



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2017.03.017

[www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/201703340.pdf](http://www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/201703340.pdf)

## 大麻素受体1介导的突触可塑性在神经病理性疼痛及其所致抑郁中的作用

潘薇<sup>1</sup>, 王星明<sup>2</sup>, 张广芬<sup>2</sup>, 杨建军<sup>2</sup>

(1. 南京大学医学院附属金陵医院/南京军区南京总医院麻醉科, 南京 210002; 2. 东南大学附属中大医院麻醉科, 南京 210009)

**[摘要]** 神经病理性疼痛是一类由躯体感觉系统损伤或疾病导致的以自发痛、痛觉过敏和痛觉超敏为特征的疼痛, 目前认为中枢敏化是神经病理性疼痛产生和维持的关键机制之一。内源性大麻素系统的大麻素受体1可调控神经递质的释放, 改变突触可塑性, 进而抑制中枢敏化, 可减轻神经病理性疼痛。此外, 大麻素受体1激活亦可缓解神经病理性疼痛所致的抑郁。

**[关键词]** 大麻素受体1; 神经病理性疼痛; 抑郁; 突触可塑性

## Role of cannabinoid receptor 1-mediated synaptic plasticity in neuropathic pain and associated depression

PAN Wei<sup>1</sup>, WANG Xingming<sup>2</sup>, ZHANG Guangfen<sup>2</sup>, YANG Jianjun<sup>2</sup>

(1. Department of Anesthesiology, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University/Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, PLA, Nanjing 210002; 2. Department of Anesthesiology, Zhongda Hospital, Medical School of Southeast University, Nanjing 210009, China)

### ABSTRACT

Neuropathic pain is a class of pain caused by an injury or diseases of the somatosensory system and characterized by spontaneous pain, allodynia, and hyperalgesia. It is well established that central sensitization is one of the key mechanisms underlying the development and maintenance of neuropathic pain. Cannabinoid receptor 1 (CB1R) of endocannabinoid system modulates synaptic transmission, regulates synaptic plasticity, inhibits central sensitization, and thus attenuates neuropathic pain. Recent studies have shown that activation of CB1R also involves in the relief of neuropathic pain-induced depression.

### KEY WORDS

cannabinoid receptor 1; neuropathic pain; depression; synaptic plasticity

收稿日期(Date of reception): 2016-05-04

第一作者(First author): 潘薇, Email: panweifighting@163.com

通信作者(Corresponding author): 张广芬, Email: wfzhgf87@126.com

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81503053, 81571083)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81503053, 81571083).

神经病理性疼痛是临床常见的一类疼痛, 表现为损伤或疾病累及躯体感觉系统导致的自发性痛、痛觉过敏(疼痛感受超过实际的疼痛刺激)、痛觉超敏(对正常情况下不产生疼痛的刺激产生疼痛感受)、感觉异常等<sup>[1]</sup>。长期的神经病理性疼痛降低患者的生活质量, 更可引起抑郁、焦虑等情绪障碍, 有研究<sup>[2-3]</sup>表明30%~90%的神经病理性疼痛患者表现出抑郁症状。“中枢敏化”是指脊髓及脊髓以上层面的疼痛中枢兴奋性增高或抑制性降低(兴奋-抑制比失衡), 被认为是神经病理性疼痛产生及维持的内在原因。内源性大麻素系统的大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB1R)可改变突触可塑性, 调节兴奋-抑制比, 进而抑制中枢敏化, 发挥镇痛效果。突触可塑性损伤亦可导致情感、认知相关疾病, 近期研究<sup>[4-6]</sup>表明: CB1R介导的突触可塑性在应用内源性大麻素相关药物治疗疼痛、抑郁等疾病中发挥了重要作用, 且CB1R与神经病理性疼痛所致的抑郁直接相关。因此, 本文简述CB1R介导的突触可塑性在神经病理性疼痛及疼痛所致的抑郁中的作用。

