

· 综述 ·

基于突触可塑性的疼痛研究及临床转化

张小飞 刘菊英

湖北医药学院附属太和医院麻醉科, 十堰 442000

通信作者: 刘菊英, Email: Liu6119@163.com

【摘要】 疼痛是一种复杂的生理心理活动, 常伴随各种疾病, 由于其病因多样、发病机制复杂且尚不明确, 而成为亟待解决的科学难题。文章主要阐述在疼痛发生过程中突触可塑性改变的研究进展、疼痛信号的转导与突触可塑性改变, 以及突触结构可塑性、功能可塑性在疼痛中的作用, 并对基于突触可塑性的疼痛治疗进行综述, 旨在更好地认识疼痛机制并对其后续的治疗提供思路, 以求为临床疼痛治疗提供更为可靠的证据。

【关键词】 疼痛; 脊髓; 前扣带回皮质; 突触可塑性; 树突棘; 长时程增强; 长时程减弱

基金项目: 十堰市科技局计划项目(17K71)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.02.013

Pain research and clinical transformation based on synaptic plasticity*Zhang Xiaofei, Liu Juying**Department of Anesthesiology, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China**Corresponding author: Liu Juying, Email: Liu6119@163.com*

【Abstract】 Pain is a complicated physiological and psychological activity, which is always accompanied by various diseases. It has become an urgent problem to be solved because of its flexible etiology and complex mechanisms. This article mainly elaborates the progress of research on synaptic plasticity remodeling in pain, introduces the transduction and synaptic plasticity of pain signals, the role of synaptic structure and functional plasticity in pain, and review the treatment of pain based on synaptic plasticity. The aim of this review is to better understand the mechanism of pain, provides a novel idea for its subsequent treatment, and gives more reliable evidence for clinical pain treatment.

【Key words】 Pain; Spinal cord; Anterior cingulate cortex; Synaptic plasticity; Dendritic spine; Long-term potentiation; Long-term depression

Fund program: Shiyan Bureau of Science and Technology Planned Project (17K71)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.02.013

国际疼痛研究协会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 将疼痛定义为一种与组织损伤或潜在组织损伤相关的感觉、情感、认知和社会维度的痛苦体验。疼痛是当今世界面临的健康问题之一, 由于对疼痛的认识不足, 尚有约 60% 疼痛患者的慢性疼痛未得到很好的诊治^[1]。中枢敏化是目前解释疼痛的主要理论, 它是指持久的外周伤害性刺激导致中枢神经系统痛觉神经元兴奋性增高, 敏感性增强。其中突触重塑介导的中枢敏化在这一过程中起重要调控作用, 成为疼痛机制研究的热点。本文就中枢敏化中突触可塑性的改变在疼痛机制中的研究进展进行综述。

1 疼痛信号的转导与突触可塑性改变

在物理、化学、细菌和病毒等各种有害条件刺激下, 组织发生损伤, 受损伤部位释放出致痛物质 (如组胺、前列腺素、乙酰胆碱等)。这些致痛物质引起位于背根神经节和三叉神经节的伤害性感受器兴奋, 经 A δ 和 C 纤维传入痛觉信号处理的初级中枢脊髓背角。伤害性感受刺激的信号在脊髓背角进行初步整合后, 由脊髓传递入脑。其中一条通路由脊髓背角传入外侧丘脑和躯体感觉皮质区, 负责伤害性感受刺激的信息处理; 另一条通路由脊髓背角进入边缘系统 (如前扣带回皮质区、杏仁核等相关区域), 它们在处理痛觉情绪方面发挥着至关重要的作

用^[2-5]。综上所述,痛觉通路是由周围感觉神经元、脊髓背角和相关大脑区域组成的复杂环路,它们共同产生复杂的、多维的疼痛体验。

疼痛的产生与许多机制相关,中枢敏化是疼痛发生过程中的一种关键机制。IASP 描述了中枢神经系统的敏感性,即中枢神经系统的痛觉神经元对其正常或阈下传入刺激的响应能力增强^[6]。其具体表现为通过增加 NMDA、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA) 及红藻氨酸受体的突触传递,增强突触功能,使抑制性活动减弱,促使中枢神经系统发生病理性重构^[7-8]。突触可塑性是指在伤害性刺激和环境变化等条件下,突触的形态结构和功能发生相应的改变,其中功能可塑性是在结构可塑性的基础上产生的。疼痛的产生与突触重塑密切相关,对突触重塑的深入研究将有助于更好地理解疼痛的病理与生理机制。

