

## 综述

# 尼古丁戒断诱发疼痛敏感性升高的中枢神经机制

钟嘉慧<sup>1</sup>, 毕研芝<sup>2,3,\*</sup>, 孔亚卓<sup>3,4</sup>, 陆智杰<sup>5</sup>, 胡理<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>辽宁师范大学脑与认知神经科学研究中心, 大连 116029; <sup>2</sup>中国科学院心理健康重点实验室(中国科学院心理研究所), 北京 100101; <sup>3</sup>中国科学院大学心理学系, 北京 100049; <sup>4</sup>中国科学院行为科学重点实验室(中国科学院心理研究所), 北京 100101; <sup>5</sup>第二军医大学附属东方肝胆外科医院, 上海 200433

**摘要:** 尼古丁作为香烟中的主要成瘾物质, 它可以通过调节吸烟者体内多种神经递质的释放及其受体的激活, 使吸烟者对香烟产生依赖, 难以戒断。临床研究发现尼古丁戒断患者的痛阈降低, 疼痛敏感性升高。接受手术治疗的尼古丁戒断患者对阿片类镇痛药物需求大大增加, 造成了恶心、呕吐、呼吸抑制等副作用, 阻碍了患者的身心康复。然而, 尼古丁戒断诱发疼痛敏感性升高的神经机制尚不清楚。本文首先综述了尼古丁成瘾及戒断后疼痛敏感性的变化趋势及疼痛刺激类型对此变化趋势的影响, 然后系统总结了尼古丁戒断后脑内血清素、去甲肾上腺素、内源性阿片、多巴胺、 $\gamma$ -氨基丁酸等神经递质的释放及其受体激活的变化对疼痛敏感性的影响。最后, 本文提出未来研究应关注人类研究, 尤其是慢性疼痛患者, 使用功能磁共振成像技术可为揭示尼古丁戒断诱发疼痛敏感性升高的人脑神经机制提供帮助。此外, 在制定疼痛治疗方案时, 应充分考虑到尼古丁戒断方式和戒断时间对疼痛敏感性的影响以及患者性别、慢性疼痛史等个体间差异对戒断后疼痛敏感性的影响。总体来说, 本文既能加深我们对于尼古丁戒断后疼痛敏感性变化趋势及其机制的认识, 也能为医护人员进行临床疼痛诊断和治疗提供有效的科学理论指导, 具有一定的临床应用价值。

**关键词:** 尼古丁戒断; 疼痛敏感性; 神经递质; 受体; 机制

**中图分类号:** Q426

## Central neural mechanism of increased pain sensitivity induced by nicotine abstinence

ZHONG Jia-Hui<sup>1</sup>, BI Yan-Zhi<sup>2,3,\*</sup>, KONG Ya-Zhuo<sup>3,4</sup>, LU Zhi-Jie<sup>5</sup>, HU Li<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Brain and Cognitive Neuroscience, Liaoning Normal University, Dalian 116029, China; <sup>2</sup>The Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; <sup>3</sup>Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; <sup>4</sup>The Key Laboratory of Behavioral Science, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; <sup>5</sup>Department of Anesthesiology, Shanghai Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Shanghai 200433, China

**Abstract:** Nicotine is the main addictive component in cigarettes that motivates dependence on tobacco use for smokers and makes it difficult to quit through regulating a variety of neurotransmitter release and receptor activations in the brain. Even though nicotine has an analgesic effect, clinical studies demonstrated that nicotine abstinence reduces pain threshold and increases pain sensitivity in smoking individuals. The demand for opioid analgesics in nicotine abstinent patients undergoing surgery has greatly increased, which results in many side effects, such as nausea, vomiting, and respiratory depression, *etc.* In addition, these side effects would hinder patients' physical and psychological recovery. Therefore, identifying the neural mechanism of the increase of pain sensitivity induced by nicotine abstinence and deriving a way to cope with the increased demand for postoperative analgesics would have enormous basic

Received 2020-12-05 Accepted 2021-03-12

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31800926, 31671141, and 31822025), the Project funded by China Postdoctoral Science Foundation (No. 2018M640191), the Scientific Foundation of Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences (No. Y8CX351005), and CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology (No. KLMH2018ZG01).

