

· 综述 ·

## 蓝斑损伤介导帕金森病疼痛病理机制的研究进展

高晴 张颖颖 王肖莹 张丽梅

150086 哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科

通信作者:张丽梅, Email: limeizhang1313@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.07.011

**【摘要】** 帕金森病是常见的中枢神经系统退行性病变,疼痛是帕金森病比较常见的非运动症状,患病率在40%~85%。疼痛症状使帕金森病患者的生活质量受到严重影响,且它的机制错综复杂。在帕金森病神经退行性病变过程中,蓝斑区域神经元丢失程度更大且更早于黑质致密部。蓝斑包含中枢神经系统中最大的去甲肾上腺素能神经元群,去甲肾上腺素能神经元群在整个大脑中提供广泛的神经来支配参与疼痛的内在控制。现综述蓝斑损伤介导帕金森病疼痛的病理机制研究进展。

**【关键词】** 帕金森病; 疼痛; 去甲肾上腺素; 蓝斑; 综述

**基金项目:** 国家自然科学基金(8187052313)

### Research progress on the pathologic mechanism of pain mediated by locus coeruleus injury in Parkinson disease

Gao Qing, Zhang Yingying, Wang Xiaoying, Zhang Limei

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Corresponding author: Zhang Limei, Email: Limeizhang1313@126.com

**【Abstract】** Parkinson disease is a common degenerative disease of the central nervous system. Pain is a common non-motor symptom of Parkinson disease, with a prevalence of 40%–85%. Pain symptoms seriously affect the quality of life of patients with Parkinson disease, and its mechanism is complex. In the neurodegenerative process of Parkinson disease, the degree of neuronal loss in locus coeruleus is greater and earlier than that in substantia nigra compacta. Locus coeruleus contains the largest group of noradrenergic neurons in the central nervous system. Noradrenergic neurons provide a wide range of nerves throughout the brain to dominate and participate in the internal control of pain. This paper mainly introduces the research progress on the pathological mechanism of pain mediated by noradrenergic system injury in locus coeruleus in Parkinson disease.

**【Key words】** Parkinson disease; Pain; Norepinephrine; Locus coeruleus; Review

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (8187052313)

PD是常见的神经系统退行性疾病,临床表现有运动和非运动症状,我国PD的患病率在65岁以上人群中为1.7%,与发达国家相当<sup>[1-2]</sup>。疼痛是PD常见的非运动症状,可发生于疾病的任何时期但常常早于运动症状出现,患病率为40%~85%<sup>[3]</sup>,显著高于健康人的发病率。PD神经元变性影响多巴胺能、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)能、5-HT、胆碱能和肽能神经元。蓝斑核先于黑质致密部的神经元丢失,蓝斑包含中枢神经系统中最大的NE能神经元群,并参与疼痛的内在控制<sup>[4]</sup>。疼痛机制错综复杂,基于NE能系统损伤研究PD疼痛机制,将NE能系统作为疼痛治疗的靶点,能产生重要的临床价值。现综述NE能系统对PD疼痛的调节作用。

### 一、PD疼痛临床特点及相关因素

PD患者疼痛的临床表现不同,疼痛性质呈现为酸痛、刺痛、胀痛、抽筋似痛等,下肢痛最多见,其次是背部、上肢和颈肩痛<sup>[5-7]</sup>。Ford<sup>[8]</sup>将PD疼痛感觉分为5种类型:肌肉骨骼疼痛、中枢性疼痛、肌张力障碍性疼痛、神经根性疼痛或静坐不能。PD疼痛病因表现为多因素性,女性、抑郁、高龄、自主神经症状、疾病的严重程度、认知功能障碍、运动症状、睡眠障碍、运动并发症和疼痛相关<sup>[7]</sup>。疼痛的发生与疾病的进展相互矛盾<sup>[5,9]</sup>。PD疼痛表现为遗传易感性,儿茶酚氧位甲基转移酶基因、TRPM8基因、OPRM1、GCH1、SCN9A以及FAAH基因的多态性也与疼痛相关<sup>[10-11]</sup>,这些基因中的一些与PD受损的

