

痛情绪相关神经递质及神经环路研究进展*

王 帅, 曹祖懋, 李志刚**

(北京中医药大学针灸推拿学院 北京 100029)

摘 要:痛情绪是指因疼痛引发的情绪和情感体验,是疾病过程中最常见的一种情绪。痛情绪相关神经机制非常复杂,但主要与单胺类神经递质、神经肽和某些神经环路有关,笔者将结合目前研究现状分别从以上两方面展开,就痛情绪相关单胺类神经递质和神经肽在受体分类、脑区通路、共疾病以及各神经递质之间的联系和痛情绪相关神经环路中各个蛋白的作用机制等方面进行探讨。

关键词:痛情绪 5-羟色胺 多巴胺 去甲肾上腺素 神经环路

doi: 10.11842/wst.20210401006 中图分类号: R2-03 文献标识码: A

1 情绪与痛情绪的定义

情绪,是对整体主观情感体验的通称,是人对外在客观事物的感知反馈以及相应的行为反应^[1]。痛情绪是疾病中最常见的情绪和派生多种消极情绪的根本,疼痛的两个基本成分是感觉分辨和情绪体验,痛的情绪成分包括原发性痛不愉快(primary unpleasantness)和继发性痛情绪(secondary pain affect)两部分^[2]。国际疼痛研究会对痛的定义是:“痛是一种与组织受损或潜在危机相关的不悦的主观体会和情绪经历”^[3]。强烈的主观体验始终是痛区别于机体感受其他刺激的一个显著特征。

情绪的定义、本质和表现形式属于心理学研究范畴,目前,情绪变化作为激素和疾病等生理病理改变最常见的伴随状态正逐步受到医学界持续广泛的关注,生物医学界力求从神经递质和神经环路等方面解读情绪的异常变化,以期临床诊断治疗提供更多参考依据。

2 痛情绪相关神经递质

2.1 5-羟色胺(5-HT)

单胺5-羟色胺起源于背沟核(DRN),又称血清素

(serotonin),是从血清中提炼出的一种具有缩血管作用的神经活性物质,在脑干下行抑制系统中发挥镇痛作用,参与调控各种与情绪和情感有关的疾病,例如焦虑,恐惧和压力^[4]。5-HT各种受体类型包括5-HT1~5-HT7家族,其中还包含受体亚型,其作用的差异性源于5-HT受体亚型的多样性,5-HT受体包括作用于突触前的自身受体和作用于突触后的特异性受体^[5]。有关于各种受体的研究正在逐步深入,中枢神经系统中的5-HT1、5-HT2、5-HT3和5-HT7受体可调节疼痛,但这取决于受体的分布,激动剂或拮抗剂的剂量和给药途径^[6]。5-HT3受体的特异性在于,它是一种配体门控离子通道,能介导5-HT快速兴奋反应性突触传递,其他的5-HT受体均为G蛋白偶联受体^[7]。靶向血清素1A受体治疗研究结果表明,突触前和突触后5-HT1A受体的不加区别的激活可能不会产生任何治疗益处,5-HT受体的偏活化可能是治疗的有效策略^[8]。5HT2A受体拮抗剂的局部预处理可阻止5HT引起的热痛觉过敏和水肿。这些数据说明激素可通过5HT2A受体调控周围系统5HT所诱发的疼痛^[9]。

疼痛和抑郁通常是相关的。抑郁症患者的疼痛

收稿日期:2021-04-01

修回日期:2021-12-18

* 国家自然科学基金委员会面上项目(81973938):基于miRNAs介导的小胶质细胞极化途径探讨“通督启神”针法治疗AD的机制研究,负责人:李志刚。

** 通讯作者:李志刚,博士研究生导师,二级教授,主要研究方向:针刺手法及针刺干预中枢神经损伤机理的研究。

主诉发生率为13-100%,慢性疼痛患者的抑郁症发生频率为1.5-100%^[10]。慢性疼痛中的共病性抑郁症状(CDS)的调控途径,涉及从背脊核(5HTDRN)到杏仁核(CeA)中央核中表达生长抑素(SOM)和非SOM中间神经元的5-羟色胺(5-HT)投影^[11]。

