

疼痛抑郁共病动物模型及评价方法研究进展

何仁可^{1,2}, 鲁程^{1,2}, 陈薇^{1,2}, 汪萌芽¹, 徐爱萍¹

(1. 皖南医学院细胞电生理研究室, 芜湖 241002; 2. 皖南医学院启明星小组, 芜湖 241002)

[摘要] 慢性疼痛伴发抑郁症状是常见的健康问题, 严重危害了患者的身心健康, 但这些症状的发生机制仍不清楚。为全面了解疼痛抑郁共病的发生机制及其治疗方法, 疼痛抑郁共病动物模型的建立至关重要。本文就目前国内疼痛抑郁共病相关的动物模型建立及行为学评价方法进行综述。

[关键词] 疼痛共病; 抑郁症; 动物模型; 评价方法

[中图分类号] Q95-33; R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2022)01-0068-06

Advances in Animal Models and Evaluation Methods of Pain and Depression Comorbidity

HE Renke^{1,2}, LU Cheng^{1,2}, CHEN Wei^{1,2}, WANG Mengya¹, XU Aiping¹

(1. Cell Electrophysiology Laboratory, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China; 2. Rising-Star Group, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China)

Correspondence to: XU Aiping, E-mail: ap.xu@wnmc.edu.cn

[ABSTRACT] Comorbidity of pain and depression is a common health problem that seriously affects the physical and psychological health of patients. However, the pathogenesis of these symptoms remains unclear. To comprehensively understand the mechanisms and treatments of pain and depression comorbidity, this review summarizes the establishment of related animal models and behavioral evaluation methods of pain and depression comorbidity at home and abroad.

[Key words] Comorbid pain; Depression; Animal model; Evaluation

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^[1], 是机体的一种适应性和保护性感受。但疼痛同时也可对身体机能、心理健康和社会功能产生不利影响^[2]。临床研究发现, 40%~60%的慢性疼痛患者伴有明显的抑郁症状^[3-4], 而抑郁情绪的积累会增加患者的疼痛感受, 造成一种恶性循环, 这就是疼痛抑郁共病^[5]。该疾病不仅对患者的身心健康造成了严重的伤害和打击^[6], 还极大地加重了其在家庭和社会的各种负担^[7]。因此, 探讨疼痛与抑郁共病的发病机制及治疗方法具有重要价值和社会意义。基于目前国内外疼痛抑郁共病的研究现状, 亟需建立合适的疼痛抑郁共病动物模型来全面了解疼痛抑郁共病的发生机制及其治疗方法。本文对疼痛抑郁共病的动物模型及其行为学评价方法进行综述。

1 疼痛抑郁共病动物模型的建立

1.1 完全弗氏佐剂致痛模型

完全弗氏佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA) 由石蜡油和灭活的卡介苗配制而成。目前, 通常在动物的足底、肌肉和关节处注射 CFA 以模拟急性或慢性炎症致痛相关的疾病, 这种动物模型广泛用于探究药物抑制炎症或减轻疼痛的疗效观察实验中。

将 CFA 注射到动物的足底, 可造成组织的局部炎症反应^[8]。通常在注射 1 d 后, 动物注射部位开始出现肿胀、痛觉敏化等症状, 这些症状可持续 7 周之久^[9]。Zhou 等^[10] 研究发现, 采用此法造模 4 周后, 动物开始出现抑郁样行为, 具体表现为糖水偏爱指数下降, 强迫游泳实验和悬尾实验中“不动时间”延

[基金项目] 安徽省自然科学基金(1908085QC132); 皖南医学院重点科研项目培育基金(WK2018Z06); 安徽省大学生创新创业训练计划(S201910368009)