2 突触结构可塑性在疼痛中的作用

突触是神经元之间相互联系并传递信息的结构基础。突触形态结构的可塑性主要表现为突触数量的改变和突触结构的改变。树突棘形态的改变与突触传递密切相关,那么树突棘重塑也是突触结构重塑的主要表现。

2.1 突触数量的改变

在伤害性刺激作用下,突触数量会发生明显变化,主要表现为兴奋性突触的增多和抑制性突触的减少。在疼痛多种模型中,兴奋性突触的数量增多是导致突触传导兴奋性增强进而诱发疼痛中枢敏化的重要原因。Ke 等^[9]研究发现骨癌痛大鼠脊髓背角中神经轴突导向因子 Slit2 通过促进神经元轴突延伸、分支形成,导致兴奋性突触数量明显增多,疼痛信号转导增强,从而产生痛觉过敏。Kim 等^[10]提出外周损伤诱导的慢性疼痛的皮质机制:神经或组织损伤引起外周和脊髓的过度兴奋,激活 mGluR5- Ca^{2+} -TSP-1 信号通路从而引起初级躯体感觉皮质区突触重排,包括突触的形成增加和突触的强度增强,促使中枢敏化,最终导致慢性疼痛的发生。

2.2 突触结构的改变

突触是由突触前部(突触前膜和突触小泡)、突触间隙和突触后部(与部分神经递质结合的受体)3 部分所构成的区域。因此,突触小泡的数量、突触间

隙的宽度及突触后膜致密物 (postsynaptic density, PSD, 由细胞骨架蛋白和调节蛋白等多种蛋白组成,其形态和蛋白组成随神经活动而变化) 厚度等的改变均会引起突触形态结构的变化。突触囊泡是突触前膜内聚集的小泡,小泡内含有丰富的神经递质。Peggion 等^[11]通过对突触囊泡研究发现:突触囊泡分为新突触囊泡蛋白和旧突触囊泡蛋白,兴奋传导时突触前膜优先释放新突触囊泡蛋白,在多种蛋白的作用下,突触囊泡通过突触间隙到达突触后膜发挥作用,紧接着被相关的酶所灭活或通过囊泡循环被突触前膜再摄取,突触囊泡释放的任何一环节出问题都会影响疼痛信号的转导,并最终影响疼痛的发生。突触囊泡从突触前膜释放之后,首先进入突触间隙。突触间隙越宽,突触传递效率越低,疼痛信号转导越慢,最终影响着疼痛的发生。Flanagan 等^[12]通过对突触后神经元的兴奋性研究发现:谷氨酸从兴奋性突触的前膜释放到突触间隙时,突触间隙越宽,疼痛信号转导越慢,疼痛的发生越迟。突触囊泡通过突触间隙后要想发挥作用必须到达突触后膜,与突触后膜上的 PSD 相互作用。Jang 等^[13]研究发现神经递质通过突触间隙传导到突触后膜后,突触后膜上的大量 PSD 相关蛋白发生变化,主要表现为:突触支架蛋白将突触后膜上相关受体聚集和开放,使神经递质更容易在突触后膜上发挥作用;PSD95 通过一氧化氮合酶激活突触后膜的 AMPA 受体和 NMDA 受体,上调树突棘的数量和大小,使神经递质在突触后膜上的传导增强,突触后膜除极,微小兴奋性突触后膜电流的幅度增加,最终导致突触后膜长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 和疼痛的敏化。综上所述,突触结构参数的变化会改变突触的可塑性,并最终影响着疼痛的发生。

2.3 树突棘重塑

树突棘是神经元树突分支上的棘状突起,是大多数兴奋性突触接受信息,进行突触联系的位点,能够调节突触传递的效率^[14]。树突棘形成和降解的动态变化可影响突触的可塑性,其形态、大小和数量上的变化与突触的效能密切相关。树突棘依照大小和形状被分为蘑菇型、短粗型和细长型 3 种类型。研究发现在脊髓损伤大鼠模型中,脊髓背角 II 层神经元树突棘总密度没有发生改变,但细长型树突棘的数量降低而蘑菇型树突棘增多^[15]。树突棘头部的大小和突触功能密切相关,因为兴奋性突触后

