

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.12.1517

## 5-羟色胺受体及其在疼痛调控中的研究进展

孔二亮, 吴飞翔, 俞卫锋\*

第二军医大学东方肝胆外科医院麻醉科, 上海 200438

**[摘要]** 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体广泛分布于中枢和外周神经系统,参与机体多种生理功能的调控。5-HT及其类似物通过与不同亚型、不同部位的5-HT受体结合,对疼痛信号产生抑制或易化作用。在中枢神经系统,下行的5-HT能神经元能够激活抑制性中间神经元而发挥镇痛作用,且镇痛作用的强弱与5-HT能神经元的受体类型和分布密度有关。在外周,5-HT受体能够参与疼痛信号的传导,与痛觉过敏密切相关。本文主要综述了中枢和外周不同亚型5-HT受体在不同部位对疼痛信号的调控作用,为急慢性疼痛治疗与康复的基础理论研究和作用靶点选择提供参考。

**[关键词]** 5-羟色胺;5-羟色胺受体;疼痛;脊髓

**[中图分类号]** R 441.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2016)12-1517-07

### 5-hydroxytryptamine receptor and its role in pain regulation: research progress

KONG Er-liang, WU Fei-xiang, YU Wei-feng\*

Department of Anesthesiology, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200438, China

**[Abstract]** 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors are widely distributed in the central and peripheral nervous systems, regulating and controlling various physiologic functions. 5-HT and its analogues can play both inhibitory or promoting roles in the pain signal conduction via interacting with various subtypes of 5-HT receptor at different locations. In the central nervous system, the descending serotonergic neurons exert analgesic effect by activating the inhibitory interneurons, and the analgesic efficiency depends on the quantity and subtype of the 5-HT receptors. In periphery, 5-HT receptors are involved in pain signal conduction and have a close relationship with hyperalgesia. In this review, we focused on the different subtypes of 5-HT receptors locating in the central and peripheral nervous systems, and summarized the regulation mechanisms of 5-HT receptors in the pain signal, hoping to provide a theoretical basis and new target for the therapy and recovery of acute and chronic pain.

**[Key words]** 5-hydroxytryptamine; 5-hydroxytryptamine receptors; pain; spinal cord

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(12): 1517-1523]

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)又名血清素(serotonin),它既是一种神经递质,也是一种血管活性物质,同时也能作为激素调节机体的生理活动。在神经系统中,5-HT能通过与不同亚型的受体结合发挥多种生理功能<sup>[1]</sup>。5-HT受体在神经系统的发育过程中至关重要,在胚胎时期中缝背核开始合成5-HT之前,胎盘的5-HT就开始参与神经系统的发育过程<sup>[2]</sup>;妊娠10周后,5-HT能神经元大量增加,参与神经系统的分化发育、轴突生长和突触形成<sup>[3]</sup>。5-HT能神经元在中枢神经系统中分布广泛,组成了复杂的网络投射系统,且受到其投射脑区

的严格调控,从而参与各种精神活动和疼痛信号的调节。

### 1 5-HT受体家族

5-HT诱发的生理功能由不同的5-HT受体所介导,根据结构、功能和药理学作用的不同,5-HT受体分为7种亚型:5-HT<sub>1~7</sub>受体。除5-HT<sub>3</sub>受体为配体门控离子通道外,其余亚型均为G蛋白偶联受体<sup>[4]</sup>。随着放射性配基结合技术和放射性自显影技术的发展,发挥不同功能的5-HT受体的多种亚基也陆续被发现。

**[收稿日期]** 2016-08-09 **[接受日期]** 2016-11-25

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30901403). Supported by National Natural Science Foundation of China (30901403).

**[作者简介]** 孔二亮,硕士生. E-mail: kel1992@sohu.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81875230, E-mail: ywf808@sohu.com

1.1 5-HT<sub>1</sub> 受体 5-HT<sub>1</sub> 受体是 5-HT 受体家族中最庞大的一种亚型,目前已发现 5 种亚基:A、B、D、E、F。虽然编码 5-HT<sub>1</sub> 受体 5 种亚基的基因序列有 40%~63%的同源性,但各个亚基的药理特性和表达方式各不相同<sup>[5-6]</sup>。在中枢神经系统突触前膜中存在的 5-HT<sub>1A</sub>和 5-HT<sub>1B</sub>受体能够通过抑制突触前膜神经递质的释放来调控 5-HT 能神经通路<sup>[7]</sup>,而突触后膜表达的 5-HT<sub>1</sub> 受体通过激活内向整流钾通道或者抑制钙离子通道,引起细胞膜的超极化而发挥调节作用<sup>[8]</sup>。5-HT<sub>1</sub> 受体不仅参与神经元兴奋性的调节,在神经元的生长分化过程中也发挥了重要作用,体内和体外实验均表明激活 5-HT<sub>1A</sub>受体可以增加树突棘的生长和延伸<sup>[9]</sup>。