[作者简介] 何仁可(1999—), 男, 本科, 研究方向: 细胞电生理。E-mail: 18101010180@stu.wnmc.edu.cn

[通信作者] 徐爱萍(1989—), 女, 助教, 博士, 主要从事抑郁症发病机制研究。E-mail: ap.xu@wnmc.edu.cn

长等。

除了将CFA注射到足底,还可将CFA注射到动物踝关节腔中^[11]。该造模部位首先出现急性炎症表现,如红肿、痛阈下降、运动功能减退等;3周后表现为慢性炎症反应特征,运动功能障碍进一步加重,动物热痛缩足潜伏期缩短,痛觉敏化程度加深;同时,动物糖水偏爱指数下降,表现出抑郁样行为。研究发现,这种模型动物的患处可出现明显的机械性痛觉过敏和热痛觉过敏行为反应,可能与踝关节腔注射CFA引起的外周炎症反应有关,即肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- β)、白细胞介素6 (interleukin-6, IL-6)等促炎因子水平明显升高,且促炎因子透过血脑屏障进入大脑,在中枢引起炎症级联反应,最终表现出疼痛和抑郁样行为^[12-13]。

CFA致痛模型具有病灶局限、痛觉敏化维持时间较长、模型重复性好等优点,是目前慢性关节炎最常用的模型之一。

1.2 脊神经结扎模型

麻醉动物后,在左侧腰椎4~5节段沿脊柱切开皮肤,钝性分离肌肉,暴露出第6腰椎横突,采用4-0医用缝线在近端结扎第5脊神经,然后剪断远端,最后缝合肌肉和皮肤^[14]。术后当日即可出现机械性痛觉过敏和热痛觉过敏,并且持续至少3个月;15 d后出现抑郁样行为,30 d时抑郁样行为更加明显,与假手术组比较,模型组动物糖水偏爱指数下降,强迫游泳实验中动物“不动时间”延长。

有文献报告,脊神经结扎模型会激活p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路和海马中的小胶质细胞,同时伴有TNF- α 、IL- 1β 、IL-10等细胞因子的异常变化^[15]。这可能是脊神经结扎术后神经性疼痛、抑郁样行为出现的分子机制。

脊神经结扎模型的优点是结扎部位和结扎强度变异小,尽可能排除了实验操作误差;缺点是造模方法造成的组织创伤面相对较大,易发生感染,影响造模效果。

1.3 保留性神经损伤模型

该模型的造模手术较为简便^[16]。麻醉动物后,切开后肢外侧面皮肤,钝性分离肌肉,暴露坐骨神经、腓总神经和胫神经,用非吸收性4-0医用缝线结扎腓总神经和胫神经,然后将神经横切,并从该点切除约2 mm的神经,随后缝合皮肤并用碘伏消毒。假手术分

离肌肉,暴露神经后再缝合,保留神经完好无损。在操作过程中尽量避免牵拉和损伤腓肠神经,以免影响模型效果。术后当日模型动物即出现机械性痛觉敏化,持续2个月以上;4周后出现抑郁样行为,维持时间可达8周以上,具体表现为糖水偏爱指数下降、强迫游泳“不动时间”延长。

研究表明,保留性神经损伤模型可引起下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能亢进,血清皮质酮含量增加;进一步研究发现,持续增加的皮质酮可导致炎症因子、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平改变^[17]。

保留性神经损伤模型的特点是疼痛和抑郁样行为持续时间长,并且行为学表现稳定。

1.4 坐骨神经慢性结扎损伤模型

麻醉动物后,暴露坐骨神经,在坐骨神经分叉前段,使用4-0医用缝线沿神经间隔1 mm的距离进行4个松散结扎^[18]。影响该模型效果的是结扎时的力度,当结扎时小鼠神经周围的肌肉或腿出现了抖动,说明此时结扎的力度符合模型建立要求^[19];若结扎的力度过强或过弱,都有可能导致模型建立失败。疼痛反应在造模1周后出现,表现为舔足、运动障碍、机械性痛阈下降等,2周疼痛反应达到高峰,痛觉过敏可持续8周以上。造模2周后可检测出抑郁样行为,表现为强迫游泳实验中“不动时间”延长。