\*Corresponding author. E-mail: biyz@psych.ac.cn

and clinical implications. In this review, we first discussed different experimental pain stimuli (e.g., cold, heat, and mechanical pain)-induced pain sensitivity changes after a period of nicotine dependence/abstinence from both animal and human studies. Then, we summarized the effects of the brain neurotransmitter release (e.g., serotonin, norepinephrine, endogenous opioids, dopamine, and  $\gamma$ -aminobutyric acid) and their corresponding receptor activation changes after nicotine abstinence on pain sensitivity. Finally, we discussed the limits in recent studies. We proposed that more attention should be paid to human studies, especially studies among chronic pain patients, and functional magnetic resonance imaging might be a useful tool to reveal the mechanisms of abstinence-induced pain sensitivity changes. Besides, considering the influence of duration of nicotine dependence/abstinence and gender on pain sensitivity, we proposed that the effects of nicotine abstinence and individual differences (e.g., duration of abstinence from smoking, chronic/acute abstinence, and gender) on abstinence-induced pain sensitivity should be fully considered in formulating pain treatment protocols. In summary, this paper could deepen our understanding of nicotine abstinence-induced pain sensitivity changes and its underlying neural mechanism, and could also provide effective scientific theories to guide clinical pain diagnosis and treatment, which has important clinical significance.

**Key words:** nicotine abstinence; pain sensitivity; neurotransmitter; receptor; mechanism

吸烟作为一项全球性健康问题, 其戒断困难和高复发率已经受到了全世界的广泛关注。临床上, 吸烟会增加患者在手术期间的麻醉风险及术后并发症发生率<sup>[1]</sup>。因此, 术前对患者进行禁烟管理是减少麻醉风险及改善术后恢复的一项重要措施。然而, 临床研究表明, 与不吸烟者相比, 吸烟戒断者均出现了术前痛阈以及疼痛耐受阈限下降, 疼痛敏感性升高, 术后对阿片类镇痛药物需求量增加等现象<sup>[1]</sup>。单纯地增加术后阿片类镇痛药物的用量可以在短时间内缓解患者的疼痛, 但会导致恶心、呕吐、呼吸抑制、皮肤瘙痒等副作用, 阻碍患者的身心康复<sup>[2]</sup>。因此, 了解吸烟戒断诱发疼痛敏感性升高的机制, 尤其是中枢神经系统机制, 对吸烟戒断患者制定科学、合理、有效的术后疼痛管理方案有着极其重要的意义。

尼古丁作为香烟中的主要成瘾物质, 其进入机体内主要通过烟碱型乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptor, nAChR) 结合<sup>[3]</sup>, 进而调节中枢神经系统内血清素、去甲肾上腺素、内源性阿片、多巴胺、 $\gamma$ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 和谷氨酸等多种神经递质的功能表达<sup>[4-10]</sup>。长期摄入尼古丁会使机体对其产生耐受, 并使得上述受体及神经递质系统发生适应性变化, 即发生尼古丁成瘾。此时中断尼古丁的摄入会导致大脑以及血液中的尼古丁浓度骤降, 从而引起一系列的心理 (渴求、焦虑、易怒等)、生理 (心率、疼痛敏感性等) 和认知 (注意力集中、记忆力等) 改变, 即发生尼古丁戒断<sup>[11-14]</sup>。尼古丁具有镇痛作用<sup>[15-17]</sup>, 在戒断状态下, 吸烟者体内尼古丁浓度的降低对其疼痛敏感性有着重要的调节作用<sup>[16]</sup>。在动物实验中, Zhang 等

