

·综述·

褪黑素神经调控通路及镇痛机制*

王 森¹ 雷 静¹ 尤浩军^{1,2}

褪黑素作为神经内分泌激素可调节机体生命活动。早在20世纪80年代,Lakin等^[1]观察小鼠血清褪黑素水平变化,发现夜晚褪黑素分泌达到高峰,而此时小鼠疼痛阈值最高,据此初步揭示了褪黑素具有抗伤害作用。临床疼痛治疗中,褪黑素镇痛效果较好,且成瘾性较低。褪黑素可通过去甲肾上腺素能系统和5-羟色胺能系统协同发挥镇痛作用^[2-3]。除此之外,褪黑素亦可与 δ -阿片受体结合,协同阿片肽进行镇痛;也可促进 β -内啡肽释放,增强阿片类药物镇痛效果^[4-7]。本文将简要综述褪黑素合成分泌、神经调控通路、镇痛不同表现及相关机制。

1 褪黑素合成分泌的神经调控通路

褪黑素是一种内分泌激素,主要是由松果体(pineal gland, PG)合成分泌。色氨酸是褪黑素的合成原料;血液中的色氨酸被松果体细胞主动转运至松果体后,经色氨酸-5-羟化酶转化为5-羟色氨酸,进一步在芳香-L-氨基酸脱羧酶的作用下,5-羟色氨酸转化为5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT),再经N-乙酰转移酶的作用,通过乙酰化合成N-乙酰-5-羟色胺^[8]。最终,N-乙酰-5-羟色胺可在羟基吲哚-O-甲基转移酶作用下转化成褪黑素^[8]。

1.1 褪黑素合成神经调控通路

褪黑素合成分泌受到眼的非视觉光通路的调控^[9]。眼非视觉光通路是以视网膜中的光感神经节细胞(intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGs)为起点,整合来自视杆细胞和视锥细胞信号的一条神经环路。该神经环路经膝状体间小叶(intergeniculate leaflet, IGL)、视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)、松果体等结构对光的非视觉信息进行传递,影响褪黑素合成和分泌^[10]。

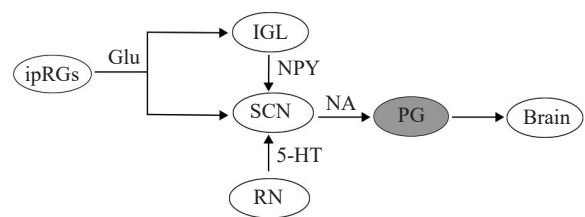
IGL接受来自ipRGs的生物信号投射,并通过 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经元产生神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)进行神经元之间的信息通讯^[11-12]。Shi等^[11]研究发现IGL的神经元大部分为GABA能神经元,该神经元损伤会显著缩短小鼠睡眠时长、降低睡眠质量,表明IGL可能通过GABA能神经元进行信息传导。Fernandez

等^[12]使用神经示踪剂追踪到IGL和SCN的轴突末端均有NPY分布,通过转基因技术将小鼠的ipRGs沉默后,NPY的免疫反应性降低,显示NPY参与了IGL-SCN之间的信息传递。另外,IGL除了接受眼非视觉光通路的信息,还接受脑干非特异性投射,例如起自蓝斑的去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)能通路,通过 α 和 β 受体改变IGL突触动作电位的振荡模式^[13-14]。

1.2 褪黑素分泌神经调控通路

SCN调控褪黑素分泌主要依赖三条生理通路(图1)。通路一通过视网膜下丘脑束(retinohypothalamic tract, RHT)中的神经纤维使得光信号直接进入SCN中,该通路可利用谷氨酸(glutamate, Glu)调节RHT中的ipRGs活动^[15]。Kanarskii等^[16]发现慢性意识障碍患者可能出现黄斑反射减弱,且该反射减弱程度与患者夜晚褪黑素低值呈正相关,表明“RHT-SCN”通路影响褪黑素水平。通路二起自膝状体下丘脑束(geniculohypothalamic tract, GHT),以NPY为递质,途经IGL腹侧到达SCN^[12]。第三条通路是中缝核(raphe nucleus, RN)下丘脑通路,它主要以5-HT为神经递质联系RN和SCN^[17]。研究发现,夜间给予5-HT_{2c}受体激动剂RO-60 0175可减少褪黑素的分泌,进而延迟褪黑素发挥作用的时间^[18]。

图1 褪黑素分泌途径



ipRGs: intrinsically photosensitive retinal ganglion cells 视网膜中的光感神经节细胞; glu: glutamate 谷氨酸; IGL: intergeniculate leaflet 膝状体间小叶; NPY: neuropeptide Y 神经肽Y; SCN: suprachiasmatic nucleus 视交叉上核; 5-HT: 5-hydroxytryptamine 5-羟色胺; RN: raphe nucleus 中缝核; NA: noradrenaline 去甲肾上腺素; PG: pineal gland 松果体; brain: 大脑

