

# 疼痛、药物成瘾和神经退行性疾病最新研究进展

——北京大学神经科学研究所透视

韩济生

(北京大学神经科学研究所,北京 100191)

[关键词] 疼痛;物质相关性障碍;帕金森病;阿尔茨海默病

[中图分类号] R441.1 [文献标识码] A [文章编号] 1671-167X(2009)03-0249-06

doi:10.3969/j.issn.1671-167X.2009.03.001

北京大学神经科学研究所创建于1998年,系由北京医科大学神经科学研究中心(1987年)和卫生部神经科学重点实验室(1993年)演变而来。研究中心的前身是北京医学院针刺镇痛原理研究组(1965年),当时中华人民共和国卫生部下达了比较具体的研究任务,即阐明针刺镇痛原理。1990年,鉴于阿片滥用在中国大地死灰复燃,我们将针刺麻醉原理研究中发现的针刺促进中枢神经系统阿片肽生成和释放的原理,扩大应用于戒毒研究。1993年,随着我国快速进入老龄社会,又将老年神经系统退行性病增加为第3个研究方向,近10年来,又逐渐衍生了一些新的科研方向。本文首先介绍3项主要课题近1~2年的研究进展,然后介绍与3项主要方向共同有关的一些基础和应用研究。

## 1 疼痛与镇痛

神经科学研究所的疼痛研究始于急性痛(手术引起的疼痛),近年来已将科研重点转入机制更为复杂的慢性痛,包括炎症痛、神经病理痛和一部分癌症痛。研究的领域从分子到神经网络、直至认知水平。

### 1.1 炎症痛

**1.1.1 辣椒素受体(transient receptor potential receptor V1, TRPV1)在炎症痛中的作用** TRPV1在慢性痛中的作用如何是我们近几年来关注的焦点之一。我们先期的实验中,在完全福氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)引起的慢性炎症痛模型上观察到,CFA大鼠的慢性炎症痛能够持续21~28天,与此同时,背根神经节(DRG)和脊髓背角的TRPV1表达量也持续增高<sup>[1]</sup>。在此基础上,发现TRPV1阻断剂能够阻断CFA慢性炎症痛大鼠的热痛敏和机械痛敏,从行为药理学上证实了TRPV1参与慢性痛的机制。进而发现,在正常时和急性痛时只表达在与痛觉相关的DRG小直径神经元上的TRPV1,在慢性痛时也表达在大、中直径的神经元上,即出现了TRPV1表达的“移型”,从而为CFA慢性炎症痛大鼠发生的热痛敏和机械痛敏提供了解释<sup>[2]</sup>。在脊髓背角,TRPV1表达的增加同样参与了慢性炎症痛的中枢敏化过程。除TRPV1以外,脊髓背角AMPA受体的GluR1亚基也参与了慢性痛的中枢敏化过程;相对而言,它在炎症痛中的作用大于在神经病理痛中的作用<sup>[3]</sup>。

**1.1.2 两种新的蛋白激酶及其靶分子在痛觉及痛觉调制中的作用** 蛋白激酶家族具有多种重要的生物学功能。我们发现,一种新的蛋白激酶PKD1可以直接作用于辣椒素受体的N末端使之磷酸化,并确定了其磷酸化位点<sup>[4]</sup>。此外,证明了PKD1一方面通过直接磷酸化辣椒素受体而加强痛敏的发生,另一方面通过转录后调控机制来增加辣椒素受体的含量,使炎症热痛敏维持一个较长时期。PKD1对机械痛敏无明显的影响<sup>[5]</sup>。周期素依赖蛋白激酶5(Cdk5)是另一种蛋白激酶。在CFA慢性炎症痛模型上证明,DRG和脊髓背角细胞Cdk5的活化参与CFA诱导的炎症诱发的热痛敏,而对机械痛敏无明显影响,并发现外周及中枢Cdk5通过不同的机制参与炎症痛敏的发生<sup>[6]</sup>。Cdk5一方面引起辣椒素受体磷酸化使其功能加强导致痛敏,另一方面,Cdk5可以使 $\delta$ 阿片受体的第二胞内环磷酸化,导致受体功能减弱,加强阿片耐受。进一步研

究发现,如将  $\delta$  受体的第二胞内环(一段仅有 23 个氨基酸的肽段)利用 Tat 技术导入蛛网膜下腔后,几乎完全防止了吗啡耐受。说明疼痛及疼痛调制有关的受体上某一部分的磷酸化,可以对痛觉调制发生重大影响,也为有关镇痛新药的研制提供了一个新的研究靶点<sup>[7]</sup>。

