

抑郁症及抗抑郁药物对疼痛阈值的影响

王文慧 刘寰忠 张凯

238000 合肥,安徽医科大学附属巢湖医院精神科; 238000 合肥,安徽省精神医学中心;

238000 合肥,安徽医科大学精神卫生与心理科学学院

通信作者:张凯, Email: zhangkai@ahmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.01.008

【摘要】 抑郁症是一种复杂的临床疾病,患者除了自身情绪的改变外,对于疼痛的感知也会发生变化。临床中,抑郁症患者的疼痛阈值增高常有报道,抗抑郁药物在治疗抑郁症的同时,也会影响疼痛阈值。由于病理生理的复杂性,目前关于抑郁症及抗抑郁药物对疼痛阈值的影响及机制的结论阐述较为单一,但疼痛阈值背后的大脑皮层、脑干的神经机制研究的创新层出不穷。本文就抑郁症及抗抑郁药物对疼痛阈值的影响及潜在的作用机制进行综述,从大脑、脑干、脊髓中的受体与递质方面探讨疼痛传递及调节的潜在神经机制,旨在为抑郁症患者疼痛阈值改变的机制研究及临床治疗提供思路。

【关键词】 抑郁症; 疼痛阈值; 谷氨酸; 多巴胺; γ -氨基丁酸; 阿片受体; 综述

基金项目: 中华国际医学交流基金会青年医学研究专项基金(Z-2018-35-2002); 高校优秀青年人才支持计划项目(gxyqZD2022022)

Effect of depression and antidepressants on pain threshold Wang Wenhui, Liu Huanzhong, Zhang Kai
Department of Psychiatry, Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 238000, China;
Anhui Mental Health Medical Centre, Hefei 238000, China; School of Mental and Psychological Sciences,
Anhui Medical University, Hefei 238000, China

Corresponding author: Zhang Kai, Email: zhangkai@ahmu.edu.cn

【Abstract】 Depression is a complex clinical disease, in addition to their own emotional changes, the perception of pain will also change significantly. Clinically, it is often reported that the pain threshold of depressed patients is increased, and antidepressants will also affect the pain threshold on the basis of the original treatment of depression. Due to the complexity of pathophysiology, the current conclusions on the influence and mechanism of depression and antidepressants on pain threshold are still relatively superficial, but the neural mechanism of the cerebral cortex and brainstem behind the pain threshold has been innovated in recent years. This article reviews the different effects and potential mechanisms of depression and antidepressant drugs on pain threshold, and discusses the potential neural mechanisms of pain transmission and regulation from the aspects of receptors and transmitters in the brain, brainstem and spinal cord, aiming to provide new ideas for the study and clinical treatment of the mechanism of pain threshold change in patients with depression.

【Key words】 Depressive disorder; Pain threshold; Glutamic acid; Dopamine; GABA; Opioid receptors; Review

Fund programs: Youth Medical Research Special Fund of the China International Medical Exchange Foundation(Z-2018-35-2002); Outstanding Youth Talent Support Program for Universities(gxyqZD2022022)

我国每10万人中的抑郁症全年龄流行率在近30年内大幅增长^[1]。抑郁症给患者带来持续的心理痛苦,如快感缺失、兴趣减退、行为绝望、自我价值感下降等,甚至可能引发自伤、自杀等严重后果^[2]。2019年,在全球15~29岁年龄组的死亡原因中,自杀排第4位^[3]。

尽管抑郁症的病因学机制仍未知,但临床中常

有关于抑郁与疼痛的研究报道。既往研究表明,抑郁症涉及前扣带回、前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)等关键脑区,这些脑区同时也被认为是躯体疼痛感知的处理中心^[4-5]。此外,抗抑郁药物也常常在这些脑区中发挥相应的作用,这种高级皮层功能的重叠提示疼痛感知与抑郁症及抗抑郁药物背后有着复杂的神经机制联系。本文对抑郁症、