脊髓-Sm-VLO-PAG-是中枢神经系统中的痛觉负反馈调节环路,该环路的重要作用是在针刺兴奋细纤维时产生量化联合镇痛效应,阿片肽、5-HT、谷氨酸及GABA神经递质及其受体可能参与该通路的痛觉调制作用^[12]。另有研究表明,5-HT的镇痛作用是独立于内啡肽介导通路的;NE和5-HT在脑干下行抑制系统中也以相似的路径实现脊髓层面镇痛作用^[13]。单胺在疼痛信号传导中具有复杂的调节作用,疼痛的抑制作用归因于 $\alpha 2$ -肾上腺素能受体的激活,而疼痛促进归因于5-HT₃受体的激活^[14]。

2.2 多巴胺(DA)

多巴胺是哺乳动物脑中主要最丰富的儿茶酚胺神经递质,DA的中枢作用是由至少五个G蛋白偶联受体介导的,大多数被归类为两个亚家族:刺激腺苷酸环化酶活性的D₁类DA受体(DARs)(包括D₁R和D₅R),和抑制腺苷酸环化酶的D₂类DARs(包括D₂R, D₃R和D₄R)^[15]。多巴胺受体主要通过cAMP介导的信号转导通路、替代性G蛋白偶联作用、离子通道或与受体脱敏有关的蛋白相互作用,对于多巴胺受体结构、生化和功能特性方面的研究推进了多巴胺受体靶向药物的开发和药理活性化合物的研究^[16]。从中脑边缘(A11)多巴胺细胞群投射到脊髓背角的多巴胺能神经元下降,通过介导多巴胺D₂样受体在脊髓背角释放多巴胺并抑制伤害性传递^[17]。腹侧被盖区(A10)的多巴胺能神经元释放伏隔核中的多巴胺,并通过D₂样受体增强镇痛活性^[18]。脑多巴胺(DA)在抑郁症中起作用,并且DA受体亚型3(D₃R)激动剂具有抗抑郁作用,D₃R缺乏会导致无法归因于运动功能障碍的焦虑和抑郁症状^[19],D₃R既位于突触后神经元,又位于突触前神经元,不仅能介导多巴胺能传递,而且能够调节DA的合成和释放^[20]。

脑内主要的DA通路包括:①中脑黑质(SN)-纹状体通路;②中脑腹侧背盖(VTA)-边缘系统(包括伏隔核,杏仁体等结构)通路;③中脑腹侧背盖(VTA)-大脑皮层通路^[21]。在强直性疼痛中,通过多巴胺能系统刺激下丘脑外侧(LH)引起的抗伤害感受的海马CA1区^[22]。前额叶皮层(PFC)从中脑VTA接受多巴胺能神

经支配,多巴胺可以通过D₂R改变PFC伤害性反应^[23]。缓解疼痛的奖励作用需要在前扣带回皮层(ACC)中使用阿片类药物信号传导,激活中脑多巴胺神经元,并释放伏隔核(NAc)中的多巴胺^[24]。慢性疼痛状态会在大脑奖励中心的多个部位(包括伏隔核,腹侧被盖区和前额叶皮层)诱发神经元可塑性和功能连接的变化^[25]。

2.3 去甲肾上腺素(NE)

在中枢神经系统(CNS)中,去甲肾上腺素能神经元分为七个簇或组,从A₁到A₇,位于脑干中^[26]。去痛时去甲肾上腺素能系统通过不同的受体直接或间接起作用,NE受体的作用由鸟嘌呤核苷酸结合调节蛋白(G蛋白)介导, $\alpha 1$ -肾上腺素受体既可以通过G_q蛋白与磷脂酶C偶联,也可以直接与钙内流偶联^[27],从而刺激信号传导。在脊髓上区广泛发现 $\alpha 1A$, $\alpha 2A$ 和 $\alpha 2B$ 肾上腺素能受体,多数与上升的疼痛途径的广泛分布相吻合^[28]。NE通过thea1-肾上腺素受体下调星胶质细胞中GLT-1mRNA的表达,涉及慢性疼痛模型中GLT-1下调的机制^[29]。中央杏仁核被去甲肾上腺素能系统密集支配,并从蓝斑轨迹接收其主要的肾上腺素能纤维,并从腹外侧延髓输入较小的去甲肾上腺素能,杏仁核中央几乎存在所有类型的肾上腺素能受体^[30]。