## 1.2 神经病理痛

**1.2.1 NMDA 受体 NR2B 亚基在神经病理痛形成中的作用** 在 L5 脊神经结扎(spinal nerve ligation, SNL)的神经病理痛大鼠模型上,于鞘内注射 NR2B 拮抗剂(Ro 25-6981)能产生明显的镇痛作用而不影响运动功能;鞘内注射 NR2B 亚基的拮抗剂(ifenprodil)可以防止神经病理痛的形成。于脊髓表面直接给予 Ro 25-6981 不仅可以抑制脊髓背角广动力范围(wide dynamic range, WDR)神经元的放电活动,而且还可以抑制背角 WDR 神经元放电活动的长时程增强(long-term potentiation, LTP)的诱导,表明脊髓背角的 NMDA 受体 NR2B 亚基很可能是通过介导伤害性突触传递的 LTP 而参与外周神经损伤后中枢敏化和神经病理痛的形成<sup>[8]</sup>。

**1.2.2 不同频率电针对脊髓背角神经元兴奋性的影响** 我们曾率先在神经病理痛模型大鼠脊髓背角记录到突触传递的 LTP 现象<sup>[9]</sup>,成为脊髓背角中枢敏化的重要证据。最近发现,在 SNL 大鼠,低频(2 Hz)电针可以通过激活内源性阿片肽系统,诱导脊髓背角产生长时程抑制(long-term depression, LTD)。高频(100 Hz)电针的作用随条件不同而变化:在正常大鼠,可诱导脊髓背角产生 LTD(有赖于 5-HT 和 GABA 机制同时存在);而在 SNL 大鼠则诱导 LTP 的形成,这种 LTP 的出现是由于 SNL 大鼠失去了正常大鼠存在的 GABA 能和 5-HT 能抑制的结果(即去抑制)。这一发现可以解释为何低频电针对神经病理痛有良好的镇痛作用,而高频电针则无效的原因<sup>[10]</sup>,换言之,在急性痛和炎症痛时,无论 2 Hz 或 100 Hz 均有镇痛作用;而在神经病理痛时,只能用 2 Hz,不能用 100 Hz。5-HT 是脊髓背角下行抑制系统的一种重要的神经递质,但究竟是哪一种受体亚型起作用一直存在争议。我们的研究发现,5-HT 受体亚型 1B, 2A, 2C, 3 和 4 是参与其中的亚型<sup>[11]</sup>。

**1.2.3 自发痛的离子通道机制** 我们最新的研究发现,超极化激活环核苷酸门控的阳离子通道(hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide gated cation channel, HCN)参与神经病理痛的外周敏化机制,其作用方式之一是在神经损伤后,当背根神经节生成的 HCN 通道蛋白向外周端输送时,在神经受损伤的部位不能向下正常输送而发生堆积,这些堆积的通道形成一个类似窦房结一样的结构,不断产生自发放电,成为神经损伤局部产生的异位放电的原因之一<sup>[12]</sup>。

## 1.3 疼痛信息编码与网络

痛觉是由中枢网络动态活动编码产生,我们利用独立成分分析技术,从大鼠脑电信号中提取出几种较稳定的对痛觉起反应的成分,其中有一部分会被吗啡抑制,证明它与痛觉编码相关。在激光痛刺激下,这些成分之间会产生具有高度时间特性的信息流动,提示它们与痛觉编码具有密切的关系<sup>[13]</sup>。

预期作用对大鼠伤害性刺激编码的调节规律:在提示信号作用下,大鼠丘脑皮层通路神经元的痛觉相关活动得到明显加强,丘脑和皮层间的痛觉相关信息流动和神经元之间的投射连接也被加强,提示痛觉预期可以增强疼痛感觉的中枢传递机制<sup>[14]</sup>。

愉快与不愉快触觉具有网络编码特性:运用脑功能成像技术考察了人类受试者接受中性、愉快、不愉快触觉时的脑功能网络连接特性,发现在不同性质的触觉刺激下,中枢大范围网络的功能连接特性有显著差别,从而证明体表局部的简单触觉刺激可以激活中枢大规模网络的不同功能连接活动,提示触觉性质是由中枢网络编码的<sup>[15]</sup>。

## 2 药物成瘾

### 2.1 阿片成瘾记忆的关键分子:NR2B 型 NMDA 受体

神经科学研究所领先报道了伏核、海马等奖赏记忆相关脑区的 NR2B 型 NMDA 受体蛋白上调与吗啡成瘾记忆的形成、维持及重现呈正相关关系。选择性 NR2B 拮抗剂 ifenprodil 经系统或核团给药实验证明,阻断伏核或海马 CA1 区的 NR2B 型 NMDA 受体可抑制药物或应激诱发的吗啡条件性位置偏爱(CPP)重建,而对维持个体生命所需的食物、社交等天然奖赏记忆和空间记忆的获得和重现没有明显影响<sup>[16-17]</sup>。进而证明,前脑 NR2B 蛋白过表达的转基因大鼠,对吗啡诱导 CPP 的表达和重建比野生型更敏感,提示 NR2B 型 NMDA 受体有望成为研究对抗阿片成瘾药物的新靶点。