受体 (AMPA 和 NMDA 受体) 大都分布在树突棘头部; 而颈部则参与调控头部内的 Ca^{2+} 浓度。研究结果显示, AMPA 和 NMDA 受体在上述 3 类树突棘的分布有差异, 这也导致它们的突触功能明显不同^[16-17]。Zhao 等^[18]报道在大鼠脊髓损伤后神经病理性疼痛模型中树突棘的密度有所增加, 其中蘑菇型树突棘的数量增多, 同时蘑菇型树突棘头部面积增大, 这种形态变化会增加 AMPA 和 NMDA 受体的数量, 使突触传递效能和稳定性增加。近年来, 采用双光子成像技术, 研究人员在多种疼痛模型中观察到初级躯体感觉皮质区和前扣带回皮质树突棘形态和数量的动态变化^[19-22]。这些研究均表明树突棘形态的变化可能与疼痛的发生密切相关, 即神经元可通过改变树突棘的形态来调节突触传递的可塑性进而导致疼痛的发生。

3 突触功能可塑性在疼痛中的作用

突触功能可塑性可以分为短期突触可塑性和长期突触可塑性, 目前研究较多的主要是长期突触可塑性, 主要有两种不同形式, 即 LTP 和长时程抑制 (long-term depression, LTD)。

3.1 LTP

LTP 是指突触后神经元细胞对反复刺激突触反应的持久强化。LTP 的产生是突触前和突触后共同作用的结果。突触前机制在 LTP 形成的过程中起着重要作用。Luo 等^[23]通过分子荧光标记等技术发现: 在小鼠炎性痛脊髓背角中, 突触前作用参与了 LTP 的形成。组织损伤引起外周和脊髓的过度兴奋, 激活 PAC-PKG-I- Ca^{2+} 信号通路, 引起突触前膜内的突触小泡聚集和释放增多, 最终导致突触传递在脊髓神经元上的持久增强。大量研究表明, 突触后机制是 LTP 形成的主要机制^[7, 24-25]。Sandkühler^[26]通过对小鼠慢性痛研究, 发现外周伤害性刺激诱发突触 LTP 的脊髓机制: 伤害性刺激传导到脊髓首先需要激活 P 物质受体、神经激肽受体 1、神经激肽受体 2 和 NMDA 受体以及肌醇-1,4,5-三磷酸腺苷受体等, 引起突触后 Ca^{2+} 水平的急剧升高, 使突触后膜受体磷酸化和密度升高, 突触后膜进一步除极, 突触后神经元持续长时间兴奋, 最终导致慢性疼痛的发生。Chen 等^[27]通过对小鼠炎性痛研究, 发现外周炎症或神经损伤诱发突触 LTP 的前扣带回皮质机制: 外周神经损伤等伤害性刺激传导到大脑皮质 II/III

神经元中引起 AMPA 受体活性增强, AMPA 受体在突触后大量扩增, 导致兴奋性突触传递增强, 抑制性突触传递减弱, 最终诱发炎性疼痛。综上, 在突触长期功能可塑性中, LTP 的形成是受体和信号通路共同作用的结果, 并最终影响着疼痛的发生。

3.2 LTD

LTD 指突触后神经元细胞对反复刺激突触反应的持久减弱, 也是突触长期可塑性的一种重要形式。LTD 对突触的作用也分为突触前和突触后机制, 目前对 LTD 的研究主要是突触后的机制^[28]。Liu 等^[29]通过全细胞膜片钳技术和 64 通道神经电生理记录系统发现: 在小鼠慢性痛岛叶皮质中, 突触后作用参与了 LTD 的形成。重复低频电刺激引起小鼠岛叶皮质中兴奋性突触传导频率增加, I 型代谢性谷氨酸受体和 L 型电压依赖型 Ca^{2+} 通道激活, 引起 NMDA 受体和 AMPA 受体被激活, 导致细胞内储存的 Ca^{2+} 释放和细胞外 Ca^{2+} 内流增加, 从而引发一系列信号级联反应, 最终导致在小鼠岛叶皮质中 LTD 的发生。Kim 等^[30]报道在小鼠脊髓神经病理性疼痛中, 突触后辣椒素受体的激活是脊髓神经元发生 LTD 的关键过程, 并最终导致机械疼痛超敏的发生。总之, LTD 的发生是各种受体作用的结果, 在突触长期功能重塑中也起着重要的作用。

