

抑郁症对疼痛感知的调节作用: 动物实验研究

王宁^{1,2}, 魏潇^{1,2}, 王锦琰^{1,2}, 罗非^{1,2*}

1. 中国科学院心理健康重点实验室, 中国科学院心理研究所, 北京 100101;

2. 中国科学院大学心理学系, 北京 100049

* 联系人, E-mail: luof@psych.ac.cn

2017-11-30 收稿, 2018-03-08 修回, 2018-03-09 接受, 2018-07-10 网络版发表

国家自然科学基金(31271092, 31671140, 31500857, 31171067, 31471061)和中国科学院心理健康重点实验室项目(KLMH2016K02, KLMH2014G01)资助

摘要 抑郁症是一种复杂的情绪疾病, 能够影响多种感知觉模态的加工, 其中也包括对疼痛感知的调节. 临床研究发现, 抑郁状态能够提高疼痛感受, 且抑郁患者抱怨疼痛的频率显著增高. 抑郁症和慢性疼痛都是难以治愈的疾病, 两种疾病的共病, 不仅给患者带来了极大的痛苦, 还给社会带来了沉重的医疗负担. 然而, 在一些实验室研究中却观察到了矛盾的现象, 抑郁患者常常表现出对实验室疼痛刺激的敏感性降低, 对热刺激、电刺激或机械刺激的反应减弱. 这种矛盾的存在表明抑郁症对于疼痛感知的调节可能较为复杂. 动物实验中也存在一些矛盾的结果. 有些研究发现, 抑郁情绪能够增强疼痛, 但是还有些研究却证实了抑郁动物对于疼痛刺激的敏感性降低, 这种多样性的调节作用可能源自于抑郁模型的差异以及疼痛类型的不同. 本实验室自2010年起进行了一系列的动物研究, 发现抑郁情绪能够增强福尔马林持续痛, 同时减弱对于某些诱发痛刺激的反应, 这些结果提示抑郁情绪对于疼痛的调节作用会因疼痛模式的差异而不同. 疼痛包括感觉-辨别、情绪-动机以及认知-评价3种维度, 抑郁情绪对疼痛的影响可能正是其对于这3种维度的调节作用之和. 本综述将对抑郁调节疼痛感知的动物研究进行评述, 为深入探索抑郁调节疼痛感知的机制提供参考.

关键词 抑郁, 疼痛, 动物实验

抑郁是一种复杂的情绪心理疾病. 抑郁患者常表现的症状包括情绪低落、动机减退、绝望、快感缺失、精神萎靡、精神运动兴奋、注意困难、食欲不振甚至出现自杀倾向^[1]. 抑郁不仅给患者带来了极大的精神困扰, 还常常伴随着躯体上的痛苦. 抑郁和疼痛的共病在临床非常常见^[2], 由于两种疾病的机制都非常复杂, 治疗手段也不甚理想, 因此两者的共病对患者来说更是雪上加霜, 加大了治疗难度, 增加了医疗负担. 尽管抑郁具有加重疼痛的临床表现, 但是一些实验室研究的结果却有所不同^[3,4], 在动物研究中也观察到了抑郁对于疼痛感受调节的多样性^[5]. 为探索

抑郁调节疼痛感受的机制, 寻找这种多样化调节方式的成因, 本文的第一部分介绍了抑郁调节疼痛感知的人类研究, 第二部分从动物研究的角度着重探讨了不同的抑郁模型中, 抑郁情绪对于疼痛感知的调节作用并总结了其行为学规律.

国际疼痛协会(International Association for the Study of Pain, IASP)定义疼痛(pain)为“一种与现实或潜在组织损伤关联的不愉快的感觉和情绪体验, 或者被描述为类似的损伤”. 疼痛包括3种成分: 反映伤害性刺激本身物理性质的感觉辨别成分; 由伤害性刺激所引起的情绪动机成分(厌恶、恐惧情绪以及产

引用格式: 王宁, 魏潇, 王锦琰, 等. 抑郁症对疼痛感知的调节作用: 动物实验研究. 科学通报, 2018, 63: 1984–1997

Wang N, Wei X, Wang J Y, et al. The modulatory effects of depression on pain perception: A review of animal model studies (in Chinese). Chin Sci Bull, 2018, 63: 1984–1997, doi: 10.1360/N972017-01255

生躲避行为的动机); 认知评价成分^[6]。因此, 在探索抑郁症对疼痛感知的调节时, 不仅需要考虑到疼痛感觉层面的作用, 还需要考虑到情绪以及认知方面的改变。不同的疼痛刺激模式, 其感觉、情绪以及认知方面的表现都有所差别。当前研究中发现的抑郁对于疼痛调节的多样性, 也可能源自于抑郁对这3个维度综合的调节作用。在本综述的第三部分, 将分别探讨抑郁对疼痛的3个维度的影响, 以期揭示两种疾病的共病机制以及明确更好的治疗方案提供思路与方向。

1 抑郁对疼痛感知的调节作用——人类研究

在临床研究中, 常发现抑郁患者报告疼痛症状^[2]。Ohayon和Schatzberg^[7]在2010年的一项流行病学研究中发现, 至少66.3%的抑郁症患者会报告至少一项慢性疼痛症状。Bair等人^[8]在2003年的综述中提到, 抑郁患者的疼痛发生率平均为65%, 而非抑郁人群则是29%。Demyttenaere等人^[9]在2006年的一项大型横断研究报告抑郁患者出现疼痛症状的风险可达到50%, 是正常群体的2倍。另一方面, 伴随有抑郁症状的慢性疼痛患者, 其疼痛症状更为强烈^[8]。这些研究结果都提示抑郁情绪能够增强疼痛感受, 增加患者罹患慢性疼痛的风险。抑郁和慢性疼痛的共病给患者带来了极大的痛苦, 也给社会带来了沉重的经济负担^[10]。大量的研究证实, 这两种疾病共享一些神经递质和神经解剖通路, 这可能是其共病的神经基础^[8,11-13], 此外, 一些共同的认知加工模式也可能是两者共病的重要因素^[14]。

除流行病学研究之外, 还有大量的实验室研究探索了抑郁症对于疼痛感受的影响, 这些实验室研究可以提供临床环境中难以达到的控制水平。尽管大多数的临床表现提示抑郁对于疼痛是一种增强的调节作用, 但是实验室研究却发现了相反的结果。已经有证据证实, 与健康对照组相比, 抑郁患者对于皮肤接触热刺激、电刺激以及机械性刺激的疼痛反应减弱^[3,4,15-17]。例如, Graff-Guerrero等人^[15]在2008年的实验证实, 抑郁患者对于机械伤害刺激的痛阈是升高的; Schwier等人^[18]探究了抑郁患者冷痛痛阈的改变, 发现与健康对照组相比, 抑郁患者对于冷痛刺激的敏感性降低; Bär等人^[3]在2005年的研究中发现这种差异可能与疼痛模式的不同有关, 表现为抑郁情绪对于外源性/作用在皮肤表面的刺激(热刺激和电

刺激)减弱, 而对内源性/深感觉刺激(袖带加压引起的缺血痛)表现出增强的疼痛感受。还有研究者进行了相关的荟萃分析。在2003年Dickens等人^[19]对6项实验研究的荟萃分析中发现, 相对于健康对照组, 抑郁组对于实验室刺激的疼痛感受减弱。Thompson等人^[20]在2016年对32项此类研究再次进行了系统评价和荟萃分析, 结果发现, 对于高强度的伤害感觉刺激, 抑郁组与对照组之间在疼痛耐受性(pain tolerance)方面没有显著差异; 而对于低强度的伤害感觉刺激, 抑郁组的疼痛阈值显著高于对照组, 提示抑郁减弱疼痛感受。此外, 该研究组也证实抑郁组对于外源(皮肤)刺激的敏感性减弱(包括热刺激、冷刺激以及电刺激), 而对于内源性疼痛(缺血痛)的敏感性增强, 与Bär等人^[3]2005年提出的观点相一致。