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.11.025

*基金项目:国家自然科学基金项目(82074564, 81860410, 81772451, 81473752)

1 延安大学感觉与运动疾病转化医学研究中心,陕西省延安市,716000; 2 通讯作者

第一作者简介:王森,女,硕士研究生; 收稿日期:2021-12-21

SCN经多突触通路控制松果体分泌褪黑素的昼夜节律,该多突触通路包括室旁核的前自主神经元、上胸髓节段中间外侧柱的交感神经节前神经元以及颈上神经节(superior cervical ganglion, SCG)的NA能神经节^[19]。Vriend等^[20]切除大鼠SCG体外培养松果体细胞并应用NA,发现褪黑素合成所需的泛素连接酶和去泛素酶等基因表达有变化,从基因层面证实了松果体分泌节律受SCG交感神经支配。值得一提的是,多巴胺(dopamine, DA)对松果体分泌褪黑素也能产生一定影响。有研究指出,DA通过 α_1 B-D₄和 β_1 -D₄受体异聚体抑制NA能受体信号转导,从而阻断褪黑素合成^[21]。

松果体分泌褪黑素主要通过松果体间小管和松果体隐窝进入第三脑室脑脊液中,然后通过脑脊液循环到达蛛网膜下腔, Virchow-robin血管再将褪黑素扩散,并进入不同脑组织参与神经元的功能活动^[22]。

1.3 褪黑素分泌特点

松果体分泌褪黑素最经典的特点为即时效应,该效应主要是由SCN调控,具体体现在松果体只在SCN信号振荡较弱的夜晚分泌褪黑素,分泌的褪黑素直接释放大脑和血液中,并不进行储存;褪黑素分泌还具有连续效应和预期效应,三者共同决定了褪黑素镇痛的时间生物学基础^[6]。

2 褪黑素镇痛的不同表现

上已述及,褪黑素是一种主要在松果体和视网膜合成的吲哚胺类物质,具有抗肿瘤、抗氧化、抗焦虑等功能^[23-25]。近年来,在临床和基础研究中均发现褪黑素具有不同的镇痛功效。

2.1 褪黑素临床镇痛现象

在临床中,镇痛药物广泛应用于围手术期、临终姑息治

疗以及持续疼痛患者中^[26]。褪黑素以副作用和成瘾性较小而受到临床医生青睐,它常与非甾体抗炎药及阿片类药物等一线镇痛药进行配伍使用。

褪黑素对不同类型及性质的疼痛均有镇痛效果(表1)^[27-36]。褪黑素对急性痛有一定抑制作用,如术前口服一定剂量的褪黑素可以即刻减轻患儿术前的焦虑和疼痛^[27]。褪黑素也可缓解慢性痛的严重程度,其可在夜间降低疼痛水平,并改善睡眠^[5,37]。Adam等^[34]对此进行了单中心、双盲及随机的关于“疼痛与睡眠”的Ⅱ期临床试验,试验对象为60例严重的慢性疼痛患者。此试验要求随身携带手环监测患者的睡眠状况,研究者使用“疼痛-睡眠”相关问卷对志愿者进行评估,证实了褪黑素对慢性疼痛和睡眠障碍均有一定程度改善。糖尿病神经病理性疼痛(diabetic neuropathic pain, DNP)是慢性疼痛中比较棘手的疾病,研究人员进行了DNP褪黑素镇痛相关研究,结果显示普瑞巴林联合褪黑素组的受试对象的疼痛阈值上升,生活满意度提高,表明褪黑素联合非甾体抗炎药能有效缓解DNP^[35]。

2.2 褪黑素镇痛在基础研究中的表现

褪黑素镇痛相关基础研究主要是通过建立多种诱导疼痛动物模型,观察褪黑素对动物机械性刺激疼痛阈值和热刺激缩足潜伏期的变化^[38]。已知,糖尿病大鼠会出现痛觉过敏现象;褪黑素可剂量依赖性缓解福尔马林皮下注射诱导的糖尿病大鼠的持续性缩足反射^[39]。而在弗氏佐剂诱导的炎症性疼痛模型中使用褪黑素可显著升高大鼠的伤害性机械性痛阈,但对热刺激痛阈并无明显改变^[40]。上述两种疼痛阈值在应用褪黑素之后存在差异的原因可能是机械性痛觉主要由A δ 纤维传导,热痛觉主要由C纤维传导所致。褪黑素