4 基于突触可塑性的疼痛治疗

疼痛的发生与突触可塑性密切相关, 近年来对疼痛的治疗逐步转变到对突触可塑性的治疗。

4.1 针对突触结构可塑性改变的治疗

目前, 临床上针对突触结构可塑性改变主要为药物治疗。主要药物有: 降低突触前膜囊泡内神经递质释放的药物加巴喷丁等, 突触后膜非竞争性 NMDA 受体拮抗剂氯胺酮等, 抑制突触后膜对疼痛转导的药物卡马西平等^[31]。另外, 研究发现传统的中药雷公藤内酯醇和红景天能够改变 PSD95 等蛋白的水平, 影响着突触后膜兴奋的传导, 并最终影响着疼痛的发生^[32-33]。

4.2 针对突触功能可塑性改变的治疗

针对突触功能可塑性改变的治疗是临床上基于突触可塑性疼痛治疗的主要方法。目前主要有: 神经阻滞疗法、针刺 (电针) 和经皮神经电刺激疗法、靶向疗法。神经阻滞疗法通过将无水乙醇、无菌甘油注入脑和神经丛, 用物理或化学方法阻断神经

传导,引起突触后 LTD 的产生,最终缓解疼痛的发生。针刺(电针)治疗通过作用于神经元或神经胶质细胞,阻断痛觉传导路径以及激活体内痛觉调制系统,即通过积极修复和维持神经元的突触可塑性来达到疼痛伤害后的自我修复作用^[34]。另一种有效的镇痛疗法是经皮神经电刺激疗法,通过刺激感觉纤维,抑制谷氨酸能突触强度和蛋白激酶活性,从而阻止或消除突触 LTP 效应来缓解疼痛。大量研究已证实:神经阻滞疗法、针刺(电针)和经皮神经电刺激疗法具有持久的镇痛作用^[35-37],已成为各种疼痛的治疗手段之一。此外,由于突触可塑性与许多信号通路和分子相关,那么对突触重塑信号通路和分子靶向药物的研究将是临床上疼痛治疗的一大热点。研究发现:Wnt 和 EphrinB-EphB 受体信号通路是神经病理性疼痛的崭新机制,通过鞘内注射 Wnt 或 EphB 受体拮抗剂可明显改变胶质细胞以及相关突触分子的表达,阻止或消除突触 LTP 效应来缓解疼痛^[38-39]。另有研究表明:蛋白激酶 M 是慢性疼痛突触可塑性维持的关键效应分子,可以调节突触 AMPA 和 NMDA 受体的表达,通过特异性抑制剂可以逆转突触可塑性 LTP 的维持,最终消除慢性痛相关中枢可塑性增强^[40]。但是由于突触可塑性的机制复杂,单一的药物、神经阻滞、针刺(电针)和经皮神经电刺激疗法、鞘内注射并不能全面缓解疼痛的发生,这就要求我们从突触可塑性的诸多机制进行研究,以求综合各种方法来治疗疼痛。

