等人认为 CeA^{GABA}-vIPAG^{GABA} 投射通路活动增强引起的镇痛效应是通过 vIPAG 内

GABA 能神经元的去抑制, 使 vIPAG 内 Glu^+ 神经元兴奋而实现的^[21]。利用 FG 逆行示踪结合免疫组织化学染色方法, Cantu 等人研究发现, 持续的炎症刺激触发了 CeA-vIPAG 投射通路的活化, 并在雌性小鼠中表现更为明显, 由于此项研究未对组成通路的神经元性质及功能进行进一步的探索, 作者结合临床女性更易经历慢性疼痛综合征的事实, 作出 CeA-vIPAG 途径在疼痛调节中可能发挥促进 (而不是抑制) 作用的推测^[22]。该投射通路在疼痛中的调节作用还有待进一步验证。

CeA 的 GABA 能神经元与 PF 中的谷氨酸能神经元建立单突触连接, 后者又发出纤维直接投射到第二躯体感觉皮层 (secondary somatosensory cortex, S2), 在慢性束缚应激引起抑郁合并痛觉敏感的小鼠中, $\text{CeA}^{\text{GABA}}-\text{PF}^{\text{Glu}}$ 投射通路活性增强, 使用化学遗传学或光遗传学方法激活 $\text{PF}^{\text{Glu}}-\text{S2}$ 通路可明显提高小鼠缩爪反射的阈值, 产生镇痛作用^[23]。该结果提示, CeA 对 $\text{PF}^{\text{Glu}}-\text{S2}$ 通路的抑制性活动促进抑郁引起的痛觉过敏。

在慢性神经损伤引起抑郁的大鼠, 外侧缰核 (lateral habenula, LHb) 兴奋性增加的同时中缝背核 (dorsal raphe nucleus, DRN) 神经元的活性显著降低^[24], 损毁^[24]或用化学遗传学技术抑制^[25]双侧 LHb 的活动可以实现镇痛和抗焦虑/抑郁的双重作用。Zhou 等人的研究揭开了 DRN、LHb 功能活性反向变化在慢性痛引起抑郁过程中的作用机制, 证明了以 CeA 为核心成员的 $\text{DRN}-\text{CeA}^{\text{SOM}}-\text{LHb}$ 神经通路参与调节慢性神经病理痛引起的抑郁样行为^[26]。在这项研究中, 功能磁共振成像数据显示, 与健康对照者相比, 慢性痛共病抑郁的患者 DRN 与 CeA 之间的功能连接减弱, 但在无抑郁的慢性痛患者中并无此现象; 在动物实验中, 使用药理学或光遗传学方法激活 $\text{DRN}-\text{CeA}^{\text{SOM}}$ 通路产生抗抑郁效应^[26], 因此 Zhou 等推测慢性痛引起抑郁的中枢机制可能与 $\text{DRN}-\text{CeA}^{\text{SOM}}$ 通路活性下降、CeA 内 SOM^+ 神经元对 LHb 的抑制减弱有关。

2.2 BLA与皮层投射通路

除 CeA 外, BLA 介导的神经通路重塑也参与慢性神经病理痛的发生。在 SNI 模型中, BLA 向 mPFC 中 GABA 能中间神经元的突触传递增加, 这降低了小鼠 mPFC 第五层锥体细胞的活性, 导致其输出减少; 用光遗传学方法抑制 $\text{BLA}-\text{mPFC}^{\text{GABA}}$ 投射通路的活动, 由坐骨神经损伤引起的机械痛敏及

热痛敏均被逆转, 且不存在性别差异^[27]。Huang 等人的研究支持了这一结果, 并认为 mPFC 内 PV 阳性 GABA 能神经元的兴奋介导了对 mPFC 第五层锥体细胞的前馈抑制, 导致 $\text{mPFC}^{\text{Glu}}-\text{PAG}$ 输出活动降低, 引起痛敏并产生厌恶情绪。Huang 等人结合光遗传学和药理学研究结果进一步显示, $\text{BLA}-\text{mPFC}-\text{PAG}$ 神经通路是通过降低下行性去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能信号对脊髓的调控来改变痛行为的^[28]。

2.3 BLA与CeA投射通路

杏仁核除了通过与其他核团建立外部连接介导疼痛以外, 其内部也包含与疼痛有关的调节通路。PB 从脊髓接受伤害性信息, 并通过 BLA 的 GABA 能神经元支配 CeA 的 CRH^+ 神经元。用光遗传学技术激活 $\text{BLA}-\text{CeA}$ 传入对正常动物脊髓伤害性信息的传递有促进作用, 脊髓背角广动力神经元对毛刷、非伤害性及伤害性刺激的反应均增强; 抑制该通路则显著减少关节炎动物脊髓背角广动力神经元在上述刺激下的放电活动^[29]。这些发现确定了杏仁核内 $\text{BLA}-\text{CeA}$ 的疼痛调节通路, 表明杏仁核可以在正常条件下和疼痛模型中驱动脊髓伤害性感受的处理并促进痛行为。