## 1 内源性大麻素系统

内源性大麻素系统主要由内源性大麻素[2-花生四烯酰甘油酯(2-arachidonylglycerol, 2-AG)、N-花生四烯酰乙醇胺(N-arachidonylethanolamine, AEA)]、大麻素受体[CB1R和大麻素受体2(cannabinoid receptor 1, CB2R)]及与内源性大麻素合成与降解相关的酶组成。2-AG在大脑中的含量远高于AEA, 为CB1R和CB2R的完全激动剂, 由磷脂酶C(phospholipase C, PLC)及二酰甘油酯酶(diacylglycerol lipase, DAGL)水解膜磷脂产生, 可被位于突触前的单酰基甘油酯酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)、位于突触后的 $\alpha/\beta$ -水解酶6( $\alpha/\beta$ -hydrolase domain containing 6, ABHD6)及ABHD12降解; AEA为CB1R和CB2R的部分激动剂, 由磷脂酶D(phospholipase D, PLD)水解N-酰基磷脂酰乙醇胺(N-acyl-phosphatidylethanolamine, NAPE)产生, 可被脂肪酸酰胺水解酶(fatty acidamide hydrolase, FAAH)水解<sup>[7]</sup>。CB1R主要存在于中枢神经系统, 广泛分布在大脑皮质、海马、基底核等不同脑区的兴奋性和抑制性神经元上<sup>[8]</sup>, 也表达于伤害性感受器末梢、背根神经节等, 其中大部分表达于突触前膜; 而CB2R主要在免疫细胞中表达, 如巨噬细胞、神经胶质细胞等<sup>[9]</sup>。广义上来说, 内源性大麻素系统还可包括能被AEA激活的瞬态电压感受器阳离子通道V1型(transient receptor potential vanilloid, TRPV1)、可水解2-AG及AEA的环氧合酶2(cyclooxygenase, COX2)等<sup>[7]</sup>。

在临床研究<sup>[6]</sup>中, 骨关节炎疼痛患者外周血

2-AG水平及CB1R和CB2R表达水平均增高, 且其改变水平与情感、认知亦具有相关性。外源性给予大麻素可导致共济失调、认知功能障碍、成瘾等不良反应<sup>[10]</sup>; 尽管缺乏应用内源性大麻素相关药物治疗神经病理性疼痛的临床试验, 相较于外源性大麻素, 提升内源性大麻素含量治疗神经病理性疼痛具有更好的有效性和安全性。在卡拉胶炎性痛和慢性坐骨神经压迫损伤(chronic constriction injury, CCI)的神经病理性疼痛模型中, 高选择性的MAGL抑制剂KML29可逆转痛觉敏感, 且不伴共济失调、低体温等不良反应, 而CB1R介导了MAGL抑制剂的镇痛作用<sup>[11]</sup>。同样, 人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)壳蛋白gp120所致的感觉性神经病理性疼痛模型中, FAAH抑制剂URB597和PF-3845可缓解痛觉过敏, 其镇痛时程长于传统镇痛药物加巴喷丁, 且CB1R亦介导了FAAH抑制剂的镇痛作用<sup>[12]</sup>。FAAH和MAGL双重抑制剂JZL195的最大镇痛效果则强于单独的FAAH或MAGL抑制剂<sup>[13]</sup>。上述研究表明: CB1R直接参与了MAGL和FAAH抑制剂的镇痛作用, 而CB1R介导的突触可塑性是内源性大麻素相关药物治疗疼痛、抑郁等疾病的重要机制。

## 2 CB1R介导的突触可塑性

逆向信号转导是CB1R介导突触可塑性的主要机制。具体来说, 突触后膜上N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate, NMDA)介导的钙离子内流或代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptors, mGluR)、毒蕈碱受体活化G蛋白等激活PLC-DAGL通路, 促使突触后膜产生并释放2-AG到突触间隙, 2-AG与同一突触或相邻突触的突触前膜CB1R结合, CB1R则与Gi/Go蛋白耦联激活突触前神经元内信号转导通路, 进而抑制突触前膜的兴奋性或抑制性递质的释放, 避免神经递质过度释放引起神经元过度去极化或超极化, 发挥调节突触可塑性的作用<sup>[14]</sup>。敲除 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)能神经元上的CB1R可致小鼠海马CA1区锥体神经元的顶树突和底树突的分枝长度及顶树突的树突棘密度明显减少, 长时程增强(long-term potentiation, LTP)作用减弱, 损害突触可塑性; 敲除谷氨酸能神经元上的CB1R则导致锥体神经元顶树突的分枝及树突棘密度增加, LTP作用增强<sup>[15]</sup>。