多巴胺生化途径有关或相互作用。此外,系统性疾病如骨质疏松症、风湿性疾病、糖尿病以及退行性关节炎病、关节炎和椎间盘突出症也与PD疼痛有关。

### 二、NE能系统介导的疼痛通路

NE能细胞群在中枢神经系统分为A1~7共7个簇,A1分布在最后区域水平,A2分布于迷走神经背侧复合体,A3位于延髓网状结构,A4包围第4脑室,A5细胞群位于脑桥腹外侧,A6蓝斑位于脑桥背侧,A7位于脑桥外侧,靠近外侧丘系<sup>[12-13]</sup>。细胞群发出的神经纤维几乎弥散整个中枢神经系统,参与应激、情绪记忆以及运动和自主神经功能的调节作用,关键是调节疼痛<sup>[12]</sup>。蓝斑通过3条主要途径在大脑中投射,上行通路由杏仁核、海马、下丘脑、丘脑、基底前脑、前额叶皮质和扣带回皮质等结构组成,参与疼痛的分辨、认知和情感反应,通过下行小脑通路和脊髓通路参与运动功能和内源性疼痛的调节<sup>[12, 14-15]</sup>,见图1。脑桥被盖区蓝斑和A5/A7去甲肾上腺素能神经纤维可直接支配脊髓背角,下行抑制伤害性感受通路,见图2。同时,NE能A5/A7神经元投射到延髓腹外侧区(rostral ventrolateral medulla, RVM),RVM神经元随后投射到脊髓背角,抑制脊髓疼痛的传递<sup>[12]</sup>。

### 三、PD患者NE能系统损伤

PD病理特点是磷酸化 $\alpha$ -突触核蛋白异常沉积和黑质纹状体变性,磷酸化 $\alpha$ -突触核蛋白异常沉积引发线粒体功能障碍、神经炎症反应和小胶质细胞激活,进而导致疾病的发生发展。PD退行性变过程分阶段发生,其中,中缝尾侧核(中缝大核、暗核、苍白球核)、巨细胞网状核和蓝斑变性都处于第2阶段,黑质直到第3阶段才与被盖核、中缝大核、杏仁核等一起出现损伤。此外,蓝斑病理学改变比黑质更大,减少数量达到60%~83.2%,磷酸化 $\alpha$ -突触核蛋白可通过中断神经营养因子信号传导而导致蓝斑损伤,且蓝斑神经元在PD中丢失的细胞仅限于同属儿茶酚胺能的NE能神经元,不是核团内的其他非NE神经元<sup>[16-17]</sup>。

临床前数据支持PD模型NE神经元的缺失及其诱发的疼痛、焦虑、抑郁和睡眠障碍等症状,6-羟基多巴胺(6-hydroxydofpamin, 6-OHDA)和1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶损伤的动物模型蓝斑及其支配广泛的区域(皮层、黑质纹状体、丘脑底核等)NE显著减少<sup>[18]</sup>。在PINK1基因和Parkin基因敲除的动物模型中已证明蓝斑区域 $\alpha$ -突触核蛋白聚集

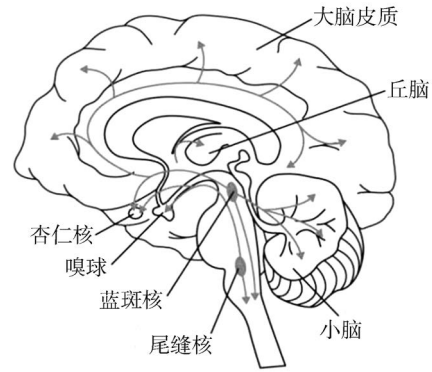
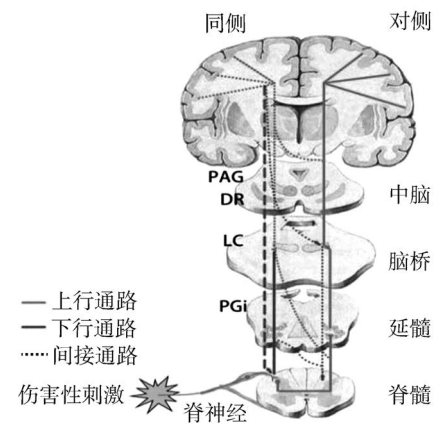


图1 蓝斑在大脑中投射的主要途径



注:外周感受器接受到伤害性刺激后,刺激信号被传输到脊髓背角,到达对侧PGi核激活LC神经元,促发皮质区、DR、PAG、LC在脊髓水平的下行抑制,在同侧和对侧均可激发;PGi旁巨细胞核;LC蓝斑;DR中缝背核;PAG中脑导水管周围灰质