### 2.2 急性吗啡给药与吗啡 CPP 脑皮层编码

采用清醒动物脑电功率谱技术检测单纯吗啡给药与暴露于吗啡用药环境下大鼠脑电不同频率段功率的分布,发现吗啡可增加 $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 频段的绝对功率,但抑制 $\gamma$ 段功率;而吗啡相关环境明显抑制 $\delta \sim \beta 2$ 频段的绝对功率。这提示,吗啡药理学效应的中枢机制与其条件化相关环境对中枢功能的影响不同<sup>[18]</sup>。

### 2.3 网络成瘾

有研究表明,长时间上网会使大脑中多巴胺(DA)水平升高,从而使个体呈现短时间的高度兴奋,沉溺于互联网的虚拟世界不能自拔。我们对具有网络成瘾特征的青少年进行了韩氏穴位神经刺激仪(韩氏仪)治疗,发现韩氏仪可显著减少网络成瘾者的平均上网时间,改善网络成瘾综合症状,降低上网率<sup>[19]</sup>。使用脑电超慢涨落分析技术(encephalofluctuography technology, ET)对志愿受试者的中枢递质(DA、5-HT、GABA和Glu)进行动态分析,发现上述治疗效果可能是通过降低脑内谷氨酸含量而实现的<sup>[20]</sup>。

### 2.4 电针治疗阿片成瘾的机制

先前我们证明,电针能够缓解动物的吗啡戒断症状,在同等刺激强度下,100 Hz 优于 2 Hz。100 Hz 电针缓解吗啡戒断症状的机制主要是促进脊髓水平的强啡肽释放,激活 $\kappa$ 阿片受体发挥作用。最近我们发现,100 Hz 电针还有以下作用:(1)促进由于慢性吗啡处理引起的腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA) DA能神经元萎缩、突起缩短或消失等形态学损伤的恢复<sup>[21-22]</sup>;(2)翻转由于慢性吗啡处理引起的VTA区DA能神经元对小剂量吗啡刺激的放电反应耐受,此效应与100 Hz电针上调VTA区脑源性神经营养因子(BDNF)水平相关。

在大鼠吗啡引起的条件性位置偏爱CPP模型上,我们发现电针能抑制吗啡CPP表达及重建,同等刺激强度下2 Hz 优于 100 Hz。电针处理不仅没有影响动物的空间学习和记忆能力,反而有助于空间记忆的保持<sup>[23]</sup>。进而证明,2 Hz 电针抑制吗啡CPP的机制主要有:(1)促进吗啡CPP大鼠伏核壳部脑啡肽合成和释放<sup>[24-25]</sup>;(2)促进DA代谢<sup>[26]</sup>;(3)2 Hz电针本身可诱导生理性奖赏效应,该效应主要由CBI受体及D1受体所介导<sup>[27]</sup>。

### 2.5 吸烟和饮酒

韩氏仪降低吸烟者对香烟的渴求欲。在新加坡国立医院进行的一项研究表明,吸烟者停烟后产生强烈的渴求欲,在停烟26 h内用韩氏仪2/100 Hz疏密波在合谷-劳宫穴位和内关-外关穴位刺激,每次30 min,共5次,实验组用10 mA强度,对照组用间断的5 mA强度,结果显示,实验组可以显著降低渴求欲<sup>[28]</sup>。

韩氏仪降低P大鼠(inbred alcohol-preferring P rats)对酒精的饮用量。P大鼠先天对酒精有嗜好。当记录两组P大鼠稳定的饮酒量后,停止酒精供应,此时实验组每天给予穴位刺激30 min,对照组只给予模拟固定而不予电刺激,4天后恢复酒精供应,对照组饮酒量大增,而实验组饮酒量比对照组减少一半,提示韩氏仪可降低对酒精的渴求欲<sup>[29]</sup>。

## 3 神经系统退行性疾病

帕金森病(Parkinson's disease)和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)是最常见的中枢神经系统退行性疾病,至今病因不清,发病机制不明,尚无理想的防治措施。在我国这两种疾病已经累及大约1 000万人,给个人、家庭和社会带来沉重负担。