综上所述, 虽然现有证据仍然存在异质性, 却较为一致地提示抑郁加重了内源性疼痛(包括临床上的慢性痛和实验室诱发的缺血性疼痛), 但却降低了对外源刺激诱发痛的感受性。对此现象, Lautenbacher与Krieg^[21]早在1994年就提出了假说: (1) 抑郁对于短暂的实验室疼痛产生的痛觉减退现象, 可能来自于脊髓与脑干传递信息的减少; (2) 抑郁对内源性疼痛感受的增强(头痛、胃痛等慢性痛症状), 可能是因为抑郁症状导致下行抑制系统激活得不充分。当前的研究已经证实, 抑郁症与慢性痛有着大量共同的神经递质机制以及脑区机制^[8,11-13]。例如, 抑郁症通常会产生单胺类递质功能的损伤, 而单胺类递质在疼痛下行调制过程中非常重要, 其损伤往往会干扰下行抑制系统进而增强疼痛感受。然而, 疼痛是一种多维度的复杂体验, 不同的抑郁症状可能通过不同的维度对疼痛感受产生影响。例如, 抑郁导致的下行抑制功能损伤主要影响的是其感觉辨别维度, 而抑郁症伴随的焦虑情绪、动机减弱主要通过影响疼痛的情绪-动机维度进而影响疼痛感受。Hermesdorf等人^[22]在一项大型横断研究中提出疼痛强度评分与抑郁患者的焦虑水平高度关联, 而动机减弱则可能同时减少被试对于伤害刺激的回避动机, 从而表现出对伤害刺激的反应减弱^[23]。抑郁症伴随的注意功能损伤以及认知情绪偏差则能够影响疼痛的认知-评价维度, Dickens等人^[19]曾提出抑郁对于外源性伤害刺激反应的减弱, 可能源自其对于注意功能的损伤。认知情绪偏差即情绪障碍背景下的认知偏差^[24], 使得抑郁患者常倾向于回忆消极情绪, 且表现出冗思以

及对于一致性刺激的固着,这种认知模式与慢性痛患者的认知模式相类似,因此也会增加慢性痛的共病风险^[14].

2 抑郁对疼痛感知的调节作用——动物研究

Li等人^[5]在动物研究中也观察到了与人类研究相类似的模式,即不同的抑郁模型对不同类型的疼痛具有差异性调节作用.抑郁的动物模型有很多种,其建模机制以及抑郁症状的表现程度各不相同^[25],因此在动物研究中应注意不同的抑郁模型对疼痛感知的调节作用可能存在差异.表1总结了不伴随慢性痛模型的研究中抑郁情绪对不同类型伤害感受的调节作用.从表中可以看出,抑郁情绪能对一些外源的作用于皮肤的诱发刺激产生触诱发痛和痛敏,但是对于同样的刺激,有些还表现为痛觉减退或者不变;

而对于福尔马林持续痛或者内脏痛等内源刺激,却较为一致地表现出增强的作用.表2总结了合并慢性疼痛模型的研究中,抑郁情绪对于不同类型伤害感受的调节作用.与人类研究不同,这种慢性疼痛并非继发于抑郁情绪,而是人为建立的慢性痛模型.在未合并慢性痛模型的研究中(表1),由于抑郁和疼痛具有共病性,所以并不能确定这些抑郁动物是否已经产生了慢性痛症状,因此,不将其称为急性痛的相关研究,而是称为不伴随慢性痛模型的研究.

2.1 慢性束缚应激模型

慢性束缚应激(chronic restraint stress)是一种应激类的抑郁建模方式^[25,26],其方法是将动物放置在束缚管内,限制其行动,重复一段时间之后,动物可表现出抑郁样症状. Bardin等人^[26]2009年的研究中就

表1 抑郁情绪对伤害感知的影响——不伴随慢性痛模型

Table 1 The effect of depression on nociception without animal model of chronic pain

抑郁对疼痛的影响	疼痛刺激方法	刺激类型	抑郁模型 ^{a)}
出现触诱发痛	Von-frey纤维	机械诱发	CRS ^[26-28] ; OB ^[29,30] ; WKY ^[31] ; 利血平诱导 ^[32,33]
	热水(42℃)	热诱发	CRS ^[26]
疼痛增强/出现痛敏	丙酮接触足底皮肤	冷诱发	CRS ^[26] ; OB ^[29]
	福尔马林足底注射	内源痛	CRS ^[26,34] ; CSS ^[35] ; UCMS ^[36] ; OB ^[37,38]
	上矢状窦周围硬脑膜电刺激	内源痛	UCMS ^[39] ; OB ^[40]
	内脏刺激	内源痛	WKY ^[41,42]
	肌肉压痛	内源痛	利血平诱导 ^[33]
	动态足底触觉计	机械诱发	CRS ^[43]
	热板	热诱发	CRS ^[28] ; WKY ^[30,31]
	热辐射灯照射足底	热诱发	利血平诱导 ^[32]
	冷水(0℃)	冷诱发	CRS ^[43]
	Von-frey纤维	机械诱发	UCMS ^[44]
痛觉减退	热甩尾测试	热诱发	UCMS ^[45] ; WKY ^[31]
	热辐射灯照射足底	热诱发	UCMS ^[36] ; OB ^[37,38,46]
	热板	热诱发	UCMS ^[44]
	Von-frey纤维	机械诱发	CSS ^[47] ; OB ^[46] ; WKY ^[30]
不变	足底压力测试仪	机械诱发	CRS ^[26]
	热水(48℃)	热诱发	CRS ^[26]
	热甩尾测试	热诱发	OB ^[30] ; WKY ^[30,31]
	热辐射灯照射足底	热诱发	WKY ^[31] ; OB ^[29]
	热板	热诱发	CRS ^[43] ; OB ^[30]
	冷板	冷诱发	CSS ^[47]
	冷水(4, 15℃)	冷诱发	CRS ^[26]

a) CRS: 慢性束缚应激模型(chronic restraint stress); CSS: 慢性社会应激模型(chronic social stress); UCMS: 慢性不确定温和应激模型(unpredictable chronic mild stress); OB: 嗅球切除模型(olfactory bulbectomy); WKY: Wistar-Kyoto大鼠(Wistar-Kyoto rat)

表 2 抑郁情绪对伤害感知的影响——伴随慢性痛模型

Table 2 The effect of depression on nociception in animal models of chronic pain

慢性痛模型 ^{a)}	疼痛类型	疼痛刺激方法	对伤害反应的影响	抑郁模型
CFA	热痛敏	热辐射灯照射足底	减弱	UCMS ^[36]
SNL	热痛敏	热辐射灯照射足底	减弱	OB ^[46]
			不变 ^{b)}	OB ^[29]
		热板	减弱	UCMS ^[44]
	机械触诱发痛	Von-frey纤维	减弱	UCMS ^[44] ; OB ^[46]
			不变 ^{b)}	OB ^[29]
	冷触诱发痛	丙酮接触足底	反应潜伏期减少, 反应次数降低 ^{b)}	OB ^[29]
CCI	机械触诱发痛	Von-frey纤维	增强	WKY ^[48]
			不变	CSS ^[47]
	冷痛敏	冷板测试	早期增强, 后期减弱	CSS ^[47]
牙侵蚀模型	冷痛敏	冷水刺激	增强	UCMS ^[49]

a) CFA: 完全弗氏佐剂足底注射建立的慢性炎症痛模型(complete Freund's adjuvant); SNL: 腰5脊神经结扎建立的慢性神经病理痛模型(spinal nerve ligation); CCI: 坐骨神经压迫损伤建立的慢性神经病理痛模型(chronic constriction injury); b) 此研究比较的是相对于建模前基线的百分比^[29]

采用了这种建模方式, 并且在建模之后给予大鼠(*Rattus norvegicus*)多种疼痛刺激, 包括福尔马林足底注射引起的内源性的持续痛, von-frey纤维检测的机械触诱发痛, 足底压力测试仪(Ugo Basile Paw Pressure Analgesia Meter)检测机械痛敏, 采用4和15℃的冷水进行甩尾测试分别检测冷痛敏和冷触诱发痛, 采用42和48℃的热水进行甩尾测试分别检测热触诱发痛和热痛敏; 此外还检测了丙酮接触足底皮肤诱发的冷触诱发痛。触诱发痛(allodynia)是指对正常情况下非痛刺激产生疼痛感受; 痛敏(hyperalgesia)则是指对正常情况下的痛刺激产生更强的疼痛感受。结果发现, 慢性束缚应激模型大鼠表现出福尔马林痛的增强, 产生了机械触诱发痛、热触诱发痛, 并且对丙酮足底刺激产生了冷触诱发痛, 但是未产生任何痛敏现象, 也没有对15℃的冷水产生冷触诱发痛。Imbe等人^[27]在2012年的研究中也采用此模型在大鼠中发现了von-frey的机械触诱发痛。此外, Gameiro等人^[34]则发现慢性束缚应激后的大鼠, 其对于颞下颌关节福尔马林注射产生的痛感受增强。由此可见, 慢性束缚应激模型中, 建模大鼠常表现为内源痛的增强, 还会形成触诱发痛。还有研究者提出, 慢性束缚应激本身能够产生慢性痛, 表现出长时间的触诱发痛与痛敏^[28,43], 并且在脊髓上水平发现中枢敏化现象^[43]。