表1 褪黑素镇痛作用及临床用药

疼痛类型	患者年龄(岁)	药物剂量	用药周期	临床疗效	参考文献
儿童手术痛	8—14	0.5mg/kg, 最大剂量20mg	诱导麻醉期间可多次给药	服用褪黑素可减少患儿焦虑,提高术后镇痛效果	[27]
白内障手术痛	25—80	3mg	诱导麻醉期间单次给药	术前舌下含服褪黑素可缓解患者焦虑、降低眼压、改善术后疼痛	[28]
腹部手术痛	18—65	6mg	术前1h单次给药	术前补充褪黑素能够减少术后患者自控吗啡和其他镇痛药物的使用量	[29]
正颌手术痛	未知	10mg	术后连续应用21天	褪黑素对正颌外科手术后疼痛和神经愈合有积极作用	[30]
纤维性肌痛	18—65	10mg	连续应用6周	褪黑素单独使用或与阿米替林联合使用在改善纤维性肌痛疼痛方面优于单独使用阿米替林	[31]
肠易激综合征	48—65	空腹3mg或睡前5mg	连续应用6周	应用褪黑素后,部分患者内脏疼痛和腹胀强度、便秘减轻	[32]
慢性腰痛	40—65	睡前3mg	连续应用1个月	服用褪黑素可以改善慢性腰痛在运动和休息状态下的疼痛强度	[33]
慢性疼痛伴睡眠障碍	>18	2mg	连续应用至少3个月	褪黑素对慢性疼痛和睡眠障碍均有一定程度改善	[34]
糖尿病神经病理性痛	18—75	睡前3mg,持续1周;后增至6mg,持续7周	连续应用13周	普瑞巴林联合褪黑素组的受试对象的疼痛阈值上升,生活满意度提高	[35]
原发性痛经	18—35	3mg	连续应用3个月经周期	褪黑素适用于治疗原发性痛经妇女的疼痛	[36]

对A δ 纤维传导的信息抑制作用较强,对C纤维介导的反应抑制作用较弱^[40]。褪黑素还可抑制辣椒素诱导的继发性机械性痛敏和热痛觉减退现象^[41]。预先建立辣椒素诱导疼痛模型,再鞘内注射褪黑素可减轻大鼠的缩爪反射;相反,预先鞘内注射褪黑素,然后再进行辣椒素诱导疼痛亦可产生相同效果。然而,只进行鞘内注射褪黑素,而不进行辣椒素诱导疼痛反应,并不会改变大鼠的疼痛阈值^[41]。上述现象可能是由于丘脑内存在“沉默”伤害性反应鉴别器;其只有在足量的外周伤害性刺激诱发时,才会激发功能,对外周机械性和热反应分别执行易化和抑制调控作用^[42]。

3 褪黑素镇痛相关机制

褪黑素在临床试验和基础研究中均已被证明有抗伤害功能。研究显示褪黑素、NA、5-HT等神经递质参与痛觉内源性调控^[42-43]。与此同时,这几种神经递质也可能通过眼非视觉光通路影响褪黑素的分泌。因此,褪黑素镇痛可能与眼的非视觉光通路密切相关,并在一定程度受到褪黑素受体、NA、5-HT等影响。另外,阿片类镇痛药物广泛应用于临床,它可能与褪黑素协同发挥痛觉内源性调控作用^[4-5]。

3.1 褪黑素受体

褪黑素受体 I (melatonin receptor 1, MT₁)和褪黑素受体 II (melatonin receptor 2, MT₂)都是G蛋白耦联受体,褪黑素能够产生抗伤害功效主要依赖于两种受体^[44]。免疫荧光技术分析显示MT₁多分布于脊髓背角胶质细胞中,而MT₂多分布于脊髓背角细胞神经元中^[45]。

Borsani等^[46]使用坐骨神经结扎小鼠造成神经病理性痛模型,通过对脊髓背角细胞进行染色发现给予褪黑素治疗后的脊髓背角胶质细胞中一氧化氮合酶表达减少,显示褪黑素镇痛可能与MT₁抑制一氧化氮合成自由基有关。研究人员也对MT₁镇痛的中枢机制进行了研究。Lazarov^[47]使用免疫组化分析法发现MT₁神经元广泛分布在三叉神经(trigeminal nerve, TG)和脊髓三叉神经核中,参与调控颌面部疼痛。该结论得到了其他研究的支持,如Huang等^[48]记录了MT₁和TG的动作电位变化,发现在高浓度MT₁存在下,TG的自发动作电位消失,动作电位阈值显著升高,表明MT₁参与了褪黑素的镇痛过程。

近年来,MT₂镇痛机制备受关注。科研人员发现MT₂可抑制“NO-cGMP-PKG-K⁺”通路活性以减轻炎症物质的释放,从而达到镇痛效果^[49-50]。Lin等^[45]还发现褪黑素可通过MT₂激活ROR α 受体使得丝裂原活化蛋白激酶1保持较高水平,以抑制钙离子通道开放,进而发挥褪黑素镇痛功效。Lacoste等^[51]确定了MT₂在中枢神经系统中的特定脑区分布,如中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)和丘脑网状核等。研究证明,MT₂可能通过痛觉下行调控通路,如PAG和