抗抑郁药物对疼痛阈值的具体影响以及目前关于疼痛阈值改变的神经机制进展与各因素间可能存在的相互作用进行综述,旨在为抑郁症及疼痛阈值的机制研究提供思路。

一、抑郁症对疼痛阈值的影响

疼痛阈值是指能引发生物个体感觉到疼痛的最小刺激强度,刺激强度测量是客观的,疼痛感知是主观感受的,疼痛感知可以被影响而发生改变。临床中常通过症状的描述区分自发性(不依赖刺激)与诱发性(依赖刺激)疼痛。有研究认为,这两种类型的疼痛难以区分,如神经性疼痛是由躯体感觉系统损伤或疾病引起的一类疼痛,其特征是自发性疼痛、异常性疼痛(痛觉超敏)和痛觉过敏^[6]。异常性疼痛和痛觉过敏可带来机械痛、热痛等诱发性疼痛阈值方面的变化^[7-8]。因此,有神经性疼痛的个体不被纳入研究中。另有研究提出,自发性疼痛是由神经元固有变化引起躯体感觉神经元的神经病理性自发放电从而引起的疼痛,应与炎症性持续疼痛区别^[6]。但在多数研究中,炎症性持续疼痛如福尔马林实验带来的疼痛常被归类为自发性疼痛。

在小鼠实验中,诱发性疼痛阈值的测量指标包括热痛阈值(甩尾实验^[9-10]、Hargreaves实验^[11-12]、热板实验^[13-14])、机械痛阈值(von Frey痛阈实验^[12]、爪压实验^[14-15])等;自发性疼痛阈值常用福尔马林实验^[9, 11, 14]引起的内源性持续痛、腹腔注射醋酸扭体实验测量^[15-16]。

1. 动物的诱发性疼痛/人类的外感性疼痛阈值增高:Li等^[12]通过习得性无助方式构建大鼠抑郁模型,并通过纤维丝测试(von Frey痛阈实验)记录大鼠的机械痛阈值变化,使用足底热测痛仪(Hargreaves实验)记录抑郁大鼠对热痛阈值的变化,结果发现抑郁大鼠纤维丝刺激机械痛阈值和热痛阈值均增高。另外,Shi等^[11]通过慢性不可预知性温和刺激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)方式构建大鼠抑郁模型,同样使用足底热测痛仪记录大鼠对热痛的阈值变化,结果显示抑郁大鼠在高热情况下撤爪潜伏期增加,表明抑郁大鼠的热痛阈值增高。Shi等^[17]也对CUMS诱导的抑郁症大鼠疼痛感知的影响进行了类似研究,通过大鼠在热板上的撤爪潜伏期(热板实验)评估热痛阈值,使用纤维丝测试评估大鼠的机械痛阈值,结果显示与对照组相比,抑郁症大鼠表现出更高的热痛和机械痛阈值。

与以上动物模型研究一样,有些临床研究也有类似发现。Schwier等^[18]对20例重度抑郁症患者和

20名健康对照者在手腕安置接触式热电偶进行冷痛阈值测试,结果显示,重度抑郁症患者对冷刺激的敏感性降低,表明抑郁导致患者外部皮肤表面刺激的疼痛阈值增加。Boettger等^[19]招募了抑郁患者和健康对照者,比较了两组人群的冷痛阈值和热痛阈值,结果显示,与健康对照相比,抑郁症患者冷痛、热痛阈值均升高。由此可见,抑郁症对诱发性疼痛阈值影响的结果较为统一,无论是在动物实验中,还是在临床试验中,抑郁症的出现都会导致研究对象的诱发性疼痛阈值增高。

2. 动物的自发性疼痛/人类的内感性疼痛阈值降低:研究者使用后足注射福尔马林后的舔足行为评估CUMS模型大鼠自发性痛的疼痛阈值,结果显示,与对照组相比,模型大鼠舔足行为在整个观察期间内增多,自发性疼痛行为加剧,疼痛阈值降低^[11]。对大鼠行嗅球切除术构建抑郁症模型,使用足底热测痛仪记录大鼠对热痛的阈值变化,使用后足注射福尔马林后的舔足行为记录自发性痛的疼痛阈值,结果显示,与对照组相比,抑郁症大鼠对辐射热刺激的撤足潜伏期延长,热痛阈值增高,且舔爪时间增加,自发性疼痛阈值降低^[20]。上述实验结果表明,抑郁症对大鼠的刺激诱发性疼痛和自发性疼痛的影响不同,前者缓解,后者加重。即使在并发自发痛和诱发痛的抑郁大鼠中也是如此^[21]。