1.2 5-HT<sub>2</sub> 受体 5-HT<sub>2</sub> 受体由 A、B、C 3 种亚基组成,编码 3 种亚基的基因有将近 50%的同源序列,并且其药理效应、分子结构和信号转导通路相似。5-HT<sub>2</sub> 受体在大脑皮质、嗅球、海马齿状回、脑干、脊髓背角等部位高表达<sup>[5]</sup>;在神经元和培养的胶质细胞中也可检测到 5-HT<sub>2A</sub>受体 mRNA 的表达;5-HT<sub>2C</sub>受体在侧脑室脉络丛中大量表达,主要参与脑脊液产生的调控;5-HT<sub>2</sub> 受体通过 G 蛋白偶联受体激活磷脂酶 C(PLC),从而导致三磷酸肌醇(IP<sub>3</sub>)的生成增加,胞内的第二信使 IP<sub>3</sub> 能够刺激内质网的钙离子释放,该过程与海马和睫状神经节的保护作用有关<sup>[5, 10]</sup>。研究表明,5-HT<sub>2</sub> 受体还参与突触可塑性的改变,刺激 5-HT<sub>2C</sub>高表达的区域可使突触的长时程增强作用发生率增高,但在低表达区域无此现象,甚至反而会出现长时程抑制增多的现象<sup>[11]</sup>。

1.3 5-HT<sub>3</sub> 受体 5-HT<sub>3</sub> 受体是该受体家族唯一一类非选择性配体门控离子通道受体,主要分布在大脑皮质、海马、杏仁核以及孤束核等部位<sup>[12]</sup>。5-HT<sub>3</sub> 受体包含 A、B、C、D、E 5 种亚基,但各亚基在功能上的相关性有待研究。研究表明,C、D、E 3 种亚基单独存在时不能发挥功能,当与 5-HT<sub>3A</sub>亚基共表达组成同源五聚体时才能有效发挥功能,而且 5-HT 与 5-HT<sub>3A/D</sub>、5-HT<sub>3A/E</sub>受体的亲和力更强,这也同 5-HT<sub>3A</sub>受体表达相对较高的结论一致<sup>[13]</sup>。5-HT<sub>3</sub> 受体主要分布在中枢神经系统,参与呕吐反射、疼痛传导、药物成瘾、功能性胃肠功能障碍等疾病的发生和发展。5-HT<sub>3A</sub>在突触前膜、后膜均有表

达,例如边缘叶神经元主要在突触前膜表达 5-HT<sub>3A</sub>受体,大脑皮质浅层 I~III 层中的  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)能中间神经元主要在突触后膜表达 5-HT<sub>3A</sub>受体,激活后能够介导钙离子依赖 GABA 的释放或增强 GABA 能中间神经元的微小抑制性突触后电流,在调节神经元的兴奋性方面具有重要作用<sup>[14]</sup>。

1.4 5-HT<sub>4</sub> 受体 5-HT<sub>4</sub> 受体由将近 200 kb 的基因序列编码,至少包含 14 个外显子,在中枢神经系统的突触前膜、后膜均有表达。5-HT<sub>4</sub> 受体参与维持多种正常的生理活动,如呼吸节律的控制、焦虑以及学习和记忆的产生和强化。Quiedeville 等<sup>[15]</sup>研究发现,5-HT<sub>4</sub> 受体通过 G 蛋白偶联受体促进环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的形成,而 cAMP 在记忆的形成、突触的可塑性、神经元生长和轴突再生过程中发挥重要作用。因此,5-HT<sub>4</sub> 受体功能失调可以引起神经元变性和神经精神疾病,5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂可以明显提高认知功能缺陷患者的学习和记忆能力<sup>[16]</sup>。

1.5 5-HT<sub>5</sub> 受体 5-HT<sub>5</sub> 受体由 *HTR5A* 和 *HTR5B* 两个基因编码,主要分布在大脑皮质、齿状回、海马、小脑颗粒细胞层和嗅球中,在神经系统的星型胶质细胞中也有表达。由于缺乏合适的配体,5-HT<sub>5</sub> 受体的功能研究较少,其主要参与运动协调的调控、情绪的调节、感知能力以及神经内分泌的调节。此外,该受体在调节昼夜节律的脑区高表达,提示 5-HT<sub>5</sub> 受体可能参与生理性节律的调控。同时,5-HT<sub>5A</sub>受体可以调节大鼠的短时、长时记忆以及认知行为<sup>[17]</sup>,其具体功能和机制有待进一步研究。