延髓头端腹内侧区(rostral ventromedial medulla, RVM)减轻神经病理性痛^[43,52]。已知,RVM具有两类细胞,分别为在伤害性反射之前增加放电的ON细胞和在伤害性反射之前停止放电的OFF细胞^[53]。Lopez-Canul等^[43]发现MT₂激动剂UCM924可在大鼠L5—L6脊神经结扎(spinal nerve ligation, SNL)模型中增强抗伤害性,而在PAG腹外侧区微注射UCM924可通过刺激PAG区域的谷氨酸能神经元胞膜的MT₂,进而抑制ON细胞放电、激活OFF细胞放电,提高SNL大鼠的缩爪阈值。

3.2 去甲肾上腺素能系统

近年,研究人员发现褪黑素能够通过NA能系统发挥镇痛作用。Shin等^[54]鞘内注射褪黑素可减轻福尔马林皮下注射诱导的机械性痛敏,而上述镇痛效果能被 α_1 肾上腺素受体拮抗剂哌唑嗪和 α_2 肾上腺素受体拮抗剂——育亨宾所拮抗,表明褪黑素镇痛可能通过 α_1 和 α_2 肾上腺素受体介导。有研究者对NA能系统参与褪黑素抗伤害机制进行了研究,发现NA能系统通过直接干预脊髓背角伤害感受性神经元中的 α_2 肾上腺素能受体以及激活抑制性中间神经元中的 α_1 肾上腺素能受体来减轻伤害性反应,而联合使用褪黑素能够增强NA能受体的镇痛效果^[5,55]。此外,NA能系统可能通过影响褪黑素生物合成的神经调控通路与通路中相关神经递质的浓度来影响褪黑素镇痛效果。Hertz等^[56]给予大鼠SCG切除术合并注射异丙肾上腺素以阻断眼的非视觉光感受系统中NA分泌及信号传导,结果显示术后大鼠松果体中LIM同源盒4基因表达降低,表明NA能系统参与松果体基因信号的传递,从而影响褪黑素合成。此外,电生理实验发现NA可抑制IGL突触后电流的频率和幅度^[13]。应用NA后IGL内的I_T神经元发生动作电位改变,而产生该现象的原因可能是GABA神经元释放的NPY/ENK或NPY和ENK存在共表达现象,由此控制褪黑素合成^[13]。

3.3 5-羟色胺能系统

在SCN调控褪黑素分泌过程中,5-HT作为“信使”参与其中,脑干RN通过5-HT投射直接作用于SCN腹侧含有血管加压素的神经元中^[57]。在5-HT能系统参与下,褪黑素呈现出较稳定的昼夜分泌节律。

5-HT受体亚型可能通过不同机制参与褪黑素镇痛^[58-59]。5-HT能系统利用合成褪黑素所需底物干预褪黑素镇痛。研究发现右旋糖酐硫酸盐诱导的溃疡性结肠炎会导致色氨酸羟化酶1、5-HT含量及5-HT转运体减少,从而导致褪黑素合成减少^[58]。Liu等^[59]发现5-HT亚型可与褪黑素受体结合,协同褪黑素进行抗伤害反应:褪黑素受体激动剂Neu-P₁₁能够减轻坐骨神经结扎小鼠的神经病理性痛,而褪黑素抗伤害反应可被5-HT_{1A}受体拮抗剂WAY-100635所翻转。有研究指出5-HT_{1A}受体与Gi蛋白耦联能够抑制腺苷酸环化酶活

性,降低环磷酸腺苷水平,最终使蛋白激酶A失活,从而抑制伤害感受器的神经免疫反应^[61-62]。上已述及,褪黑素神经调控通路主要由神经递质的浓度调控褪黑素分泌,而部分实验显示5-HT受体亚型可能会干预该通路中所需神经递质的表达以影响褪黑素镇痛。Wang等^[60]发现腰膨大部位脊神经结扎导致神经病理性痛后NPY的表达增强;应用5-HT₂受体阻滞剂酮色林可通过阻断NPY的表达而减轻疼痛,说明5-HT₂受体通过调节NPY的表达影响褪黑素生物合成。

此外,有研究表明5-HT内源性合成褪黑素的中间产物乙酰血清素(N-acetylserotonins, NAS)和N-乙酰色胺(N-acetyltryptamine, NAT)可能作为褪黑素受体激动剂参与褪黑素镇痛。例如, NAS和NAT可以同时激活MT₁和MT₂受体,但两者均对MT₂受体更敏感^[63]。