去甲肾上腺素能系统对于包括疼痛在内的多种神经性活动至关重要。作为中枢神经系统(CNS)中NE的主要生产者,蓝斑(LC)是目前针对多种疼痛研究比较全面的核,主要归因于其特别的位置,除了重要的LC螺旋降序途径外,通过该核的上升途径可能是去甲肾上腺素能输入疼痛过程中较高部位的原因^[31]。在LC中这些肾上腺素能受体在去甲肾上腺素能细胞体中起抑制性自体受体的作用^[32],支持它们在调节LC电活动的负反馈回路中的作用。脑中含有80%的去甲肾上腺素神经元的蓝斑轨迹(LC)说明了对急性和持续性疼痛的内在抑制机制,并且积累去甲肾上腺素可以通过脊髓中的 $\alpha 2$ -肾上腺素能受体抑制慢性疼痛^[33]。

慢性疼痛难以诊断和治疗,并且通常与精神疾病并存,疼痛和情绪障碍可能共享神经系统途径和神经化学基础,抑郁症与5-羟色胺和去甲肾上腺素异常有关,神经递质也调节内源性镇痛系统^[34]。抗抑郁药抑制神经性疼痛的主要机制是增加脊髓中的去甲肾上腺素,再激活LC,从而直接抑制疼痛并激活受损的降

肾上腺素能抑制系统,多巴胺和5-HT在中枢神经系统中也会增加,并可能以辅助方式增强去甲肾上腺素的抑制作用^[35]。

2.4 强啡肽(DYN)

强啡肽(Dynorphin, DYN)是一种涉及疼痛、成瘾和情绪调节的神经肽,1979年,一种活性灵敏度高的阿片样17肽从猪垂体中被提取并命名为强啡肽,与脑啡肽(enkephalin, ENK)、内啡肽(endorphin, EP)、孤啡肽(nociceptin, orphanin-FQ, OFQ)和内吗啡肽(endomorphin, EM)同属于内源性阿片肽^[36]。共有3种阿片受体介导以上几种神经肽,受体能够下调cAMP激活, μ 和 σ 型受体的活化会联合增加 K^+ 通道的感应和启动,延缓神经元极限化和动作电位差形成^[37]。 κ 型受体的活化抑制 Ca^{2+} 通道的开放,并通过NMDA- Ca^{2+} -NOS/NO通路,生成过量的NO,发挥致痛,甚至是神经毒性作用,阿片受体活化的整体机制是抑制神经传导^[38]。Dynorphin/ κ 阿片受体系统广泛分布在中枢神经系统中,作为神经递质和神经调节剂在调节情绪和情绪行为方面发挥着重要的作用^[39]。 κ 阿片受体属于G蛋白偶联受体(GPCR)家族在大脑中,主要存在于氏族、皮质、下丘脑、内肝细胞核和细胞核中^[40]。

在电针镇痛的研究中,频率为2 Hz主要促使中枢神经系统释放内啡肽和脑啡肽,100 Hz主要促使脊髓释放强啡肽,而2/100 Hz则促使两者同时释放,并产生协同镇痛效应,可优化镇痛方案^[41]。另外,2+100 Hz电针镇痛效果较2/100 Hz电针差,由此,疏密波仍然是较好的选择^[42]。另有研究表明,炎症响应和电针刺激可联动激活强啡肽能代偿伤害系统,在脊髓体系规划对炎性侵害和疼痛感知的调制^[43]。在艾灸研究中,温和灸天枢、上巨虚穴加快合成L6-S1脊髓节段Dyn适用于实验型慢性内脏痛大鼠,并可协同促进 κ 受体mRNA的显性表达,证实了脊髓水平Dyn系统的镇痛作用^[44]。