研究发现,在大鼠坐骨神经慢性结扎损伤模型中,大鼠脊髓背角谷氨酸受体6(glutamate receptor 6, GluR6)表达水平明显升高,而预先鞘内注射GluR6 siRNA不仅能显著抑制大鼠脊髓GluR6的表达,还能减轻模型动物的神经病理性疼痛^[20]。

坐骨神经慢性结扎损伤模型的缺点是结扎的力度难以维持一致,造成神经损伤程度不易控制。

1.5 坐骨神经部分结扎模型

坐骨神经部分结扎模型制作与坐骨神经慢性结扎损伤模型相似。麻醉动物后,暴露坐骨神经前段,结扎坐骨神经前段1/3~1/2。结扎标准是结扎的力度使神经的直径几乎没有收缩。假手术分离肌肉,暴露坐骨神经再缝合,不结扎神经。术后第2天模型动物出现机械性痛觉过敏,可持续1个月;2周后出现抑郁样行为,表现为强迫游泳实验中“不动时间”延长和飞溅实验中“梳理时间”减少^[21]。

研究发现,坐骨神经部分结扎小鼠模型中小胶质细胞被激活,导致神经炎症反应,活化的小胶质细胞

释放多种促炎细胞因子和趋化因子,诱导小鼠大脑皮层和海马活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)含量、一氧化氮(NO)含量和脂质过氧化水平升高,最终使神经元敏感性提高,出现疼痛和抑郁样行为^[22]。

坐骨神经部分结扎模型的缺点是手术难度大,动物神经结扎的力度难以控制一致,影响模型的效果。

2 疼痛抑郁共病动物模型的评价

2.1 痛觉评价

2.1.1 机械性缩足阈值测定

该方法通过直接刺激动物后肢皮肤,观察机械性痛阈的变化。具体操作:动物提前适应测试环境3 d后,置于一个高架网状地板上的透明塑料盒内,测试前需适应30 min;动物安静后,按刺激强度由小到大的顺序,将Von Frey 纤维丝垂直施加于患侧后肢,使细丝弯曲成S形;相同的刺激强度重复测量5次,当5次试验中动物有3次出现足回缩反射时,该刺激强度即动物的机械性痛阈^[23]。当引起动物缩足反射的阈值明显下降,提示动物出现机械性痛觉敏化。

2.1.2 热辐射法热痛缩足潜伏期测定

该方法主要检测动物特定皮肤区域对温度刺激的反应。具体操作:动物提前适应测试环境3 d,环境温度保持在 $(24\pm 1)^{\circ}\text{C}$,测试时将动物放置在测试平台的透明塑料盒内,适应1 h后开始实验;将热辐射光源发射中心对准动物后足底,自照射开始起计时,记录第一次抬起后肢的时间,即缩足反射潜伏期^[24]。每只动物重复测试5次,间隔时间不少于5 min。20 s为最大测量值,以防止热辐射时间过长造成伤害。当引起动物缩足反射的时间减少,提示动物出现热痛觉敏化^[25]。

2.1.3 热板实验热痛反应潜伏期测定

该方法主要检测动物局部皮肤区域对温度刺激的反应。具体操作:动物被放置在一个热板上,温度调整为 $(52\pm 1)^{\circ}\text{C}$,测试时环境温度保持在 $(24\pm 1)^{\circ}\text{C}$ ^[26]。自开始加热计时,记录第一次伤害性反应(舔爪子、缩足)出现的时间,即局部热痛反应潜伏期。每只动物重复测试3次,间隔时间不少于15 min。最大测量值为45 s,以防止热辐射过量造成伤害。当引起动物缩足反射的时间减少,代表动物出现热痛觉敏化^[27]。

2.1.4 光辐射热甩尾反应潜伏期测定

该方法同样是检测动物对温度刺激的反应。具体操作:测试时环境温度保持在 $(24\pm 1)^{\circ}\text{C}$,用光辐射

热测痛仪对实验动物进行不同光照强度下甩尾反应潜伏期的测定,即在距离鼠尾根部1 cm处这一固定点进行不同光照强度下的热辐射,然后测定动物甩尾潜伏期,分析不同光照强度和甩尾潜伏期之间的关系^[28]。每只动物重复测试5次,间隔时间不少于5 min。20 s为最大测量值,以防止热辐射造成伤害。当动物甩尾反应潜伏期缩短,代表动物出现热痛觉敏化^[29]。