需要注意的是, 尽管有研究证明此模型能够表

现出体重减轻、悬尾测试以及强迫游泳测试中静止时间增加、糖水偏好降低等抑郁样行为^[26,50,51], 但是其所伴随的焦虑样行为表现也较为明显^[26,27], 在Wang等人^[25]的综述中也提到此模型的缺点在于会产生焦虑情绪。有研究发现焦虑情绪能够增强疼痛感受^[25,52,53], 因此采用该模型动物探索抑郁对于疼痛的调节作用时, 需要考虑焦虑情绪在其中的影响。另外, 上述疼痛相关的研究中^[26,27,34], 都未考察大鼠的糖水偏好这一抑郁的核心指标, 因此在这几项研究中抑郁建模产生的快感缺失以及动机减退的程度如何都很难判断。

2.2 慢性社会应激模型

慢性社会应激模型(chronic social stress)通过同种动物相同或者不同品系个体间的挫败行为导致抑郁样行为改变^[1,54,55], 其最显著的行为表现是社会交往行为减少和快感缺失。在Andre等人^[35]在2005年的研究中采用该模型发现应激组大鼠糖水消耗和体重都显著低于对照组, 提示该模型表现出明显的抑郁样症状; 在疼痛调节方面, 此研究发现应激组的福尔马林持续痛增强。

还有研究者探索了大鼠慢性社会应激对慢性痛的影响。Le Coz等人^[47]在给予大鼠慢性社会应激训练之后, 采用坐骨神经压迫手术(chronic constriction injury, CCI)建立神经病理性疼痛模型, 并且对大鼠

进行冷板测试以及von-frey测试. 结果发现, 相对于正常大鼠, 抑郁大鼠在神经病理痛的早期表现为对冷刺激的敏感性增强, 在神经病理痛的后期表现为对冷刺激的敏感性减弱, 但是对机械刺激没有影响.

与慢性束缚应激模型相类似, 该模型也会产生明显的焦虑样行为表现^[56,57]. 在Andre等人^[35]的研究中也发现, 在慢性社会应激训练结束后, 应激组大鼠的血清皮质酮水平以及肾上腺重量都显著增加, 提示其下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴兴奋性增强, 表现出焦虑样症状. 这种焦虑症状可能是抑郁增强疼痛感受的其中一个因素, 而Le Coz等人^[47]发现的神经病理痛后期对冷刺激的减弱, 可能是随着慢性社会应激训练以及神经病理痛病程的进展, 加重了快感缺失/动机减退这一类的抑郁样症状, 进而造成了抑郁组冷痛敏的敏感性从增强到减弱的变化. 遗憾的是, 此研究中未考察大鼠的抑郁样行为表现, 因此上述推测仍有待于进一步的研究加以证实.

2.3 不确定慢性温和应激模型

不确定预期的慢性温和应激模型(unpredictable chronic mild stress, UCMS)是非常经典和普遍使用的应激类动物模型, 由Willner等人^[58]在1987年创建. 该模型建立过程中, 长期给予动物一系列不确定预期的温和应激, 模拟人类生活中经常遇到的不确定的应激事件, 从而引起动物表现出一系列抑郁样行为, 包括快感缺失这种抑郁的核心症状, 表现为相对于对照组, UCMS暴露组动物的糖水偏好显著降低. Pinto-Ribeiro等人^[45]在2004年发现慢性不确定应激大鼠在甩尾测试中, 对热刺激的甩尾潜伏期显著长于对照组, 表现为对热刺激的敏感性下降. 本实验室的Shi等人^[36]在2010年发现, 抑郁组大鼠与正常大鼠相比, 其对于热辐射灯足底照射产生的痛反应减弱, 但是抑郁组大鼠的福尔马林痛行为显著增强. 给予大鼠全身注射抗抑郁药物氟西汀后, 不仅改善了抑郁样行为, 这种抑郁情绪对于疼痛感知的调节作用也都回归正常水平. 随后的研究还探索了抑郁情绪对于大鼠von-frey机械刺激以及热板刺激的调节作用, 发现UCMS建模成功的抑郁大鼠, 其对于机械刺激以及热板刺激的敏感性都显著降低^[44]. 此外, 还有研究者发现, UCMS大鼠相对于正常大鼠, 其上矢状窦周围硬脑膜电刺激引起的三叉神经血管痛显著增强, 且其血

清中P物质水平也显著高于对照组^[39]. 这些结果提示, UCMS建模大鼠的研究中, 抑郁对于疼痛感觉的调节作用因疼痛刺激的性质而存在较为规律的差异效应, 表现为作用在皮肤表面的诱发刺激的敏感性降低, 对内源刺激(福尔马林痛和三叉神经血管痛)产生增强的作用效果, 这一结果与Bär等人^[3]2005年的人类被试研究以及Thompson等人^[20]在2016年的人类被试荟萃分析结果相一致.

Shi等人^[36]还探索了完全弗氏佐剂足底注射产生慢性炎症痛的状态下, 抑郁大鼠对于热辐射刺激的反应, 其结果与急性痛状态相同, 表现为抑郁组大鼠的热痛反应减弱. 另外Shi等人^[44]还考察了抑郁大鼠合并脊神经结扎(spinal nerve ligation, SNL)建立的神经病理痛状态对于von-frey刺激以及热板刺激的反应, 结果依然表现为, 相对于非抑郁SNL大鼠, 抑郁+SNL组的反应敏感性减弱. 这些结果都与不伴随慢性疼痛模型时的结果相同, 提示UCMS抑郁模型对于疼痛的调节作用可能不受是否合并慢性疼痛的影响, 主要与刺激的类型有关. 此外, Barbosa等人^[49]在2017年的一项研究中采用此模型发现抑郁且牙侵蚀组大鼠与非抑郁且牙侵蚀组大鼠相比较, 对于持续5 s的冷水刺激的疼痛敏感性增强. 在此研究中, 尽管冷水作用于牙齿表面, 持续时间较为短暂, 但大鼠无法回避刺激, 且牙侵蚀的大鼠在刺激之后表现出身体收缩以及嘶叫等较为剧烈的伤害行为反应, 提示其可能因为牙侵蚀而作用在了牙齿的深部组织, 因此该刺激实际上与内源刺激更为接近, 所以UCMS训练对其表现出增强的作用效果.

与前两种应激模型不同, 尽管UCMS模型所给予的应激刺激类型频繁而多样, 但是其刺激性质更加温和, 也由此UCMS模型在表现出较强烈的快感缺失这种抑郁的核心症状的同时, 其焦虑症状低于前两种应激模型^[1,25]. 本实验室的前期研究^[36,44]证实, UCMS模型能够产生显著的糖水偏好的下降, 提示其产生了明显的快感缺失的表现. 在旷场测试中, UCMS大鼠表现出水平运动距离的增加以及探究次数的减少, 提示其出现了精神运动兴奋以及好奇心缺失等典型的抑郁症临床表现^[59-61]. 但是在高架迷宫测试中, UCMS组大鼠与正常大鼠相比较, 在开臂端时间显著增加, 提示该模型未产生焦虑相关的行为表现^[36], 这一现象在其他UCMS研究中也发现^[62-66]. 本研究组^[36]还检测了UCMS对大鼠HPA轴

活动的影响,结果发现抑郁大鼠肾上腺的重量明显高于对照组,提示其具有HPA轴兴奋的表现.然而却并未发现抑郁大鼠血中皮质酮含量的异常改变,这可能是机体在长时程应激过程中发生了适应性改变^[61,67].这些结果提示,相对于前两种应激抑郁模型,UCMS模型产生的焦虑情绪较少,这可能是其对于疼痛的调节作用与前两种模型存在差异的原因. UCMS模型这种快感缺失表现明显但焦虑症状并不强烈的行为表现,与临床抑郁患者更为接近.而且从建模方式上看,通常临床患者的抑郁情绪也都是由各种频繁的应激事件引起的,而UCMS正是模拟了这样一个过程.因此,无论从建模方式还是抑郁症状表现上来看,UCMS模型都与临床抑郁患者相似.可能正因为如此,在UCMS模型对于疼痛感受的调节与临床抑郁患者的研究结果最为接近,都表现为对于外源诱发痛的反应减退,而对于内源痛的感受增强^[1,19,20].