杏仁核在痛感觉和痛情绪调节中的神经网络活动的总结见图 2, 对其活动和输出进行干预可能是疼痛管理的潜在策略。

3 PAG

既往动物实验结果已经显示 PAG 是内源性痛觉传递下行抑制系统的核心结构^[30], 这一结果在近期的静态功能磁共振成像研究中也得到了验证^[31]。除上文所述的 $\text{VLO}-\text{vIPAG}^{[10]}$ 、 $\text{CeA}^{\text{GABA}}-\text{vIPAG}$ 神经通路^[21]介导镇痛以外, PAG 接受来自 mPFC^[32]、ACC^[33]、外侧下丘脑 (lateral hypothalamic, LH)^[34]的投射并与丘脑中央内侧核 (central medial nucleus, CM)^[35]及终纹床核 (bed nucleus of stria terminalis, BNST)^[36]建立连接, 这些神经通路活动的改变可能是痛行为加重并出现负性情绪的病理性中枢机制。

基于狂犬病毒的逆行性跨突触追踪技术, Yin 等人发现背内侧前额叶皮层 (dorsal medial prefrontal cortex, dmPFC) 单突触输入到 vIPAG 的 VGLUT2^+ 神经元; 在慢性神经病理痛状态下, dmPFC 至 vIPAG 投射神经元的活性显著降低, 用光遗传学方法激活 $\text{dmPFC}^{\text{Glu}}-\text{vIPAG}^{\text{Glu}}$ 通路既镇痛又发挥抗焦

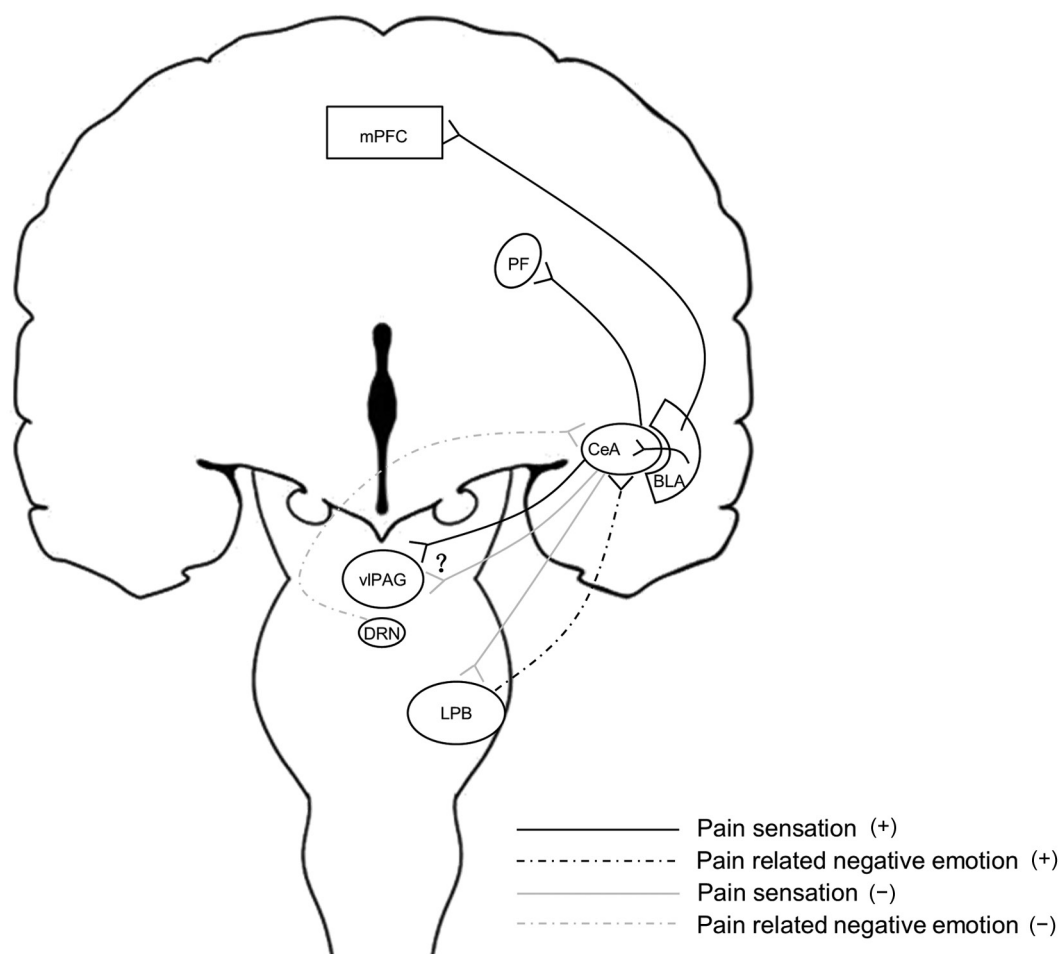


图 2. 经杏仁核神经通路在疼痛调节中的模式图

Fig. 2. Schematic of the transamygdala neural pathways in pain regulation. BLA, basolateral amygdala; CeA, central amygdala; DRN, dorsal raphe nucleus; LPB, lateral parabrachial nucleus; mPFC, medial prefrontal cortex; PF, parafascicular nucleus; vIPAG, ventrolateral periaqueductal gray; ?, the regulatory role of nociception remains to be verified.