3.4 阿片肽系统

在影响褪黑素镇痛的因素中,阿片肽系统备受科研人员关注^[64]。研究人员使用 μ -阿片受体激动剂DAMGO、 δ -阿片受体激动剂DPDPE处理牛松果体后,发现NAT及褪黑素水平均显著增加,表明 μ -阿片受体和 δ -阿片受体可通过刺激松果体分泌褪黑素镇痛^[65]。

科研人员使用褪黑素受体激动剂Neu-P₁₁和Neu-P₁₂对乙酸诱导的内脏痛进行镇痛效果评估,发现其抗痛敏效应可被阿片受体阻滞剂纳洛酮所翻转,表明褪黑素镇痛与阿片肽系统可能有密切关系^[5]。一方面,褪黑素可增强阿片类药物的镇痛效果^[7,39,66]。Wang等^[66]发现脑室内注射孤啡肽联合静脉注射或腹腔褪黑素可延迟大鼠的甩尾反应。科研人员还对褪黑素与阿片肽系统协同镇痛机制进行研究。俞昌喜等^[7]在腹腔注射褪黑素后40min发现大鼠的疼痛阈值上升,且 β -内啡肽水平升高,该结果反映出褪黑素可能通过促进 β -内啡肽释放以增强吗啡镇痛效果。然而,其他科研工作者也表明不同观点:Arreola等^[39]给予DNP大鼠褪黑素受体拮抗剂K-185和 δ -阿片受体拮抗剂纳曲酮,显著减弱褪黑素对DNP大鼠的镇痛效应,说明褪黑素镇痛可能通过其受体结合 δ -阿片受体进行镇痛。另一方面,褪黑素可逆转吗啡诱导的耐受性和依赖性^[67-68]。有研究表明,吗啡会诱导脊髓背角浅层伤害感受神经元的 μ -阿片受体激活以启动G蛋白介导的蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)转运和激活,将N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)中的Mg²⁺激活造成Ca²⁺内流,从而发生痛敏现象^[69]。Song等^[70-72]给予大鼠连续皮下注射吗啡14天造成吗啡耐受,免疫学检测表明脊髓蛋白激酶C γ 和N-甲基-D-天冬氨酸受体NR₁亚型表达增加,而使用褪黑素后大鼠较吗啡耐受大鼠的痛阈上升上述两项指标表达降低,表明褪黑素亦可通过PKC/NMDAR途径抑制和缓解吗啡引起的痛敏及耐受。

4 小结与展望

综上,近年来褪黑素发挥镇痛已愈发受到基础及临床工作者的重视。“IGL-SCN-PG”轴既调控褪黑素的合成与分泌,同时也是褪黑素发挥镇痛的重要神经调控通路。而NA能系统、5-HT能系统及阿片肽系统均能一定程度地参与褪黑素镇痛作用,但其详细机制仍有待深入探索。由于褪黑素的成瘾性较低,聚焦褪黑素镇痛的相关神经通路,以及对该通路的递质给予靶向干预,可能达到精准缓解疼痛的效果。而针对临床激光及温热等非药物物理疗法缓解疼痛这一广泛趋势,在未来研究中,亦可通过探索上述疗法镇痛与褪黑素之间的相互关系及机制,进而达到提高物理疗法镇痛疗效的目的。

参考文献

- [1] Lakin ML, Miller CH, Stott ML, et al. Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia[J]. Life Sci, 1981,29 (24):2543—2551.
- [2] Yang J, Bae HB, Ki HG, et al. Different role of spinal 5-HT(hydroxytryptamine), receptors and descending serotonergic modulation in inflammatory pain induced in formalin and carrageenan rat models[J]. Br J Anaesth, 2014, 113 (1): 138—147.
- [3] Chenaf C, Chapuy E, Libert F, et al. Agomelatine: a new opportunity to reduce neuropathic pain- preclinical evidence [J]. Pain, 2017, 158 (1):149—160.
- [4] Dai X, Cui SG, Li SR, et al. Melatonin attenuates the development of antinociceptive tolerance to delta-, but not to mu-opioid receptor agonist in mice[J]. Behav Brain Res, 2007, 182 (1):21—27.
- [5] Chen C, Fichna J, Laudon M, et al. Antinociceptive effects of novel melatonin receptor agonists in mouse models of abdominal pain[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(5): 1298—1304.
- [6] Cipolla- Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights[J]. Endocr Rev, 2018, 39(6):990—1028.
- [7] 俞昌喜, 吴根诚, 许绍芬, 等. 褪黑素对大鼠中脑导水管周围灰质内阿片肽释放的影响[J]. 生理学报, 2000(3):207—210.
- [8] Peliciari-Garcia RA, Andrade-Silva J, Cipolla-Neto J, et al. Leptin modulates norepinephrine-mediated melatonin synthesis in cultured rat pineal gland[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013:546516.
- [9] Schlagen LJM, Price LLA. The lighting environment, its metrology, and non-visual responses[J]. Front Neurol, 2021, 12:624861.
- [10] Hung SM, Milea D, Rukmini AV, et al. Cerebral neural correlates of differential melanopic photic stimulation in humans[J]. Neuroimage, 2017, 146:763—769.
- [11] Shi HY, Xu W, Guo H, et al. Lesion of intergeniculate leaflet GABAergic neurons attenuates sleep in mice exposed to light[J]. Sleep, 2020, 43(2):zsz212.
- [12] Fernandez DC, Komal R, Langel J, et al. Retinal innervation tunes circuits that drive nonphotic entrainment to food [J]. Nature, 2020, 581(7807):194—198.