### 3.1 帕金森病

**3.1.1 中药单体雷公藤内酯醇(triptolide,  $T_{10}$ )的神经营养和保护作用机制**  $T_{10}$ 是从雷公藤中提取的小分子脂溶性物质,可以通过血脑屏障,脑是 $T_{10}$ 的代谢富集部位之一。我们最先报道了 $T_{10}$ 在帕金森病细胞和动物模型中的神经营养和保护效应<sup>[30]</sup>,并进一步对其作用机制进行了探讨。(1)神经保护和抗炎作用: $T_{10}$ 抑制 $\beta$ -淀粉样蛋白( $A\beta$ )1-42诱导的小胶质细胞的激活,从而抑制小胶质细胞合成和分泌多种炎性因子[如肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )和白介素(IL-1 $\beta$ )]<sup>[31]</sup>。(2)抗炎作用的分子机制: $T_{10}$ 可明显抑制激活的小胶质细胞合成和释放前列腺素 $E_2$ (PGE<sub>2</sub>)等多种炎性因子,拮抗PGE<sub>2</sub>限速酶COX-2的表达,其作用机制可能是 $T_{10}$ 抑制了MAPK信号转导通路中JNK的磷酸化,下调NF- $\kappa$ B的转录活性,从而抑制了炎性因子的表达和释放<sup>[32]</sup>;此外, $T_{10}$ 还可作用于星形胶质细胞,特异性地增加细胞神经生长因子(NGF)的合成与释放<sup>[33]</sup>。

**3.1.2 利用星形胶质细胞诱导神经干细胞(NSCs)神经元定向分化** 在原代VTA神经前体细胞培养体系中加入星形胶质细胞,神经前体细胞可分化形成较多的DA能神经元,提示星形胶质细胞可以促进神经前体

细胞定向分化为 DA 能神经元;在原代 VTA 神经前体细胞培养体系中,加入 TGF $\beta$ 3 抗体、或用其反义寡聚核苷酸转染星形胶质细胞后,诱导产生的 DA 能神经元数目明显减少,提示 TGF $\beta$ 3 可能是促进原代 VTA 神经前体细胞发育为 DA 能神经元的诱导因子之一<sup>[34]</sup>。

### 3.2 阿尔茨海默病(AD)

我们对早老素基因突变和家族遗传性阿尔茨海默病的研究曾首次揭示,早老素突变引起大量的 A $\beta$  生成, A $\beta$  蓄积在细胞内,同时引起 Tau 蛋白过磷酸化,促进神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)的形成<sup>[35]</sup>。最近发现,早老素相关基因家族编码跨膜蛋白 adoplins,后者可下调  $\gamma$ -分泌酶的活性,抑制 A $\beta$  的产生<sup>[36]</sup>。

脑衰老因素与 AD:AD 患者中,家族遗传性 AD 占极少数,大多数为散发性 AD。散发性 AD 的发生与脑衰老因素有密切关系。最近发现,脂蛋白脂肪酶(LPL)缺陷可引起神经突触前小泡减少,可导致认知障碍及 AD 的发病。LPL 缺乏或 LPL 水平低的脂类异常为判定脂类代谢异常所致的记忆障碍提供了新的生物学指标。另外还发现细胞内微量元素稳态失衡和缺血可影响 A $\beta$  降解酶的活性<sup>[37]</sup>。海洛因成瘾者的脑白质病损区中,抗凋亡因子 bcl-2 无明显变化,而 bax 表达增强,引起 bcl-2/bax 比值降低,可能是引起脑白质少突胶质细胞凋亡、致脑白质脱髓鞘改变的机制<sup>[38]</sup>。海洛因成瘾者的脑白质病损区中环氧化酶(COX-2)、2'3'-环腺苷酸-3'-磷酸二酯酶(CNPase)表达的改变,可能参与了少突胶质细胞凋亡所致的脑白质空泡变性<sup>[39]</sup>。

Tyro-3 受体酪氨酸激酶家族与 AD 的关系:AD 患者脑内有区域选择性高表达的 Tyro-3 受体酪氨酸激酶,其家族成员 Tyro-3、Axl 和 Mer 这 3 个基因均被敲除的小鼠在成年后表现为痴呆以及皮层和海马区神经元的大量丢失。我们发现,经 NGF 诱导的 PC12 细胞开始出现 Tyro-3 和 Axl 的表达,而 Tyro-3 家族受体则介导了神经营养作用<sup>[40]</sup>。

AD 治疗的相关研究:实验结果表明,聚集态 A $\beta$  通过破坏细胞膜对 PC12 细胞产生损伤,而伊托昔可明显抑制细胞活力的降低,显著提高细胞的存活率,可抑制聚集态 A $\beta$ <sub>25-35</sub> 导致的 PC12 细胞凋亡<sup>[41]</sup>。还发现植物雌激素抑制小胶质细胞的炎症因子释放,有保护脑神经细胞的作用<sup>[42]</sup>。