5 结语与展望

目前,对疼痛的认识和治疗仍是全球性的难题,是临床多学科关注的重点和焦点。基于突触的可塑性,国内外对疼痛的治疗主要集中在改变突触结构可塑性和功能可塑性上。随着对突触可塑性认识的逐步加深,近年来对疼痛的治疗已从传统的药物、神经阻滞、针刺(电针)和经皮神经电刺激等疗法转变到与突触可塑性相关的分子和信号通路的靶向治疗上来,为临床疼痛治疗提供了新靶点,提高了疼痛患者的生活质量。但是,与疼痛相关的突触重塑机制复杂,这就需要我们参与疼痛的诸多机制进行研究,以寻求疼痛治疗的最佳策略。总之,不断完善对脊髓和前扣带回皮质突触可塑性的研究和认识,将为临床疼痛治疗提供更为可靠的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Moseley GL, Vlaeyen JW. Beyond nociception: the imprecision hypothesis of chronic pain[J]. *Pain*, 2015, 156(1): 35-38. DOI:10.1016/j.pain.000000000000014.
- [2] Zhuo M. Ionotropic glutamate receptors contribute to pain transmission and chronic pain [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 112(Pt A): 228-234. DOI:10.1016/j.neuropharm.2016.08.014.
- [3] Richebé P, Capdevila X, Rivat C. Persistent postsurgical pain: pathophysiology and preventative pharmacologic considerations. [J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(3): 590-607. DOI:10.1097/ALN.0000000000002238.
- [4] Ishikawa T, Eto K, Kim SK, et al. Cortical astrocytes prime the induction of spine plasticity and mirror image pain[J]. *Pain*, 2018, 159(8): 1592-1606. DOI:10.1097/j.pain.0000000000001248.
- [5] Yamanaka M, Matsuura T, Pan H, et al. Calcium-stimulated adenylyl cyclase subtype 1 (AC1) contributes to LTP in the insular cortex of adult mice[J/OL]. *Heliyon*, 2017, 3(7): e00338. DOI:10.1016/j.heliyon.2017.e00338.
- [6] Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus [J]. *Nature*, 1993, 361(6407): 31-39. DOI:10.1038/361031a0.
- [7] Ji RR, Nackley A, Huh Y, et al. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain [J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(2): 343-366. DOI:10.1097/ALN.0000000000002130.
- [8] Bannister K, Dickenson AH. The plasticity of descending controls in pain: translational probing[J]. *J Physiol*, 2017, 595(13): 4159-4166. DOI:10.1113/JP274165.
- [9] Ke C, Gao F, Tian X, et al. Slit2/robo1 mediation of synaptic plasticity contributes to bone cancer pain [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(1): 295-307. DOI:10.1007/s12035-015-9564-9.
- [10] Kim W, Kim SK, Nabekura J. Functional and structural plasticity in the primary somatosensory cortex associated with chronic pain [J]. *J Neurochem*, 2017, 141 (4): 499-506. DOI:10.1111/jnc.14012.
- [11] Peggion C, Stella R, Chemello F, et al. The prion protein regulates synaptic transmission by controlling the expression of proteins key to synaptic vesicle recycling and exocytosis [J]. 2018. DOI:10.1007/s12035-018-1293-4.
- [12] Flanagan B, McDaid L, Wade J, et al. A computational study of astrocytic glutamate influence on post-synaptic neuronal excitability [J/OL]. *PLoS Comput Biol*, 2018, 14 (4): e1006040. DOI:10.1371/journal.pcbi.1006040.
- [13] Jang S, Oh D, Lee Y, et al. Synaptic adhesion molecule IgSF11 regulates synaptic transmission and plasticity [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 19(1): 84-93. DOI:10.1038/nn.4176.
- [14] Tan AM, Waxman SG. Dendritic spine dysgenesis in neuropathic pain.[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 601: 54-60. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.11.024.
- [15] Cao XC, Pappalardo LW, Waxman SG, et al. Dendritic spine dysgenesis in superficial dorsal horn sensory neurons after spinal