虑作用, 因此提高该通路的活性可能成为一种直接有效的治疗慢性痛的策略^[32]。与此相反, ACC^{Glu} -vIPAG 投射通路在病理条件下异常激活, 引起痛觉过敏和焦虑样行为, 抑制该通路产生镇痛和抗焦虑作用。给予电针治疗可有效缓解疼痛并改善焦虑样行为, 然而, 激活该通路仅有效地阻断了电针治疗在 SNI 小鼠模型中的镇痛作用, 而不影响电针的抗焦虑效应^[33]。这一研究是慢性痛条件下痛感觉与痛情绪是分离状态的最好例证, 即抗焦虑可能由镇痛所致, 而非并行关系。在 LH, PV^+ 谷氨酸能神经元发出纤维投射至 vIPAG 的谷氨酸能神经元, 光遗传学方法激活 LH^{Glu} -vIPAG^{Glu} 通路在炎症痛和神经病理痛中均有效缓解小鼠对热和机械伤害性刺激的反应, 发挥持续的镇痛效应^[34]。

近期的研究显示, 一条由 vIPAG-CM-BLA 组成

的神经通路在神经病理痛条件下被激活^[35], 该结果仅通过神经追踪和免疫组织化学相结合的方法得出, 其在慢性痛中的调控作用尚缺乏有效的行为学证据。另外, vIPAG-BNST 投射通路在疼痛调节中的性别差异作用也不容忽视, Yu 等人研究显示, 激活该通路在雄性而非雌性小鼠中产生抗伤害感受作用, 使正常小鼠、炎症痛小鼠的机械痛阈值均提高^[36]。Yu 等人认为这种差异性是由雌性小鼠 vIPAG 向 BNST 的多巴胺能投射比雄鼠少所造成的, 即多巴胺是激活该通路实现镇痛所必需的。

4 PB

PB 位于脑桥, 是各种感觉信息 (如内脏不适、味觉、温度觉、痛觉和痒觉) 传递到前脑结构的重要中继站, 分为内侧臂旁核和 LPB。

4.1 PB与皮层投射通路

PB 内表达 Tac1 的神经元是接受脊髓背角伤害性信息输入的主要神经元亚型, Tac1⁺ 神经元将伤害感受性信号一方面从 PB 传递至网状结构^[37], 驱动小鼠对伤害性热刺激 (55 °C) 的跳跃反应, 另一方面从 PB 传递至 ILN 而不是杏仁核来介导多模式的伤害性感受^[4]。三叉神经损伤后, 孤束核 (nucleus tractus solitarii, NST) 对 PB 的伤害性输入增加, NST-PB 投射通路的持续性激活可能与三叉神经痛引起的情感变化有关^[38]。近期的研究则显示, 三叉神经脊束核尾侧亚核 -LPB- 中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 投射通路的兴奋介导三叉神经痛引起的抑郁样行为, 用光遗传学技术抑制三叉神经脊束核尾侧亚核 -PB 通路或选择性抑制 VTA 内多巴胺能神经元的活动均有效对抗神经病理痛小鼠在强迫游泳和悬尾实验中的抑郁样表现^[39]。以上结果提示 PB 可能作为 NST 支配的下游脑区和 VTA 的上游脑区介导三叉神经痛引起的痛情绪变化。

前文已述, LPB-CeA 和 LPB-BNST 投射通路介导负性情绪, 激活上述通路直接诱发小鼠的厌恶情绪, 这可能与 LPB 背侧部强啡肽能神经元向外侧部的短突触投射活动的激活有关^[19]。CeA-LPB 投射通路则介导痛感觉, 提高 CeA-LPB 通路的活性产生镇痛作用, 参与这一抗伤害效应的投射神经元为表达强啡肽、SOM 和 CRH 的抑制性神经元^[20], Hogri 等人通过研究, 对该通路的调控作用进行了肯定, 即激活 CeA-LPB 通路会抑制疼痛、减少负性行为, 并促进积极的情感行为, 但他们认为组成该通路的投射神经元是 CeA 内一类表达钙离子 - 钙调素依赖性蛋白激酶 II α (calcium-calmodulin-dependent kinase II α , CaMKII α) 基因的 SOM⁺ GABA 能神经元, 而非 CRH⁺ 神经元^[40]。由此可见, CeA 内 GABA 能神经元参与痛感觉调控的细胞异质性作用还需更多的实验来验证。

4.2 PB与脑干投射通路

PB 也参与伤害性信息的下行投射。PB 将伤害性信息传递至网状结构, 特异性激活投射至网状结构的 PB 神经元的活动强化动物在热板实验中的跳跃反应^[32]。光遗传学结合电生理学技术研究证明, 延髓头端腹内侧结构 (rostral ventromedial medulla, RVM) 接受来自 PB 的直接输入, 包括谷氨酸能突触传入和 GABA 能突触传入, PB 输入通过网络化的作用抑制 RVM 内 OFF 细胞的活动、提高 ON 细

胞的活动介导急性伤害性信息的传递^[41]。

5 mPFC

mPFC 是前额叶皮层的重要组成部分, 分为三个子区: ACC、边缘前皮层 (prelimbic cortex, PL) 和边缘下皮层 (infralimbic cortex, IL)。因 mPFC 在厌恶性学习和记忆中的主要作用使其成为慢性痛与精神疾病 (如焦虑、抑郁) 共病发展的枢纽。脑部的命令和控制, 决策和自控等较高层次的活动均在这里进行。