2.2 抑郁样行为检测

2.2.1 糖水偏爱实验

抑郁的核心症状之一是快感缺失,具体指对愉快的刺激缺乏反应,或对愉快的体验能力下降。糖水偏爱实验是检测啮齿类动物抑郁样行为最经典的实验之一^[30]。当动物快感缺失、出现抑郁样行为时,其糖水偏爱指数会显著降低^[31]。实验分为适应期和检测期,整个实验期间动物单笼饲养,并且配备2个水瓶。适应期第1天给予动物2个装有1%蔗糖水的水瓶,适应期第2天用1瓶纯水代替1瓶蔗糖水。适应期结束后,禁食禁水一昼夜左右,然后给予动物1瓶1%蔗糖水和1瓶纯水,并且同时给予充足的饲料。1 h后交换水瓶位置,2 h后检测结束,称量糖水和纯水的消耗量^[32]。糖水偏爱指数(%) = 糖水消耗量/(糖水消耗量+纯水消耗量)×100%。此实验可在造模前后检测或治疗前后检测,每两次检测应间隔1周以上。

2.2.2 强迫游泳实验

这是一种行为绝望测试,根据动物的绝望程度评估其抑郁状态^[33]。具体操作:取圆柱形玻璃容器,注入足够淹没动物的水,将动物置于其中,用摄像头记录其6 min内的活动情况。分析指标为首次出现不动状态的潜伏期、后4 min内处于不动状态的时长等。当动物静止漂浮在水面,或仅有尾巴和前爪轻微摆动以保持身体平衡,视为其处于不动状态。考虑到该实验对动物的刺激较大,尽量在造模结束后进行单次实验以检测造模是否成功。

2.2.3 悬尾实验

这也是一种行为绝望测试^[34]。该实验在黑暗、安静的环境中进行,将动物尾部1 cm处固定,悬挂于25 cm×25 cm×30 cm箱子中,使动物头部距离底面约5 cm,用摄像头记录小鼠6 min内的活动情况。分析指标为后4 min内小鼠的不动时间^[35]。与强迫游泳实验类似,通常在造模结束后进行单次实验。

2.2.4 飞溅实验

动物的梳理行为被认为是自我护理和动机评价的指标之一,在一定程度上能反映抑郁症的核心症状。

飞溅实验的具体操作：将10%蔗糖溶液喷在每只动物的背部，并记录动物开始出现梳理活动的潜伏期以及5 min内的梳理活动（包括鼻/脸梳理、头部清洗和身体梳理）^[36]。抑郁症模型动物会表现出潜伏期增加，梳理活动时间减少。

2.2.5 新物体识别实验

该方法能够检测动物对新奇物体的探索偏好^[37]。实验分为适应、熟悉、测试3个阶段。适应阶段：不放置任何物体，让动物熟悉测试环境（在旷场测试箱内实验）5 min。熟悉阶段：24 h后在测试箱一侧放置2个相同物体，大鼠在箱的另一侧背对物体，放入后开始录像共10 min。测试阶段：在熟悉阶段结束24 h后，将其中一个物体换为新物体，测试时间为5 min。记录指标为新物体的探索时间和旧物体的探索时间^[38]，相对辨别指数（%）=（探索新物体的时间-探索旧物体的时间）/（探索新物体的时间+探索旧物体的时间）×100%。抑郁症模型动物较正常动物探索新物体的时间短，相对辨别指数下降。

2.2.6 新奇抑制摄食实验

抑郁症动物表现为对食物摄入兴趣降低、食欲下降，该实验可通过观察动物摄食行为以反映动物的情绪状态^[39]。以小鼠为例，剥夺食物24 h后，将小鼠放置在从未探索过的开放式竞技场（40 cm×40 cm×30 cm）的角落，中心有3颗实验食物，测量小鼠开始进食的潜伏期；然后，将小鼠放回原饲养笼内，在其中放入3颗食物，再次测量小鼠在饲养笼内的摄食潜伏时间以及在5 min内摄取的食物量^[40]。