图2 疼痛传导通路示意图

减少<sup>[18]</sup>。除了临床前证据,<sup>18</sup>F-多巴正电子发射断层成像和对神经黑色素敏感的MR显示PD患者蓝斑区信号减少甚至消失<sup>[19]</sup>。与蓝斑神经元变性一致,包括支配心脏在内的外周自主神经和前额叶皮层、前扣带回、岛叶、丘脑、纹状体等蓝斑靶结构的NE能神经元投射也出现减少<sup>[20]</sup>。另外,考虑到NE能脑区和常见的疼痛处理区域有很大部分的重叠,所以蓝斑向疼痛中枢和脊髓疼痛调节通路投射减少可能是PD疼痛的发病机制。

### 四、NE介导PD疼痛的中枢机制

1. 脊髓上机制:疼痛的中枢机制较为复杂,介导疼痛的解剖通路包括上行和下行系统,上行系统主要包括脊髓丘脑束组成的外侧疼痛通路和内侧脊髓网状丘脑束通路,伤害性刺激可通过外侧疼痛通路投射到外侧丘脑、初级和次级体感区、顶叶和岛叶,参与辨别疼痛的感觉成分包括定位和持续时间

等<sup>[21-22]</sup>。内侧疼痛通路传递至脑干,脊髓网状丘脑束在蓝斑、臂旁核、杏仁核、海马、中脑导水管周围灰质、丘脑、岛叶、前扣回皮层等区域均有突触连接,参与疼痛所激发的自主神经反应、不悦情绪和认知等<sup>[15, 22]</sup>。NE广泛地支配感觉皮层和皮层下结构,NE神经元沿着上行感觉通路侧支投射到多个中继站可以深刻地影响感觉信息的传递,然而NE在疼痛调节中的作用只有部分是已知的<sup>[23-24]</sup>。 $\alpha 2$ -肾上腺素受体激活后最常见的表现是疼痛相关区域反应的减弱,如前额叶、丘脑、杏仁核,脊髓上 $\alpha 1$ -肾上腺素受体的激活可以促进疼痛相关反应,至少在丘脑是如此<sup>[25-27]</sup>。

PD作为一种多灶性退行性疾病,可以在多个层面上影响疼痛过程,并且造成疼痛处理区域的病理损伤会导致疼痛和痛阈减低。此外,基底节参与疼痛调节已被证实,考虑到PD黑质纹状体系统病理改变可能增加了内部苍白球、黑质网状部和丘脑底核神经元活动,而这些区域神经元的过度活跃可导致丘脑外侧区受到抑制,进而通过外侧疼痛通路到顶叶和岛叶的中断以及内侧疼痛通路到前扣带回的去抑制作用引发疼痛<sup>[28]</sup>,这种病理损伤结果也解释了PD患者痛觉敏化和疼痛定位困难的临床症状特点。

NE可调节皮质-纹状体-丘脑环路的电活动<sup>[29]</sup>,而NE的缺失可加重PD患者的感觉异常,且多巴胺激动剂阿扑吗啡不能显著改善PD患者疼痛阈值,但合成多巴胺的前体药物左旋多巴有报道可以缓解PD患者痛觉异常。此外,左旋多巴不仅能转化为多巴胺,还能转化为NE等其他单胺类物质,因此左旋多巴与阿扑吗啡对疼痛阈值影响不同,这表明除多巴胺外系统可能参与疼痛调控。NE的前体药物屈昔多巴和 $\alpha 2$ -肾上腺素受体激动剂可乐定可显著抑制PD大鼠痛觉敏化,5-HT和去甲肾上腺素再摄取抑制剂度洛西汀可以缓解PD患者抑郁和疼痛,提示NE发挥抑制疼痛作用<sup>[30-31]</sup>。

2. 脊髓水平机制: PD疼痛在脊髓水平存在易化处理,表现为伤害性戒断反射阈值降低和相关疼痛感觉的时间总和阈值增加。一方面这与磷酸化 $\alpha$ -突触核蛋白在脊髓背角及被根神经节异常沉积引发功能异常有关<sup>[19]</sup>,而PD患者参与疼痛下行抑制的中枢结构发生病理损伤导致功能缺陷也参与其中。下行NE能轴突和脊髓背角神经元之间存在突触联系,通过激活中间抑制性神经元GABA和脑啡肽或者直接作用于伤害性神经元,形成抑制脊髓疼