5.1 ACC与皮层/脊髓投射通路

广泛的证据表明 ACC 参与痛感觉及痛情绪的调节。除了前文已经讨论的 ACC 与丘脑^[8, 12]、与 PAG^[33] 建立的突触连接介导痛感觉和痛相关负性行为的调节以外, 蓝斑核 (locus coeruleus, LC)-ACC、S1-ACC、ACC-脊髓、ACC-背内侧纹状体 (dorso-medial striatum, DMS) 投射通路功能异常也参与了上述病理过程 (图 3)。

Koga 等人运用病毒示踪技术发现 LC 的去甲肾上腺素能纤维投射到 ACC 的锥体细胞而非抑制性中间神经元, 并增强突触后锥体细胞的兴奋性, 用光遗传学方法激活 LC-ACC 的投射活动可诱导机械刺激引起的痒觉和痛觉敏化^[42]。值得注意的是, ACC 内有一部分神经元接受 S1 的输入, 而 S1 轴突末端的激活增加了 ACC 神经元对有害刺激的反应。在慢性炎症痛状态下, S1-ACC 投射活动的增强介导了机械痛敏和伤害性刺激引发的厌恶反应^[43]。更有意思的是, Chen 等人研究发现刺激 ACC 增强脊髓的兴奋性突触传递, 而这种调节与 RVM 的下行性投射无关; 光照激活 ACC-脊髓投射通路的活动直接诱发机械痛敏, 而光照抑制该通路的活动则有效缓解神经损伤引起的痛行为^[44]。该研究结果为 ACC 直接参与脊髓伤害性信息传递的易化作用提供了证据。

DMS 也接受 ACC 的纤维投射, 光照激活 ACC-DMS 通路使正常小鼠的热痛阈和机械痛阈均显著降低, 抑制此通路可以缓解小鼠的神经病理痛^[45]。双侧脑区的 ACC 之间也存在复杂的纤维连接, ACC-ACC 单突触投射关系的重要意义在于对镜像痛发生机制的阐述。在外周神经损伤引起镜像痛的小鼠模型中, 经胼胝体交叉投射的 ACC 神经元活性增强, 选择性抑制损伤肢体对侧 ACC 内经胼胝体交叉投射的神经元使未损伤肢体的镜像痛恢

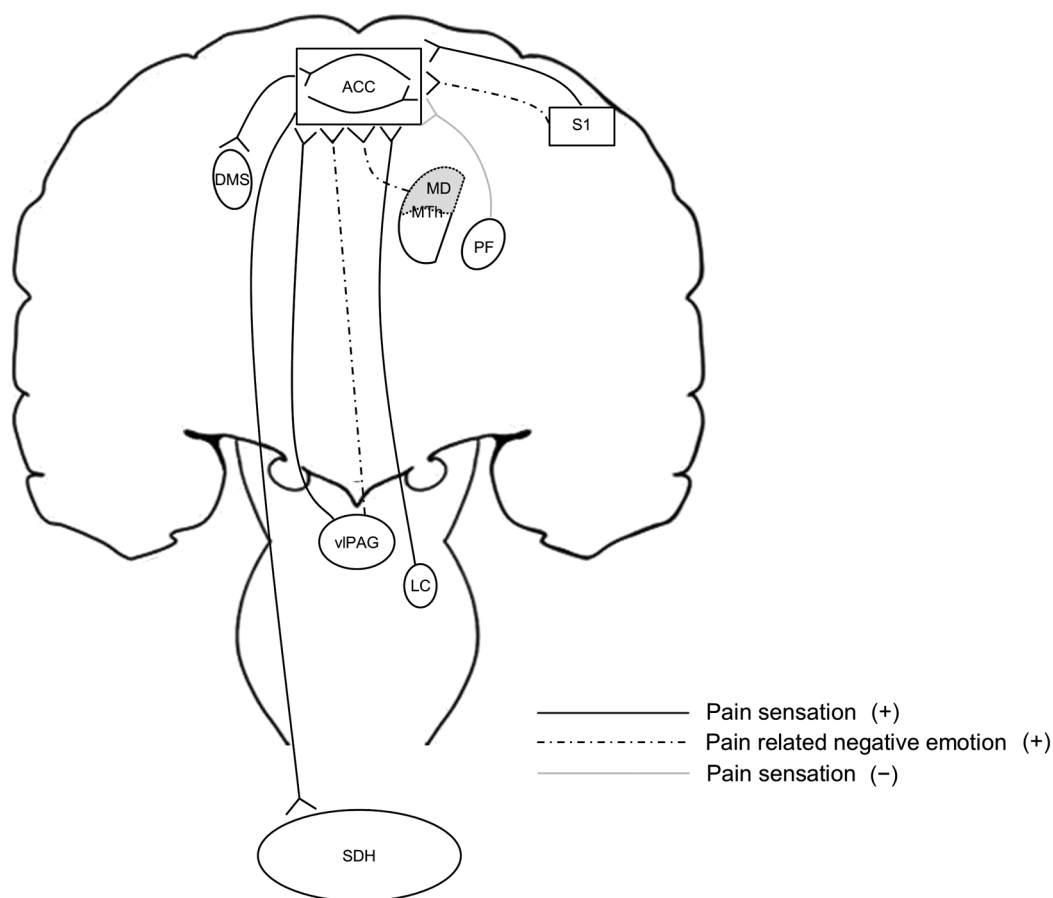


图 3. 经ACC神经通路在疼痛调节中的模式图

Fig. 3. Schematic of the transanterior cingulate cortex neural pathways in pain regulation. ACC, anterior cingulate cortex; DMS, dorsomedial striatum; LC, locus coeruleus; MD, mediodorsal thalamus; MTh, medial thalamic nuclei; PF, parafascicular nucleus; S1, primary somatosensory cortex; SDH, spinal dorsal horn; vIPAG, ventrolateral periaqueductal gray.