与动物实验中自发性疼痛的代表福尔马林痛不同,临床试验常用缺血性疼痛这种内感性疼痛与自发性痛对标。Bär等^[22]对30例抑郁症患者和30名健康对照者使用接触式热电偶来测试热痛阈值的变化,使用自动电诊断装置测试电刺激痛阈值的变化,使用改良缺血性疼痛测试记录自发性痛的变化,结果显示,与对照组相比,患者热痛阈值、电阈值增加,缺血性痛阈值降低。此外,也有研究表明,相较于对照组,抑郁症患者的缺血性疼痛刺激所带来的热感、刺痛感等感觉异常的敏感性均高于对照组,疼痛阈值较低^[23]。

综上所述,抑郁症对自发性疼痛阈值的影响结果较为统一,无论是在动物实验还是在临床试验中,抑郁症的出现都会导致研究对象的自发性疼痛阈值降低。

二、抗抑郁药物对疼痛阈值的影响

无论是在基础实验还是在临床试验中,神经病理性疼痛这类自发痛均可引起痛觉过敏与异常性疼痛,从而影响不同诱发痛的阈值^[7-8]。为避免混杂因素影响,对于影响疼痛阈值的抗抑郁药物总结不

纳入含有神经病理性疼痛等混杂因素的研究。

1. 三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressive agents, TCAs)对疼痛阈值的影响: TCAs中的氯米帕明是经典的抗抑郁药物,对健康大鼠给予氯米帕明后,其热痛阈值(热板实验)和机械痛(von Frey实验)阈值增高^[15],而对于在实验动物腹腔内注射乙酸(醋酸扭体实验)所测量的化学刺激痛阈值无明显变化^[15]。习得性无助的抑郁模型大鼠机械痛(von Frey实验)及热痛(Hargreaves实验)阈值增高^[12],而在给予氯米帕明后,其机械痛(von Frey实验)阈值降低并恢复正常,但热痛(Hargreaves实验)阈值无明显改变^[12]。而在临床试验中,氯米帕明可升高抑郁患者热痛及冷痛阈值^[24]。在动物实验中,3 mg/kg阿米替林可降低健康大鼠的福尔马林痛阈值,而10 mg/kg和30 mg/kg剂量可使其福尔马林痛阈值增高,表明疼痛阈值改变可能也与药物剂量有关^[9]。此外,阿米替林并不引起热痛(甩尾实验)阈值的改变。地昔帕明可以提高健康小鼠的福尔马林痛阈值,地昔帕明剂量达20 mg/kg时可提高健康小鼠的热痛阈值^[25]。丙咪嗪剂量为10~20 mg/kg时,可提高健康小鼠的福尔马林痛阈值,但对健康小鼠的热痛(热板实验)阈值无影响^[25]。

2. SSRIs对疼痛阈值的影响: Shi等^[11]研究发现,健康小鼠接受选择性SSRIs氟西汀治疗后,热痛(Hargreaves实验)阈值、福尔马林痛阈值增高;经CUMS构建的抑郁模型小鼠,其热辐射痛阈增高,福尔马林痛阈降低,但是在给予氟西汀治疗后,热痛(Hargreaves实验)阈值及福尔马林痛阈值的改变被逆转,恢复至正常水平^[11]。然而另一项独立研究出现了矛盾的结果,健康小鼠接受氟西汀给药后,热痛(热板实验)阈值未改变^[26]。结果矛盾的原因可能在于实验方法以及氟西汀剂量方面的差异。此外,同为SSRIs类抗抑郁药物,帕罗西汀、氟伏沙明均提高了健康小鼠的热痛(热板实验)阈值及自发痛阈值^[18,27],而治疗剂量下的舍曲林、西酞普兰和艾司西酞普兰不引起健康小鼠的热痛阈值变化^[12,19,24]。

3. 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin-noradrenalin reuptake inhibitors, SNRIs)对疼痛阈值的影响: SNRIs能够改变大鼠的疼痛阈值。研究发现,给予健康大鼠度洛西汀后,其热痛(热板实验)阈值增高,而给予大鼠尾部热刺激(鼠尾光照测痛实验),对其热痛阈值(躲避反应)无明显影响;给予最高剂量度洛西汀可使健康大鼠福尔马林痛阈增高,而其余剂量对福尔马林痛阈无明显影响^[9]。