3 痛情绪相关神经环路

3.1 cAMP/PKA/CREB信号通路

痛记忆的形成与多条分子信号通路相关,其中cAMP/PKA/CREB通路在ACC脑区中的作用与痛记忆最为相关^[45]。cAMP/PKA/CREB信号通路在疼痛和记忆过程中对神经元突触可塑性起关键作用^[46]。作为该闭环的中间信使,cAMP可以调配和构建算数算法、情感记忆等高级学习行为过程中长期的突触可塑性的

形态,PKA是cAMP打通下行细胞分子事件的最关键蛋白^[47]。当细胞中的cAMP增多时,PKA的催化亚基就会释放出自身的cAMP结合调节亚基,并催化其底物发生磷酸化^[48]。PKA是一种G蛋白偶联受体,更是一种非选择特异性阳离子通道,可被多种内源性物理和化学活化物识别并感应刺激,痛苦的烧灼感即归因于PKA的耦合性激活^[49]。PKA受体主要存在于外周神经系统的感受神经元中,但其也存在于包括脑和脊髓在内的中枢神经系统中。PKA参与疼痛的传递和调节,以及多种疼痛刺激的整合,PKA具有调节外周和中枢神经系统神经性病理痛的作用^[50]。PKA的上、下行调制因子分别是cAMP和CREB,并且cAMP、CREB也是串联作用于神经性病理痛感觉的两种重要神经递质,cAMP反应元件结合蛋白(CREB)在记忆形成和功能中起着至关重要的作用^[51]。

PKA通过不同靶标的磷酸化改变转录,CREB是一种转录因子,由许多同工型结构,并通过与位于某些基因启动子中的cAMP反应元件(CRE)结合而起作用,细胞内cAMP的增加会激活细胞外信号调节激酶MAPK/CREB级联反应^[52]。转录因子cAMP反应元件结合蛋白CREB对于依赖于活性的基因表达至关重要,该转录因子可被多种细胞内激酶磷酸化以响应广泛的生理和病理刺激,CREB激活可能是一种分子开关,将海马中的短时突触转变为长时突触可塑性^[53]。因此,CREB被认为有助于与持续性疼痛状态相关的中枢致敏作用。

3.2 Ca^{2+} /CaMK/CREB信号通路。

CREB活化磷酸化的发生部分归因于细胞内 Ca^{2+} 水平的升高^[54]。神经递质能够通过 Ca^{2+} 感知的信号通路聚合和拓展基因的读档和表达^[55]。长时程记忆形成进程中,CREB是 Ca^{2+} 介导的中间信号元素,涵盖CREB在内的多种蛋白质分子磷酸化,基于 Ca^{2+} 依赖性的分子水平作用体系,形成新生突触,联通多维度信息并长期储存交互渗透形成长时程记忆^[56]。CREB通过丝氨酸133(S133)的磷酸化激活,丝氨酸133是 Ca^{2+} 依赖性信号转导的靶标,例如蛋白激酶A(PKA)和 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性激酶(CaMK)^[57]。当一种CRE结合蛋白被激酶磷酸化时,一种含CRE的启动子的体外转录随之增强。 Ca^{2+} 能同多种分子相互作用,主要是 Ca^{2+} 结合蛋白(calmodulin, CaM)。 Ca^{2+} 与CaM结合,可以活化多种蛋白激酶,包括CaM激酶I(CaMKI)、CaM

激酶 II (CaMK II) 和 CaM 激酶 IV (CaMK IV), 在细胞水平 CaMK IV 的激活由 Ca^{2+} 依赖性 CREB 激酶作用和拆解^[58], CaMK IV 有调节神经元基因转录和突触可塑性的重要作用, 可能主要涉及痛相关的认知记忆而非急性伤害性反应。另外, 脑神经营养因子 (BDNF) 对神经系统的发育和功能的调节也是 Ca^{2+} 依赖^[59]。

4 总结与展望

5-HT、DA、NE 和 DYN 是 CNS 中重要的神经递质, 广泛参与痛情绪调节的各种机制, 且慢性疼痛密切关联和伴发多种压抑性情绪。目前, 痛情绪研究进展已从对低水平单一神经递质的研究拓展为对神经环路