周围神经系统及脊髓的CB1R可定位于伤害性感受器末梢、脊髓背角等, 抑制痛觉感受的产生及传导; 丘脑的CB1R可通过改变突触可塑性抑制痛觉感受的上行传导; 中脑导水管周围灰质(periaqueductal grey, PAG)和延髓头端腹内侧网状结构(rostral ventral

medulla, RVM)的CB1R则抑制痛觉感受的下行传导; 大脑皮质、边缘系统等与情感密切相关的区域的CB1R介导的突触可塑性参与了抑郁、焦虑等情感变化<sup>[9]</sup>。

### 3 CB1R介导的突触可塑性在神经病理性疼痛中的作用

CB1R介导的逆向信号转导可能通过修复炎症因子、神经营养因子、星形胶质细胞等导致的突触可塑性改变, 从而抑制疼痛中枢兴奋性增高, 缓解神经病理性疼痛。

#### 3.1 炎症因子

在神经病理性疼痛中, 神经胶质细胞活化产生大量炎症因子, 如白介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等, 导致神经炎症反应。IL-1 $\beta$ 可增强兴奋性突触上 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPA)、NMDA介导的兴奋性突触后电流(excitatory postsynaptic potential, EPSC), 延长LTP的持续时间并降低其触发阈值, 减弱抑制性突触上GABA的A受体介导的抑制性突触后电流(inhibitory postsynaptic current, IPSC), 并降低CB1R对CB1R激动剂、内源性大麻素等配体的敏感性; 同样, TNF亦可提高AMPA对谷氨酸的敏感性, 增加EPSC的时程, 进而产生兴奋性神经毒性, 损伤神经元及突触可塑性。这种兴奋性神经毒性在CB1R敲除的离体脑片中增强, 而使用CB1R激动剂则可有效拮抗此毒性<sup>[16]</sup>。此外, 成年小鼠的神经元干细胞(adult neural stem cell, aNPC)可逆转TNF水平增高引起的EPSC频率和振幅增加及神经元凋亡, CB1R拮抗剂可阻断aNPC的神经保护作用<sup>[17]</sup>; 与此相一致, 米诺环素通过抑制小胶质细胞活化起到神经保护及减轻神经病理性疼痛的作用, CB1R拮抗剂可阻断其神经保护及镇痛作用<sup>[18-19]</sup>。以上研究表明: CB1R的激活可抑制神经病理性疼痛中过度表达的炎症因子引起的突触可塑性改变、神经通路兴奋性增高, 从而具有保护神经元及镇痛作用。

#### 3.2 神经营养因子

神经营养因子具有调控突触功能、神经轴突生长等生理功能, 其异常增高亦参与神经病理性疼痛的形成, 其中研究较多的是脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)<sup>[20]</sup>。

BDNF在脊髓及皮质、海马等区域介导的LTP

可能是中枢敏化的重要启动因素<sup>[3]</sup>。研究<sup>[21]</sup>表明: BDNF可通过多条通路诱导LTP的产生, 而在躯体感觉皮层的抑制性突触中, BDNF可通过突触后膜酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor, Trk)-PLC-2-AG-突触前膜CB1R途径, 抑制GABA释放, 导致抑制性突触长时程抑制(long-term depression, LTD)的产生, 提示神经病理性疼痛中BDNF可通过CB1R介导的突触可塑性改变参与中枢敏化。NGF可使痛觉感受器末梢的TRPV1对辣椒素敏感性增高, 增加神经元钙离子内流, 导致痛觉敏化; CB1R激动剂可逆转NGF导致的感觉传入神经元TRPV1敏化及神经元兴奋性增高, 抑制痛觉感受器兴奋, 从而缓解痛觉过敏<sup>[22]</sup>。NGF可通过改变MAGL水平影响2-AG介导的信号传递, CB1R的激活也可抑制Trk的功能、影响BDNF和NGF的表达<sup>[23]</sup>, 提示内源性大麻素系统相关药物可通过CB1R与神经营养因子间复杂的相互作用修复神经病理性疼痛引起的突触可塑性异常。