在另一项研究中,对健康小鼠注射文拉法辛后,可以观察到健康小鼠热痛(热板实验)阈值增高^[20]。在临床试验中,抑郁症患者的热痛阈值增加,缺血性肌肉疼痛的阈值降低,但经度洛西汀治疗后,患者的热痛阈值恢复正常,而缺血性疼痛阈值未观察到显著变化^[28]。当抗抑郁药物作用于健康鼠时,抗抑郁药物对于福尔马林痛阈值影响的表现较为统一,低剂量药物不影响甚至降低福尔马林疼痛阈值,而高剂量药物可以增加福尔马林疼痛阈值;抗抑郁药物作用于热痛阈值时存在差异,部分抗抑郁药物提高疼痛阈值,部分不影响疼痛阈值,但未有药物出现降低疼痛阈值的表现。对于机械痛阈值,抗抑郁药物可提高其疼痛阈值。当抗抑郁药物作用于抑郁模型小鼠时,通常表现为逆转或者不影响抑郁症带来的疼痛阈值的改变。抗抑郁药物对疼痛阈值的改变在不同的研究对象、疼痛阈值的测量方式、药物剂量的影响下并没有形成完全统一结论,甚至同种类型的抗抑郁药物之间对疼痛阈值的影响也存在较大差异,但具体差异造成的原因少有研究支持,提示影响疼痛阈值的作用机制可能并不完全局限于去甲肾上腺素、5-HT这样的简单分类中。

三、抑郁症及抗抑郁药物影响疼痛阈值的潜在机制

在抑郁影响疼痛阈值的神经机制中,整个疼痛的完整控制环路包括PFC将皮质投影至中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)^[29]。PAG再发出兴奋性神经纤维和抑制性神经纤维,投射向延髓头端腹外侧核团(rostral ventromedial medulla, RVM)。RVM发出的3组5-HT能神经纤维(on-cells、off-cells、neutral cells)直接投射至脊髓背角进行疼痛的调控^[30]。

对于抑郁症引发的自发性疼痛和诱发性疼痛的矛盾表现, Lautenbacher等^[31]认为,实验室疼痛的痛觉减退是由于脊髓和脑干传输减少,而抑郁对内源性疼痛感受的加剧可能是因为抑郁症导致下行抑制系统激活不足。相应地,在抑郁大鼠中,人为诱导的福尔马林痛等慢性伤害刺激所激活的下行抑制系统受损对疼痛阈值产生了降低的调节作用^[32]。但是对于热板刺激、尾部光照刺激、足底热刺激等急性诱发痛,下行抑制系统的激活程度较为微弱,对抑郁大鼠疼痛阈值的调节作用较小^[33]。

抗抑郁药物的作用机制与抑郁症的作用机制或许并不完全一致。对于抗抑郁药物影响疼痛阈值的相关机制,既往研究表明,抗抑郁药物如SSRIs、

SNRIs以及三环类抗抑郁药等药物通过影响下行抑制系统中的5-HT on-cells和off-cells^[34]、去甲肾上腺素的临界水平及其受体、与阿片类药物受体的相互作用影响抗伤害感受作用^[35]。随着相关神经机制研究的不断深入,抗抑郁药物改变疼痛阈值的解释也不再局限于5-HT、去甲肾上腺素等递质或受体作用的范围内。抗抑郁药物在微观层面对其他神经元和受体的相互作用多被提起。

1. 谷氨酸能神经元: PFC投射至PAG的神经元多为谷氨酸能神经元, $\alpha 1$ 肾上腺素受体的激活有助于谷氨酸释放,增加投射到PAG的腹外侧PFC输出神经元的激活,从而抑制脊髓水平的伤害性传递^[36]。另有研究表明,PAG中谷氨酸能神经元的激活减少了对有害输入的行为反应^[37],且证实由mPFC向腹外侧PAG(ventrolateral PAG, vlPAG)递送谷氨酸或离子型谷氨酸受体(NMDA受体、AMPA受体和Kainate受体)激动剂激活所有神经元会导致疼痛感觉阈值升高^[37]。然而与部分研究结果矛盾的是,氟西汀能抑制钙离子渗透性AMPA受体,氯丙嗪可在低浓度下抑制NMDA受体^[38]。此外,代谢性谷氨酸受体(I mGLUR1、mGLUR5; II mGLUR2-3; III mGLUR4、mGLUR6-8)激活后,通常观察到小鼠对伤害的感受增强^[29]。而在应激诱导小鼠镇痛的实验中,谷氨酸可激活突触周围代谢性谷氨酸受体亚型5(mGlu5受体),动员内源性大麻素逆行抑制GABA在vlPAG中的传递,产生抗伤害感受作用^[39]。丙咪嗪长期治疗导致大鼠海马体中mGlu5受体的上调,PFC中mGlu5受体水平也会发生上移^[40],这或许与其引起的疼痛阈值改变有关。