- [13] Sanetra AM, Palus-Chramiec K, Lewandowski MH. Modulation of the rat intergeniculate leaflet of the thalamus network by norepinephrine[J]. Neuroscience, 2021,469:1—16.
- [14] 陈琴, 黄菲菲, 董晓阳, 等. 迷走神经电刺激对脑外伤后昏迷大鼠前额叶皮质去甲肾上腺素 α_1 受体表达变化的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2017,32(1):28—32.
- [15] Mikkelsen JD, Larsen PJ, Mick G, et al. Gating of retinal inputs through the suprachiasmatic nucleus: role of excitatory neurotransmission[J]. Neurochem Int, 1995,27 (3): 263—272.
- [16] Kanarskii M, Nekrasova J, Vitkovskaya S, et al. Effect of retinohypothalamic tract dysfunction on melatonin level in patients with chronic disorders of consciousness[J]. Brain Sci, 2021,11(5):559.
- [17] Leander P, Vrang N, Møller M. Neuronal projections from the mesencephalic raphe nuclear complex to the suprachiasmatic nucleus and the deep pineal gland of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*)[J]. J Comp Neurol, 1998, 399(1):73—93.
- [18] Varcoe TJ, Kennaway DJ. Activation of 5-HT_{2c} receptors acutely induces Per1 gene expression in the rat SCN in vitro[J]. Brain Res, 2008,1209:19—28.
- [19] Perreau-Lenz S, Kalsbeek A, Garidou ML, et al. Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms[J]. Eur J Neurosci, 2003, 17 (2):221—228.
- [20] Vriend J, Liu W, Reiter RJ. The pineal gland: a model for adrenergic modulation of ubiquitin ligases[J]. PLoS One, 2017,12(2):e0172441.
- [21] González S, Moreno-Delgado D, Moreno E, et al. Circadian-related heteromerization of adrenergic and dopamine D₄ receptors modulates melatonin synthesis and release in the pineal gland[J]. PLoS Biol, 2012,10 (6): e1001347.
- [22] Reiter RJ, Tan DX, Kim SJ, et al. Delivery of pineal melatonin to the brain and SCN: role of canalliculi, cerebrospinal fluid, tanycytes and Virchow-Robin perivascular spaces[J]. Brain Struct Funct, 2014,219(6):1873—1887.
- [23] Sedighi Pashaki A, Mohammadian K, Afshar S, et al. A randomized, controlled, parallel-group, trial on the effects of melatonin on fatigue associated with breast cancer and its adjuvant treatments[J]. Integr Cancer Ther, 2021, 20: 1534735420988343.
- [24] Mehrzadi S, Karimi MY, Fatemi A, et al. SARS-CoV₂ and other coronaviruses negatively influence mitochondrial quality control: beneficial effects of melatonin[J]. Pharmacol Ther, 2021,224:107825.
- [25] Palmer ACS, Zortea M, Souza A, et al. Clinical impact of melatonin on breast cancer patients undergoing chemotherapy: effects on cognition, sleep and depressive symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. PLoS One, 2020,15(4):e0231379.
- [26] 王倩, 王德强, 孙书勤. 癌痛康复治疗进展[J]. 中国康复医学杂志, 2018,33(12):1498—1501.
- [27] Impellizzeri P, Vinci E, Gugliandolo MC, et al. Premedication with melatonin vs midazolam: efficacy on anxiety and compliance in paediatric surgical patients[J]. Eur J Pediatr, 2017,176(7):947—953.
- [28] Khezri MB, Merate H. The effects of melatonin on anxiety and pain scores of patients, intraocular pressure, and operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia[J]. Indian J Ophthalmol, 2013,61(7):319—324.
- [29] Laflı Tunay D, Türkün İlginel M, et al. Comparison of the effects of preoperative melatonin or vitamin C administration on postoperative analgesia[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2020,20(1):117—124.
- [30] Lee TYC, Curtin JP. The effects of melatonin prophylaxis on sensory recovery and postoperative pain following orthognathic surgery: a triple-blind randomized controlled trial and biochemical analysis[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2020,49(4):446—453.
- [31] de Zanette SA, Vercelino R, Laste G, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain- modulating system in fibromyalgia: a phase II , randomized, double-dummy, controlled trial[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2014,15:40.
- [32] Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Lokieć K, et al. Influence of melatonin on symptoms of irritable bowel syndrome in postmenopausal women[J]. Endokrynol Pol, 2013, 64(2):114—120.
- [33] Kurganova YM, Danilov AB. A role of melatonin in the treatment of low back pain[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2015,115(4):30—35.
- [34] Adam R, Kanakarajan S, Onyeakazi U, et al. Phase II double-blind randomised controlled trial of exogenous administration of melatonin in chronic pain (DREAM-CP): a study protocol[J]. BMJ Open, 2020,10 (3): e034443.
- [35] Shokri M, Sajedi F, Mohammadi Y, et al. Adjuvant use of melatonin for relieving symptoms of painful diabetic neuropathy: results of a randomized, double- blinded, controlled trial[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2021,77:1649—1663.
- [36] Keshavarzi F, Mahmoudzadeh F, Brand S, et al. Both melatonin and meloxicam improved sleep and pain in females with primary dysmenorrhea- results from a double-blind cross-over intervention pilot study[J]. Arch Womens Ment Health, 2018,21(6):601—609.
- [37] Haack M, Simpson N, Sethna N, et al. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications[J]. Neuropsychopharmacology, 2020,45 (1): 205—216.
- [38] 谢恒韬, 段轶轩, 张照庆, 等. 葛根素对神经病理性疼痛模型大鼠机械/热痛觉超敏的影响[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(11):817—822.
- [39] Arreola-Espino R, Urquiza-Marín H, Ambriz-Tututi M, et al. Melatonin reduces formalin-induced nociception and tactile allodynia in diabetic rats[J]. Eur J Pharmacol, 2007, 577(1—3):203—210.
- [40] Scarabelot VL, Medeiros LF, de Oliveira C, et al. Melatonin alters the mechanical and thermal hyperalgesia induced by orofacial pain model in rats[J]. Inflammation, 2016,39(5):1649—1659.
- [41] Tu Y, Sun RQ, Willis WD. Effects of intrathecal injections of melatonin analogs on capsaicin-induced secondary mechanical allodynia and hyperalgesia in rats[J]. Pain, 2004,109 (3):340—350.
- [42] You HJ, Lei J, Sui MY, et al. Endogenous descending modulation: spatiotemporal effect of dynamic imbalance be-