#### 3.3 星形胶质细胞

星形胶质细胞广泛存在于突触周围, 可与突触前神经元、突触后神经元共同形成“三方突触”, 通过参与神经递质的合成、降解、释放的循环通路影响突触可塑性。在完全弗氏佐剂炎性痛(complete Freund's adjuvant, CFA)模型中, 星形胶质细胞活化, 神经元兴奋性增高, 星形胶质细胞抑制剂1- $\alpha$ -氨基丁酸(1- $\alpha$ -aminoadipate, LAA)可抑制神经元的易化和LTP<sup>[24]</sup>。颈部脊髓损伤导致的神经病理性疼痛伴随着星形胶质细胞膜上的谷氨酸转运体1(glutamate transporter, GLT-1)表达降低, 神经元激活的标志物 $\Delta$ FosB表达升高<sup>[25]</sup>, 而在脊髓背角星形胶质细胞中过表达GLT-1可缓解上述疼痛, 同时可降低神经元 $\Delta$ FosB表达<sup>[26]</sup>。

星形胶质细胞参与维持内源性大麻素系统的正常功能, 星形胶质细胞与神经元源性的MAGL协同参与2-AG的水解, 星形胶质细胞源性的MAGL主要以跨细胞脂质转运的方式将2-AG转化为前列腺素, 以避免CB1R过度激活导致LTD<sup>[27]</sup>。而星形胶质细胞表面亦表达包括CB1R受体、mGluR受体和GABA的B受体在内的以高亲和力、缓慢钝化为特征的受体, 内源性大麻素也可调节星形胶质细胞源性神经递质的释放<sup>[28]</sup>。在LTP产生过程中, 星形胶质细胞GLT-1摄取突触间隙的谷氨酸增加, GLT-1抑制剂二氢卡因酸盐(dihydrokainate, DHK)可抑制GLT-1摄取谷氨酸, 阻断晚期LTP的产生<sup>[29]</sup>; 2-AG则可通过激活突触邻近星形胶质细胞上的CB1R, 促使星形胶质细胞释放胶质细胞源性的谷氨酸, 作用于突触前或突触后NMDA受体并促进AMPA的胞吞作用, 诱导LTD的产生<sup>[30]</sup>。因

此, CB1R可能通过与星形胶质细胞的交互作用起到抑制神经病理性疼痛中枢敏化的作用。

#### 4 CB1R介导的突触可塑性与神经病理性疼痛所致的抑郁

近年来, CB1R在神经病理性疼痛所致抑郁中发挥的重要作用受到关注。相对于野生型小鼠, 敲除CB1R的小鼠中行坐骨神经部分结扎(partial sciatic nerve ligation, PSNL)后, 在糖水消耗、明暗箱等行为学实验中抑郁样表现明显加重, 即敲除CB1R的小鼠在神经病理性疼痛中更易出现抑郁症状<sup>[5]</sup>, 提示CB1R与神经病理性疼痛导致的抑郁直接相关。同样, 在碘乙酸骨关节炎模型中, 敲除CB1R的小鼠在高架十字迷宫中焦虑样行为较野生型增强; 而CB1R激动剂ACEA可同时降低机械痛敏和焦虑样行为<sup>[6]</sup>, 提示CB1R的激活可能具有缓解神经病理性疼痛所致的情感障碍等作用。