1.6 5-HT<sub>6</sub> 受体 5-HT<sub>6</sub> 受体几乎仅分布在中枢神经系统,尤以纹状体、皮质、边缘系统等脑区的分布密度较高,这些脑区已被证实参与学习、记忆、情感等高级智能和精神活动,并且在脑内与乙酰胆碱、谷氨酸、GABA、肾上腺素、去甲肾上腺素等多种参与学习、记忆、情感、认知过程的神经递质均有相互作用,因此 5-HT<sub>6</sub> 受体作为药物靶点在神经精神类疾病治疗的作用越来越得到重视。已有研究发现 5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗剂能够显著提高前额叶和海马的谷氨酸、乙酰胆碱和儿茶酚胺的水平,增强兴奋性神经元的活动,而兴奋性神经元活动的增强和抑制性 GABA 能神经系统活动的减弱已被证实可以增强学习和记忆能力<sup>[18]</sup>。

1.7 5-HT<sub>7</sub>受体 5-HT<sub>7</sub>受体在5-HT受体家族中发现最晚,根据氨基酸碳端残基的不同,人类的5-HT<sub>7</sub>受体由A、B、D 3种亚基组成。在中枢神经系统中其主要分布于前额叶、海马、下丘脑、杏仁核和脊髓等区域,主要参与中心温度的调控、学习记忆过程和睡眠觉醒周期的调节。在外周,5-HT<sub>7</sub>受体分布于血管平滑肌细胞和胃肠道,参与血管的收缩活动以及胃肠道蠕动,因此其功能障碍可能参与了肠易激综合征的发生<sup>[19]</sup>。也有研究表明,5-HT<sub>7</sub>受体激活5-HT能神经通路能够通过抑制炎性疼痛和切割痛的信号转导而发挥镇痛作用<sup>[20]</sup>。

## 2 痛觉的信号转导通路

疼痛是组织损伤或与潜在的组织损伤相关的一种不愉快的躯体感觉和情感体验,患者可表现为痛苦、焦虑或抑郁等,同时可伴有代谢、内分泌、呼吸、循环功能的改变。痛觉过敏和异常性疼痛是病理性疼痛的两个重要临床特征,研究痛觉过敏的传导、易化和抑制通路对了解疼痛产生的机制至关重要。近年来的研究发现,病理状态下外周伤害性感受器神经元发生敏化,自发性放电活动增多,对自然刺激反应敏感,电活动不断传至脊髓背角使中间神经元突触重塑并敏化,进而产生痛觉过敏,这种伤害性感受器和脊髓背角的敏化交互作用可能是病理性疼痛产生的机制之一<sup>[21]</sup>。Plenderleith和Snow<sup>[22]</sup>研究发现,刺激中脑和脑干的一些区域可以抑制脊髓神经元对伤害性刺激的反应,因此,这些部位很可能参与大脑对脊髓神经元的疼痛调控过程。脊髓背角神经元接受支配皮肤和深部组织的初级传入神经元的感觉信息(包括伤害性和非伤害性感觉)传入,初级传入神经元纤维末端在脊髓背角的分布由感觉的性质、传入神经元支配的部位所决定。脊髓背角胶状质主要分布在II板层,接受大部分初级传入神经元,被认为是伤害性感觉传递中的重要结构<sup>[23]</sup>;疼痛信息在脊髓胶状质中兴奋性和抑制性中间神经元的回路中进行初步处理,然后再由脊髓背角的投射神经元投射到大脑相关感觉区域。同时,脊髓胶状质回路同样接受来自脑干的下行纤维的调控。体内多种信号分子和神经递质都参与疼痛的传入和传出通路<sup>[24]</sup>。