复正常，但不影响损伤肢体的伤害性感觉^[46]。

5.2 PL与皮层投射通路

慢性痛时 PL 皮层的活动减弱，这可能与 PL 内 PV⁺ 神经元对第五层投射神经元的抑制有关。Cheriyian 等人在 SNI 小鼠中利用神经追踪和电生理学技术研究发现，BLA 输入到 PL 皮层的抑制性神经元，通过前馈抑制减少 PL 神经元至 PAG 的投射活动^[47]。BLA-mPFC(PL)-PAG 神经通路通过降低下行性去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能信号对脊髓的调控来改变痛行为^[28]。VTA 与 PL 脑区也有关联。Huang 等人发现 VTA 的多巴胺能神经元投射到 mPFC 的 PL 亚区，利用光遗传学技术选择性激活 VTA-PL 的多巴胺能输入可降低神经病理痛小鼠的超敏反应，该研究进一步证明该镇痛作用是通过 VTA 多巴胺能神经元释放多巴胺、激活 PL-vIPAG 通路的活动而实现的^[48]。该研究为 mPFC 的多巴胺能信号

参与痛觉调节提供了证据。与激活该通路产生镇痛作用一致的是，光照激活 PL-伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 通路可减轻 SNI 小鼠的机械痛敏和厌恶行为，抑制该途径既可以缩短正常动物对热辐射的缩爪潜伏期、引发厌恶，也可以加重 SNI 小鼠的痛行为和厌恶反应^[49]。

5.3 IL与海马投射通路

IL 皮层的神经元接受腹侧海马 CA1 (ventral hippocampal CA1, vCA1) 的投射，Ma 等人的研究显示，在完全弗氏佐剂引起炎症痛的模型中，持续的自发痛会破坏 vCA1-IL 的连接，通过化学遗传学和光遗传学技术提高 vCA1-IL 的突触传递功能，可以有效缓解自发痛、加速炎症痛的整体恢复^[50]，Ma 等人认为脑源性神经生长因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是 vCA1-IL 通路神经可塑性的关键因子，BDNF 缺乏导致炎症痛条件下 vCA1-IL

的连接中断。

6 总结与展望

本文揭示了在疼痛发生和发展过程中, 各脑区不仅是伤害性信息传递网络中的一份子, 更是情感网络中不可或缺的一部分。(1) 内侧丘脑和外侧丘脑作为丘脑最主要的组成部分, 分别中继痛情绪和痛感觉信息的传递, 从而使丘脑成为伤害性信息传递至皮层最重要的中继站; 除了上行投射, 神经通路的新研究同时揭示了 PVT-CeA-vIPAG 作为伤害性信息的下行易化通路介导痛觉超敏的发生。(2) 杏仁核, 尤其是 CeA, 在疼痛调节中发挥了重要作用, 由于细胞功能组织的异质性, 使得由 CeA 参与组成的同一神经通路可能在痛感觉或痛情绪的调节中发挥截然相反的作用。(3) PAG 是内源性镇痛系统的核心结构, 也将成为拮抗疼痛相关负面情绪的一个重要靶点, 神经通路的新研究揭示了激活 dmPFC-vIPAG 通路^[32] 或抑制 ACC-vIPAG 通路^[33] 发挥镇痛、抗焦虑双重作用的重要机制。(4) 一直以来人们都认为 PB 通过接受脊髓伤害性信息的上传而介导伤害性感受和痛厌恶情绪, 事实上 PB 也参与伤害性信息的下行投射, 激活 PB-网状结构、PB-RVM 投射通路的活动加重痛行为和痛相关负面情绪。(5) ACC 是 mPFC 中介导疼痛调节的核心成员, 当各种外部输入引起 ACC 锥体神经元的兴奋性增加时均可直接诱发痛觉超敏和痛厌恶情绪; 神经通路的新研究揭示了 ACC 的重要作用——通过直接增强脊髓的兴奋性突触传递活动而介导痛觉的下行易化^[44]。

不同的神经通路参与组成疼痛的不同方面, 刺激或抑制相应脑区不仅可以缓解疼痛也可以逆转慢性痛导致的负性行为。尤其是在慢性痛及其情感变化中, 导致慢性痛的不同疾病与相应投射通路之间的特异性对应关系很可能成为未来研究的新方向, 这在治疗或缓解不同来源的慢性痛和治疗手段的研究中具有重要意义。疼痛发生机制研究从神经投射通路的宏观水平发展至分子信号传递的微观角度将对新型药物的研发提供帮助。总之, 疼痛是全球性的健康问题, 研究与之有关的神经通路对改善患者的生活质量和减轻社会负担有很大意义, 希望这些新的进展可以为设计和改善疼痛疗法带来帮助。

参考文献

1 Li JN, Sun Y, Ji SL, Chen YB, Ren JH, He CB, Wu ZY, Li H,

Dong YL, Li YQ. Collateral projections from the medullary dorsal horn to the ventral posteromedial thalamic nucleus and the parafascicular thalamic nucleus in the rat. *Neuroscience* 2019; 410: 293–304.