2.4 嗅球切除手术

嗅球切除手术(olfactory bulbectomy, OB)是一种常见的手术类抑郁造模方式.其方法是通过立体定位切除大鼠的双侧嗅球,手术之后大鼠将产生类似于人类抑郁症的一系列行为、神经递质、内分泌以及免疫学的改变,表现为对新异环境的高运动以及记忆损伤等^[68,69].尽管OB手术产生抑郁的机制尚不明确,但该模型仍是被广泛认可的抗抑郁药物筛查的动物模型^[70,71].Burke等人^[30]在2010年的一项研究中,给予嗅球切除大鼠von-frey机械刺激、热板刺激以及热甩尾刺激,结果发现,与假手术组相比较,OB大鼠表现出机械触诱发痛,但是并不产生热痛敏. Burke等人^[29]2013年研究还发现,OB大鼠表现出机械和冷的触诱发痛,也同样不产生热痛敏.本研究组^[37,38,46]在2010年和2017年的研究中,发现OB大鼠相对于正常大鼠,表现为福尔马林痛行为的增强,然而对于伤害性热刺激的反应却减弱,但是对于机械触诱发痛没有显著差异^[46].此外, Liang等人^[40]在2011年的研究中还发现,OB组大鼠相对于假手术组大鼠,其上矢状窦周围硬脑膜电刺激引起的三叉神经血管痛增强,且OB大鼠血清P物质显著增加.

本研究组^[46]2017年的一项研究中,在OB模型的基础上建立了SNL神经病理痛模型,结果发现,相对于SNL组,OB+SNL组的机械触诱发痛与热痛敏现象

显著减弱. Burke等人^[29]在2013年的研究中也给大鼠同时建立了OB模型以及SNL模型,结果发现,与Sham+SNL组相比,在von-frey纤维丝诱发的机械触诱发痛以及热辐射刺激产生的热痛敏方面没有显著差异,但是对于非伤害性冷刺激有显著变化,表现为OB+SNL组大鼠对于丙酮接触足底皮肤产生的反应潜伏期减少,提示大鼠对于冷刺激的感知可能是增加的;但是其反应次数也是减少的,这提示抑郁组大鼠的反应幅度或者反应持续时间可能有所减低.

这些结果表明,OB抑郁模型大鼠对于内源的疼痛,包括福尔马林足底注射引起持续痛以及上矢状窦周围硬脑膜电刺激引发的三叉神经血管痛,都表现为增强的作用,与人类被试研究中抑郁对于内源痛增强的结果相一致.对于作用在皮肤的诱发痛,其结果则较为多样化,表现为OB大鼠相对于假手术大鼠可产生触诱发痛、痛觉减退以及无差异的现象. Wei等人^[46]认为,这种差别可能与刺激模式以及行为学测试前对实验动物的适应处理方式有关,对大鼠适应处理方式的不同,可能会影响大鼠的情绪.在目前列举的这6项OB手术影响大鼠疼痛感知的研究中,都没有考察大鼠的焦虑样行为表现,且仅1项研究考察了OB大鼠的糖水偏好并发现其糖水偏好显著低于对照组^[46],所以无法比较这几项研究的焦虑样行为以及快感缺失等抑郁样行为.在后续的研究中,可能需要加入更为多样的情绪相关行为测试来探索OB模型影响诱发痛的关键因素.

2.5 Wistar-Kyoto大鼠

WKY大鼠是一种基因变异的应激敏感Wistar大鼠,能够表现出游泳测试静止时间增加、旷场行为增加、快感缺失等抑郁样行为^[72-74]. Taylor等人^[31]发现,与正常SD大鼠相比较,WKY大鼠能够在热板测试中产生热痛敏,对von-frey纤维产生触诱发痛,但是对于短潜伏期(4 ± 1 s)的热甩尾刺激以及热辐射刺激足底都没有显著差异,而对于长潜伏期(7 ± 1 s)的热甩尾刺激则表现出反应减弱. Gibney等人^[41]以及Gunter等人^[42]则发现,WKY大鼠相对于正常大鼠,对于内脏刺激的反应更为强烈. Burke等人^[30]还发现,WKY大鼠对热板刺激表现出显著的热痛敏,但是在热甩尾测试中与对照组没有差异,且并不表现出机械触诱发痛. Zeng等人^[48]还发现,与CCI手术后的Wistar大鼠相比,CCI的WKY大鼠对于机械刺激的触诱发痛

显著增强。

由此可见, WKY大鼠也产生内源痛增强的现象, 表现为对内脏刺激的反应剧烈, 而对于外界刺激诱发的疼痛, 其表现不一, 有些表现出机械触诱发痛, 有些则表现出热痛敏, 也有些表现出痛觉减退。WKY大鼠是一种抑郁的基因动物模型, 表现为对应激的高反应性以及HPA轴的异常调节^[75,76], 这使得WKY大鼠的焦虑症状也非常明显, 一些研究者也将其作为焦虑动物模型^[77,78], 这种对于应激的高反应性以及较高的焦虑水平可能会影响WKY大鼠疼痛的情绪-动机维度^[79], 表现为对于外界刺激的回避行为增强, 这种效应可能与抑郁情绪引发的对外界刺激回避动机减退或者注意减退等作用效果相互拮抗, 从而表现出多样化的调节作用。

2.6 利血平诱导的抑郁模型

利血平是一种单胺类损耗药物, 能阻断神经传递与储存过程中的囊泡单胺类转运体, 并且通过单胺氧化酶促进多巴胺自氧化和氧化分解, 从而产生氧化应激^[80,81]。该模型动物可表现出抑郁样行为反应, 表现为在强迫游泳和悬尾测试中, 其静止时间显著长于对照组, 这些结果提示此类模型可产生部分抑郁样症状。需要注意的是, 此模型的建模方式是选择性地耗竭脑内单胺类神经递质, 从而产生静止时间增长等运动不能症状, 因此在旷场测试中也同样表现为运动距离减少^[32]。单胺类神经递质在疼痛调节过程中也发挥着重要作用, 其损耗本身也会产生增强疼痛的作用, 因此该模型并非单纯的抑郁模型, 而是疼痛-抑郁共病模型(pain-depression dyad), 目前主要用于疼痛抑郁共病的药物以及电针等治疗方法的筛选研究中^[82~84]。在疼痛测试过程中, 研究者发现, 该模型大鼠表现出显著的热痛敏和机械触诱发痛^[32]。在另一项研究中还发现, 该模型动物对于肌肉压力阈值的降低同时也出现触诱发痛^[33], 提示大鼠出现了慢性肌肉痛。这些研究都证实, 对于利血平诱导的抑郁模型, 会表现出明显的疼痛增强。其原因可能是该模型对疼痛的影响干扰了下行疼痛抑制系统而增强了疼痛的感觉维度。

综上, 由于不同的抑郁模型其产生抑郁样行为的机制各不相同^[5,85], 因此对疼痛的调节作用也会有所差别。但是这种差别依然有规律可循, 如表1和2所示, 对于内源的、不可回避、疼痛感更为强烈的持续

疼痛, 各种抑郁模型都表现为增强的调节作用, 这与抑郁患者报告较强疼痛主诉的现象相吻合, 也与人类实验室研究中发现的对于内源性(缺血性)疼痛增强的研究结果相一致^[8,20]。而对于可回避的作用于皮肤的诱发痛, 在不同的研究之间则存在差异, 在焦虑症状较为明显的抑郁模型中, 如慢性束缚应激模型、慢性社会应激模型以及WKY大鼠, 通常表现出触诱发痛, 即对非痛刺激表现出疼痛的行为反应, 但是对痛刺激的影响不变, 仅在少数研究中发现了痛敏现象。然而在快感缺失症状更为强烈, 而焦虑症状并不明显的UCMS模型的研究中, 较为一致地发现了诱发痛行为反应减弱的现象, 这种模型与临床患者对于诱发痛刺激的结果最为相似^[19]。