各分子互联互通和信息传递的结构化精确化的研究。同一神经递质在不同部位的作用截然相反, 因其受体种类繁多、介导机制多样和涉及的神经环路有所不同等因素。通过了解内在机制来有效调控神经递质的分泌, 使其在适度范围内发挥最优效果。神经递质与痛情绪有无因果关系, 或是互为因果关系, 递质与神经环路的先后出现, 是否互为促进仍存在诸多矛盾及有待研究之处, 对于痛情绪相关神经递质及其神经环路的研究, 有利于为药物镇痛和其他治疗手段提供理论依据, 随着生物医学界对痛情绪的持续广泛关注以及科研技术的发展, 缓解和治疗疼痛及其伴随消极情绪将会取得更大的进步空间。

参考文献

- Shiota M N, Kalat J W. 情绪心理学. 北京: 中国轻工业出版社, 2015.
- 张玉秋. 痛情绪和相关记忆产生的神经机制. 自然科学进展, 2005 (12):1409-1415.
- Melzack R, Casey K L. *The Skin Sense*. Springfield: Charles C Thomas publisher, 1968:423-439.
- Olivier B. Serotonin: a never-ending story. *Eur J Pharmacol*, 2015, 753:2-18.
- Kitson S L. 5-Hydroxytryptamine (5-HT) receptor ligands. *Curr Pharm Design*, 2007, 13(25):2621-2637
- Cortes-Altamirano J L, Olmos-Hernandez A, Herlinda B, et al. Review: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 and 5-HT7 receptors and their role in the modulation of pain response in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(2):210-221.
- David D J, Gardier A M. The pharmacological basis of the serotonin system: application to anti-depressant response. *Encephale*, 2016, 42 (3):255-263.
- Darakhshan J H. Targeting serotonin1a receptors for treating chronic pain and depression. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(12):1098-1108.
- Kaur S, Benton W L, Tongkhuya S A, et al. Sex differences and estrous cycle effects of peripheral serotonin-evoked rodent pain behaviors. *Neuroscience*, 2018, 384:87-100.
- Hampf G. Epätyypilliset kasvokivut ja depressio [Atypical facial pain and depression]. *Duodecim*, 1998, 114(5):463-465.
- Zhou W J, Jin Y, Meng Q, et al. A neural circuit for comorbid depressive symptoms in chronic pain. *Nat Neurosci*, 2019, 22(10): 1649-1658.
- 唐敬师, 袁斌. 一个新的痛觉调制通路的发现. 西安交通大学学报 (医学版), 2002(4):329-332.
- 马骏毅. 在脊髓水平由去甲肾上腺素和 5-羟色胺引起的抗痛作用中阿片样物质只对前者起介导作用: 大鼠福尔马林试验的电生理观察 (英文). 山西医科大学学报, 2000(S1):122-125.
- Bannister K, Dickenson A H. What do monoamines do in pain modulation?. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2016, 10(2):143-148.
- Sibley D R, Jr Monsma F J, Shen Y. Molecular neurobiology of dopaminergic receptors. *Int Rev Neurobiol*, 1993, 35:391-415.
- Beaulieu J M, Gainetdinov R R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1): 182-217.
- Taniguchi W, Nakatsuka T, Miyazaki N, et al. In vivo patch-clamp analysis of dopaminergic antinociceptive actions on substantia gelatinosa neurons in the spinal cord. *Pain*, 2011, 152(1):95-105.
- Moradi M, Yazdani M, Haghparast A. Role of dopamine D2-like receptors within the ventral tegmental area and nucleus accumbens in antinociception induced by lateral hypothalamus stimulation. *Behav Brain Res*, 2015, 292:508-514.
- Moraga-Amaro R, Gonzalez H, Pacheco R, et al. Dopamine receptor D3 deficiency results in chronic depression and anxiety. *Behav Brain Res*, 2014, 274:186-193.
- Joseph J D, Wang Y M, Miles P R, et al. Dopamine autoreceptor regulation of release and uptake in mouse brain slices in the absence of D(3) receptors. *Neuroscience*, 2002, 112(1):39-49.
- Mlost J, Wasik A, Starowicz K. Role of endocannabinoid system in dopamine signalling within the reward circuits affected by chronic pain. *Pharmacol Res*, 2019, 143:40-47.
- Rezaee L, Alizadeh A M, Haghparast A. Role of hippocampal dopamine receptors in the antinociceptive responses induced by chemical stimulation of the lateral hypothalamus in animal model of acute pain. *Brain Res*, 2020, 1734:146759.
- Alba-Delgado C, Mico J A, Sánchez-Blázquez P, et al. Analgesic antidepressants promote the responsiveness of locus coeruleus neurons to noxious stimulation: implications for neuropathic pain. *Pain*, 2012, 153(7):1438-1449.