2. GABA能神经元: 将GABA和GABA激动剂注射到vlPAG中使GABA神经元激活可增强对有害输入的行为反应,促进伤害性行为的发生^[37]。RVM中的GABA能神经元可以通过抑制Penk脊髓神经元促进伤害性行为的发生,下行的GABA能神经元可以通过脊髓背角的疼痛环路去抑制过程促进机械伤害感受^[37]。有研究发现,vlPAG和背脊神经上的GABA能神经(dorsal raphe GABA, DRGABA+)的药物遗传学共激活可增强小鼠对机械刺激的敏感性,同时抑制vlPAG-DRGABA+,小鼠对炎症性疼痛出现适应性抗伤害感受^[41],如丙咪嗪反复给药会改变大脑突触前终端的GABA释放,并降低大鼠额叶皮层中受测GABA受体亚基的蛋白量,影响抑制性突触传递^[42]。

3. 多巴胺受体: 多巴胺受体D2样受体激活可以

减弱GABA能中间神经元对投射到PAG神经元的抑制作用,这种效应被D2样受体拮抗剂阻断,但被D1样受体拮抗剂增强^[43]。也有研究表明,PAG多巴胺能神经元的抗伤害感受作用除了对RVM的投射外,还投射到终纹的床核抑制雄鼠的热痛和机械痛伤害感受以及对炎症损伤的反应^[44],如氟伏沙明可以通过SSRIs和 $\sigma 1$ 受体激活增强前额叶多巴胺能神经传递^[45],氟西汀可以增加大鼠mPFC中的多巴胺和去甲肾上腺素细胞外浓度^[46],而艾司西酞普兰可以通过5-HT_{2c}受体介导对多巴胺能神经元活性的抑制作用^[47]。

4. 阿片受体: 阿片受体包括经典受体mu(μ 或MOR)、delta(δ 或DOR)、kappa(κ 或KOR)和非经典痛敏肽受体(nociceptin, NOP)。GABA能神经元的阿片受体在激活后,可引起mPFC中投射到PAG的神经元发生去抑制和抗伤害感受作用^[29]。帕罗西汀通过直接或间接作用于阿片受体进而增加内源性阿片肽的释放诱导的抗痛觉作用^[48]。SNRI度洛西汀和三环类抗抑郁药阿米替林通过降低去甲肾上腺素能再摄取和 $\alpha 2A$ 肾上腺素受体以及阿片系统的MOR和DOR成分快速、短暂地缓解机械痛觉^[49]。此外,三环类抗抑郁药能结合并激活阿片受体,并调节通路下游信号TRPC4的门控^[50];而文拉法辛通过MOR、DOR和KOR 1、3阿片受体以及 $\alpha 2$ -肾上腺素能受体发挥抗伤害感受作用,米氮平的抗伤害感受作用主要涉及MOR和KOR 3-阿片受体^[51-52]。此外,有研究认为氟西汀和氟伏沙明没有阿片类药物参与的抗伤害感受作用^[53]。

四、总结与展望

伤害性刺激通过背根神经节的A δ 或C神经纤维传递至脊髓,再由脊髓传递至丘脑(后丘脑、内侧丘脑和外侧丘脑),不同丘脑分区会继续将信息传递到皮质的不同部分(初级体感皮层、次级体感皮层、后岛叶、扣带回、mPFC),介导疼痛感受的不同功能^[32]。在初级躯体感觉皮层形成痛的感知觉,在前扣带回皮层被加工处理,前扣带回、PFC投射PAG,PAG再发出兴奋性神经纤维和抑制性神经纤维投向RVM,RVM发出的3组5-HT能神经纤维直接投射至脊髓背角进行疼痛的调控。抗抑郁药物除了5-HT和去甲肾上腺素的相关作用机制外,还可作用于通路中谷氨酸能神经元、GABA能神经元、阿片受体、多巴胺受体等改变疼痛阈值。

影响疼痛感知的机制种类多,涉及范围广。独立的机制可以解释部分疾病表象,但是难以通过单

一的机制解释所有疾病表现,这涉及了多个机制之间的交互作用,如PAG不仅接受PFC的投射,还接受下丘脑、杏仁核、臂旁外侧核等部位的投射,涉及的递质、受体、通路也是层出不穷。因此,其潜在的机制及各机制之间的交互作用仍需进一步研究。