使用尼古丁戒断模型发现尼古丁戒断会诱发动物的疼痛敏感性升高<sup>[16]</sup>, 部分神经递质及其受体在此变化过程中发挥重要作用。因此, 本综述通过总结神经递质及其受体在尼古丁戒断诱发疼痛敏感性升高过程中的作用机制, 为临床吸烟患者术前戒烟诱发疼痛敏感性升高的诊断与治疗提供理论和科学依据。

## 1 尼古丁戒断及戒断后疼痛敏感性的变化

### 1.1 尼古丁戒断

机体持续摄入尼古丁一段时间后会对其产生耐受, 并出现躯体依赖和心理依赖等尼古丁成瘾症状。在尼古丁成瘾后, 戒烟或者中断尼古丁摄入会使得机体内的尼古丁含量减少, 从而诱发认知改变 (难以集中注意力和记忆力受损)、躯体 (震颤、心动过缓、胃肠不适、食欲增加和疼痛敏感性降低) 和情感反应 (焦虑、烦躁不安、易怒、快感缺失和渴求等) 等尼古丁戒断症状<sup>[11-14]</sup>。根据尼古丁戒断时间的长短, 可以将尼古丁戒断症状分为急性戒断症状 (戒断 7~10 天内) 和慢性戒断症状 (戒断 7~10 天之后)。一般情况下, 尼古丁戒断症状在停止尼古丁摄入数小时后开始出现, 在戒断后第 3 天~1 周, 焦虑、烦躁不安以及难以集中注意力等戒断症状达到峰值状态, 之后逐渐减轻, 直至消失<sup>[18]</sup>。大多数戒断症状持续时间为 2~4 周<sup>[18]</sup>, 但部分吸烟戒断者对香烟的渴求会持续 1 年以上<sup>[19]</sup>。

### 1.2 尼古丁戒断后疼痛敏感性的变化

人类和动物研究均表明, 尼古丁具有镇痛作用。急性尼古丁摄入可以降低临床患者的术后疼痛程度或提高 von Frey 纤毛测试诱发的机械痛敏感性<sup>[15, 17]</sup>, 即降低机体疼痛敏感性。短期 (3 周) 尼古丁摄入可

以通过增加 GABA 和  $\beta$ -内啡肽的释放与上调谷氨酸脱羧酶 67、65 与  $\mu$  阿片受体的功能表达降低大鼠对 von Frey 纤毛诱发的机械痛的疼痛敏感性, 而长期(10 周)尼古丁摄入会抑制 GABA 的释放和谷氨酸脱羧酶 67 与  $\mu$  阿片受体的表达, 导致大鼠对 von Frey 纤毛诱发的机械痛的疼痛敏感性升高<sup>[16]</sup>。但不论是短期还是长期尼古丁摄入, 戒断后动物的 von Frey 纤毛机械痛敏感性都有显著升高<sup>[16]</sup>。