- 2 Li JN, Ren GH, Zhao LJ, Wu XM, Li H, Dong YL, Li YQ. Projecting neurons in spinal dorsal horn send collateral projections to dorsal midline/intralaminar thalamic complex and parabrachial nucleus. *Brain Res Bull* 2021; 169: 184–195.
- 3 Huang T, Lin SH, Malewicz NM, Zhang Y, Zhang Y, Goulding M, LaMotte RH, Ma Q. Identifying the pathways required for coping behaviours associated with sustained pain. *Nature* 2019; 565(7737): 86–90.
- 4 Deng J, Zhou H, Lin JK, Shen ZX, Chen WZ, Wang LH, Li Q, Mu D, Wei YC, Xu XH, Sun YG. The parabrachial nucleus directly channels spinal nociceptive signals to the intralaminar thalamic nuclei, but not the amygdala. *Neuron* 2020; 107(5): 909–923.e6.
- 5 Liang SH, Yin JB, Sun Y, Bai Y, Zhou KX, Zhao WJ, Wang W, Dong YL, Li YQ. Collateral projections from the lateral parabrachial nucleus to the paraventricular thalamic nucleus and the central amygdaloid nucleus in the rat. *Neurosci Lett* 2016; 629: 245–250.
- 6 Zhu YB, Wang Y, Hua XX, Xu L, Liu MZ, Zhang R, Liu PF, Li JB, Zhang L, Mu D. PBN-PVT projections modulate negative affective states in mice. *Elife* 2022; 11: e68372.
- 7 Liang SH, Zhao WJ, Yin JB, Chen YB, Li JN, Feng B, Lu YC, Wang J, Dong YL, Li YQ. A neural circuit from thalamic paraventricular nucleus to central amygdala for the facilitation of neuropathic pain. *J Neurosci* 2020; 40(41): 7837–7854.
- 8 Meda KS, Patel T, Braz JM, Malik R, Turner ML, Seifkar H, Basbaum AI, Sohal VS. Microcircuit mechanisms through which mediodorsal thalamic input to anterior cingulate cortex exacerbates pain-related aversion. *Neuron* 2019; 102(5): 944–959.e3.
- 9 Wang YQ, Wang JS, Sun HX, Gutstein HB, Huang YH, Schluter OM, Cao JL, Dong Y. Neuropathic pain generates silent synapses in thalamic projection to anterior cingulate cortex. *Pain* 2021; 162: 1322–1333.
- 10 Huang J, Zhang Z, Gambeta E, Chen L, Zamponi GW. An orbitofrontal cortex to midbrain projection modulates hypersensitivity after peripheral nerve injury. *Cell Rep* 2021; 35(4): 109033.
- 11 Sheng HY, Lv SS, Cai YQ, Shi W, Lin W, Liu TT, Lv N, Cao H, Zhang L, Zhang YQ. Activation of ventrolateral orbital cortex improves mouse neuropathic pain-induced anxiodepression. *JCI Insight* 2020; 5(19): e133625.
- 12 Zhu X, Tang HD, Dong WY, Kang F, Liu A, Mao Y, Xie W, Zhang X, Cao P, Zhou W, Wang H, Farzinpour Z, Tao W,