去甲肾上腺素通过激活肾上腺素能受体参与调节中枢神经系统的多种功能,其中最重要的功能之

一是疼痛的调控<sup>[25]</sup>。早在1978年就有实验证实蛛网膜下隙中注射去甲肾上腺素能够抑制脊髓背角伤害性神经元的活动并减弱痛行为<sup>[26]</sup>。选择性 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体激动剂能够模拟去甲肾上腺素对背角伤害性神经元的抑制作用,但 $\alpha_1$ 、 $\beta$ 受体激动剂却无相应效果<sup>[27]</sup>,说明去甲肾上腺素通过 $\alpha_2$ 受体参与疼痛的调控。正常人的去甲肾上腺素能通路对疼痛的调节作用很小,但外伤和炎症会引起神经元的可塑性发生变化,此时去甲肾上腺素能通路的作用就较为显著。Nakajima等<sup>[28]</sup>发现鞘内应用 $\alpha_2$ 受体拮抗剂能够显著逆转去甲肾上腺素再摄取抑制剂对神经病理性疼痛的镇痛作用,Gentili等<sup>[29]</sup>发现鞘内注射 $\alpha_2$ 受体激动剂能够减轻膝盖手术患者的术后痛,Eisenach等<sup>[30]</sup>甚至发现鞘内注射 $\alpha_2$ 受体激动剂能缓解癌症患者的顽固性疼痛。因此,将肾上腺素能信号分子作为临床上各种类型疼痛治疗靶点的研究已经越来越受到重视。

阿片受体信号通路同样在疼痛的调控中发挥重要作用,其痛觉调控机制涉及脊髓和脊髓以上多个中枢部位。在 $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$  3类阿片受体中, $\mu$ 受体主要介导镇痛效应的传导。在脊髓层面,外周伤害性刺激信号通过C类纤维传导至脊髓后角,促使突触前水平释放P物质和神经激肽A等神经肽与兴奋性氨基酸<sup>[31]</sup>,其与突触后膜神经激肽受体NK1、NK2受体结合激活三磷酸鸟苷蛋白,从而产生去极化和第二信使效应;谷氨酸等兴奋性氨基酸可作用于脊髓后角神经元突触后膜 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异(噁)唑丙酸(AMPA)和N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体,发挥疼痛信号转导的作用。阿片类药物能够抑制位于传入神经末梢上的阿片受体所介导的神经递质如P物质等的释放,或促进神经元突触后膜发生超极化,抑制多种伤害性反射而发挥镇痛作用<sup>[32]</sup>。在大脑层面,在延髓头端腹内侧区(RVM)和中脑导水管周围灰质区(PAG)局部注射阿片类药物可以产生很强的镇痛效果,损伤或者在RVM区注射阿片受体拮抗剂可以明显减弱系统性应用吗啡的镇痛效果<sup>[33-34]</sup>,这被认为与RVM、PAG区的GABA能中间神经元有关。

5-HT与去甲肾上腺素以及阿片受体通路关系密切,可通过去甲肾上腺素以及阿片受体参与疼痛的调控。因此疼痛的传导和调控系统以及神经元对

内外环境的伤害性刺激的可塑性可能会成为潜在的疼痛治疗靶点。

### 3 5-HT受体对疼痛调控的双重效应

神经解剖及分子生物学研究发现,RVM投射至延髓/脊髓背角通路中存在多种神经递质(如5-HT、内啡肽、谷氨酸、GABA等)和相应受体,大体可归纳为两类具有明确双向调节痛觉的神经递质系统:起自RVM区的下行5-HT能神经通路和起自蓝斑的下行去甲肾上腺素能神经通路,其中5-HT能神经元是发挥下行调节痛觉的主要神经元<sup>[35]</sup>。在生理情况下,5-HT的易化和抑制通路处于平衡状态,并且受多种因素的调控。在受到刺激后,5-HT受体发挥易化或者抑制痛觉传递的效应与其作用的受体亚型以及作用部位密切相关。

**3.1 5-HT受体抑制痛觉反应** 5-HT受体介导的镇痛作用主要与其激活脊髓的下行抑制通路有关。超过1/3的脊髓神经元为抑制性中间神经元,且在脊髓背角分布有大量的GABA能和甘氨酸能抑制性中间神经元和相关受体,在传入神经末梢突触前膜主要分布有GABA受体,突触后膜则分布有GABA和甘氨酸受体,药物阻断可以产生痛觉过敏和异常性疼痛等多种反应<sup>[36]</sup>。刺激PAG区能够促进脊髓背角5-HT的释放和5-HT<sub>3</sub>受体的表达,使GABA能抑制性中间神经元的兴奋性增强,导致脊髓背角神经元被抑制而影响疼痛信号的传递,产生镇痛效应<sup>[37]</sup>。多种因素通过中间神经元来控制疼痛信号是否传递到大脑以及信号的强度,比如C和A $\delta$ 纤维传入的触压痛觉可被大量的A $\beta$ 纤维所稀释,从而减弱伤害性刺激的传入,这就是中间神经元对疼痛的门控理论<sup>[38]</sup>。RVM区和PAG区是连接脊髓和大脑间信息传递的中继站,此区域内的5-HT能神经元既与脊髓丘脑束有单突触直接联系,也通过中间神经元与脊髓丘脑束进行多突触联系,能够对疼痛信号进行快速整合。RVM区不仅控制疼痛信息的传递,同时也能够调节因疼痛引起的机体内环境的改变。刺激RVM区可抑制脊髓背角神经元的伤害性反应,同时也可抑制动物的疼痛行为反应<sup>[39]</sup>。5-HT拮抗剂或神经毒素可选择性破坏5-HT能神经元,明显减弱上述抑制效应。同时,5-HT直接作用于脊髓可抑制脊髓丘脑束神经元的