痛信号的负反馈系统<sup>[32]</sup>。研究发现,6-OHDA诱导的PD大鼠模型有热敏感和机械超敏反应,且其脊髓中NE含量显著降低,功能性恢复NE可改善PD大鼠疼痛异常,通过进一步增加侧脑室内注射N(2-氯乙基)-N-乙基-2-溴苯甲胺[N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-O-2-bromobenzylamine, DSP-4]额外消耗NE能神经元可加重PD大鼠的疼痛超敏反应,这表明NE在伤害性行为和下行镇痛回路中具有抗伤害作用<sup>[31]</sup>。将瑞波西汀注射在存在痛觉敏化的动物模型的鞘内,可部分逆转机械性痛觉超敏,此外,育亨宾可阻断这种痛觉超敏反应,而哌唑嗪和普萘洛尔未能阻断,这些结果说明NE可作用于脊髓 $\alpha 2$ -肾上腺素受体发挥主要抗伤害作用<sup>[33-34]</sup>。

### 五、NE参与PD疼痛的外周机制

除了异常的中枢神经系统参与疼痛发生的过程外,PD患者还存在大小纤维神经病变可以解释PD患者的疼痛障碍。Nolano等<sup>[34]</sup>发现表皮去神经支配与PD患者感觉减退和机械超敏反应显著相关,定量和选择性纤维电刺激的试验发现PD患者存在Ad纤维和Ab纤维功能异常,C纤维和Ab纤维与PD疼痛相关<sup>[35]</sup>。正常情况下Ab纤维机械性刺激的传入是无害的,机械超敏和电刺激感觉异常,说明PD患者存在外周感觉去传入与中枢敏化相关。NE在受伤或炎症组织的外周疼痛过程中有促痛作用,完整的伤害性初级传入神经纤维受到NE影响很小,受损后外周神经终末上调的 $\alpha 2$ 肾上腺素受体反应性增加,新型NE能受体的表达(如P2X2/3受体)、初级传入伤害感受器离子通道N型 $Ca^{2+}$ 通道与 $\alpha 2$ -肾上腺素受体的偶联,以及外周神经病变诱导的免疫炎症都可以诱发疼痛<sup>[36]</sup>。另一方面,在脊髓背角,蓝斑等下行抑制中枢的功能缺陷也与痛觉敏化有关。

神经病理性疼痛大鼠模型脊髓背角的小胶质和星形胶质细胞活化增强,而蓝斑在疼痛调节中发挥双向调节作用,如蓝斑对伤害性躯体刺激的反应增强,杏仁核对蓝斑的抑制作用增强。而曲马多和阿米替林诱导的NE增加作用于星形胶质细胞 $\alpha 2$ -受体,可以抑制周围神经损伤引发的痛觉异常<sup>[37]</sup>。然而,PD本身的病理损伤引起的功能缺陷,在周围神经损伤过程中发挥的疼痛调节作用,目前机制并不明确,还需进一步探索。

### 六、蓝斑-NE能系统损伤对PD疼痛治疗的临床意义

目前基于蓝斑-NE能系统损伤研究PD疼痛的相关研究较少,临床前证据提示,6-OHDA损伤的大

鼠可通过屈西多巴和度洛西汀的全身给药抑制痛觉敏化,度洛西汀相对于SSRIs舍曲林可明显改善PD大鼠的痛觉异常<sup>[36]</sup>,说明功能性恢复蓝斑-NE系统可以缓解PD疼痛。NE主要通过作用于 $\alpha$ 1-肾上腺素受体和 $\alpha$ 2-肾上腺素受体参与疼痛的调控,蓝斑和A5/A7下行通路释放的NE直接作用于外周伤害性感受器 $\alpha$ 2A-肾上腺素受体和脊髓中继神经元 $\alpha$ 2-肾上腺素受体抑制疼痛,通过 $\alpha$ 1-肾上腺素受体激活抑制性中间神经元<sup>[18, 20]</sup>。因而, $\alpha$ 2-肾上腺素受体激动剂可乐定和 $\alpha$ 2-肾上腺素受体拮抗剂抑制SSRIs瑞波西汀可以改善大鼠的痛觉异常。然而,在脊髓上水平,受肾上腺素受体的类型、中枢区域和病理生理条件等多种因素的影响,NE对疼痛的影响并不明确。基于蓝斑-NE能系统损伤建立外周神经损伤的PD模型,在多巴胺能治疗的基础上增加NE能增强的治疗策略,可对PD疼痛的治疗产生重要的临床价值。