动物和人类研究均显示, 尼古丁戒断会诱发人类/动物在接受机械性痛刺激(von Frey 纤毛机械刺激、电诱发机械痛刺激)、热痛刺激(热辐射光照、接触式热敏电阻刺激)和冷痛刺激(冷水)时出现疼痛敏感性升高的现象。研究者对尼古丁戒断的动物跟踪研究一段时间后发现<sup>[20-22]</sup>, 这类疼痛敏感性升高的现象并不是持续的, 而是可逆的, 即机体的疼痛敏感性会在戒断后的一段时间内逐渐升高, 随后呈逐渐降低趋势, 并最终恢复至基线水平, 即尼古丁满足状态时的水平。具体而言, 通过测量大鼠接受热辐射光照刺激后的缩足潜伏期, 研究者发现大鼠的疼痛敏感性会在尼古丁戒断后 7 天内有先升高后回落的表现, 其中在戒断第 4 天时的疼痛敏感性最高, 随后疼痛敏感性呈逐渐下降趋势, 第 7 天基本恢复至第 1 天的水平<sup>[20-22]</sup>, 表明尼古丁戒断诱发的疼痛敏感性升高可能是暂时且可逆的。因此, 探讨戒断后疼痛敏感性变化趋势将有助于管理吸烟患者的镇痛药使用, 使其临床治疗方案得到进一步完善。人类研究显示<sup>[23]</sup>, 青年吸烟者在吸烟戒断后对冷水仪诱发的冷痛敏感性比非吸烟者高, 且戒断 42 h 后的疼痛敏感性显著高于戒断 1 h 时后。另一项研究同样证实了吸烟者在戒断后的疼痛敏感性有升高的趋势, 具体表现为, 被试在戒断 7~13 天后对冷水仪诱发的疼痛敏感性高于戒断 3~4 h 后的疼痛敏感性水平, 但这一结果并不显著<sup>[24]</sup>。上述研究结果表明, 尼古丁戒断后机体的疼痛敏感性在一定时间内处于持续升高的趋势, 其中尼古丁成瘾动物的疼痛敏感性会在一段时间内回落至基线水平, 即满足状态水平, 而人类吸烟者的疼痛敏感性可能也存在类似的变化趋势, 但仍需要进一步研究证实。

此外, 值得注意的是, 尼古丁戒断期间机体疼痛敏感性的变化趋势可能还受到疼痛刺激类型的影响。动物研究发现<sup>[4]</sup>, 在尼古丁戒断 7 天内, 尽管大鼠在接受诱发机械痛的电刺激和热辐射光照刺激后出现逃避行为的潜伏期都显著短于对照组, 即疼

痛敏感性升高, 但两种刺激类型的疼痛敏感性的变化趋势并不一致, 其中机械痛的疼痛敏感性在戒断的前 2 天有明显的升高, 随后疼痛敏感性逐渐降低, 而对热痛的疼痛敏感性在前 4 天逐渐升高, 随后逐渐回落至基线水平。同时, 人类研究也报道了不同疼痛刺激类型(接触式热敏电阻诱发的热痛刺激和冷水仪诱发的冷痛刺激)对吸烟者戒断后疼痛敏感性变化趋势的影响<sup>[25]</sup>。具体表现为, 吸烟者在戒断 48 h 后对热痛刺激的疼痛敏感性与非吸烟者相比没有显著差异, 而对于冷痛刺激的疼痛敏感性则显著高于非吸烟者<sup>[25]</sup>。因此, 吸烟者在戒断后一定时间内的疼痛敏感性会显著高于吸烟满足状态或者非吸烟者, 并且疼痛刺激类型会影响尼古丁戒断后的疼痛敏感性的变化趋势。