因此, 抑郁对疼痛感觉的影响实际上是抑郁的不同症状影响疼痛不同维度的综合效果。对于内源痛, 抑郁对疼痛下行抑制系统的损伤能够增强疼痛的感觉辨别维度, 而抑郁伴随的焦虑情绪则通过调节疼痛的情绪-动机维度以及认知-评价成分而进一步增强疼痛感受, 同时, 由于其不可回避性, 所以不受到动机减退和注意损伤的影响; 但是对于可回避的诱发刺激, 抑郁情绪产生的动机减退或者注意损伤则会影响疼痛的情绪-动机维度以及认知维度, 因此有可能减弱伤害感觉行为。有研究证实, 当重复给予被试机械诱发刺激时, 抑郁对机械痛的影响由不变转变为增强^[86], 诱发刺激变得不可回避可能是出现这种转变的原因之一。对于诱发痛, 抑郁引起的回避动机减退以及注意减退作用, 与下行抑制系统损伤产生的疼痛感受增强作用以及焦虑情绪产生的回避动机增强作用相拮抗, 在不同类型的抑郁模型以及不同类型的外源疼痛刺激情况下, 可能会产生触诱发痛、痛敏、痛觉减退以及无变化等多样化的作用效果。以下将根据现有的研究证据详细探讨抑郁对疼痛三种维度的调节机制。

3 抑郁调节疼痛感知的机制

3.1 感觉辨别维度调节机制

抑郁症与慢性疼痛有着许多相同的病理机制^[13], 多种神经递质都共同参与抑郁和疼痛的加工, 包括5-羟色胺、去甲肾上腺素以及多巴胺等单胺类递质, 此外还包括内源性阿片肽以及内源性大麻素等^[12,85]。大量的研究证实, 单胺类神经递质损伤是抑郁发病

的核心因素^[87,88],同时也是抑郁调节疼痛感受的重要机制^[89]。例如,5-羟色胺能神经元具有上行和下行投射^[90,91]。其上行投射纤维到达广泛的脑区域,包括前脑、海马以及边缘系统^[92~94],这种上行的5-羟色胺通路在情绪和认知方面都发挥了重要作用。相对地,下行5-HT能纤维则具有更多的生理作用^[95,96]。脊髓伤害性信息的传导受到从中缝核团到脊髓的下行5-HT能纤维的调节^[97,98]。此外,去甲肾上腺素能下行投射,也对疼痛调制起到非常重要的作用^[99]。研究证实,长时程伤害刺激能够激活下行抑制系统,包括福尔马林痛,但是对于短暂的诱发痛刺激,其激活程度较为微弱^[99~101]。因此,对于福尔马林痛,在抑郁状态下,其下行抑制作用损伤,从而产生了增强的调节作用;然而对于一部分诱发痛,如热板、热甩尾刺激、足底热辐射刺激等,由于其作用时间短暂,不激活或仅微弱激活下行抑制系统,所以在抑郁状态下受到的感觉层面的调节作用较小。

此外,在脊髓水平,本研究组Wei等人^[46]还考察了糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)在抑郁症与神经病理痛的共病过程中的作用。GR是一种经典核受体,当它与其配体结合后,会从细胞浆转位进入细胞核,调控其靶基因的转录激活或转录抑制,参与包括抑郁症和神经病理痛在内的多种生理与病理过程的发生发展^[102~104]。结果发现,SNL引起的机械触诱发痛以及热痛敏在OB-SNL大鼠中减弱,并且降低了GR在脊髓的表达以及核移位,而在非嗅球切除的SNL大鼠中则表现为脊髓GR核移位的增加。此外,在OB-Sham大鼠也观察到了降低的GR核移位,以及对机械伤害刺激与热伤害刺激反应的降低。鞘内注射GR激动剂dexamethasone消除了抑郁减弱痛敏的作用,并且增强了非抑郁SNL大鼠的神经病理疼痛,且这一行为表现与BDNF, TrkB和NR2B在脊髓背角表达的上调有关。这些研究结果提示,脊髓GR-BDNF-TrkB信号改变可能是抑郁引起诱发痛减弱的原因。

3.2 情绪-动机维度调节机制

快感缺失是抑郁情绪的核心症状之一,目前普遍认为多巴胺系统的功能损害是造成动机减退的重要机制。在安慰剂对照研究中发现,给予多巴胺再摄取抑制剂或者多巴胺受体激动剂会有明显的抗抑郁作用^[105]。对于伤害性刺激出现的躲避反应也是一种动机驱动的行为反应。因此,抑郁大鼠对于伤害性刺

激的反应性降低也可能是由于抑郁情绪引起的动机缺失造成的。本研究组的Wang等人^[23]采用声音-激光条件化训练以及福尔马林引发的条件化位置厌恶训练分别探索UCMS抑郁模型对于激光诱发痛以及福尔马林痛的回避动机的影响。结果发现,无论是对于激光诱发痛还是福尔马林痛,抑郁情绪都显著降低了大鼠的回避动机。这表明,在疼痛的情绪动机层面,抑郁情绪表现为回避动机减弱。因此前期研究中发现的抑郁对于疼痛感知的影响很可能是抑郁对于疼痛感觉和疼痛情绪两种维度共同作用的结果。对于某些诱发痛,抑郁情绪在感觉层面的影响较弱,而在情绪动机层面表现为回避动机减退,因此其行为学表现为对诱发痛刺激的反应减弱;而对于内源痛,尽管其回避动机同样降低,但是抑郁在感觉层面对其的调节是增强的,且此类疼痛本身不具有可回避性,所以整体表现是抑郁增强了内源痛。

上述的抑郁对于疼痛两个层面的调节作用可以解释抑郁模型动物表现出的内源痛增强,以及在部分抑郁模型(包括UCMS, OB以及WKY大鼠)中出现的诱发痛减弱的现象。但是还有一些抑郁模型研究中,抑郁组表现出了触诱发痛、痛敏或者对部分诱发痛感受与对照组无差别现象,其原因可能在于这些模型中(如慢性束缚应激、慢性社会应激以及WKY大鼠),伴随了较为明显的焦虑情绪^[1,25]。Rhudy等人^[52]在2000年的工作中发现焦虑情绪能够增强疼痛感受;此外,在焦虑情绪较为明显的PTSD模型动物研究中,也发现了触诱发痛和痛敏现象^[53]。在2016年Zhuo^[106]的一篇综述中探索了焦虑与慢性痛交互作用的神经机制,该综述提出前扣带皮层的突触前以及突触后LTP可能是慢性痛与焦虑症状关联的重要机制,而扣带皮层正是编码疼痛情绪-动机成分的重要皮层结构。还有研究提出焦虑情绪与个体对外界刺激以及威胁情境的回避动机相关联,并且影响个体对于外界刺激的趋紧/回避评价^[79]。这些研究提示,焦虑情绪可能影响疼痛刺激在情绪-动机维度甚至包括认知-评价维度的加工。因此在探讨抑郁模型对于疼痛的调节作用时,还需要考虑该模型所伴随的焦虑情绪对疼痛感知的影响。

3.3 认知-评价维度调节机制

认知能力损害也是抑郁症的一个特征性改变,同时也是抑郁症诊断的标准之一。研究报道抑郁患

者会出现广泛性的一系列认知能力的损害,包括早期信息的获取能力、注意过程、记忆能力以及执行能力的异常变化^[107,108]。这种抑郁导致的注意损伤以及认知功能损伤可能会影响个体对于外界伤害感觉刺激的反应,从而对诱发痛产生痛觉减退的现象^[19]。当前的研究证实,大量认知相关的脑区都参与抑郁对于疼痛的调节过程。Bär等人^[109]的实验发现,抑郁患者的接触热刺激阈值升高,同时还发现抑郁患者和正常对照组在痛觉过程中激活的脑区非常类似,都包括热刺激对侧的初级和次级躯体感觉皮层、岛叶、前扣带回皮层以及运动辅助区域,更重要的是与健康对照组相比,抑郁患者在痛觉刺激后前额叶皮层的活动显著增强,这提示,前额叶皮层可能是参与抑郁情绪抑制痛觉刺激感受的重要核团。本研究组^[110]还探索了额叶-边缘环路在抑郁经历调节伤害感觉行为中的作用,给予有过UCMS训练经历的大鼠基底外侧杏仁核微量注射GABA受体激动剂muscimol能够显著增加大鼠的糖水偏好,同时降低福尔马林痛行为;然而给予内侧前额叶mPFC微量注射muscimol则进一步降低糖水偏好,并且同时增加福尔马林痛行为。这一结果提示,额叶-边缘环路可能介导了抑郁经历对疼痛感知的调节,并且这两个脑区起到相反的调节作用。本研究组^[14]在2016年的一篇综述中还提到认知情绪偏差可能是慢性痛和抑郁共病的重要因素。这些研究成果都提示抑郁对于疼痛感知的调节作用涉及了疼痛的认知-评价成分,但是目前仍需要进一步的研究来探索其具体的调节机制。