## 4 某些特定领域的研究进展

### 4.1 离子通道:钾离子通道及其辅助蛋白的相互作用

电压门控钾离子通道对神经细胞膜兴奋性和动作电位的形成发挥重要作用。钾通道有许多类型,其中电压门控 Kv4 通道负责编码快速失活的 A 型钾电流。Kv4 的功能受其辅助亚基 KChIP 的调节,表现为:(1) KChIP 与 Kv4 结合,增加后者在神经元细胞表面的表达并改变其电流失活的动力学;(2) KChIP 为胞浆蛋白,分别含 216~256 个氨基酸不等,其结构属于钙结合蛋白回复蛋白(recoverin)与神经元钙感受器(neural calcium sensor)两者的共聚体超大家族成员;(3) KChIP 具有 4 个能与钙结合的“EF-hand”,与 Kv4 钾通道的  $\alpha$  亚基 N 端结合共同组成一个天然复合体,编码神经元的瞬间低阈值 A 型钾电流 I<sub>sA</sub> 和心肌细胞上的瞬间外向 K 电流 I<sub>to</sub>。

我们发现,每一个 KChIP 分子可以与两个 Kv4 的 N 端结合,形成一个“钳形结构”<sup>[43]</sup>,进一步解析了 KChIP<sub>4 $\alpha$</sub>  与 KChIP<sub>1</sub> 的不同在于其 N 端的差异<sup>[44]</sup>,并首次提出 KChIP<sub>4 $\alpha$</sub>  的功能是调节 Kv4 的慢失活机制。以上发现有助于了解 Kv4 与辅助蛋白 KChIP 相互作用的分子机制,从而更好地了解 A 型钾电流的分子特性及功能<sup>[45-46]</sup>。如能找到小分子化合物影响 Kv4 与辅助蛋白的相互作用,将有可能调控特定神经元的兴奋性。

### 4.2 信号转导:蛋白激酶在神经系统发育、损伤及修复中的作用

我们发现,一种蛋白激酶 Cdk5 可能介导了  $\mu$  阿片受体对细胞损伤的保护作用<sup>[47]</sup>。研究揭示 Cdk5 的激活子 p35 不仅表达在神经元中,也表达于胶质细胞中,并介导划伤后胶质细胞的激活及延伸,提示 Cdk5 可能参与胶质细胞损伤后激活的调控<sup>[48]</sup>。

大部分神经元具有一个长的轴突和几个短的树突,称之为神经元极性(neuronal polarity)。一般而言,树突是接受信息的部位,轴突是输出信息的部位,因此,神经元极性的形成和维持是整个神经系统正常工作的结构基础。我们的研究发现,高尔基体上 PKD 的活性,决定了神经元极性的形成及维持<sup>[49]</sup>,这一发现可能具有重要的神经生物学意义。

### 4.3 胶质细胞:脑缺血性疾病中星形胶质细胞保护机制的研究

在中枢神经系统中,神经胶质细胞的数量是神经元的 10~50 倍,体积约占脑组织的一半,其中大部分由

星形胶质细胞组成。星形胶质细胞与神经元之间存在复杂的相互作用,它们有广泛的缝隙连接,在内环境的维持、免疫调节、神经元的生存和迁移、轴突生长等方面具有重要作用。本研究所主要研究脑缺血性疾病中星形胶质细胞的保护作用及其机制。

对形态学的观察和细胞存活率的检测发现,星形胶质细胞在缺血4 h才开始死亡,到缺血6~8 h细胞死亡数达80%~95%,证实星形胶质细胞在缺血损伤后发生了凋亡而不是坏死<sup>[50]</sup>。

研究发现缺血损伤后 MAPK/Erk1/2 和 PI3K/Akt 两条通路调控着星形胶质细胞的存亡,并证实缺血处理后星形胶质细胞可以合成并释放细胞因子 IL-1 $\alpha$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$ <sup>[51]</sup>。

我们发现 14-3-3 $\gamma$  对缺血损伤的星形胶质细胞发挥了保护作用。应用免疫共沉淀等实验证明,14-3-3 $\gamma$  是通过与磷酸化 Bad 112 结合,从而发挥其阻止 Bad 进入线粒体启动凋亡程序而起到抗凋亡作用<sup>[52-53]</sup>。

#### 4.4 某些生物技术的应用与开发

应对近年来发生的传染性疾病,特别是病原体快速、准确检测的需要,我们利用 NASBA(nucleic acid sequence-based amplification)技术建立了检测口蹄疫和禽流感病毒的方法。NASBA 中文译为“依赖核酸序列的扩增”,又称“主序列复制系统”,是一种新的、快速、简便、特异的扩增手段,可在2 h内将模板 RNA 扩增 $10^9$ 倍,比常规 PCR 法高 $10^3$ 倍,而不需特殊仪器。早在严重急性呼吸综合征(SARS)流行期间,我们就与朝阳医院紧密合作,将该技术成功应用于 SARS 病毒的早期检测<sup>[54]</sup>。最近将该原理应用于检测口蹄疫病毒,灵敏度达到92.9%<sup>[55]</sup>。在对禽流感病毒 H5N1 的传染扩散与检测的研究中,利用增强型 PCR 技术与 NASBA 技术平台证明,人患禽流感不只造成肺部感染,而是多器官全身性疾病<sup>[56]</sup>。