2.2.7 社会交互实验

该实验主要检测动物的社交回避行为^[41]。分为两个阶段：第一阶段，动物被放置在一个开放竞技场（44 cm×44 cm×44 cm）中自由活动，竞技场的一侧放置一个空的金属笼（9.5 cm×9.5 cm×8.0 cm），笼子周域5 cm范围内视为交互区；第二阶段，将一只具有攻击性的CD1小鼠放入金属笼中，将实验动物放回开放竞技场，记录动物在交互区停留的时间。社交互动指数（%）=交互区停留时间/（总时间-交互区停留时间）×100%。抑郁症模型动物表现出社交互动指数下降。

3 结语与展望

疼痛抑郁共病的发病率呈逐年上升趋势，影响甚广。目前临床上对于该类共病的治疗手段主要包括传统的抗抑郁药物和镇痛药物，但其治疗效果不尽如人

意，因而受到越来越多研究者的关注。临床影像学资料显示，疼痛抑郁共病患者的多个脑区结构发生了异常变化，如伏隔核和前扣带回等发生了不同程度的萎缩^[42]，并且部分脑区之间出现功能连接的异常^[43]。基础研究发现，许多参与疼痛发生的脑区在调控抑郁症中同样起着重要作用，例如海马、前额叶和杏仁核等^[44]，提示疼痛和抑郁症可能存在共同的神经生物学机制，但更具体的机制尚不明确，亟待研究。

目前，为尽可能模拟临床上疼痛抑郁共病患者的病理生理改变，国内外主流应用的疼痛抑郁共病动物模型有炎症疼痛致抑郁模型和神经病理性疼痛致抑郁模型。从文献分析来看，疼痛抑郁共病模型发生的病理生理学机制各不相同，炎症疼痛抑郁共病模型主要模拟临床上慢性炎症患者，而神经病理性疼痛抑郁共病模型主要模拟临床上神经损伤患者。绝大部分神经病理性疼痛模型是在脊神经、坐骨神经及其相关神经上进行操作，例如坐骨神经慢性结扎损伤模型将坐骨神经结扎压迫，保留性神经损伤模型将坐骨神经切断。这些模型的特点是能够迅速地导致机械性痛阈和热痛阈的下降，并且很好地诱发抑郁样行为。深入研究显示，疼痛抑郁共病的分子病理机制主要包括外周损伤致外周炎症因子透过血脑屏障进入大脑，引起HPA轴功能亢进或中枢神经的炎症反应等^[45]。这与临床资料相一致，但仍需要更细致的研究探讨。

同时，文献中评价疾病动物模型的行为学参数也与临床上疼痛抑郁共病患者的疾病表现相契合，包括痛觉的检测和抑郁样行为的检测。本文总结归纳的痛觉检测方法及其指标有机械性缩足阈值、热辐射法热痛缩足潜伏期、热板实验热痛反应潜伏期和光辐射热尾反应潜伏期等。抑郁样行为检测方法有糖水偏爱实验、强迫游泳实验、悬尾实验、飞溅实验、新物体识别实验、新奇抑制摄食实验和社会交互实验等。以上均是经典的行为学实验，深受国际认可，广泛运用于各个实验室。

疼痛抑郁共病动物模型可以为疼痛抑郁共病的发病机制和治疗提供有价值的信息，建立合适的动物模型是了解疼痛抑郁共病病理生理学机制并进行新药开发不可缺少的一部分。理想的疼痛抑郁共病动物模型应具有以下优点：易操作、造模成功率高、与临床一致性高等。但多数模型只能模拟疼痛抑郁共病中某一或某些方面的症状，并且各种症状都存在时效性，超过一定时间模型就可能失效或者自愈，只能出现暂时性而非永久性的疾病状态，无法完全模拟疼痛抑郁共