- tween descending facilitation and inhibition of nociception [J]. *J Physiol*, 2010, 588 (Pt 21): 4177—4188.
- [43] Lopez-Canul M, Palazzo E, Dominguez-Lopez S, et al. Selective melatonin MT₂ receptor ligands relieve neuropathic pain through modulation of brainstem descending antinociceptive pathways[J]. *Pain*, 2015, 156 (2): 305—317.
- [44] Oishi A, Gbahou F, Jockers R. Melatonin receptors, brain functions, and therapies[J]. *Handb Clin Neurol*, 2021, 179: 345—356.
- [45] Lin JJ, Lin Y, Zhao TZ, et al. Melatonin suppresses neuropathic pain via MT₂-dependent and -independent pathways in dorsal root ganglia neurons of mice[J]. *Theranostics*, 2017, 7(7): 2015—2032.
- [46] Borsani E, Buffoli B, Bonazza V, et al. Single administration of melatonin modulates the nitrooxidergic system at the peripheral level and reduces thermal nociceptive hypersensitivity in neuropathic rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2143.
- [47] Lazarov NE. Neurobiology of orofacial proprioception[J]. *Brain Res Rev*, 2007, 56 (2): 362—383.
- [48] Huang F, Guan XY, Yan Y, et al. Electrophysiological effects of melatonin on rat trigeminal ganglion neurons that participate in nociception in vitro[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (10): 3234—3239.
- [49] Hernández-Pacheco A, Araiza-Saldaña CI, Granados-Soto V, et al. Possible participation of the nitric oxide-cyclic GMP-protein kinase G-K⁺ channels pathway in the peripheral antinociception of melatonin[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 596(1-3): 70—76.
- [50] Dortch-Carnes J, Tosini G. Melatonin receptor agonist-induced reduction of SNP-released nitric oxide and cGMP production in isolated human non-pigmented ciliary epithelial cells[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 107: 1—10.
- [51] Lacoste B, Angeloni D, Dominguez-Lopez S, et al. Anatomical and cellular localization of melatonin MT₁ and MT₂ receptors in the adult rat brain[J]. *J Pineal Res*, 2015, 58 (4): 397—417.
- [52] Mills EP, Di Pietro F, Alshelh Z, et al. Brainstem pain-control circuitry connectivity in chronic neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(2): 465—473.
- [53] Silva M, Amorim D, Almeida A, et al. Pronociceptive changes in the activity of rostroventromedial medulla (RVM) pain modulatory cells in the streptozotocin-diabetic rat[J]. *Brain Res Bull*, 2013, 96: 39—44.
- [54] Shin DJ, Jeong CW, Lee SH, et al. Receptors involved in the antinociception of intrathecal melatonin in formalin test of rats[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 494 (3): 207—210.
- [55] Pertovaara A. The noradrenergic pain regulation system: a potential target for pain therapy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 716 (1—3): 2—7.
- [56] Hertz H, Carstensen MB, Bering T, et al. The Lhx₄ homeobox transcript in the rat pineal gland: Adrenergic regulation and impact on transcripts encoding melatonin-synthesizing enzymes[J]. *J Pineal Res*, 2020, 68(1): e12616.
- [57] Ciarleglio CM, Resuehr HE, McMahon DG. Interactions of the serotonin and circadian systems: nature and nurture in rhythms and blues[J]. *Neuroscience*, 2011, 197: 8—16.