活动,产生镇痛效应。在脊髓背角存在多种5-HT受体的亚型,RVM区神经元激活后通过增加5-HT的释放而作用于脊髓背角的5-HT受体,从而介导背角神经元的抑制效应。在外周,背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元主要表达5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>3</sub>以及5-HT<sub>7</sub>受体,同时使用相应受体的选择性拮抗剂可以逆转5-HT介导的镇痛作用<sup>[40]</sup>,提示这几类受体在外周主要介导镇痛效应。Granados-Soto等<sup>[41]</sup>发现将5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1E</sub>和5-HT<sub>1F</sub>受体的激动剂直接注射大鼠足底能够明显抑制甲醛溶液的痛觉感受,进一步阐明了外周发挥镇痛效应的5-HT受体类型。因此,5-HT镇痛作用的强度与抑制性中间神经元以及受体分布的密度和类型密切相关。

**3.2 5-HT受体易化痛觉反应** 最近研究发现脊髓下行通路不仅有抑制疼痛信号传导的作用,在某些情况下其易化作用可占主导地位<sup>[42]</sup>。发自背侧网状核团的神经纤维投射至脊髓I、V板层,选择性毁损背侧网状核团能够显著减弱痛觉行为以及脊髓背角神经元激活标记物c-FOS的表达<sup>[43]</sup>。刺激RVM区虽然具有镇痛作用,但同时也能加强伤害性感受器的痛觉信号传入,Burgess等<sup>[44]</sup>发现毁损RVM区的功能能够显著减轻神经病理性疼痛,表明RVM区参与易化神经病理性疼痛发挥的传导。5-HT主要通过激活5-HT<sub>3</sub>受体引起脊髓背角神经递质释放增加,增强脊髓背角神经元的兴奋性。神经损伤或炎症反应所致疼痛部分是由于脊髓L<sub>4</sub>~L<sub>5</sub>水平的5-HT<sub>3</sub>受体的激活所致,通过5-HT<sub>3A</sub>受体特异性拮抗剂昂丹司琼能显著减轻热痛和机械痛<sup>[45]</sup>。Oatway等<sup>[46]</sup>证实5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂昂丹司琼能够显著减轻脊神经结扎动物的异常性疼痛,而5-HT<sub>3</sub>受体激动剂能够加重痛行为;此外,用5,7-双羟色胺分解内源性的5-HT同样能够消除昂丹司琼在脊神经结扎动物模型上的镇痛效果,进一步证明了5-HT通过激活5-HT<sub>3</sub>受体易化疼痛信号传导的作用。Nasirinezhad等<sup>[47]</sup>从行为学方面证明5-HT<sub>3</sub>受体对伤害性的传递具有易化作用,脊髓损伤后产生的触诱发痛可被鞘内注射5-HT<sub>3</sub>受体抑制剂托烷司琼所逆转,也可被5-HT<sub>3</sub>受体激动剂所加重;同时,阻断GABA<sub>A</sub>受体后,选择性激活5-HT<sub>3</sub>受体后出现明显的痛觉易化作用。脊髓背角

的 5-HT<sub>3</sub> 受体不仅存在于中间神经元, 也存在于初级感觉神经纤维的中枢末梢, GABA 的抑制通路被阻断后主要是初级感觉神经纤维中枢末梢的 5-HT<sub>3</sub> 受体发挥作用, 从而产生痛觉易化。突触前的 5-HT 受体激活后能够通过钙离子通道调控谷氨酸盐的释放, 也参与易化伤害性信息在脊髓的传递<sup>[48]</sup>。然而对于炎症性疼痛, Rahman 等<sup>[49]</sup>发现外周以及鞘内注射昂丹司琼并不能改变卡拉胶导致的组织炎症性疼痛, 但外周的 5-HT<sub>2A</sub> 受体拮抗剂有显著的疼痛抑制效应, 并且炎性组织部位的 5-HT<sub>2A</sub> 受体活动增强。这对中枢敏感化的维持具有重要作用, 其机制可能是 5-HT<sub>2A</sub> 受体参与炎症时胞浆外渗、激活蛋白激酶 C 信号通路等<sup>[50]</sup>, 据此推测 5-HT 主要通过外周 5-HT<sub>2A</sub> 受体参与炎症性疼痛的信号调控。