## 2 尼古丁戒断诱发疼痛敏感性升高的神经机制

尼古丁进入机体后, 主要通过与其 nAChR 结合发挥作用<sup>[3]</sup>。研究表明, 在人脑内的前额叶皮层、初级感觉运动皮层、纹状体、丘脑、海马、小脑、颞叶皮层和内嗅皮层中分布有  $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 $\alpha 7$ 、 $\alpha 9$ 、 $\alpha 10$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$ 、 $\beta 4$  共 11 种神经元型 nAChR 亚基及其复合体<sup>[26]</sup>, 其中, 以  $\alpha 4\beta 2$  nAChR 和  $\alpha 7$  nAChR 在脑内的含量及分布最为广泛<sup>[8]</sup>。正电子发射断层成像研究显示, 长期吸烟者脑内侧前额叶皮层、颞叶皮层、丘脑、海马、中脑中缝核和小脑内的  $\alpha 4\beta 2$  nAChR 结合位点增加<sup>[27]</sup>。此外, 戒断时脑内  $\alpha 4\beta 2$  nAChR 密度的降低也与更好的戒烟效果相关<sup>[28]</sup>。这些研究结果表明内侧前额叶皮层、颞叶皮层、丘脑、海马、中脑中缝核和小脑内的 nAChR 含量, 尤其是  $\alpha 4\beta 2$  nAChR 的含量与尼古丁成瘾发展有着重要联系, 即随着长时间的尼古丁摄入, 脑内  $\alpha 4\beta 2$  nAChR 的结合位点增加, 吸烟者将需要更多的尼古丁摄入才能使机体到达“饱和”状态, 从而加重了尼古丁成瘾程度。此外, 分布有 nAChR 的前额叶皮层、初级感觉运动皮层、丘脑和海马等区域的功能活动与疼痛调节息息相关, 其中包括对疼痛的感觉辨别(初级感觉运动皮层)、疼痛上行信息传递(丘脑)和疼痛下行(中缝核)信息传递、认知(前额叶皮层)和情感动机(内侧前额叶皮层、纹状体、海马)等功能的调节<sup>[29]</sup>。因此, 尼古丁可能通过其与 nAChR 的结合对上述脑区的功能活动进行调节, 从而影响疼痛敏感性, 并且这一影响作用可能涉及多种神经递质系统的共同参与。研究显

示, 血清素、去甲肾上腺素、内源性阿片肽、GABA 和多巴胺与疼痛调节密切相关<sup>[29]</sup>, 而 nAChR 分别与血清素 [背侧中缝核 (dorsal raphe nucleus, DRN)、纹状体、下丘脑、海马、延髓头端腹内侧髓质 (rostral ventromedial medulla, RVM)]、去甲肾上腺素 (海马)、多巴胺 [纹状体、中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA)、黑质]、GABA [VTA、黑质、导水管周围灰质 (periaqueductal gray, PAG)、RVM] 和谷氨酸 (纹状体、中脑) 在部分脑区内同时都有分布<sup>[30, 31]</sup>, 并且尼古丁能够通过 nAChR 结合调节相关受体的激活和神经递质的释放。此外, 尼古丁还可以上调脑啡肽的释放<sup>[32]</sup>。长期暴露于尼古丁环境中会改变纹状体内源性阿片系统的激活, 调节纹状体内脑啡肽的释放量<sup>[32, 33]</sup>。因此, 尼古丁成瘾除了会对脑内 nAChR 含量进行调节外, 还会对血清素、去甲肾上腺素、内源性阿片肽、GABA 和多巴胺等多种神经递质的释放及其受体激活水平进行调节, 尼古丁戒断后相关神经递质的释放及受体激活水平的改变可能对尼古丁成瘾者的疼痛敏感性起着重要的调节作用。

### 2.1 脑内血清素释放降低

血清素能够通过抑制伤害性刺激的信号输入达到镇痛的效果, 脑内血清素含量降低会导致机体对疼痛的抑制能力减弱, 从而产生疼痛敏感性升高的现象<sup>[29]</sup>。DRN 与纹状体突触前神经末梢同时分布有 nAChR 和血清素受体<sup>[34, 35]</sup>, 研究表明, 尼古丁可以通过激活神经元上的 nAChR 增强血清素的突触活动, 从而促进血清素的释放<sup>[35, 36]</sup>。在尼古丁戒断期间, 未成年大鼠脑内尼古丁浓度下降, 血清素突触活动显著下降<sup>[9]</sup>, 可能会导致脑内血清素的释放量降低, 使得机体对疼痛的抑制能力减弱, 从而产生疼痛敏感性升高的现象。因此, 尼古丁戒断可能会通过降低 DRN 和纹状体的 nAChR 的激活和血清素的突触活动抑制脑内血清素的释放, 从而使得尼古丁戒断者的疼痛敏感性升高。

### 2.2 中央杏仁核 (central amygdala, CeA) 内促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotropin-releasing factor, CRF) 释放量及其受体功能改变