病患者的真实状态,难以达到实验的目的。同时,在建立动物模型时,实验人员的操作手法以及熟练度也是模型成功与否的关键,例如在神经病理性模型中,结扎的部位和结扎的力度影响着成模的效果。因此,要根据各种动物模型的特点、适用范围以及实验研究目的来设计、选择合适的动物模型。此外,应继续改良或开发与临床表征更为贴切的疼痛抑郁共病模型,为揭示疼痛抑郁共病的发病机制、研发治疗药物提供更有价值的依据。

[作者贡献]

何仁可:负责资料的收集与整理、论文的撰写与修订;

鲁程、陈薇:资料的收集与整理;

汪萌芽、徐爱萍:文章质量控制与审核。

[利益声明] 所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] CHERIF F, ZOUARI H G, CHERIF W, et al. Depression prevalence in neuropathic pain and its impact on the quality of life[J]. *Pain Res Manag*, 2020, 2020: 7408508. DOI:10.1155/2020/7408508.
- [2] LI S, HUA D Y, WANG Q Y, et al. The role of bacteria and its derived metabolites in chronic pain and depression: recent findings and research progress[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2020, 23(1):26-41. DOI:10.1093/ijnp/pyz061.
- [3] BAIR M J, ROBINSON R L, KATON W, et al. Depression and pain comorbidity: a literature review[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(20):2433-2445. DOI:10.1001/archinte.163.20.2433.
- [4] EMMERICH A C, FRIEHS T, CROMBEZ G, et al. Self-compassion predicting pain, depression and anger in people suffering from chronic pain: a prospective study[J]. *Eur J Pain*, 2020, 24(10):1902-1914. DOI:10.1002/ejp.1638.
- [5] UCKUN A C, DONMEZ B K, YURDAKUL F G, et al. The role of pain catastrophizing and depression in the outcomes of physical therapy in a prospective osteoarthritis cohort[J]. *Pain Physician*, 2020, 23(2):209-218.
- [6] ANGST F, BENZ T, LEHMANN S, et al. Extended overview of the longitudinal pain-depression association: a comparison of six cohorts treated for specific chronic pain conditions[J]. *J Affect Disord*, 2020, 273: 508-516. DOI: 10.1016/j.jad.2020.05.044.
- [7] SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ E, ARAGONÈS E, JENSEN M P, et al. The role of pain-related cognitions in the relationship between pain severity, depression, and pain interference in a sample of primary care patients with both chronic pain and depression[J]. *Pain Med*, 2020, 21(10):2200-2211. DOI:10.1093/pm/pnz363.
- [8] JIN Y, MENG Q, MEI L, et al. A somatosensory cortex input to the caudal dorsolateral striatum controls comorbid anxiety in persistent pain[J]. *Pain*, 2020, 161(2): 416-428. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001724.
- [9] ZHU X, TANG H D, DONG W Y, et al. Distinct thalamocortical circuits underlie allodynia induced by tissue injury and by depression-like states[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(4): 542-553. DOI:10.1038/s41593-021-00811-x.
- [10] ZHOU W, JIN Y, MENG Q, et al. A neural circuit for comorbid depressive symptoms in chronic pain[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(10):1649-1658. DOI:10.1038/s41593-019-0468-2.