CB1R介导的突触可塑性是内源性大麻素相关药物抗抑郁的重要机制。MAGL抑制剂JZL184可促进神经再生, 修复海马区受损的LTP, 产生抗抑郁样效果<sup>[31]</sup>。最新研究<sup>[4]</sup>进一步证实MAGL抑制剂JZL184和KML29具有快速、持久、有效的抗抑郁作用, 与2-AG作用于海马CA1区GABA能神经元CB1R直接相关; 在腹腔注射较高剂量的JZL184后取离体脑片, 电生理记录表明与对照组比较, 给药组抑制性突触后微电流(miniature inhibitory postsynaptic current, mIPSC)频率明显降低, 双重刺激增强比值增高, 即MAGL抑制剂可促进GABA能突触的去抑制化, 提高中枢神经系统的兴奋性, 从而改善抑郁样行为。此外, CB1R在中缝背核、蓝斑核等与情感密切相关脑区的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)神经元突触前膜上亦有表达; 在黑质、腹侧背盖区等多巴胺(dopamine, DA)相关脑区, CB1R可借助GABA及谷氨酸能神经元间接影响DA神经元的活性及DA释放, 以上结果提示CB1R介导的突触可塑性可通过改变神经元活性及5-HT, NE和DA的表达而发挥抗抑郁作用<sup>[32]</sup>。

如前所述, 炎症因子、BDNF等表达异常导致突触可塑性损伤是神经病理性疼痛产生与维持的重要因素; 这种突触可塑性损伤在神经病理性疼痛导致的抑郁中亦发挥重要作用, 而CB1R与炎症因子、BDNF等的相互作用可修复突触可塑性损伤而发挥抗抑郁作用。

#### 4.1 炎症因子

疼痛状态下前额叶、海马等区域的神经炎症反应诱导了疼痛相关抑郁的形成。坐骨神经部分损伤(spared nerve injury, SNI)模型中, 小鼠前额叶IL-1 $\beta$ 及PAG区BDNF表达升高, 侧脑室给予IL-1受体拮抗剂IL-1ra可减轻抑郁样症状<sup>[33]</sup>; 在大鼠海马区注射外源性IL-6可导致神经病理性疼痛和抑郁共病, 而注射IL-6抗血清可同时缓解CFA模型所致的炎性痛及抑郁<sup>[34]</sup>; CCI模型中, 野生型小鼠可出现抑郁样症状和海马神经再生障碍及突触可塑性损伤, 敲除TNF受体1的小鼠则无上述表现<sup>[35]</sup>。CB1R可拮抗IL-1 $\beta$ 和TNF等炎症因子导致的突触可塑性损伤, 且CB1R通过介导神经元间的突触可塑性发挥抗抑郁作用, 提示通过激活CB1R而修复炎症因子导致的突触可塑性损伤, 不仅可减轻神经病理性疼痛, 而且可能具有缓解神经病理性疼痛所致抑郁的作用。

#### 4.2 BDNF

BDNF升高致神经病理性疼痛的研究多集中在脊髓部位, 而脊髓以上层面的关于BDNF在神经病理性疼痛所致抑郁中的作用研究较少。现有研究<sup>[36]</sup>表明: 行CCI及SNI模型2周后, 扣带回、纹状体及海马的BDNF水平降低, 而经侧脑室给予BDNF刺激物4-甲基儿茶酚(4-methylcatechol, 4-MC)可缓解神经病理性疼痛所致的抑郁, 提示中枢神经系统不同部位BDNF水平的改变可能参与了神经病理性疼痛所致的抑郁。CB1R可通过调节DA神经元的突触可塑性发挥抗抑郁作用, 而BDNF与内源性大麻素系统相互作用可调节DA神经元突触可塑性<sup>[37]</sup>, 提示CB1R可能通过BDNF相关通路发挥缓解神经病理性疼痛所致抑郁的作用。

综上所述, CB1R与神经病理性疼痛所致抑郁相关, 且CB1R介导的突触可塑性是MAGL抑制剂抗抑郁的重要机制; 尽管目前尚缺乏直接研究, 但现有证据提示CB1R介导的突触可塑性很可能在神经病理性疼痛所致的疼痛-抑郁共病中发挥了重要作用<sup>[38]</sup>。

## 5 结 语

CB1R介导的突触可塑性是内源性大麻素相关药物治疗神经病理性疼痛、抑郁等疾病的重要机制。CB1R介导的突触可塑性可通过与炎症因子、神经营养因子、星形胶质细胞等的交互作用缓解神经病理性疼痛, 且可能在神经病理性疼痛所致抑郁中亦起重要作用。CB1R介导的突触可塑性有望为研究神经病理性疼痛或疼痛-抑郁共病的病因及治疗提供新方向。