与血清素类似, 去甲肾上腺素也可以通过抑制伤害性刺激的信号输入来达到镇痛效果, 所以, 脑内去甲肾上腺素含量的降低会导致机体的疼痛敏感性升高<sup>[29]</sup>。研究表明, 尼古丁可以通过激活脊髓内的  $\alpha 4\beta 2$  nAChR 和海马内的  $\alpha 7$  nAChR 促进去甲肾

上腺素的释放<sup>[5, 6]</sup>, 起到镇痛的作用。在尼古丁戒断期间,  $\alpha 4\beta 2$  nAChR 和  $\alpha 7$  nAChR 激动剂给药都能够有效缓解尼古丁戒断症状<sup>[37, 38]</sup>, 表明这两种受体的激活或功能表达受损可能是导致尼古丁戒断症状出现的原因之一。其次, 有关压力镇痛的研究显示, 在急性压力或焦虑状态下, 机体可以通过释放 CRF 产生镇痛作用<sup>[39]</sup>。并且, 包括脊髓、蓝斑、PAG 和中缝核在内的疼痛下行抑制回路中也包含 CRF 免疫反应区, 在这些区域微注射 CRF 会引起血浆内去甲肾上腺素含量升高<sup>[39]</sup>。Miguel 等进一步研究显示, 在背侧 PAG 中注射 CRF 时, 将通过激活 CRF1 受体激活 PAG, 从而实现镇痛效果<sup>[40]</sup>。此研究提示激活疼痛下行调节回路内的 CRF 系统可能会促进去甲肾上腺素的释放, 起到降低疼痛的效果。在大鼠上的研究显示, 尼古丁依赖会促进 CeA 内的 CRF 及其受体的 mRNA 表达<sup>[7]</sup>, 在尼古丁戒断后, 大鼠会出现焦虑和伤害性疼痛过敏行为, 而在大鼠 CeA 内注射 CRF 拮抗剂可以阻断戒断大鼠的尼古丁摄入行为以及伤害性疼痛过敏<sup>[41]</sup>, 提示 CeA 内的 CRF 的释放及其受体的激活对于尼古丁戒断诱发的疼痛过敏行为具有调节作用。但是, CeA 内的 CRF 是否通过调节去甲肾上腺素的释放来改变疼痛敏感性, 目前尚未可知。综上所述, 尼古丁戒断可能通过降低  $\alpha 4\beta 2$  nAChR 和  $\alpha 7$  nAChR (尤其是海马内部的  $\alpha 7$  nAChR) 的激活, 抑制去甲肾上腺素的释放或者调节 CeA 内 CRF 的释放及其受体的激活来影响机体的疼痛敏感性。

### 2.3 纹状体内源性阿片受体功能异常

内源性阿片系统由阿片样肽 (脑啡肽和  $\beta$ -内啡肽) 和阿片受体 ( $\mu$  阿片受体、 $\delta$  阿片受体和  $\kappa$  阿片受体) 组成, 其中, 脑啡肽与中间神经元上的  $\mu$  阿片受体和 / 或  $\delta$  阿片受体结合<sup>[42]</sup> 后可抑制神经元放电到脊髓背角, 抑制疼痛信号的输入, 产生镇痛作用<sup>[29]</sup>。尼古丁可以通过激活 nAChR 或者促进谷氨酸的释放促进小鼠纹状体内脑啡肽的合成与释放<sup>[43, 44]</sup>。研究显示, 尼古丁戒断后, 基底核和丘脑内  $\mu$  阿片受体结合位点密度增加<sup>[45]</sup>, 伏隔核内脑啡肽释放量增加<sup>[46]</sup>。但由于阿片受体通过与 G 蛋白的结合 (opioid receptors/G-protein coupling) 来发挥其功能调节作用<sup>[47]</sup>, 因此仅通过观察脑啡肽的释放量变化与受体结合位点密度的变化可能无法直观地看出内源性阿片系统的功能变化。正如一些研究显示, 尼古丁戒断后, 虽然纹状体内  $\delta$  阿片受体与  $\kappa$