4 结论与展望

综上所述,不同的动物抑郁模型中,抑郁情绪对

于疼痛感受的调节表现出多样性。其中UCMS模型研究以及部分OB模型研究表现出内源痛增强以及诱发痛减弱这一现象,与临床抑郁患者的疼痛表现相一致。然而在其他抑郁模型常表现出内源痛增强以及触诱发痛,其原因可能在于这些模型相对于UCMS和OB模型,其伴随的焦虑情绪更强,因此对外界刺激的反应更为强烈。

对于这种调节作用的多样性,一个可能的解释是,在疼痛的感觉-辨别层面,抑郁造成的下行抑制系统损伤会减弱镇痛作用从而增强疼痛;而在情绪-动机层面,抑郁情绪造成了回避动机减退可能会减弱对外界刺激的反应;在认知-评价层面,抑郁情绪造成的认知损伤、注意减退等现象也会导致其对于外界伤害刺激反应减弱。从整体来看,抑郁对于疼痛的调节作用可能是这三方面因素的总和。对于内源痛,其具有不可避免性,因此主要受到抑郁在其感觉层面的影响,表现为内源痛增强。而对于诱发痛,在动机减退较强、焦虑情绪较弱的抑郁模型中会产生减弱的调节作用,而在焦虑情绪较强或者动机减退相对不明显的抑郁模型中,则会出现触诱发痛或者对诱发痛反应不变等现象。然而,对于此解释,仍然需要进一步的实验研究对其加以证实。

还有一个难以解释的问题是,为什么有些抑郁模型动物表现出了触诱发痛的同时却不产生痛敏现象^[26,29,30],对此问题的深入探讨将有可能进一步揭示抑郁调节疼痛感知的机制。此外,在未来探索抑郁对于疼痛的调节作用及其机制的过程中,要从抑郁模型本身以及疼痛模式等方面综合进行考虑,这样才有可能揭示疼痛抑郁共病的机制,以寻求更好的治疗手段。

参考文献

- 1 Yang L F, Zhao Y H, Wang Y C, et al. The effects of psychological stress on depression. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13: 494–504
- 2 Jaracz J, Gattner K, Jaracz K, et al. Unexplained painful physical symptoms in patients with major depressive disorder: Prevalence, pathophysiology and management. *CNS Drugs*, 2016, 30: 293–304
- 3 Bär K J, Brehm S, Boettger M K, et al. Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain*, 2005, 117: 97–103
- 4 Bär K J, Brehm S, Boettger M K, et al. Decreased sensitivity to experimental pain in adjustment disorder. *Eur J Pain*, 2006, 10: 467–471
- 5 Li J X. Pain and depression comorbidity: A preclinical perspective. *Behav Brain Res*, 2015, 276: 92–98
- 6 Melzack R, Casey K L. Sensory, motivational, and central control determinants of pain: A new conceptual model. In: Kenshalo D R, ed. *The Skin Senses*. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher, 1968. 423–439
- 7 Ohayon M M, Schatzberg A F. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60: 39–47
- 8 Bair M J, Robinson R L, Katon W, et al. Depression and pain comorbidity: A literature review. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 2433–2445

- 9 Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, et al. Comorbid painful physical symptoms and depression: Prevalence, work loss, and help seeking. *J Affect Disord*, 2006, 92: 185–193
- 10 Rayner L, Hotopf M, Petkova H, et al. Depression in patients with chronic pain attending a specialised pain treatment centre: Prevalence and impact on health care costs. *Pain*, 2016, 157: 1472–1479
- 11 Burke N N, Finn D P, Roche M. Neuroinflammatory mechanisms linking pain and depression. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*, 2015, 30: 36–50
- 12 Delgado P L. Common pathways of depression and pain. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(Suppl 12): 16–19
- 13 Han C, Pae C U. Pain and depression: A neurobiological perspective of their relationship. *Psychiatry Investig*, 2015, 12: 1–8
- 14 Lin X X, Luo F, Wang J Y. Emotional circuit abnormalities and cognitive affective bias: Neuropsychological mechanisms of pain-depression comorbidity (in chinese). *Adv Psychol Sci*, 2016, 24: 725–738 [林潇骁, 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. *心理科学进展*, 2016, 24: 725–738]
- 15 Graff-Guerrero A, Pellicer F, Mendoza-Espinosa Y, et al. Cerebral blood flow changes associated with experimental pain stimulation in patients with major depression. *J Affect Disord*, 2008, 107: 161–168
- 16 Lautenbacher S, Roscher S, Strian D, et al. Pain perception in depression: Relationships to symptomatology and naloxone-sensitive mechanisms. *Psychosom Med*, 1994, 56: 345–352
- 17 Lautenbacher S, Sternal J, Schreiber W, et al. Relationship between clinical pain complaints and pain sensitivity in patients with depression and panic disorder. *Psychosom Med*, 1999, 61: 822–827
- 18 Schwier C, Kliem A, Boettger M K, et al. Increased cold-pain thresholds in major depression. *J Pain*, 2010, 11: 287–290
- 19 Dickens C, McGowan L, Dale S. Impact of depression on experimental pain perception: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med*, 2003, 65: 369–375
- 20 Thompson T, Correll C U, Gallop K, et al. Is pain perception altered in people with depression? A systematic review and meta-analysis of experimental pain research. *J Pain*, 2016, 17: 1257–1272
- 21 Lautenbacher S, Krieg J C. Pain perception in psychiatric disorders: A review of the literature. *J Psychiatr Res*, 1994, 28: 109–122
- 22 Hermesdorf M, Berger K, Baune B T, et al. Pain sensitivity in patients with major depression: Differential effect of pain sensitivity measures, somatic cofactors, and disease characteristics. *J Pain*, 2016, 17: 606–616
- 23 Wang N, Li S G, Lin X X, et al. Increasing pain sensation eliminates the inhibitory effect of depression on evoked pain in rats. *Front Behav Neurosci*, 2016, 10: 183
- 24 Hales C A, Stuart S A, Anderson M H, et al. Modelling cognitive affective biases in major depressive disorder using rodents. *Br J Pharmacol*, 2014, 171: 4524–4538
- 25 Wang Q Z, Timberlake M A 2nd, Prall K, et al. The recent progress in animal models of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 77: 99–109
- 26 Bardin L, Malfetes N, Newman-Tancredi A, et al. Chronic restraint stress induces mechanical and cold allodynia, and enhances inflammatory pain in rat: Relevance to human stress-associated painful pathologies. *Behav Brain Res*, 2009, 205: 360–366
- 27 Imbe H, Kimura A, Donishi T, et al. Chronic restraint stress decreases glial fibrillary acidic protein and glutamate transporter in the periaqueductal gray matter. *Neuroscience*, 2012, 223: 209–218
- 28 Spezia Adachi L N, Caumo W, Laste G, et al. Reversal of chronic stress-induced pain by transcranial direct current stimulation (tDCS) in an animal model. *Brain Res*, 2012, 1489: 17–26
- 29 Burke N N, Geoghegan E, Kerr D M, et al. Altered neuropathic pain behaviour in a rat model of depression is associated with changes in inflammatory gene expression in the amygdala. *Genes Brain Behav*, 2013, 12: 705–713
- 30 Burke N N, Hayes E, Calpin P, et al. Enhanced nociceptive responding in two rat models of depression is associated with alterations in monoamine levels in discrete brain regions. *Neuroscience*, 2010, 171: 1300–1313
- 31 Taylor B K, Roderick R E, St Lezin E, et al. Hypoalgesia and hyperalgesia with inherited hypertension in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 280: R345–R354
- 32 Liu S B, Zhao R, Li X S, et al. Attenuation of reserpine-induced pain/depression dyad by gentiopicroside through downregulation of glun2b receptors in the amygdala of mice. *Neuromol Med*, 2014, 16: 350–359
- 33 Nagakura Y, Oe T, Aoki T, et al. Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of fibromyalgia. *Pain*, 2009, 146: 26–33
- 34 Gameiro G H, Andrade Ada S, de Castro M, et al. The effects of restraint stress on nociceptive responses induced by formalin injected in rat's TMJ. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 82: 338–344
- 35 Andre J, Zeau B, Pohl M, et al. Involvement of cholecystokinergic systems in anxiety-induced hyperalgesia in male rats: Behavioral and biochemical studies. *J Neurosci*, 2005, 25: 7896–7904