### 七、总结和展望

NE在PD疼痛中发挥重要作用,强有力的证据支持PD疾病进展过程中NE在中枢和外周的传递不足。PD患者在外周和中枢神经系统病理损伤都参与疼痛的发生机制,且各系统之间相互作用,尤其是PD外周神经病变可引发中枢敏化包括蓝斑功能的重塑,而蓝斑本身又存在病理损伤。然而,目前关于PD患者疼痛发生的蓝斑-NE系统相关机制的探索,多数是提供临床前证据且研究量少,更重要的问题是如何实现将动物模型的实验结果反推到患者,在疾病的不同阶段这些因素都是可变的。因而将蓝斑-NE系统作为PD疼痛治疗的靶点有较强的科研价值,以及重要的临床应用价值和应用前景。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 资料收集与论文撰写为高晴、张颖颖、王肖莹,论文设计、论文修订、审校为张丽梅

### 参 考 文 献

- [1] Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, et al. The burden of neurological diseases in europe: an analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(10): e551-e567. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30190-0.
- [2] Collaborators GBDN. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
- [3] De Mattos DC, Meziat Filho NA, Pedron CA, et al. Pain characteristics and their relationship with motor dysfunction in individuals with parkinson disease - a cross-sectional study[J]. *Pain Pract*, 2019, 19(7): 732-739. DOI: 10.1111/papr.12803.
- [4] Alba-Delgado C, Mico JA, Berrocoso E. Neuropathic pain increases spontaneous and noxious-evoked activity of locus coeruleus neurons[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 105: 110121. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110121.
- [5] Tai YC, Lin CH. An overview of pain in parkinson's disease[J]. *Clin Park Relat Disord*, 2019, 2: 1-8. DOI: 10.1016/j.prdoa.2019.11.004.
- [6] Tueth LE, Duncan RP. Musculoskeletal pain in parkinson's disease: a narrative review[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2021, 11(5): 373-385. DOI: 10.2217/nmt-2021-0011.
- [7] Li J, Zhu BF, Gu ZQ, et al. Musculoskeletal pain in parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 2022, 12: 756538. DOI: 10.3389/fneur.2021.756538.
- [8] Ford B. Pain in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2010, 25 Suppl 1: S98-S103. DOI: 10.1002/mds.22716.
- [9] Behari M, Srivastava A, Achanti R, et al. Pain assessment in indian parkinson's disease patients using King's Parkinson's Disease Pain Scale[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2020, 23(6): 774-780. DOI: 10.4103/aian.AIAN\_449\_20.
- [10] Williams NM, Hubbard L, Sandor C, et al. Genome-wide association study of pain in parkinson's disease implicates TRPM8 as a risk factor[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(4): 705-707. DOI: 10.1002/mds.28001.
- [11] St Onge E, Vanderhoof M, Miller S. Opicapone (ongentys): a new comt inhibitor for the treatment of Parkinson's disease[J]. *Ann Pharmacother*, 2021, 55(9): 1159-1166. DOI: 10.1177/1060028020974560.
- [12] Khrouf NK, Reddy V, Saadabadi A. Neuroanatomy, locus coeruleus[M]. *Statpearls: Treasure Island (FL)*, 2022.
- [13] Llorca-Torralba M, Camarena-Delgado C, Suarez-Pereira I, et al. Pain and depression comorbidity causes asymmetric plasticity in the locus coeruleus neurons[J]. *Brain*, 2022, 145(1): 154-167. DOI: 10.1093/brain/awab239.
- [14] Tsukahara JS, Engle RW. Fluid intelligence and the locus coeruleus-norepinephrine system[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(46): e2110630118.
- [15] Drake RA, Steel KA, Apps R, et al. Loss of cortical control over the descending pain modulatory system determines the development of the neuropathic pain state in rats[J]. *Elife*, 2021, 10: e65156. DOI: 10.7554/eLife.65156.
- [16] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2): 197-211. DOI: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
- [17] Butkovich LM, Houser MC, Tansey MG. Alpha-synuclein and noradrenergic modulation of immune cells in parkinson's disease pathogenesis[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 626. DOI: 10.3389/fnins.2018.00626.
- [18] Van Der Vlag M, Havekes R, Heckman PRA. The contribution of Parkin, PINK1 and DJ-1 genes to selective neuronal degeneration in Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurosci*, 2020, 52(4): 3256-3268. DOI: 10.1111/ejn.14689.
- [19] Chen X, Zeng K, Xu M, et al. P53-induced mir-1249 inhibits tumor growth, metastasis, and angiogenesis by targeting vegfa and hmga2 [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 131. DOI: 10.1038/s41419-018-1188-3.