#### 4 结语与展望

5-HT 受体家族种类繁多, 参与机体情感、行为、内分泌、呼吸、循环等众多生理功能, 并且与疼痛信号传导与调控密切相关。根据受体的种类、疼痛的类型以及持续时间的不同, 5-HT 受体对疼痛具有易化和抑制双向调控作用, 机体的最终疼痛反应取决于各个通路的平衡。在正常生理状态下, 易化和抑制通路保持在平衡状态并且能够对一定范围内的疼痛刺激发挥缓冲作用, 这对机体的生理功能意义重大。但在病理状态下两种功能的平衡被打破进而导致机体出现复杂的病理变化, 进而痛觉感受和痛觉行为出现改变。对不同亚型 5-HT 受体在不同疼痛模型下对疼痛调节作用的进一步系统性研究有助于为临床上不同类型疼痛的治疗和药物研发提供理论依据, 同时也为以 5-HT 受体为靶点的药物研发提供新的思路。

#### [参考文献]

[1] WIRTH A, HOLST K, PONIMASKIN E. How serotonin receptors regulate morphogenic signalling in neurons[J/OL]. *Prog Neurobiol*, 2016. pii: S0301-0082(15)30087-3. doi:10.1016/j.pneurobio.2016.03.007.

[2] BONNIN A, GOEDEN N, CHEN K, WILSON M L, KING J, SHIH J C, et al. A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain[J]. *Nature*, 2011, 472: 347-350.

[3] UDO H, JIN I, KIM J H, LI H L, YOUN T,

HAWKINS R D, et al. Serotonin-induced regulation of the actin network for learning-related synaptic growth requires Cdc42, N-WASP, and PAK in Aplysia sensory neurons[J]. *Neuron*, 2005, 45: 887-901.

[4] HANNON J, HOYER D. Molecular biology of 5-HT receptors[J]. *Behav Brain Res*, 2008, 195: 198-213.

[5] MASSON J, EMERIT M B, HAMON M, DARMON M. Serotonergic signaling: multiple effectors and pleiotropic effects [J/OL]. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling*, 2012, 1: 685-713. doi:10.1002/wmts.50.

[6] DI GIOVANNI G. Serotonin in the pathophysiology and treatment of CNS disorders[J]. *Exp Brain Res*, 2013, 230: 371-373.

[7] KOYAMA S, MATSUMOTO N, MURAKAMI N, KUBO C, NABEKURA J, AKAIKE N. Role of presynaptic 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors in modulation of synaptic GABA transmission in dissociated rat basolateral amygdala neurons[J]. *Life Sci*, 2002, 72(4/5): 375-387.

[8] JOHNSTON A, MCBAIN C J, FISAHN A. 5-Hydroxytryptamine 1A receptor-activation hyperpolarizes pyramidal cells and suppresses hippocampal  $\gamma$  oscillations via Kir3 channel activation[J]. *J Physiol*, 2014, 592: 4187-4199.

[9] ROJAS P S, NEIRA D, MUÑOZ M, LAVANDERO S, FIEDLER J L. Serotonin (5-HT) regulates neurite outgrowth through 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptors in cultured hippocampal neurons [J]. *J Neurosci Res*, 2014, 92: 1000-1009.

[10] BICKLER P E, FAHLMAN C S. Moderate increases in intracellular calcium activate neuroprotective signals in hippocampal neurons[J]. *Neuroscience*, 2004, 127: 673-683.

[11] KOJIC L, DYCK R H, GU Q, DOUGLAS R M, MATSUBARA J, CYNADER M S. Columnar distribution of serotonin-dependent plasticity within kitten striate cortex[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2000, 97: 1841-1844.

[12] NGUYEN H, WANG H, LE T, HO W, SHARKEY K A, SWAIN M G. Downregulated hypothalamic 5-HT<sub>3</sub> receptor expression and enhanced 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist-mediated improvement in fatigue-like behaviour in cholestatic rats[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2008, 20: 228-235.