进一步研究抑郁症和疼痛阈值之间的关系和相互作用不仅可以加深大脑对感觉信息的处理和调节的理解,而且可以为将来更好地理解抑郁症、治疗抑郁症及改善疼痛阈值提供思路,以期改进原有的治疗方法,开发潜在的治疗药物。

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 文章构思与设计为刘寰忠、张凯,论文撰写、文献调研与整理为王文慧

参 考 文 献

- [1] Ren X, Yu S, Dong W, et al. Burden of depression in China, 1990-2017: findings from the global burden of disease study 2017 [J]. *J Affect Disord*, 2020, 268: 95-101. DOI: 10.1016/j.jad.2020.03.011.
- [2] Yao Y, Shi S, Li W, et al. Seasonality of hospitalization for schizophrenia and mood disorders: a single-center cross-sectional study in China [J]. *J Affect Disord*, 2023, 323: 40-45. DOI: 10.1016/j.jad.2022.11.054.
- [3] Benton TD, Muhrer E, Jones JD, et al. Dysregulation and suicide in children and adolescents [J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2021, 30(2): 389-399. DOI: 10.1016/j.chc.2020.10.008.
- [4] Gong J, Wang J, Qiu S, et al. Common and distinct patterns of intrinsic brain activity alterations in major depression and bipolar disorder: voxel-based meta-analysis [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 353. DOI: 10.1038/s41398-020-01036-5.
- [5] Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease [J]. *Eur J Pain*, 2005, 9(4): 463-484. DOI: 10.1016/j.ejpain.2004.11.001.
- [6] Bennett GJ. What is spontaneous pain and who has it [J]. *J Pain*, 2012, 13(10): 921-929. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.05.008.
- [7] Wang L, Long M, Wang M, et al. Trigeminal neuralgia causes neurodegeneration in rats associated with upregulation of the CD95/CD95L pathway [J]. *Mol Pain*, 2020, 16: 1744806920908092. DOI: 10.1177/1744806920908092.
- [8] Wang H, Huo X, Han C, et al. Ferroptosis is involved in the development of neuropathic pain and allodynia [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(8): 3149-3161. DOI: 10.1007/s11010-021-04138-w.
- [9] Bomholt SF, Mikkelsen JD, Blackburn-Munro G. Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain [J]. *Neuropharmacology*, 2005, 48(2): 252-263. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2004.09.012.
- [10] Ebrahimi-Ghiri M, Shahini F, Khakpai F, et al. Antinociceptive and antidepressive efficacies of the combined ineffective doses of S-ketamine and URB597 [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2019, 392(11): 1393-1400. DOI: 10.1007/s00210-019-01676-5.
- [11] Shi M, Wang JY, Luo F. Depression shows divergent effects on evoked and spontaneous pain behaviors in rats [J]. *J Pain*, 2010, 11(3): 219-229. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.07.002.
- [12] Li B, Yang CJ, Yue N, et al. Clomipramine reverses hypoalgesia/hypoesthesia and improved depressive-like behaviors induced by inescapable shock in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 541: 227-232. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.01.055.
- [13] Yost JG, Wulf HA, Browne CA, et al. Antinociceptive and analgesic effects of (2R, 6R)-hydroxynorketamine [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2022, 382(3): 256-265. DOI: 10.1124/jpet.122.001278.
- [14] Doncheva ND, Vasileva L, Saracheva K, et al. Study of antinociceptive effect of ketamine in acute and neuropathic pain models in rats [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(5): 573-579. DOI: 10.17219/acem/94143.
- [15] Kostadinov ID, Delev DP, Kostadinova II. Antinociceptive effect of clomipramine through interaction with serotonin 5-HT(2) and 5-HT(3) receptor subtypes [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2012, 54(4): 69-77. DOI: 10.2478/v10153-012-0008-2.
- [16] Kesim M, Duman EN, Kadioglu M, et al. The different roles of 5-HT(2) and 5-HT(3) receptors on antinociceptive effect of paroxetine in chemical stimuli in mice [J]. *J Pharmacol Sci*, 2005, 97(1): 61-66. DOI: 10.1254/jphs.fp0040153.
- [17] Shi M, Qi WJ, Gao G, et al. Increased thermal and mechanical nociceptive thresholds in rats with depressive-like behaviors [J]. *Brain Res*, 2010, 1353: 225-233. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.07.023.
- [18] Schwier C, Kliem A, Boettger MK, et al. Increased cold-pain thresholds in major depression [J]. *J Pain*, 2010, 11(3): 287-290. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.07.012.
- [19] Boettger MK, Grossmann D, Bär KJ. Thresholds and perception of cold pain, heat pain, and the thermal grill illusion in patients with major depressive disorder [J]. *Psychosom Med*, 2013, 75(3): 281-287. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182881a9c.
- [20] Wang W, Qi WJ, Xu Y, et al. The differential effects of depression on evoked and spontaneous pain behaviors in olfactory bulbectomized rats [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 472(2): 143-147. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.01.075.
- [21] Su YL, Wang N, Gao G, et al. The effect of depression on the thermal nociceptive thresholds in rats with spontaneous pain [J]. *Neurosci Bull*, 2010, 26(6): 429-436. DOI: 10.1007/s12264-010-0932-1.
- [22] Bär KJ, Brehm S, Boettger MK, et al. Pain perception in major depression depends on pain modality [J]. *Pain*, 2005, 117(1/2): 97-103. DOI: 10.1016/j.pain.2005.05.016.
- [23] Suarez-Roca H, Piñerua-Shuhaibar L, Morales ME, et al. Increased perception of post-ischemic paresthesias in depressed subjects [J]. *J Psychosom Res*, 2003, 55(3): 253-257. DOI: 10.1016/s0022-3999(02)00498-1.
- [24] 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]. *J Psychiatr Res*, 2009, 43(16): 1253-1261. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2009.04.012.
- [25] Otsuka N, Kiuchi Y, Yokogawa F, et al. Antinociceptive efficacy of antidepressants: assessment of five antidepressants and four monoamine receptors in rats [J]. *J Anesth*, 2001, 15(3): 154-158. DOI: 10.1007/s005400170018.