- Song X, Zhang Y, Xue T, Jin Y, Li J, Zhang Z. Distinct thalamocortical circuits underlie allodynia induced by tissue injury and by depression-like states. *Nat Neurosci* 2021; 24(4): 542–553.
- 13 Liu J, Zhang MQ, Wu X, Lazarus M, Cherasse Y, Yuan MY, Huang ZL, Li RX. Activation of parvalbumin neurons in the rostro-dorsal sector of the thalamic reticular nucleus promotes sensitivity to pain in mice. *Neuroscience* 2017; 366: 113–123.
- 14 Liu PF, Wang Y, Xu L, Xiang AF, Liu MZ, Zhu YB, Jia X, Zhang R, Li JB, Zhang L, Mu D. Modulation of itch and pain signals processing in ventrobasal thalamus by thalamic reticular nucleus. *iScience* 2021; 25(1): 103625.
- 15 Hu TT, Wang RR, Du Y, Guo F, Wu YX, Wang Y, Wang S, Li XY, Zhang SH, Chen Z. Activation of the intrinsic pain inhibitory circuit from the midcingulate Cg2 to zona incerta alleviates neuropathic pain. *J Neurosci* 2019; 39(46): 9130–9144.
- 16 Wang H, Dong P, He C, Feng XY, Huang Y, Yang WW, Gao HJ, Shen XF, Lin S, Cao SX, Lian H, Chen J, Yan M, Li XM. Incerta-thalamic circuit controls nocifensive behavior via cannabinoid type 1 receptors. *Neuron* 2020; 107(3): 538–551.e7.
- 17 Qiao Y, Zhang CK, Li ZH, Niu ZH, Li J, Li JL. Collateral projections from the lateral parabrachial nucleus to the central amygdaloid nucleus and the ventral tegmental area in the rat. *Anat Rec (Hoboken)* 2019; 302(7): 1178–1186.
- 18 Li JN, Sheets PL. Spared nerve injury differentially alters parabrachial monosynaptic excitatory inputs to molecularly specific neurons in distinct subregions of the central amygdala. *Pain* 2020; 161(1): 166–176.
- 19 Chiang MC, Nguyen EK, Canto-Bustos M, Papale AE, Oswald AM, Ross SE. Divergent neural pathways emanating from the lateral parabrachial nucleus mediate distinct components of the pain response. *Neuron* 2020; 106(6): 927–939.e5.
- 20 Raver C, Uddin O, Ji Y, Li Y, Cramer N, Jenne C, Morales M, Masri R, Keller A. An amygdalo-parabrachial pathway regulates pain perception and chronic pain. *J Neurosci* 2020; 40(17): 3424–3442.
- 21 Yin W, Mei L, Sun T, Wang Y, Li J, Chen C, Farzinpour Z, Mao Y, Tao W, Li J, Xie W, Zhang Z. A central amygdala-ventrolateral periaqueductal gray matter pathway for pain in a mouse model of depression-like behavior. *Anesthesiology* 2020; 132(5): 1175–1196.
- 22 Cantu DJ, Kaur S, Murphy AZ, Averitt DL. Sex differences in the amygdaloid projections to the ventrolateral periaqueductal gray and their activation during inflammatory pain in the rat. *J Chem Neuroanat* 2022; 124: 102123.
- 23 Zhu X, Zhou W, Jin Y, Tang H, Cao P, Mao Y, Xie W, Zhang X, Zhao F, Luo MH, Wang H, Li J, Tao W, Farzinpour Z, Wang L, Li X, Li J, Tang ZQ, Zhou C, Pan ZZ, Zhang Z. A central amygdala input to the parafascicular nucleus controls comorbid pain in depression. *Cell Rep* 2019; 29(12): 3847–3858.e5.
- 24 Li Y, Wang Y, Xuan C, Li Y, Piao L, Li J, Zhao H. Role of the lateral habenula in pain-associated depression. *Front Behav Neurosci* 2017; 11: 31.
- 25 Cui WQ, Zhang WW, Chen T, Li Q, Xu F, Mao-Ying QL, Mi WL, Wang YQ, Chu YX. Tacr3 in the lateral habenula differentially regulates orofacial allodynia and anxiety-like behaviors in a mouse model of trigeminal neuralgia. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8(1): 44.
- 26 Zhou W, Jin Y, Meng Q, Zhu X, Bai T, Tian Y, Mao Y, Wang L, Xie W, Zhong H, Zhang N, Luo MH, Tao W, Wang H, Li J, Li J, Qiu BS, Zhou JN, Li X, Xu H, Wang K, Zhang X, Liu Y, Richter-Levin G, Xu L, Zhang Z. A neural circuit for comorbid depressive symptoms in chronic pain. *Nat Neurosci* 2019; 22(10): 1649–1658.
- 27 Gadotti VM, Zhang Z, Huang J, Zamponi GW. Analgesic effects of optogenetic inhibition of basolateral amygdala inputs into the prefrontal cortex in nerve injured female mice. *Mol Brain* 2019; 12(1): 105.
- 28 Huang J, Gadotti VM, Chen L, Souza IA, Huang S, Wang D, Ramakrishnan C, Deisseroth K, Zhang Z, Zamponi GW. A neuronal circuit for activating descending modulation of neuropathic pain. *Nat Neurosci* 2019; 22(10): 1659–1668.
- 29 Mazzitelli M, Marshall K, Pham A, Ji G, Neugebauer V. Optogenetic manipulations of amygdala neurons modulate spinal nociceptive processing and behavior under normal conditions and in an arthritis pain model. *Front Pharmacol* 2021; 12: 668337.
- 30 Behbehani MM. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal gray. *Prog Neurobiol* 1995; 46(6): 575–605.
- 31 Mills EP, Di Pietro F, Alshelh Z, Peck CC, Murray GM, Vickers ER, Henderson LA. Brainstem pain-control circuitry connectivity in chronic neuropathic pain. *J Neurosci* 2018; 38(2): 465–473.
- 32 Yin JB, Liang SH, Li F, Zhao WJ, Bai Y, Sun Y, Wu ZY, Ding T, Sun Y, Liu HX, Lu YC, Zhang T, Huang J, Chen T, Li H, Chen ZF, Cao J, Ren R, Peng YN, Yang J, Zang WD, Li X, Dong YL, Li YQ. dmPFC-vIPAG projection neurons contribute to pain threshold maintenance and antianxiety behaviors. *J Clin Invest* 2020; 130(12): 6555–6570.
- 33 Zhu X, Xu Y, Shen Z, Zhang H, Xiao S, Zhu Y, Wu M, Chen Y, Wu Z, Xu Y, He X, Liu B, Liu J, Du J, Sun J, Fang J, Shao X. Rostral anterior cingulate cortex-ventrolateral periaqueductal gray circuit underlies electroacupuncture to