- cord injury [J/OL]. *Mol Pain*, 2017, 13: 1744806916688016. DOI:10.1177/1744806916688016.
- [16] Tada T, Sheng M. Molecular mechanisms of dendritic spine morphogenesis [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2006, 16 (1): 95-101. DOI:10.1016/j.conb.2005.12.001.
- [17] Kasai H, Matsuzaki M, Noguchi J, et al. Structure-stability-function relationships of dendritic spines [J]. *Trends Neurosci*, 2003, 26(7): 360-368. DOI:10.1016/S0166-2236(03)00162-0.
- [18] Zhao P, Hill M, Liu S, et al. Dendritic spine remodeling following early and late Rac1 inhibition after spinal cord injury: evidence for a pain biomarker [J]. *J Neurophysiol*, 2016, 115 (6): 2893-2910. DOI:10.1152/jn.01057.2015.
- [19] Eto K, Wake H, Watanabe M, et al. Inter-regional contribution of enhanced activity of the primary somatosensory cortex to the anterior cingulate cortex accelerates chronic pain behavior [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(21): 7631-7636. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0946-11.2011.
- [20] Kim SK, Nabekura J. Rapid synaptic remodeling in the adult somatosensory cortex following peripheral nerve injury and its association with neuropathic pain [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(14): 5477-5482. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0328-11.2011.
- [21] Kim SK, Kato G, Ishikawa T, et al. Phase-specific plasticity of synaptic structures in the somatosensory cortex of living mice during neuropathic pain[J/OL]. *Mol Pain*, 2011, 7(8): 87. DOI:10.1186/1744-8069-7-87.
- [22] Kim CE, Kim YK, Chung G, et al. Large-scale plastic changes of the brain network in an animal model of neuropathic pain[J]. *Neuroimage*, 2014, 98(8): 203-215. DOI:10.1016/j.neuroimage.2014.04.063.
- [23] Luo C, Gangadharan V, Bali KK, et al. Presynaptically localized cyclic GMP-dependent protein kinase I is a key determinant of spinal synaptic potentiation and pain hypersensitivity [J/OL]. *PLoS Biol*, 2012, 10(3): e1001283. DOI:10.1371/journal.pbio.1001283.
- [24] Kim HY, Jun J, Wang J, et al. Induction of long-term potentiation and long-term depression is cell-type specific in the spinal cord [J]. *Pain*, 2015, 156 (4): 618-625. DOI:10.1097/01.j.pain.0000460354.09622.ec.
- [25] Luo C, Kuner T, Kuner R. Synaptic plasticity in pathological pain[J]. *Trends Neurosci*, 2014, 37(6): 343-355. DOI:10.1016/j.neulet.2014.11.024.
- [26] Sandkühler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia[J]. *Physiol Rev*, 2009, 89(2): 707-758. DOI:10.1152/physrev.00025.2008.
- [27] Chen T, Wang W, Dong YL, et al. Postsynaptic insertion of AMPA receptor onto cortical pyramidal neurons in the anterior cingulate cortex after peripheral nerve injury[J/OL]. *Mol Brain*, 2014, 7: 76. DOI:10.1186/s13041-014-0076-8.
- [28] Park KB, Weon H. Orexin receptors mediate long-term depression of excitatory synaptic transmission in the spinal cord dorsal horn [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 660: 12-16. DOI:10.1016/j.neulet.2017.08.068.
- [29] Liu MG, Koga K, Guo YY, et al. Long-term depression of synaptic transmission in the adult mouse insular cortex in vitro [J]. *Eur J Neurosci*, 2013, 38(8): 3128-3145. DOI:10.1111/ejn.12330.
- [30] Kim YH, Back SK, Davies AJ, et al. TRPV1 in GABAergic interneurons mediates neuropathic mechanical allodynia and disinhibition of the nociceptive circuitry in the spinal cord[J]. *Neuron*, 2012, 74 (4): 640-647. DOI:10.1016/j.neuron.2012.02.039.
- [31] 黄小丽, 彭彬. 突触可塑性与神经病理性疼痛[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(9): 655-657. DOI:10.3969/j.issn.1006-9852.2014.09.012.
- [32] 桂婷, 胡小令, 吕诚, 等. 雷公藤内酯醇对阿尔茨海默病模型大鼠突触后致密物蛋白 N-甲基-D-天门冬氨酸受体亚基 2B 和突触后致密物质 95 的影响 [J]. *解剖学杂志*, 2010, 33(3): 286-289. DOI:10.3969/j.issn.1001-1633.2010.03.002.
- [33] 孙宏燕, 董联玲, 崔红燕, 等. 红景天对阿尔茨海默病模型大鼠行为学及海马区突触相关蛋白的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(4): 455-456. DOI:10.3969/j.issn.1672-1349.2012.04.039.
- [34] Ge JF, Peng L, Hu CM, et al. Impaired learning and memory performance in a subclinical hypothyroidism rat model induced by hemi-thyroid electrocauterisation[J]. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24(6): 953-961. DOI:10.1111/j.1365-2826.2012.02297.x.
- [35] Tanaka K, Ikeuchi M, Izumi M, et al. Effects of two different intensities of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain thresholds of contralateral muscles in healthy subjects[J]. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27(9): 2771-2774. DOI:10.1589/jpts.27.2771.
- [36] 阎丽娟, 付宏伟, 赵悦, 等. 基于电针频率的针刺镇痛机理研究进展[J]. *上海针灸杂志*, 2016, 5(1): 121-124. DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2016.01.0121.
- [37] Carlsson C. Acupuncture mechanisms for clinically relevant long-term effects--reconsideration and a hypothesis[J]. *Acupunct Med*, 2002, 20(2-3): 82-99.
- [38] Xu N, Wu MZ, Deng XT, et al. Inhibition of YAP/TAZ activity in spinal cord suppresses neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2016, 36 (39): 10128-10140. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0800-16.2016.
- [39] Liu S, Liu YP, Huang ZJ, et al. Wnt/Ryk signaling contributes to neuropathic pain by regulating sensory neuron excitability and spinal synaptic plasticity in rats [J]. *Pain*, 2015, 156(12): 2572-2584. DOI:10.1097/j.pain.0000000000000366.
- [40] Laferrière A, Pitcher MH, Haldane A, et al. PKM ζ is essential for spinal plasticity underlying the maintenance of persistent pain [J/OL]. *Mol Pain*, 2011, 7: 99. DOI:10.1186/1744-8069-7-99.

(本文编辑: 华云)