- [26] Schreiber S, Pick CG. From selective to highly selective SSRIs: a comparison of the antinociceptive properties of fluoxetine, fluvoxamine, citalopram and escitalopram[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2006, 16(6): 464-468. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2005.11.013.
- [27] van der Venne P, Balint A, Drews E, et al. Pain sensitivity and plasma beta-endorphin in adolescent non-suicidal self-injury[J]. *J Affect Disord*, 2021, 278: 199-208. DOI: 10.1016/j.jad.2020.09.036.
- [28] Bär KJ, Terhaar J, Boettger MK, et al. Pseudohypoalgesia on the skin: a novel view on the paradox of pain perception in depression[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31(1): 103-107. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3182046797.
- [29] Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the prefrontal cortex in pain processing[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(2): 1137-1166. DOI: 10.1007/s12035-018-1130-9.
- [30] Robinson MJ, Edwards SE, Iyengar S, et al. Depression and pain[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14(13): 5031-5051. DOI: 10.2741/3585.
- [31] Lautenbacher S, Krieg JC. Pain perception in psychiatric disorders: a review of the literature[J]. *J Psychiatr Res*, 1994, 28(2): 109-122. DOI: 10.1016/0022-3956(94)90023-x.
- [32] Kuner R, Kuner T. Cellular circuits in the brain and their modulation in acute and chronic pain[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 213-258. DOI: 10.1152/physrev.00040.2019.
- [33] Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression[J]. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61 Suppl 6: 4-6.
- [34] Zhao ZQ, Chiechio S, Sun YG, et al. Mice lacking central serotonergic neurons show enhanced inflammatory pain and an impaired analgesic response to antidepressant drugs[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(22): 6045-6053. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1623-07.2007.
- [35] Sierralta F, Pinardi G, Mendez M, et al. Interaction of opioids with antidepressant-induced antinociception[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1995, 122(4): 374-378. DOI: 10.1007/BF02246269.
- [36] Wei L, Zhu YM, Zhang YX, et al. Activation of $\alpha 1$ adrenoceptors in ventrolateral orbital cortex attenuates allodynia induced by spared nerve injury in rats[J]. *Neurochem Int*, 2016, 99: 85-93. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.06.006.
- [37] Nguyen E, Grajales-Reyes JG, Gereau RW 4th, et al. Cell type-specific dissection of sensory pathways involved in descending modulation[J]. *Trends Neurosci*, 2023, 46(7): 539-550. DOI: 10.1016/j.tins.2023.04.002.
- [38] Barygin OI, Nagaeva EI, Tikhonov DB, et al. Inhibition of the NMDA and AMPA receptor channels by antidepressants and antipsychotics[J]. *Brain Res*, 2017, 1660: 58-66. DOI: 10.1016/j.brainres.2017.01.028.
- [39] Lee MT, Chiu YT, Chiu YC, et al. Neuropeptide S-initiated sequential cascade mediated by OX(1), NK(1), mGlu(5) and CB(1) receptors: a pivotal role in stress-induced analgesia[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 7. DOI: 10.1186/s12929-019-0590-1.
- [40] Stachowicz K, Misztak P, Pańcyszyn-Trzewik P, et al. Upregulation of the mGlu5 receptor and COX-2 protein in the mouse brain after imipramine and NS398, searching for mechanisms of regulation[J]. *Neurochem Int*, 2021, 150: 105193. DOI: 10.1016/j.neuint.2021.105193.