- 24 Navratilova E, Atcherley C W, Porreca F. Brain circuits encoding reward from pain relief. *Trends Neurosci*, 2015, 38(11):741-750.
- 25 Mitsi V, Zachariou V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience*, 2016, 338:81-92.
- 26 Pertovaara A. Noradrenergic pain modulation. *Prog Neurobiol*, 2006, 80(2):53-83.
- 27 Summers R J, McMartin L R. Adrenoceptors and their second messenger systems. *J Neurochem*, 1993, 60(1):10-23.
- 28 Day H E, Campeau S, Jr Watson S J, et al. Distribution of α_{1a} -, α_{1b} - and α_{1d} -adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat*, 1997, 13(2):115-139.
- 29 Kurita M, Matsuoka Y, Nakatsuka K, et al. Norepinephrine-induced downregulation of GLT-1 mRNA in rat astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(1):103-108.
- 30 Khoshbouei H, Cecchi M, Dove S, et al. Behavioral reactivity to stress: amplification of stress-induced noradrenergic activation elicits a galanin-mediated anxiolytic effect in central amygdala. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 71(3):407-417.
- 31 Llorca-Torralba M, Borges G, Neto F, et al. Noradrenergic Locus Coeruleus pathways in pain modulation. *Neuroscience*, 2016, 338: 93-113.
- 32 Aoki C, Go C G, Venkatesan C, et al. Perikaryal and synaptic localization of alpha 2A-adrenergic receptor-like immunoreactivity. *Brain Res*, 1994, 650(2):181-204.
- 33 Taylor B K, Westlund K N. The noradrenergic locus coeruleus as a chronic pain generator. *J Neurosci Res*, 2017, 95(6):1336-1346.
- 34 Arnold L M, Jain R, Glazer W M. Pain and the brain. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(9):e25.
- 35 Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11):2483.
- 36 Honda Z. Fc epsilon and Fc gamma receptor signaling in diseases. *Springer Scmin Immunopathol*, 2006, 28(4):365-375.
- 37 Brownstein M J. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(12):5391-5393.
- 38 Cheng H Y, Penninger J M. DREAMing about arthritic pain. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63Suppl 2(Suppl 2):ii72-ii75.
- 39 Ferré G, Czaplicki G, Demange P, et al. Structure and dynamics of dynorphin peptide and its receptor. *Vitam Horm*, 2019, 111:17-47.
- 40 Hang A, Wang Y J, He L, et al. The role of the dynorphin/k opioid receptor system in anxiety. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(7):783-790.
- 41 王韵, 张翼, 王伟, 等. 内啡肽与强啡肽产生协同镇痛作用的新证据. *中国疼痛医学杂志*, 2002(2):118-119.
- 42 韩济生. 针刺镇痛: 共识与质疑. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(1): 9-14.
- 43 王升旭, 赖新生, 何海棠, 等. 电针夹脊穴对佐剂关节炎大鼠脊髓前强啡肽元mRNA表达的影响. *中国中医药科技*, 1999(1):1-3, 5.
- 44 戚莉, 吴焕淦, 吴根诚, 等. 从脊髓水平强啡肽系统探讨艾灸缓解IBS慢性内脏痛的机制. *2011中国针灸学会年会论文集(摘要)*, 2011:18
- 45 Shao X M, Sun J, Jiang Y L, et al. Inhibition of the cAMP/PKA/CREB pathway contributes to the analgesic effects of electroacupuncture in the anterior cingulate cortex in a rat pain memory model. *Neural Plast*, 2016, 2016:5320641.
- 46 Wu W, Yu X, Luo X P, et al. Tetramethylpyrazine protects against scopolamine-induced memory impairments in rats by reversing the cAMP/PKA/CREB pathway. *Behav Brain Res*, 2013, 253:212-216.
- 47 Kandel E R. The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. *Mol Brain*, 2012, 5:14.