- [11] GRÉGOIRE S, WATTIEZ A S, ETIENNE M, et al. Monoarthritis-induced emotional and cognitive impairments in rats are sensitive to low systemic doses or intra-amygdala injections of morphine[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 735:1-9. DOI:10.1016/j.ejphar.2014.03.056.
- [12] SILVA RODRIGUES J F, SILVA E SILVA C, FRANCA MUNIZ T, et al. Sulforaphane modulates joint inflammation in a murine model of complete Freund's adjuvant-induced mono-arthritis [J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 988. DOI: 10.3390/molecules23050988.
- [13] JI R R, XU Z Z, GAO Y J. Emerging targets in neuro-inflammation-driven chronic pain[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(7):533-548. DOI:10.1038/nrd4334.
- [14] SUZUKI T, AMATA M, SAKAUE G, et al. Experimental neuropathy in mice is associated with delayed behavioral changes related to anxiety and depression[J]. *Anesth Analg*, 2007, 104(6): 1570-7, tableofcontents. DOI: 10.1213/01.ane.0000261514.19946.66.
- [15] HU X, DONG Y, JIN X, et al. The novel and potent anti-depressive action of triptolide and its influences on hippocampal neuroinflammation in a rat model of depression comorbidity of chronic pain[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64: 180-194. DOI:10.1016/j.bbi.2017.03.005.
- [16] ZHU X, ZHOU W, JIN Y, et al. A central amygdala input to the parafascicular nucleus controls comorbid pain in depression [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(12): 3847-3858. e5. DOI:10.1016/j.celrep.2019.11.003.
- [17] SANNA M D, LES F, LOPEZ V, et al. Lavender (*Lavandula angustifolia* mill.) essential oil alleviates neuropathic pain in mice with spared nerve injury[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 472. DOI:10.3389/fphar.2019.00472.
- [18] ZHAO X, WANG C, ZHANG J F, et al. Chronic curcumin treatment normalizes depression-like behaviors in mice with mononeuropathy: involvement of supraspinal serotonergic system and GABAA receptor[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014, 231(10):2171-2187. DOI:10.1007/s00213-013-3368-2.
- [19] ZHANG Y W, GAO T, LI X, et al. Circ_0005075 targeting miR-151a-3p promotes neuropathic pain in CCI rats via inducing NOTCH2 expression[J]. *Gene*, 2021, 767:145079. DOI:10.1016/j.gene.2020.145079.
- [20] ZHANG W G, WANG F, ZHANG L C, et al. Intrathecal injection of ozone alleviates CCI-induced neuropathic pain via the GluR6-NF-κB/p65 signalling pathway in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(4):231. DOI:10.3892/mmr.2021.11870.
- [21] MEUWISSEN K P V, DE VRIES L E, GU J W, et al. Burst and tonic spinal cord stimulation both activate spinal GABAergic mechanisms to attenuate pain in a rat model of chronic neuropathic pain[J]. *Pain Pract*, 2020, 20(1):75-87. DOI:10.1111/papr.12831.
- [22] BIRMANN P T, SOUSA F S S, DOMINGUES M, et al. 3-(4-