- 36 Shi M, Wang J Y, Luo F. Depression shows divergent effects on evoked and spontaneous pain behaviors in rats. *J Pain*, 2010, 11: 219–229
- 37 Su Y L, Wang N, Gao G, et al. The effect of depression on the thermal nociceptive thresholds in rats with spontaneous pain. *Neurosci Bull*, 2010, 26: 429–436
- 38 Wang W, Qi W J, Xu Y, et al. The differential effects of depression on evoked and spontaneous pain behaviors in olfactory bulbectomized rats. *Neurosci Lett*, 2010, 472: 143–147
- 39 Zhang M, Dai W, Liang J, et al. Effects of UCMS-induced depression on nociceptive behaviors induced by electrical stimulation of the dura mater. *Neurosci Lett*, 2013, 551: 1–6
- 40 Liang J, Yu S, Dong Z, et al. The effects of OB-induced depression on nociceptive behaviors induced by electrical stimulation of the dura mater surrounding the superior sagittal sinus. *Brain Res*, 2011, 1424: 9–19
- 41 Gibney S M, Gosselin R D, Dinan T G, et al. Colorectal distension-induced prefrontal cortex activation in the Wistar-Kyoto rat: Implications for irritable bowel syndrome. *Neuroscience*, 2010, 165: 675–683
- 42 Gunter W D, Shepard J D, Foreman R D, et al. Evidence for visceral hypersensitivity in high-anxiety rats. *Physiol Behav*, 2000, 69: 379–382
- 43 Scheich B, Vincze P, Szöke É, et al. Chronic stress-induced mechanical hyperalgesia is controlled by capsaicin-sensitive neurones in the mouse. *Eur J Pain*, 2017, 21: 1417–1431
- 44 Shi M, Qi W J, Gao G, et al. Increased thermal and mechanical nociceptive thresholds in rats with depressive-like behaviors. *Brain Res*, 2010, 1353: 225–233
- 45 Pinto-Ribeiro F, Almeida A, Pêgo J M, et al. Chronic unpredictable stress inhibits nociception in male rats. *Neurosci Lett*, 2004, 359: 73–76
- 46 Wei X, Sun Y Q, Luo F. Impaired spinal glucocorticoid receptor signaling contributes to the attenuating effect of depression on mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in rats with neuropathic pain. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 145
- 47 Le Coz G M, Genty J, Anton F, et al. Chronic social stress time-dependently affects neuropathic pain-related cold allodynia and leads to altered expression of spinal biochemical mediators. *Front Behav Neurosci*, 2017, 11: 70
- 48 Zeng Q, Wang S, Lim G, et al. Exacerbated mechanical allodynia in rats with depression-like behavior. *Brain Res*, 2008, 1200: 27–38
- 49 Barbosa F M, Cabral D, Kabadayan F, et al. Depressive behavior induced by unpredictable chronic mild stress increases dentin hypersensitivity in rats. *Arch Oral Biol*, 2017, 80: 164–174
- 50 Seo J S, Zhong P, Liu A, et al. Elevation of p11 in lateral habenula mediates depression-like behavior. *Mol Psychiatry*, 2018, 23: 1113–1119
- 51 Tan S J, Wang Y, Chen K, et al. Ketamine alleviates depressive-like behaviors via down-regulating inflammatory cytokines induced by chronic restraint stress in mice. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40: 1260–1267
- 52 Rhudy J L, Meagher M W. Fear and anxiety: Divergent effects on human pain thresholds. *Pain*, 2000, 84: 65–75
- 53 Zhang Y, Gandhi P R, Standifer K M. Increased nociceptive sensitivity and nociceptin/orphanin FQ levels in a rat model of PTSD. *Mol Pain*, 2012, 8: 76
- 54 Berton O, McClung C A, DiLeone R J, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*, 2006, 311: 864–868
- 55 Vialou V, Bagot R C, Cahill M E, et al. Prefrontal cortical circuit for depression- and anxiety-related behaviors mediated by cholecystokinin: Role of Δ FosB. *J Neurosci*, 2014, 34: 3878–3887
- 56 McKim D B, Weber M D, Niraula A, et al. Microglial recruitment of IL-1 β -producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety. *Mol Psychiatry*, 2017, doi: 10.1038/mp.2017.64
- 57 Stein D J, Vasconcelos M F, Albrechet-Souza L, et al. Microglial over-activation by social defeat stress contributes to anxiety- and depressive-like behaviors. *Front Behav Neurosci*, 2017, 11: 207
- 58 Willner P, Towell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology (Berl)*, 1987, 93: 358–364
- 59 Grønli J, Murison R, Fiske E, et al. Effects of chronic mild stress on sexual behavior, locomotor activity and consumption of sucrose and saccharine solutions. *Physiol Behav*, 2005, 84: 571–577
- 60 Mineur Y S, Belzung C, Crusio W E. Effects of unpredictable chronic mild stress on anxiety and depression-like behavior in mice. *Behav Brain Res*, 2006, 175: 43–50
- 61 Silberman D M, Ayelli-Edgar V, Zorrilla-Zubilete M, et al. Impaired t-cell dependent humoral response and its relationship with t lymphocyte sensitivity to stress hormones in a chronic mild stress model of depression. *Brain Behav Immun*, 2004, 18: 81–90
- 62 D'Aquila P S, Brain P, Willner P. Effects of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiol Behav*, 1994, 56: 861–867

- 63 Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le Gal C, et al. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 6370–6375
- 64 Kompagne H, Bárdos G, Szénási G, et al. Chronic mild stress generates clear depressive but ambiguous anxiety-like behaviour in rats. *Behav Brain Res*, 2008, 193: 311–314
- 65 Maslova L N, Bulygina V V, Markel A L. Chronic stress during prepubertal development: Immediate and long-lasting effects on arterial blood pressure and anxiety-related behavior. *Psychoneuroendocrinology*, 2002, 27: 549–561
- 66 Rössler A S, Joubert C, Chapouthier G. Chronic mild stress alleviates anxious behaviour in female mice in two situations. *Behav Processes*, 2000, 49: 163–165
- 67 Pignatelli D, Maia M, Castro A R, et al. Chronic stress effects on the rat adrenal cortex. *Endocr Res*, 2000, 26: 537–544
- 68 Kelly J P, Wrynn A S, Leonard B E. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: An update. *Pharmacol Ther*, 1997, 74: 299–316
- 69 Morales-Medina J C, Iannitti T, Freeman A, et al. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: The hippocampal pathway. *Behav Brain Res*, 2017, 317: 562–575
- 70 Cryan J F, Mombereau C. In search of a depressed mouse: Utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol Psychiatry*, 2004, 9: 326–357
- 71 Willner P, Mitchell P J. The validity of animal models of predisposition to depression. *Behav Pharmacol*, 2002, 13: 169–188
- 72 Malkesman O, Braw Y, Zagoory-Sharon O, et al. Reward and anxiety in genetic animal models of childhood depression. *Behav Brain Res*, 2005, 164: 1–10
- 73 Paré W P, Redei E. Sex differences and stress response of WKY rats. *Physiol Behav*, 1993, 54: 1179–1185
- 74 Tejani-Butt S M, Paré W P, Yang J. Effect of repeated novel stressors on depressive behavior and brain norepinephrine receptor system in Sprague-Dawley and Wistar Kyoto (WKY) rats. *Brain Res*, 1994, 649: 27–35
- 75 Mehta-Raghavan N S, Wert S L, Morley C, et al. Nature and nurture: Environmental influences on a genetic rat model of depression. *Transl Psychiatry*, 2016, 6: e770
- 76 Will C C, Aird F, Redei E E. Selectively bred Wistar-Kyoto rats: An animal model of depression and hyper-responsiveness to antidepressants. *Mol Psychiatry*, 2003, 8: 925–932
- 77 McAuley J D, Stewart A L, Webber E S, et al. Wistar-Kyoto rats as an animal model of anxiety vulnerability: Support for a hypervigilance hypothesis. *Behav Brain Res*, 2009, 204: 162–168
- 78 Smith I M, Pang K C H, Servatius R J, et al. Paired-housing selectively facilitates within-session extinction of avoidance behavior, and increases c-Fos expression in the medial prefrontal cortex, in anxiety vulnerable Wistar-Kyoto rats. *Physiol Behav*, 2016, 164: 198–206
- 79 Aupperle R L, Paulus M P. Neural systems underlying approach and avoidance in anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*, 2010, 12: 517–531
- 80 Lohr J B, Kuczenski R, Niculescu A B. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia. *CNS Drugs*, 2003, 17: 47–62
- 81 Oliveira C E S, Sari M H M M, Zborowski V A, et al. Pain-depression dyad induced by reserpine is relieved by *p,p'*-methoxyl-diphenyl diselenide in rats. *Eur J Pharmacol*, 2016, 791: 794–802
- 82 Li S, Han J, Wang D S, et al. Echinocystic acid reduces reserpine-induced pain/depression dyad in mice. *Metab Brain Dis*, 2016, 31: 455–463
- 83 Wu Y Y, Jiang Y L, He X F, et al. Effects of electroacupuncture with dominant frequency at SP 6 and ST 36 based on meridian theory on pain-depression dyad in rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 732845
- 84 Wu Y Y, Jiang Y L, He X F, et al. 5-HT in the dorsal raphe nucleus is involved in the effects of 100-Hz electro-acupuncture on the pain-depression dyad in rats. *Exp Ther Med*, 2017, 14: 107–114
- 85 Fitzgibbon M, Finn D P, Roche M. High times for painful blues: The endocannabinoid system in pain-depression comorbidity. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 19: pyv095
- 86 Klauenberg S, Maier C, Assion H J, et al. Depression and changed pain perception: Hints for a central disinhibition mechanism. *Pain*, 2008, 140: 332–343
- 87 Belmaker R H, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*, 2008, 358: 55–68
- 88 Kaufman J, DeLorenzo C, Choudhury S, et al. The 5-HT_{1A} receptor in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26: 397–410
- 89 Kundermann B, Hemmeter-Spernal J, Strate P, et al. Pain sensitivity in major depression and its relationship to central serotonergic function as reflected by the neuroendocrine response to clomipramine. *J Psychiatr Res*, 2009, 43: 1253–1261
- 90 Steinbusch H W. Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals. *Neuroscience*, 1981, 6: 557–618