除了上述研究工作,与神经科学研究所近期工作有关的几篇综述参见文献[57-59]。

北京大学神经科学研究所定位为“应用基础研究”重点实验室,因此选题紧密联系临床有关疾病,包括疼痛、物质依赖、中枢神经系统退行性疾病等。在医学有关研究中,强调用现代神经科学方法研究针灸作用原理,其成果不仅发展了神经科学的有关理论,也在推广针灸的全球应用方面做出了贡献。与此同时,在发展中国疼痛医学、促进我国医疗体系中“疼痛科”的建立方面发挥了一定作用。今后,研究所要在分子水平、环路水平、认知水平上继续把针刺镇痛、戒毒和治疗某些重要神经系统疾病的机制研究推向深入,同时为阐明神经功能可塑性机制等神经科学基本问题作出贡献。

#### 参考文献

- [1] Luo Hao, Cheng Jin, Han Jisheng, et al. Change of vanilloid receptor 1 expression in dorsal root ganglion and spinal dorsal horn during inflammatory nociception induced by complete Freund's adjuvant in rats [J]. *Neuroreport*, 2004, 15(4): 655-658.
- [2] Yu Lu, Yang Fei, Luo Hao, et al. The role of TRPV1 in different subtypes of dorsal root ganglion neurons in rat chronic inflammatory nociception induced by complete Freund's adjuvant [J]. *Mol Pain*, 2008, 4(1): 61.
- [3] Lu Yue, Sun Yanni, Wu Xi, et al. Role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA) receptor subunit GluR1 in spinal dorsal horn in inflammatory nociception and neuropathic nociception in rat [J]. *Brain Res*, 2008, 1200(20): 19-26.
- [4] Wang Y, Kedei N, Wang M, et al. Interaction between protein kinase C $\mu$  and the vanilloid receptor type 1 [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(51): 53674-53682.
- [5] Zhu Haihao, Yang Yanrui, Zhang Hua, et al. Interaction between protein kinase D1 and transient receptor potential V1 in primary sensory neurons is involved in heat hypersensitivity [J]. *Pain*, 2008, 137(3): 574-588.
- [6] Yang Yanrui, He Yi, Zhang Ying, et al. Activation of cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5) in primary sensory and dorsal horn neurons by peripheral inflammation contributes to heat hyperalgesia [J]. *Pain*, 2007, 127(1-2): 109-120.
- [7] Xie Weiyan, He Yi, Yang Yanrui, et al. Disruption of Cdk5-associated phosphorylation of residue threonine-161 of the delta-opioid receptor: impaired receptor function and attenuated morphine antinociceptive tolerance [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(11): 3551-3564.
- [8] Qu Xiaoxiu, Cai Jie, Li Mingjia, et al. Role of the spinal cord NR2B-containing NMDA receptors in the development of neuropathic pain [J]. *Exp Neurol*, 2009, 215(2): 298-307.
- [9] 邢国刚, 刘风雨, 姚磊, 等. 神经病理痛大鼠脊髓背角突触传递的长时程可塑性变化[J]. *北京大学学报:医学版*, 2003, 35(3): 226-230.
- [10] Xing Guogang, Liu Fengyu, Qu Xiaoxiu, et al. Long-term synaptic plasticity in the spinal dorsal horn and its modulation by electroacupuncture in rats with neuropathic pain [J]. *Exp Neurol*, 2007, 208(2): 323-332.
- [11] Liu Fengyu, Xing Guogang, Qu Xiaoxiu, et al. Roles of 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptor subtypes in the inhibitory effects of 5-HT on C-fiber responses of spinal wide dynamic range neurons in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321(3): 1046-1053.
- [12] Jiang Yuqiu, Xing Guogang, Wang Shenglan, et al. Axonal accumulation of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channels contributes to mechanical allodynia after peripheral nerve injury in rat [J]. *Pain*, 2008, 137(3): 495-506.
- [13] Qiao Zhimei, Wang Jinyan, Han Jisheng, et al. Dynamic processing of nociception in cortical network in conscious rats: a laser-evoked field potential study [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(5): 671-687.
- [14] Wang Jinyan, Zhang Hanti, Chang Jingyu, et al. Anticipation of pain enhances the nociceptive transmission and functional connectivity within pain network in rats [J]. *Mol Pain*, 2008, 4(26): 34.
- [15] Hua Qingping, Zeng Xiangzhu, Liu Jianyu, et al. Dynamic changes in brain activations and functional connectivity during affectively different tactile stimuli [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(1): 57-70.
- [16] Ma Yaoying, Chu Ningning, Guo Changyong, et al. NR2B-containing NMDA receptor is required for morphine-but not stress-induced reinstatement [J]. *Exp Neurol*, 2007, 203(2): 309-319.
- [17] Ma Yaoying, Guo Changyong, Yu Peng, et al. The role of NR2B containing NMDA receptor in place preference conditioned with morphine and natural reinforcers in rats [J]. *Exp Neurol*, 2006, 200(2): 343-355.
- [18] Zuo Yanfang, Wang Jinyan, Chen Jihuan, et al. A comparison between spontaneous electroencephalographic activities induced by morphine and