## 参考文献

- [1] Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(9): 924-935.
- [2] Chopra K, Arora V. An intricate relationship between pain and depression: clinical correlates, coactivation factors and therapeutic targets[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(2): 159-176.
- [3] Nijs J, Meeus M, Versijpt J, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(4): 565-576.
- [4] Wang Y, Gu N, Duan T, et al. Monoacylglycerol lipase inhibitors produce pro- or anti-depressant responses via hippocampal CA1 GABAergic synapses[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(2): 215-226.
- [5] Racz I, Nent E, Erxlebe E, et al. CB1 receptors modulate affective behaviour induced by neuropathic pain[J]. *Brain Res Bull*, 2015, 114: 42-48.
- [6] La Porta C, Bura SA, Llorente-Onaindia J, et al. Role of the endocannabinoid system in the emotional manifestations of osteoarthritis pain[J]. *Pain*, 2015, 156(10): 2001-2012.
- [7] Kano M. Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2014, 90(7): 235-250.
- [8] Rivera P, Arrabal S, Cifuentes M, et al. Localization of the cannabinoid CB1 receptor and the 2-AG synthesizing (DAGL $\alpha$ ) and degrading (MAGL, FAAH) enzymes in cells expressing the Ca<sup>2+</sup>-binding proteins calbindin, calretinin, and parvalbumin in the adult rat hippocampus[J]. *Front Neuroanat*, 2014, 8(72): 56.
- [9] Maldonado R, Banos JE, Cabanero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain[J]. *Pain*, 2016, 157(Suppl 1): S23-32.
- [10] Broyd SJ, van Hell HH, Beale C, et al. Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition—A systematic review[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(7): 557-567.
- [11] Ignatowska-Jankowska BM, Ghosh S, Crowe MS, et al. In vivo characterization of the highly selective monoacylglycerol lipase inhibitor KML29: antinociceptive activity without cannabinomimetic side effects[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(6): 1392-1407.
- [12] Nasirinezhad F, Jergova S, Pearson JP, et al. Attenuation of persistent pain-related behavior by fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors in a rat model of HIV sensory neuropathy[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 95: 100-109.
- [13] Adamson Barnes NS, Mitchell VA, Kazantzis NP, et al. Actions of the dual FAAH/MAGL inhibitor JZL195 in a murine neuropathic pain model[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(1): 77-87.
- [14] Lu HC, Mackie K. An Introduction to the endogenous cannabinoid system[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(7): 516-525.
- [15] Liu QS, Monory K, Polack M, et al. Cannabinoid CB1 receptor calibrates excitatory synaptic balance in the mouse hippocampus[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(9): 3842-3850.
- [16] Rossi S, Motta C, Musella A, et al. The interplay between inflammatory cytokines and the endocannabinoid system in the regulation of synaptic transmission[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 96: 105-112.
- [17] Morini R, Ghirardini E, Butti E, et al. Subventricular zone neural progenitors reverse TNF- $\alpha$  effects in cortical neurons[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6(1): 166.
- [18] Parvathy SS, Masocha W. Coadministration of indomethacin and minocycline attenuates established paclitaxel-induced neuropathic thermal hyperalgesia: Involvement of cannabinoid CB1 receptors[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10541.
- [19] Lopez-Rodriguez AB, Siopi E, Finn DP, et al. CB1 and CB2 cannabinoid receptor antagonists prevent minocycline-induced neuroprotection following traumatic brain injury in mice[J]. *Cereb Cortex*, 2015, 25(1): 35-45.
- [20] Khan N, Smith MT. Neurotrophins and neuropathic pain: Role in pathobiology[J]. *Molecules*, 2015, 20(6): 10657-10688.
- [21] Zhao L, Yeh ML, Levine ES. Role for endogenous BDNF in endocannabinoid-mediated long-term depression at neocortical inhibitory synapses[J]. *eNeuro*, 2015, 2(2): e0029-14.
- [22] Keimpema E, Hokfelt T, Harkany T, et al. The molecular interplay between endocannabinoid and neurotrophin signals in the nervous system and beyond[J]. *Eur J Neurosci*, 2014, 39(3): 334-343.
- [23] Luongo L, Maione S, di Marzo V. Endocannabinoids and neuropathic pain: focus on neuron-glia and endocannabinoid-neurotrophin interactions[J]. *Eur J Neurosci*, 2014, 39(3): 401-408.
- [24] Ikeda H, Mochizuki K, Murase K. Astrocytes are involved in long-term facilitation of neuronal excitation in the anterior cingulate cortex of mice with inflammatory pain[J]. *Pain*, 2013, 154(12): 2836-2843.
- [25] Putatunda R, Hala TJ, Chin J, et al. Chronic at-level thermal hyperalgesia following rat cervical contusion spinal cord injury is accompanied by neuronal and astrocyte activation and loss of the astrocyte glutamate transporter, GLT1, in superficial dorsal horn[J]. *Brain Res*, 2014, 1581: 64-79.
- [26] Fahnkar A, Hala TJ, Poulsen DJ, et al. GLT1 overexpression reverses established neuropathic pain-related behavior and attenuates chronic dorsal horn neuron activation following cervical spinal cord injury[J]. *Glia*, 2016, 64(3): 396-406.
- [27] Viader A, Blankman JL, Zhong P, et al. Metabolic interplay between astrocytes and neurons regulates endocannabinoid action[J]. *Cell Rep*, 2015, 12(5): 798-808.
- [28] Araque A, Carmignoto G, Haydon PG, et al. Gliotransmitters travel in time and space[J]. *Neuron*, 2014, 81(4): 728-739.