- [ 20 ] Li Y, Wang C, Wang J, et al. Mild cognitive impairment in de novo parkinson's disease: a neuromelanin mri study in locus coeruleus[ J ]. *Mov Disord*, 2019, 34(6): 884-892. DOI: 10.1002/mds.27682.
- [ 21 ] De Ridder D, Adhia D, Vanneste S. The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications[ J ]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 130: 125-146. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.08.013.
- [ 22 ] Mccarberg B, Peppin J. Pain pathways and nervous system plasticity: learning and memory in pain[ J ]. *Pain Med*, 2019, 20(12): 2421-2437. DOI: 10.1093/pm/pnz017.
- [ 23 ] Ganley RP, Werder K, Wildner H, et al. Spinally projecting noradrenergic neurons of the locus coeruleus display resistance to aav2retro-mediated transduction[ J ]. *Mol Pain*, 2021, 17: 17448069211037887. DOI: 10.1177/17448069211037887.
- [ 24 ] Louçano M, Oliveira J, Martins I, et al. Pain modulation from the locus coeruleus in a model of hydrocephalus: searching for oxidative stress-induced noradrenergic neuroprotection[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3970. DOI: 10.3390/ijms23073970.
- [ 25 ] Kaszuba BC, Walling I, Gee LE, et al. Effects of subthalamic deep brain stimulation with duloxetine on mechanical and thermal thresholds in 6OHDA lesioned rats[ J ]. *Brain Res*, 2017, 1655: 233-241. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.10.025.
- [ 26 ] Nascimento GC, Bariotto-Dos-Santos K, Leite-Panissi CRA, et al. Nociceptive response to l-dopa-induced dyskinesia in hemiparkinsonian rats[ J ]. *Neurotox Res*, 2018, 34(4): 799-807. DOI: 10.1007/s12640-018-9896-0.
- [ 27 ] Chu KL, Xu J, Frost J, et al. A selective alpha2 b adrenoceptor agonist (a-1262543) and duloxetine modulate nociceptive neurones in the medial prefrontal cortex, but not in the spinal cord of neuropathic rats[ J ]. *Eur J Pain*, 2015, 19(5): 649-660. DOI: 10.1002/ejp.586.
- [ 28 ] Ziólkowska B. The role of mesostriatal dopamine system and corticostriatal glutamatergic transmission in chronic pain[ J ]. *Brain Sci*, 2021, 11(10): 1311. DOI: 10.3390/brainsci11101311.
- [ 29 ] Moriya S, Yamashita A, Masukawa D, et al. Involvement of suprallemniscal nucleus (b9) 5-HT neuronal system in nociceptive processing: a fiber photometry study[ J ]. *Mol Brain*, 2020, 13(1): 14. DOI: 10.1186/s13041-020-0553-1.
- [ 30 ] Mylius V, Möller JC, Bohlhalter S, et al. Diagnosis and management of pain in parkinson's disease: a new approach[ J ]. *Drugs Aging*, 2021, 38(7): 559-577. DOI: 10.1007/s40266-021-00867-1.
- [ 31 ] Mcburney-Lin J, Lu J, Zuo Y, et al. Locus coeruleus-norepinephrine modulation of sensory processing and perception: a focused review[ J ]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 105: 190-199. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.06.009.
- [ 32 ] Campos ACP, Berzuino MB, Hernandez MS, et al. Monoaminergic regulation of nociceptive circuitry in a Parkinson's disease rat model[ J ]. *Exp Neurol*, 2019, 318: 12-21. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.04.015.
- [ 33 ] Kreiner G, Rafa-Zabłocka K, Barut J, et al. Stimulation of noradrenergic transmission by reboxetine is beneficial for a mouse model of progressive parkinsonism[ J ]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5262. DOI: 10.1038/s41598-019-41756-3.
- [ 34 ] Nolano M, Provitera V, Manganeli F, et al. Loss of cutaneous large and small fibers in naive and l-dopa-treated pd patients[ J ]. *Neurology*, 2017, 89(8): 776-784. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004274.
- [ 35 ] Hao JW, Qiao WL, Li Q, et al. Suppression of P2X3 receptor-mediated currents by the activation of  $\alpha$  2A -adrenergic receptors in rat dorsal root ganglion neurons[ J ]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(2): 289-297. DOI: 10.1111/cns.13774.
- [ 36 ] Barakat A. Revisiting tramadol: a multi-modal agent for pain management[ J ]. *CNS Drugs*, 2019, 33(5): 481-501. DOI: 10.1007/s40263-019-00623-5.
- [ 37 ] Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2483. DOI: 10.3390/ijms18112483.

(收稿日期: 2022-05-19)

(本文编辑: 赵金鑫)