- 91 Törk I. Anatomy of the serotonergic system. *Ann N Y Acad Sci*, 1990, 600: 9–34; discussion 34–35
- 92 El Mansari M, Lecours M, Blier P. Effects of acute and sustained administration of vortioxetine on the serotonin system in the hippocampus: Electrophysiological studies in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, 232: 2343–2352
- 93 Fischer C, Hatzidimitriou G, Wlos J, et al. Reorganization of ascending 5-HT axon projections in animals previously exposed to the recreational drug (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “ecstasy”). *J Neurosci*, 1995, 15: 5476–5485
- 94 Santana N, Artigas F. Laminar and cellular distribution of monoamine receptors in rat medial prefrontal cortex. *Front Neuroanat*, 2017, 11: 87
- 95 Jacobs B L, Azmitia E C. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev*, 1992, 72: 165–229
- 96 Zhao Z Q, Liu X Y, Jeffry J, et al. Descending control of itch transmission by the serotonergic system via 5-HT1A-facilitated GRP-GRPR signaling. *Neuron*, 2014, 84: 821–834
- 97 Bannister K, Dickenson A H. The plasticity of descending controls in pain: Translational probing. *J Physiol*, 2017, 595: 4159–4166
- 98 Géranton S M, Fratto V, Tochiki K K, et al. Descending serotonergic controls regulate inflammation-induced mechanical sensitivity and methyl-CpG-binding protein 2 phosphorylation in the rat superficial dorsal horn. *Mol Pain*, 2008, 4: 35
- 99 Millan M J. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*, 2002, 66: 355–474
- 100 Azami J, Green D L, Roberts M H, et al. The behavioural importance of dynamically activated descending inhibition from the nucleus reticularis gigantocellularis pars alpha. *Pain*, 2001, 92: 53–62
- 101 Martin W J, Gupta N K, Loo C M, et al. Differential effects of neurotoxic destruction of descending noradrenergic pathways on acute and persistent nociceptive processing. *Pain*, 1999, 80: 57–65
- 102 Kadmiel M, Cidlowski J A. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34: 518–530
- 103 Madalena K M, Lerch J K. Glucocorticoids and nervous system plasticity. *Neural Regen Res*, 2016, 11: 37–41
- 104 Mao J. Central glucocorticoid receptor: A new role in the cellular mechanisms of neuropathic pain. *Rev Neurosci*, 2005, 16: 233–238
- 105 Zarate C A Jr, Payne J L, Singh J, et al. Pramipexole for bipolar II depression: A placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry*, 2004, 56: 54–60
- 106 Zhuo M. Neural mechanisms underlying anxiety-chronic pain interactions. *Trends Neurosci*, 2016, 39: 136–145
- 107 Ottowitz W E, Dougherty D D, Savage C R. The neural network basis for abnormalities of attention and executive function in major depressive disorder: Implications for application of the medical disease model to psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry*, 2002, 10: 86–99
- 108 Taylor Tavares J V, Drevets W C, Sahakian B J. Cognition in mania and depression. *Psychol Med*, 2003, 33: 959–967
- 109 Bär K J, Wagner G, Koschke M, et al. Increased prefrontal activation during pain perception in major depression. *Biol Psychiatry*, 2007, 62: 1281–1287
- 110 Qi W J, Wang W, Wang N, et al. Depressive-like history alters persistent pain behavior in rats: Opposite contribution of frontal cortex and amygdala implied. *Psych J*, 2013, 2: 133–145

Summary for “抑郁症对疼痛感知的调节作用：动物实验研究”

The modulatory effects of depression on pain perception: A review of animal model studies

Ning Wang^{1,2}, Xiao Wei^{1,2}, Jin-Yan Wang^{1,2} & Fei Luo^{1,2*}

¹ CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

² Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

* Corresponding author, E-mail: luof@psych.ac.cn

Depression is a complicated affective disorder and the most common cause of disability. Globally, more than 350 million people suffer from depression at present. The patients with depression may have a set of the mental symptoms, including depressed mood, anhedonia and anergia. They may also express irritability, disrupted sleep and/or appetite, poor concentration and even suicidal tendency. Depression is highly comorbid with pain. Studies have proved that nearly 65% patients with depression also suffer from pain, and elevated pain perception has been found in depressed patients. Both depression and chronic pain are incurable diseases. The concurrence of depression and pain not only causes great suffering to the patients, but also brings a heavy medical burden to the society. However, laboratory studies have found bidirectional modulation of depression on pain. Some researchers observed that experimentally-induced negative mood increased self-reported pain in chronic back pain patients, while others reported that subjects with depressive disorders displayed elevated threshold and tolerance when exposed to thermal- and electrical-evoked pain. The intricate relationship between pain and depression has been concerned for many years. Animal models are useful tools to investigate the neuronal mechanisms of the depression and pain comorbidity. As were in human subjects, experiments in animals also yielded contradictory results. Some studies proved enhanced pain perception in depressive-like animals, but some others found that depression could reduce the sensitivity to pain stimulation. There are many kinds of depression models, such as chronic restraint stress, chronic social stress, unpredictable chronic mild stress, olfactory bulbectomy, Wistar-Kyoto rat, and reserpine-induced monoamine depletion. The difference of these models may contribute to the divergent effects of depression on pain. Since 2010, our laboratory has conducted a series studies about the comorbidity of depression and pain. Using animal models of unpredictable chronic mild stress and olfactory bulbectomy, our previous work demonstrated that depression could enhance the persistent inflammatory pain response but reduce the noxious stimulus-evoked withdrawal behavior in rats. These results supported that another important factor of the divergent effects may be the pain modality. Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage. Researchers have described three dimensions of pain: sensory-discrimination, affective-motivation and cognitive-evaluation. The effects of depression on different pain modalities may be associated with different processing patterns of these three dimensions. In this review, we will discuss the interaction between depression and pain modalities in some animal models. We hope that this review could provide guidance for the future researches about the comorbidities of depression and pain.

depression, pain, animal models

doi: 10.1360/N972017-01255