- [29] Pita-Almenar JD, Zou S, Colbert CM, et al. Relationship between increase in astrocytic GLT-1 glutamate transport and late-LTP[J]. *Learn Mem*, 2012, 19(12): 615-626.
- [30] Oliveira da Cruz JF, Robin LM, Drago F, et al. Astroglial type-1 cannabinoid receptor (CB1): A new player in the tripartite synapse[J]. *Neuroscience*, 2016, 323: 35-42.
- [31] Zhang Z, Wang W, Zhong P, et al. Blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces antidepressant-like effects and enhances adult hippocampal neurogenesis and synaptic plasticity[J]. *Hippocampus*, 2015, 25(1): 16-26.
- [32] Wyrofsky R, McGonigle P, Van Bockstaele EJ. Drug discovery strategies that focus on the endocannabinoid signaling system in psychiatric disease[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2015, 10(1): 17-36.
- [33] Norman GJ, Karelina K, Zhang N, et al. Stress and IL-1 $\beta$  contribute to the development of depressive-like behavior following peripheral nerve injury[J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(4): 404-414.
- [34] Kim H, Chen L, Lim G, et al. Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(8): 2940-2954.
- [35] Dellarole A, Morton P, Brambilla R, et al. Neuropathic pain-induced depressive-like behavior and hippocampal neurogenesis and plasticity are dependent on TNFR1 signaling[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 41: 65-81.
- [36] Yalcin I, Barthas F, Barrot M. Emotional consequences of neuropathic pain: insight from preclinical studies[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 47: 154-164.
- [37] Zhong P, Liu Y, Hu Y, et al. BDNF interacts with endocannabinoids to regulate cocaine-induced synaptic plasticity in mouse midbrain dopamine neurons[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(10): 4469-4481.
- [38] Fitzgibbon M, Finn DP, Roche M. High times for painful blues: the endocannabinoid system in pain-depression comorbidity[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 19(3): pyv095.

(本文编辑 傅希文)

**本文引用:** 潘薇, 王星明, 张广芬, 杨建军. 大麻素受体1介导的突触可塑性在神经病理性疼痛及其所致抑郁中的作用[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2017, 42(3): 340-345. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2017.03.017

**Cite this article as:** PAN Wei, WANG Xingming, ZHANG Guangfen, YANG Jianjun. Role of cannabinoid receptor 1-mediated synaptic plasticity in neuropathic pain and associated depression[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2017, 42(3): 340-345. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2017.03.017