- [13] NIESLER B, WALSTAB J, COMBRINK S, MÖLLER D, KAPPELLER J, RIETDORF J, et al. Characterization of the novel human serotonin receptor subunits 5-HT<sub>3C</sub>, 5-HT<sub>3D</sub>, and 5-HT<sub>3E</sub> [J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 72: 8-17.
- [14] LEE S, HJERLING-LEFFLER J, ZAGHA E, FISHELL G, RUDY B. The largest group of superficial neocortical GABAergic interneurons expresses ionotropic serotonin receptors [J]. *J Neurosci*, 2010, 30: 16796-16808.
- [15] QUIEDEVILLE A, BOULOUARD M, HAMIDOUCHE K, DA SILVA COSTA-AZE V, NEE G, ROCHAIS C, et al. Chronic activation of 5-HT<sub>4</sub> receptors or blockade of 5-HT<sub>6</sub> receptors improve memory performances [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 293: 10-17.
- [16] LO A C, DE MAEYER J H, VERMAERCKE B, CALLAERTS-VEGH Z, SCHUURKES J A, D'HOOGHE R. SSP-002392, a new 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist, dose-dependently reverses scopolamine-induced learning and memory impairments in C57Bl/6 mice [J]. *Neuropharmacology*, 2014, 85: 178-189.
- [17] GONZALEZ R, CHÁVEZ-PASCACIO K, MENESES A. Role of 5-HT<sub>3A</sub> receptors in the consolidation of memory [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 252: 246-251.
- [18] CODONY X, VELA J M, RAMÍREZ M J. 5-HT<sub>6</sub> receptor and cognition [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11: 94-100.
- [19] GELLYNCK E, HEYNINCK K, ANDRESSEN K W, HAEGEMAN G, LEVY F O, VANHOENACKER P, et al. The serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptors: two decades of research [J]. *Exp Brain Res*, 2013, 230: 555-568.
- [20] LEE H G, KIM W M, KIM J M, BAE H B, CHOI J I. Intrathecal nefopam-induced antinociception through activation of descending serotonergic projections involving spinal 5-HT<sub>7</sub> but not 5-HT<sub>3</sub> receptors [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 587: 120-125.
- [21] BARON R. [Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment] [J]. *Anaesthesist*, 2000, 49: 373-386.
- [22] PLENDERLEITH M B, SNOW P J. The plant lectin *Bandeiraea simplicifolia* I-B4 identifies a subpopulation of small diameter primary sensory neurones which innervate the skin in the rat [J]. *Neurosci Lett*, 1993, 159(1/2): 17-20.
- [23] IURA A, TAKAHASHI A, HAKATA S, MASHIMO T, FUJINO Y. Reductions in tonic GABAergic current in substantia gelatinosa neurons and GABA<sub>A</sub> receptor delta subunit expression after chronic constriction injury of the sciatic nerve in mice [J]. *Eur J Pain*, 2016, 20: 1678-1688.
- [24] MAIRE J J, CLOSE L N, HEINRICHER M M, SELDEN N R. Distinct pathways for norepinephrine- and opioid-triggered antinociception from the amygdala [J]. *Eur J Pain*, 2016, 20: 206-214.
- [25] MARTINS I, CARVALHO P, DE VRIES M G, TEIXEIRA-PINTO A, WILSON S P, WESTERINK B H, et al. Increased noradrenergic neurotransmission to a pain facilitatory area of the brain is implicated in facilitation of chronic pain [J]. *Anesthesiology*, 2015, 123: 642-653.
- [26] HEADLEY P M, DUGGAN A W, GRIERSMITH B T. Selective reduction by noradrenaline and 5-hydroxytryptamine of nociceptive responses of cat dorsal horn neurones [J]. *Brain Res*, 1978, 145: 185-189.
- [27] HUGHES S W, HICKEY L, HULSE R P, LUMB B M, PICKERING A E. Endogenous analgesic action of the pontospinal noradrenergic system spatially restricts and temporally delays the progression of neuropathic pain following tibial nerve injury [J]. *Pain*, 2013, 154: 1680-1690.
- [28] NAKAJIMA K, OBATA H, IRIUCHIJIMA N, SAITO S. An increase in spinal cord noradrenaline is a major contributor to the antihyperalgesic effect of antidepressants after peripheral nerve injury in the rat [J]. *Pain*, 2012, 153: 990-997.
- [29] GENTILI M, JUHEL A, BONNET F. Peripheral analgesic effect of intra-articular clonidine [J]. *Pain*, 1996, 64: 593-596.
- [30] EISENACH J C, DUPEN S, DUBOIS M, MIGUEL R, ALLIN D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group [J]. *Pain*, 1995, 61: 391-399.
- [31] TAYLOR B K, FU W, KUPHAL K E, STILLER C O, WINTER M K, CHEN W, et al. Inflammation enhances Y1 receptor signaling, neuropeptide Y-mediated inhibition of hyperalgesia, and substance P release from primary afferent neurons [J]. *Neuroscience*, 2014, 256: 178-194.