- [41] Xie L, Wu H, Chen Q, et al. Divergent modulation of pain and anxiety by GABAergic neurons in the ventrolateral periaqueductal gray and dorsal raphe[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2023, 48(10): 1509-1519. DOI: 10.1038/s41386-022-01520-0.
- [42] Wabno J, Hess G. Repeated administration of imipramine modifies GABAergic transmission in rat frontal cortex[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2013, 120(5): 711-719. DOI: 10.1007/s00702-012-0919-3.
- [43] Tang JS, Qu CL, Huo FQ. The thalamic nucleus submedialis and ventrolateral orbital cortex are involved in nociceptive modulation: a novel pain modulation pathway[J]. *Prog Neurobiol*, 2009, 89(4): 383-389. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2009.10.002.
- [44] Yu W, Pati D, Pina MM, et al. Periaqueductal gray/dorsal raphe dopamine neurons contribute to sex differences in pain-related behaviors[J]. *Neuron*, 2021, 109(8): 1365-1380, e5. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.03.001.
- [45] Ago Y, Yano K, Hiramatsu N, et al. Fluvoxamine enhances prefrontal dopaminergic neurotransmission in adrenalectomized/castrated mice via both 5-HT reuptake inhibition and $\sigma 1$ receptor activation[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, 217(3): 377-386. DOI: 10.1007/s00213-011-2293-5.
- [46] Bymaster FP, Zhang W, Carter PA, et al. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002, 160(4): 353-361. DOI: 10.1007/s00213-001-0986-x.
- [47] Dremencov E, El Mansari M, Blier P. Effects of sustained serotonin reuptake inhibition on the firing of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2009, 34(3): 223-229.
- [48] Duman EN, Kesim M, Kadioglu M, et al. Possible involvement of opioidergic and serotonergic mechanisms in antinociceptive effect of paroxetine in acute pain[J]. *J Pharmacol Sci*, 2004, 94(2): 161-165. DOI: 10.1254/jphs.94.161.
- [49] Kremer M, Yalcin I, Goumon Y, et al. A dual noradrenergic mechanism for the relief of neuropathic allodynia by the antidepressant drugs duloxetine and amitriptyline[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(46): 9934-9954. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1004-18.2018.
- [50] Jeong B, Song YP, Chung JY, et al. Low concentrations of tricyclic antidepressants stimulate TRPC4 channel activity by acting as an opioid receptor ligand[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(6): C1295-C1306. DOI: 10.1152/ajpcell.00535.2022.
- [51] Schreiber S, Bleich A, Pick CG. Venlafaxine and mirtazapine: different mechanisms of antidepressant action, common opioid-mediated antinociceptive effects: a possible opioid involvement in severe depression[J]. *J Mol Neurosci*, 2002, 18(1/2): 143-149. DOI: 10.1385/JMN: 18: 1-2: 143.
- [52] Schreiber S, Rigai T, Katz Y, et al. The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms[J]. *Brain Res Bull*, 2002, 58(6): 601-605. DOI: 10.1016/s0361-9230(02)00825-0.
- [53] Schreiber S, Keidan L, Pick CG. Treatment-resistant depression (TRD): is the opioid system involved[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 11142. DOI: 10.3390/ijms241311142.

(收稿日期: 2023-07-13)

(本文编辑: 郑圣洁)