- alleviate hyperalgesia but not anxiety-like behaviors in mice with spared nerve injury. *Front Neurosci* 2022; 15: 757628.
- 34 Siemian JN, Arenivar MA, Sarsfield S, Borja CB, Erbaugh LJ, Eagle AL, Robison AJ, Leininger G, Aponte Y. An excitatory lateral hypothalamic circuit orchestrating pain behaviors in mice. *Elife* 2021; 10: e66446.
- 35 Sun Y, Wang J, Liang SH, Ge J, Lu YC, Li JN, Chen YB, Luo DS, Li H, Li YQ. Involvement of the ventrolateral periaqueductal gray matter-central medial thalamic nucleus-basolateral amygdala pathway in neuropathic pain regulation of rats. *Front Neuroanat* 2020; 14: 32.
- 36 Yu W, Pati D, Pina MM, Schmidt KT, Boyt KM, Hunker AC, Zweifel LS, McElligott ZA, Kash TL. Periaqueductal gray/dorsal raphe dopamine neurons contribute to sex differences in pain-related behaviors. *Neuron* 2021; 109(8): 1365–1380.e5.
- 37 Barik A, Thompson JH, Seltzer M, Ghitani N, Chesler AT. A brainstem-spinal circuit controlling nocifensive behavior. *Neuron* 2018; 100(6): 1491–1503.e3.
- 38 Okada S, Katagiri A, Saito H, Lee J, Ohara K, Iinuma T, Iwata K. Functional involvement of nucleus tractus solitarii neurons projecting to the parabrachial nucleus in trigeminal neuropathic pain. *J Oral Sci* 2019; 61(2): 370–378.
- 39 Zhang L, Wang J, Niu C, Zhang Y, Zhu T, Huang D, Ma J, Sun H, Gamper N, Du X, Zhang H. Activation of parabrachial nucleus - ventral tegmental area pathway underlies the comorbid depression in chronic neuropathic pain in mice. *Cell Rep* 2021; 37(5): 109936.
- 40 Hogri R, Teuchmann HL, Heinke B, Holzinger R, Trofimova L, Sandkühler J. GABAergic CaMKII α ⁺ amygdala output attenuates pain and modulates emotional-motivational behavior via parabrachial inhibition. *J Neurosci* 2022; 42(27): 5373–5388.
- 41 Chen Q, Roeder Z, Li MH, Zhang Y, Ingram SL, Heinricher MM. Optogenetic evidence for a direct circuit linking nociceptive transmission through the parabrachial complex with pain-modulating neurons of the rostral ventromedial medulla (RVM). *eNeuro* 2017; 4(3): 1–16.
- 42 Koga K, Yamada A, Song Q, Li XH, Chen QY, Liu RH, Ge J, Zhan C, Furue H, Zhuo M, Chen T. Ascending noradrenergic excitation from the locus coeruleus to the anterior cingulate cortex. *Mol Brain* 2020; 13(1): 49.
- 43 Singh A, Patel D, Li A, Hu L, Zhang Q, Liu Y, Guo X, Robinson E, Martinez E, Doan L, Rudy B, Chen ZS, Wang J. Mapping cortical integration of sensory and affective pain pathways. *Curr Biol* 2020; 30(9): 1703–1715.e5.
- 44 Chen T, Taniguchi W, Chen QY, Tozaki-Saitoh H, Song Q, Liu RH, Koga K, Matsuda T, Kaito-Sugimura Y, Wang J, Li ZH, Lu YC, Inoue K, Tsuda M, Li YQ, Nakatsuka T, Zhuo M. Top-down descending facilitation of spinal sensory excitatory transmission from the anterior cingulate cortex. *Nat Commun* 2018; 9(1): 1886.
- 45 Zhuang X, Huang L, Gu Y, Wang L, Zhang R, Zhang M, Li F, Shi Y, Mo Y, Dai Q, Wei C, Wang J. The anterior cingulate cortex projection to the dorsomedial striatum modulates hyperalgesia in a chronic constriction injury mouse model. *Arch Med Sci* 2019; 17(5): 1388–1399.
- 46 Hu SW, Zhang Q, Xia SH, Zhao WN, Li QZ, Yang JX, An SM, Ding HL, Zhang HX, Cao JL. Contralateral projection of anterior cingulate cortex contributes to mirror-image pain. *J Neurosci* 2021; 41(48): 9988–10003.
- 47 Cheriyan J, Sheets PL. Peripheral nerve injury reduces the excitation-inhibition balance of basolateral amygdala inputs to prelimbic pyramidal neurons projecting to the periaqueductal gray. *Mol Brain* 2020; 13(1): 100.
- 48 Huang S, Zhang Z, Gambeta E, Xu SC, Thomas C, Godfrey N, Chen L, M'Dahoma S, Borgland SL, Zamponi GW. Dopamine inputs from the ventral tegmental area into the medial prefrontal cortex modulate neuropathic pain-associated behaviors in mice. *Cell Rep* 2020; 31(12): 107812.
- 49 Zhou H, Martinez E, Lin HH, Yang R, Dale JA, Liu K, Huang D, Wang J. Inhibition of the prefrontal projection to the nucleus accumbens enhances pain sensitivity and affect. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 240.
- 50 Ma L, Yue L, Zhang Y, Wang Y, Han B, Cui S, Liu FY, Wan Y, Yi M. Spontaneous pain disrupts ventral hippocampal CA1-infralimbic cortex connectivity and modulates pain progression in rats with peripheral inflammation. *Cell Rep* 2019; 29(6): 1579–1593.e6.