- morphine-related environment in rats [J]. *Brain Res*, 2007, 1136(1): 88–101.
- [19] 吴鑫栋, 闫俊娟, 韩济生. 2/100Hz 经皮穴位电刺激对 27 例青少年网络成瘾症的治疗作用[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2007, 16(1): 32–35.
- [20] 闫俊娟, 吴鑫栋. 2/100Hz 经皮穴位电刺激治疗青少年网瘾 ET 结果的初步探讨[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2008, 17(4): 288–291.
- [21] Chu Ningning, Xia Wei, Yu Peng, et al. Chronic morphine-induced neuronal morphological changes in the ventral tegmental area in rats are reversed by electroacupuncture treatment [J]. *Addict Biol*, 2008, 13(1): 47–51.
- [22] Chu Ningning, ZuoYanfang, Meng Li, et al. Peripheral electrical stimulation reversed the cell size reduction and increased BDNF level in the ventral tegmental area in chronic morphine-treated rats [J]. *Brain Res*, 2007, 1182(1): 90–98.
- [23] Chen Jihuan, Liang Jing, Wang Guibin, et al. Repeated 2 Hz peripheral electrical stimulations suppress morphine-induced CPP and improve spatial memory ability in rats [J]. *Exp Neurol*, 2005, 194(2): 550–556.
- [24] Cui Cailian, Wu Liuzhen, Luo Fei. Acupuncture for the treatment of drug addiction [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(10): 2013–2022.
- [25] Liang Jing, Li Yijing, Ping Xingjie, et al. The possible involvement of endogenous ligands for mu-, delta- and kappa-opioid receptors in modulating morphine-induced CPP expression in rats [J]. *Peptides*, 2006, 27(12): 3307–3314.
- [26] MaYaoying, Shi Xiangdang, Han Jisheng, et al. Peripheral electrical stimulation-induced suppression of morphine-induced CCP in rats; a role for dopamine in the nucleus accumbens [J]. *Brain Res*, 2008, 1212(1): 63–70.
- [27] Xia Wei, Chu Ningning, Liang Jing, et al. Electroacupuncture of 2 Hz has a rewarding effect; Evidence from a conditioned place preference study in rats [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2008[2008-06-19]. <http://ecam.oxfordjournals.org/cgi/content/full/nen043v1>.
- [28] Lambert C, Berlin I, Lee TL, et al. A standardized transcutaneous electric acupuncture stimulation for relieving tobacco urges in dependent smokers [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2009[2009-01-20]. <http://ecam.oxfordjournals.org/cgi/content/full/nen074v3>.
- [29] Overstreet DH, Cui CL, Ma YY, et al. Electroacupuncture reduces voluntary alcohol intake in alcohol-preferring rats via an opiate-sensitive mechanism [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(10): 2166–2170.
- [30] Wang Xuan, Liang Xibin, Li Fengqiao, et al. Therapeutic strategies for Parkinson's disease: the ancient meets the future—traditional Chinese herbal medicine, electroacupuncture, gene therapy and stem cells [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(10): 1956–1963.
- [31] Jiao Jian, Xue Bing, Zhang Lei, et al. Triptolide inhibits amyloid-beta1-42-induced TNF-alpha and IL-1beta production in cultured rat microglia [J]. *J Neuroimmunol*, 2008, 205(1–2): 32–36.
- [32] Gong Yuntao, Xue Bing, Jiao Jian, et al. Triptolide inhibits COX-2 expression and PGE2 release by suppressing the activity of NF-kappaB and JNK in LPS-treated microglia [J]. *J Neurochem*, 2008, 107(3): 779–788.
- [33] Xue Bing, Jiao Jian, Zhang Lei, et al. Triptolide upregulates NGF synthesis in rat astrocyte cultures [J]. *Neurochem Res*, 2007, 32(7): 1113–1119.
- [34] Li Kairong, Xue Bing, Wang Yue, et al. Ventral mesencephalon astrocytes are more efficient than those of other regions in inducing dopaminergic neurons through higher expression level of TGF-beta3 [J]. *J Mol Neurosci*, 2009, 37(3): 288–300.
- [35] Tanemura K, Chui DH, Fukuda T, et al. Formation of tau inclusions in knock-in mice with familial Alzheimer disease (FAD) mutation of presenilin 1 (PS1) [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(8): 5037–5041.
- [36] Araki W, Takahashi-Sasaki N, Chui DH, et al. A family of membrane proteins associated with presenilin expression and gamma-secretase function [J]. *FASEB J*, 2008, 22(3): 819–827.
- [37] Li Xiaoqing, Zhang Suming, Yang Huajing, et al. Observation of amyloid precursor protein cleavage and A beta generation in living cells by using multiphoton laser scanning microscopy [J]. *Neurosci Bull*, 2007, 23(5): 256–262.