- [58] MacEachern SJ, Keenan CM, Papakonstantinou E, et al. Alterations in melatonin and 5-HT signalling in the colonic mucosa of mice with dextran-sodium sulfate-induced colitis [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(9): 1535—1547.
- [59] Liu YY, Yin D, Chen L, et al. Piromelatin exerts antinociceptive effect via melatonin, opioid, and 5HT_{1A} receptors and hypnotic effect via melatonin receptors in a mouse model of neuropathic pain[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014, 231(20): 3973—3985.
- [60] Wang D, Chen T, Gao Y, et al. Inhibition of SNL-induced upregulation of CGRP and NPY in the spinal cord and dorsal root ganglia by the 5-HT_{2A} receptor antagonist ketanserin in rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 101 (3): 379—386.
- [61] Kaswan NK, Mohammed Izham NAB, Tengku Mohamad TAS, et al. Cardamonin modulates neuropathic pain through the possible involvement of serotonergic 5-HT_{1A} receptor pathway in CCI-induced neuropathic pain mice model [J]. *Molecules*, 2021, 26(12): 3677.
- [62] Lin YW, Lee LM, Lee WJ, et al. Melatonin inhibits MMP-9 transactivation and renal cell carcinoma metastasis by suppressing Akt-MAPKs pathway and NF-κB DNA-binding activity[J]. *J Pineal Res*, 2016, 60(3): 277—290.
- [63] Lee BH, Bussi IL, de la Iglesia HO, et al. Two indoleamines are secreted from rat pineal gland at night and act on melatonin receptors but are not night hormones[J]. *J Pineal Res*, 2020, 68(2): e12622.
- [64] 曾宪政, 郑碧鑫, 樊宇超, 等. 阿片类药物耐受病人疼痛阈值变化的临床研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(1): 35—39.
- [65] Chuchuen U, Ebadi M, Govitrapong P. The stimulatory effect of mu- and delta-opioid receptors on bovine pinealocyte melatonin synthesis[J]. *J Pineal Res*, 2004, 37 (4): 223—229.
- [66] Wang T, Li SR, Dai X, et al. Effects of melatonin on orphanin FQ/nociceptin-induced hyperalgesia in mice[J]. *Brain Res*, 2006, 1085(1): 43—48.
- [67] Liu Q, Su LY, Sun C, et al. Melatonin alleviates morphine analgesic tolerance in mice by decreasing NLRP₃ inflammasome activation[J]. *Redox Biol*, 2020, 34: 101560.
- [68] Arioz BI, Tarakcioglu E, Olcum M, et al. The role of melatonin on NLRP₃ inflammasome activation in diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(7): 1020.
- [69] Zhao YL, Chen SR, Chen H, et al. Chronic opioid potentiates presynaptic but impairs postsynaptic N-methyl-D-aspartic acid receptor activity in spinal cords: implications for opioid hyperalgesia and tolerance[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(30): 25073—25085.
- [70] Song L, Wu C, Zuo Y. Melatonin prevents morphine-induced hyperalgesia and tolerance in rats: role of protein kinase C and N-methyl-D-aspartate receptors[J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15: 12.
- [71] Fan Y, Liang X, Wang R, et al. Role of endogenous melatonergic system in development of hyperalgesia and tolerance induced by chronic morphine administration in rats [J]. *Brain Res Bull*, 2017, 135: 105—112.
- [72] 张杨, 杜占慧, 魏慧, 等. 蛋白激酶Cε对大鼠背根神经节持续受压后背角星型胶质细胞激活和机械痛敏的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(11): 1278—1284.