- Chlorophenylselanyl)-1-methyl-1H-indole promotes recovery of neuropathic pain and depressive-like behavior induced by partial constriction of the sciatic nerve in mice[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2019, 54: 126-133. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.04.014.
- [23] GARCIA MENDES M P, CARVALHO DOS SANTOS D, REZENDE M J S, et al. Effects of intravenous administration of recombinant Ph α 1 β toxin in a mouse model of fibromyalgia [J]. *Toxicon*, 2021, 195: 104-110. DOI: 10.1016/j.toxicon.2021.03.012.
- [24] CHEAH M, FAWCETT J, ANDREWS M. Assessment of thermal pain sensation in rats and mice using the Hargreaves test[J]. *Bio Protocol*, 2017, 7(16): e2506. DOI:10.21769/bioprotoc.2506.
- [25] MA Z, LI Y, ZHANG Y P, et al. Thermal nociception using a modified Hargreaves method in primates and humans[J]. *Funct Neurol*, 2015, 30(4): 229-236. DOI: 10.11138/fneur/2015.30.4.229.
- [26] AZIZ Z A A, NASIR H M, AHMAD A, et al. Enrichment of *Eucalyptus oil* nanoemulsion by micellar nanotechnology: transdermal analgesic activity using hot plate test in rats' assay[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13678. DOI: 10.1038/s41598-019-50134-y.
- [27] SINGH P, KONGARA K, HARDING D, et al. Comparison of electroencephalographic changes in response to acute electrical and thermal stimuli with the tail flick and hot plate test in rats administered with opiorphin[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1):43. DOI:10.1186/s12883-018-1047-y.
- [28] 余雪霏, 张铭勋, 方博文, 等. 大鼠光辐射热尾试验的时反应量-效关系[J]. *皖南医学院学报*, 2014, 33(2):176-180. DOI:10.3969/j.issn.1002-0217.2014.02.029.
- [29] BANNON A W, MALMBERG A B. Models of nociception: hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents[J]. *Curr Protoc Neurosci*, 2007, Chapter 8: Unit 8.9. DOI:10.1002/0471142301.ns0809s41.
- [30] GURURAJAN A, REIF A, CRYAN J F, et al. The future of rodent models in depression research[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(11):686-701. DOI:10.1038/s41583-019-0221-6.
- [31] XIA G B, HAN Y, MENG F T, et al. Reciprocal control of obesity and anxiety-depressive disorder via a GABA and serotonin neural circuit[J]. *Mol Psychiatry*, 2021: 1-17. DOI: 10.1038/s41380-021-01053-w.
- [32] CAO P, CHEN C M, LIU A, et al. Early-life inflammation promotes depressive symptoms in adolescence via microglial engulfment of dendritic spines[J]. *Neuron*, 2021, 109(16):2573-2589.e9. DOI:10.1016/j.neuron.2021.06.012.
- [33] PORSOLT R D, ANTON G, BLAVET N, et al. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments[J]. *Eur J Pharmacol*, 1978, 47(4): 379-391. DOI: 10.1016/0014-2999(78)90118-8.
- [34] STERU L, CHERMAT R, THIERRY B, et al. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1985, 85(3):367-370. DOI:10.1007/bf00428203.
- [35] CUI Y, YANG Y, NI Z, et al. Astroglial Kir4.1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression[J]. *Nature*, 2018, 554(7692):323-327. DOI:10.1038/nature25752.
- [36] KARBOWSKA M, HERMANOWICZ J M, TANKIEWICZ-KWEDLO A, et al. Neurobehavioral effects of uremic toxin-indoxyl sulfate in the rat model[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):9483. DOI:10.1038/s41598-020-66421-y.
- [37] LUEPTOW L M. Novel object recognition test for the investigation of learning and memory in mice[J]. *J Vis Exp*, 2017(126): 55718. DOI:10.3791/55718.
- [38] DENNINGER J K, SMITH B M, KIRBY E D. Novel object recognition and object location behavioral testing in mice on a budget[J]. *J Vis Exp*, 2018(141): 10.3791/58593. DOI:10.3791/58593.
- [39] DULAWA S C, HEN R. Recent advances in animal models of chronic antidepressant effects: the novelty-induced hypophagia test[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(4-5):771-783. DOI:10.1016/j.neubiorev.2005.03.017.
- [40] QU S Y, LI X Y, HENG X, et al. Analysis of antidepressant activity of Huang-Lian Jie-du decoction through network pharmacology and metabolomics[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:619288. DOI:10.3389/fphar.2021.619288.
- [41] GOLDEN S A, COVINGTON H E, BERTON O, et al. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice[J]. *Nat Protoc*, 2011, 6(8): 1183-1191. DOI: 10.1038/nprot.2011.361.
- [42] GILAM G, GROSS J J, WAGER T D, et al. What is the relationship between pain and emotion? Bridging constructs and communities[J]. *Neuron*, 2020, 107(1):17-21. DOI:10.1016/j.neuron.2020.05.024.
- [43] MALFLIET A, COPPIETERS I, VAN WILGEN P, et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: a systematic review[J]. *Eur J Pain*, 2017, 21(5): 769-786. DOI:10.1002/ejp.1003.
- [44] KUMMER K K, 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): E3440. DOI:10.3390/ijms21103440.
- [45] BEUREL E, TOUPS M, NEMEROFF C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble [J]. *Neuron*, 2020, 107(2): 234-256. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.

(收稿日期:2021-05-16 修回日期:2021-08-03)

(本文编辑:富群华,张俊彦)