- [38] Yin Ruixue, Lu Jiangyang, Lu Bing, et al. Roles of bcl-2/bax expression and oligodendrocyte apoptosis in the pathogenesis of heroin-induced spongiform leucoencephalopathy [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2008, 88(11): 749–753.
- [39] Chen Qiang, Lu Jiangyang, Lu Bing, et al. Roles of cyclooxygenase 2/2', 3'-cyclic nucleotide 3' phosphohydrolase in the oligodendrocyte apoptosis in heroin-induced spongiform leucoencephalopathy [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2008, 88(25): 1742–1745.
- [40] Zheng Yan, Zhang Lijuan, Lu Qingjun, et al. NGF-induced Tyro3 and Axl function as survival factors for differentiating PC12 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378(3): 371–375.
- [41] Ge Yusong, Teng Weiyu, Zhang Chaodong. Protective effect of cyclophilin A against Alzheimer's amyloid beta-peptide (25–35)-induced oxidative stress in PC12 cells [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(6): 716–724.
- [42] Marotta F, Mao GS, Liu T, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective effect of a phytoestrogen compound on rat microglia [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1089: 276–281.
- [43] Wang Huayi, Yan Yan, Liu Qun, et al. Structural basis for modulation of Kv4 K<sup>+</sup> channels by auxiliary KChIP subunits [J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(1): 32–39.
- [44] Liang Ping, Wang Huayi, Chen Hao, et al. Structural insights into KChIP4a modulation of Kv4.3 inactivation [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(8): 4960–4967.
- [45] Cui Yuanyan, Liang Ping, Wang Kewei. Enhanced trafficking of tetrameric Kv4.3 channels by KChIP1 clamping [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(10): 2078–2084.
- [46] Wang Kewei. Modulation by clamping: Kv4 and KChIP interactions [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(10): 1964–1969.
- [47] Wang Ying, Xie Weiyuan, He Yi, et al. Role of CDK5 in neuroprotection from serum deprivation by mu-opioid receptor agonist [J]. *Exp Neurol*, 2006, 202(2): 313–323.
- [48] He Yi, Li Huili, Xie Weiyuan, et al. The presence of active Cdk5 associated with p35 in astrocytes and its important role in process elongation of scratched astrocyte [J]. *Glia*, 2007, 55(6): 573–583.
- [49] Yin Dongmin, Huang Yanhua, Zhu Yanbing, et al. Both the establishment and maintenance of neuronal polarity require the activity of protein kinase D in the Golgi apparatus [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(35): 8832–8843.
- [50] Yu ACH, Wong HK, Yung HW, et al. Ischemia-induced apoptosis in primary cultures of astrocytes [J]. *Glia*, 2001, 35(2): 121–130.
- [51] Jiang Zhongjian, Zhang Yun, Chen Xiaoqian, et al. Apoptosis and activation of Erkl/2 and Akt in astrocytes post ischemia [J]. *Neurochem Res*, 2003, 28(6): 831–837.
- [52] Chen XQ, Lau LT, Fung YWW, et al. Inactivation of bad by site-specific phosphorylation: the checkpoint for ischemic astrocytes to initiate or resist apoptosis [J]. *J Neurosci Res*, 2005, 79(6): 798–808.
- [53] Dong Yan, Liu Huadong, Zhao Rui, et al. Ischemia activates JNK/c-Jun/AP-1 pathway to up-regulate 14-3-3 in astrocyte [J]. *J Neurochem*, 2009, in press.
- [54] Lau LT, Fung YWW, Yu ACH. Detection of animal viruses using nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) [J]. *Dev Biol (Basel)*, 2006, 126(1): 7-15; discussion 323.
- [55] Lau LT, Reid SM, King DP, et al. Detection of foot-and-mouth disease virus by nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) [J]. *Vet Microbiol*, 2008, 126(1–3): 101–110.
- [56] Zhao YY, Lu M, Lau LT, et al. Neutrophils may be a vehicle for viral replication and dissemination in human H5N1 avian influenza [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(12): 1575–1578.
- [57] Wang Fei, Tian Derun, Han Jisheng. Electroacupuncture in the treatment of obesity [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(10): 2023–2027.
- [58] Yu ACH. A tribute to professor Ji-Sheng Han [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(10): 1911–1914.
- [59] Yu ACH, Wan Y, Chui DH, et al. The Neuroscience Research Institute at Peking University: a place for the solution of pain and drug abuse [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(1): 13–19.