- 48 Baudonnat M, Guillou J L, Husson M, et al. Disrupting effect of drug-induced reward on spatial but not cue-guided learning: implication of the striatal protein kinase A/cAMP response element-binding protein pathway. *J Neurosci*, 2011, 31(46):16517-16528.
- 49 Zhou W, Yu L, Fan J, et al. Endogenous parathyroid hormone promotes fracture healing by increasing expression of BMP2 through cAMP/PKA/CREB pathway in mice. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(2): 551-563.
- 50 Luo Y, Kuang S, Li H, et al. cAMP/PKA-CREB-BDNF signaling pathway in hippocampus mediates cyclooxygenase 2-induced learning/memory deficits of rats subjected to chronic unpredictable mild stress. *Oncotarget*, 2017, 8(22):35558-35572.
- 51 Abel T, Nguyen P V. Regulation of hippocampus-dependent memory by cyclic AMP-dependent protein kinase. *Prog Brain Res*, 2008, 169: 97-115.
- 52 Nassireslami E, Nikbin P, Payandemehr B, et al. A cAMP analog reverses contextual and tone memory deficits induced by a PKA inhibitor in Pavlovian fear conditioning. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 105:177-182.
- 53 Chen A, Muzzio I A, Malleret G, et al. Inducible enhancement of memory storage and synaptic plasticity in transgenic mice expressing an inhibitor of ATF4 (CREB-2) and C/EBP proteins. *Neuron*, 2003, 39(4):655-669.
- 54 Poser S, Storm D R. Role of Ca²⁺-stimulated adenylyl cyclases in LTP and memory formation. *Int J Dev Neurosci*, 2001, 19(4):387-394.
- 55 Ginty D D, Kornhauser J M, Thompson M A, et al. Regulation of CREB phosphorylation in the suprachiasmatic nucleus by light and a circadian clock. *Science*, 1993, 260(5105):238-241.
- 56 Zhu G, Liu Y, Zhi Y, et al. PKA- and Ca²⁺-dependent p38 MAPK/CREB activation protects against manganese-mediated neuronal apoptosis. *Toxicol Lett*, 2019, 309:10-19.
- 57 Barco A, Marie H. Genetic approaches to investigate the role of CREB in neuronal plasticity and memory. *Mol Neurobiol*, 2011, 44(3): 330-349.
- 58 Wei F, Qiu C S, Liauw J, et al. Calcium calmodulin-dependent protein kinase IV is required for fear memory. *Nat Neurosci*, 2002, 5(6): 573-579.
- 59 Yan X, Liu J, Ye Z, et al. CaMKII-Mediated CREB phosphorylation is involved in Ca²⁺-induced BDNF mRNA transcription and neurite outgrowth promoted by electrical stimulation. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162784.

Advances in research on neurotransmitters and neurochids related to pain emotion

Wang Shuai, Cao Zumao, Li Zhigang

(School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Pain emotions are an emotional and emotional experience caused by pain, which is the most common emotion in the disease process. The pain-related neurological mechanism is very complicated, but mainly related to monoamine neurotransmitter, neuropeptide and certain neural loops. Based on the current research status, the author will start from the above two aspects, and discuss the relationship between pain emotion-related monoamine neurotransmitters and neuropeptides in receptor classification, brain region pathways, co-diseases, and the relationship between neurotransmitters and pain emotion, as well as the mechanism of action of each protein in the neural circuit.

Keywords: Pain emotion, Serotonin, Dopamine, Norepinephrine, Neural circuit

(责任编辑:周阿剑、刘玥辰, 责任译审:周阿剑, 审稿人:王瑀、张志华)