- [32] THOMAS J, MUSTAFA S, JOHNSON J, NICOTRA L, HUTCHINSON M. The relationship between opioids and immune signalling in the spinal cord[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, 227: 207-238.
- [33] LAU B K, VAUGHAN C W. Descending modulation of pain: the GABA disinhibition hypothesis of analgesia [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2014, 29: 159-164.
- [34] ROCZNIAK W, OSWIECIMSKA J M, BRODZIAK-DOPIERALA B, CIPORA E, NOWAK P G, BABUSKA-ROCZNIAK M. Evaluation of the analgesic effect of morphine on models of acute nociceptive pain in rats with a central noradrenergic system lesion[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2016, 37: 239-244.
- [35] OSSISOV M H, MORIMURA K, PORRECA F. Descending pain modulation and chronification of pain [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2014, 8: 143-151.
- [36] LORENZO L E, GODIN A G, WANG F, ST-LOUIS M, CARBONETTO S, WISEMAN P W, et al. Gephyrin clusters are absent from small diameter primary afferent terminals despite the presence of GABA<sub>A</sub> receptors [J]. *J Neurosci*, 2014, 34: 8300-8317.
- [37] PENG Y B, LIN Q, WILLIS W D. The role of 5-HT<sub>3</sub> receptors in periaqueductal gray-induced inhibition of nociceptive dorsal horn neurons in rats[J]. *J pharmacol Exp Ther*, 1996, 276: 116-124.
- [38] MENDELL L M. Constructing and deconstructing the gate theory of pain[J]. *Pain*, 2014, 155: 210-216.
- [39] KIM M, JAVED N H, YU J G, CHRISTOFI F, COOKE H J. Mechanical stimulation activates Galphaq signaling pathways and 5-hydroxytryptamine release from human carcinoid BON cells[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108: 1051-1059.
- [40] DINIZ D A, PETROCCHI J A, NAVARRO L C, SOUZA T C, CASTOR M G, PEREZ A C, et al. Serotonin induces peripheral mechanical antihyperalgesic effects in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 767: 94-97.
- [41] GRANADOS-SOTO V, ARGÜELLES C F, ROCHA-GONZÁLEZ H I, GODÍNEZ-CHAPARRO B, FLORES-MURRIETA F J, VILLALÓN C M. The role of peripheral 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> and 5-HT<sub>1F</sub> serotonergic receptors in the reduction of nociception in rats[J]. *Neuroscience*, 2010, 165: 561-568.
- [42] SUZUKI R, RYGH L J, DICKENSON A H. Bad news from the brain; descending 5-HT pathways that control spinal pain processing[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25: 613-617.
- [43] LIMA D, ALMEIDA A. The medullary dorsal reticular nucleus as a pronociceptive centre of the pain control system[J]. *Prog Neurobiol*, 2002, 66: 81-108.
- [44] BURGESS S E, GARDELL L R, OSSISOV M H, MALAN T P Jr, VANDERAH T W, LAI J, et al. Time-dependent descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains, but does not initiate, neuropathic pain [J]. *J Neurosci*, 2002, 22: 5129-5136.
- [45] 付晋, 焦云露, 李正威, 吉永华. 脊髓 5-HT<sub>3A</sub> 受体对 BmK I 诱发的大鼠炎性痛的影响(英文)[J]. *生理学报*, 2015, 67: 283-294.
- [46] OATWAY M A, CHEN Y, WEAVER L C. The 5-HT<sub>3</sub> receptor facilitates at-level mechanical allodynia following spinal cord injury [J]. *Pain*, 2004, 110 (1/2): 259-268.
- [47] NASIRINEZHAD F, HOSSEINI M, KARAMI Z, YOUSEFIFARD M, JANZADEH A. Spinal 5-HT<sub>3</sub> receptor mediates nociceptive effect on central neuropathic pain; possible therapeutic role for tropisetron[J]. *J Spinal Cord Med*, 2016, 39: 212-219.
- [48] BRUNING C A, GAI B M, SOARES S M, MARTINI F, NOGUEIRA C W. Serotonergic systems are implicated in antinociceptive effect of m-trifluoromethyl diphenyl diselenide in the mouse glutamate test [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 125: 15-20.
- [49] RAHMAN W, SUZUKI R, RYGH L J, DICKENSON A H. Descending serotonergic facilitation mediated through rat spinal 5HT<sub>3</sub> receptors is unaltered following carrageenan inflammation [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 361(1/2/3): 229-231.
- [50] HUANG W Y, DAI S P, CHANG Y C, SUN W H. Acidosis mediates the switching of Gs-PKA and Gi-PKCepsilon dependence in prolonged hyperalgesia induced by inflammation[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10: e0125022. doi: 10.1371/journal.pone.0125022.