阿片结合位点没有发生显著变化，但相应的  $\delta$  阿片受体、 $\kappa$  阿片受体与 G 蛋白的结合均有所受损，受体激活下降<sup>[48, 49]</sup>。这些研究表明，阿片受体与 G 蛋白的结合程度可能才是反映内源性阿片系统调节功能是否受损的主要指标。基于上述研究，我们推测尼古丁戒断后，纹状体内  $\delta$  阿片受体、 $\kappa$  阿片受体与 G 蛋白的结合受损及相应的受体激活下降可能会阻碍脑啡肽发挥作用，使得机体对脊髓背角的疼痛信号输入抑制大幅降低，疼痛敏感性升高。其次，在小鼠的甩尾测试实验中，高选择性  $\kappa$  阿片受体拮抗剂 JDTic 可以阻断急性尼古丁诱发的镇痛作用，并且 JDTic 可以减少尼古丁戒断诱发的生理（痛觉过敏）和情绪（焦虑行为和条件性位置厌恶）相关的行为表现，进一步表明戒断后  $\kappa$  阿片受体的激活变化可以对其疼痛敏感性进行调节<sup>[50]</sup>。综上，尼古丁戒断可能会通过调节纹状体内脑啡肽的释放量和阿片受体的激活以及降低阿片受体与 G 蛋白的结合度，使得机体疼痛敏感性升高。

#### 2.4 纹状体内多巴胺释放量降低

尼古丁摄入会改变中脑 VTA 以及纹状体内的多巴胺释放<sup>[51-53]</sup>，而多巴胺 D2 受体的激活增加会产生镇痛作用<sup>[54]</sup>。研究表明，尼古丁戒断会降低伏隔核内的多巴胺浓度和 nAChR 对多巴胺释放的调节功能，导致戒断期间多巴胺的持续性 (tonic) 及间歇性 (phasic) 释放降低<sup>[52]</sup>。此外，尼古丁诱发的多巴胺释放受到谷氨酸和 GABA 的调节。具体而言，尼古丁能够通过 nAChR 促进谷氨酸的传递，VTA 中的兴奋性谷氨酸突触传递有助于促进尼古丁诱发的多巴胺系统的兴奋<sup>[33, 53]</sup>。此外，体内生化数据表明多巴胺神经元受 GABA 的持续性抑制控制，通过在 VTA 内注射 GABA<sub>A</sub> 拮抗剂可以消除这种抑制作用，从而导致伏隔核中的多巴胺释放增加<sup>[55]</sup>。nAChR 可以激活 GABA 神经元并促进 GABA 能的传递，但随着长时间的尼古丁摄入，nAChR 灵敏度降低，GABA 能的抑制性输入也随之降低。因此，长期的尼古丁摄入可以通过促进谷氨酸能的突触传递以及降低 GABA 能的抑制性输入促进多巴胺系统的激活，从而释放多巴胺<sup>[33, 53, 55]</sup>。多巴胺具有镇痛作用，尼古丁成瘾者脑中多巴胺释放量大于非成瘾者<sup>[56]</sup>，这可能能为尼古丁成瘾者的疼痛敏感性显著低于非成瘾者<sup>[7, 23, 41, 57, 58]</sup>的研究结果提供解释论据。除此之外，中脑释放的多巴胺可与 PAG 内的多巴胺 D1 受体结合，激活疼痛下行抑制通路，释

放脑啡肽，产生镇痛作用<sup>[59]</sup>。而在动物尼古丁戒断模型上的研究显示，尼古丁戒断会同时降低纹状体内多巴胺和血清素的突触活动。因此，在尼古丁戒断状态下，成瘾者中脑 VTA 以及纹状体内的多巴胺释放减少，多巴胺受体的激活降低，可能是尼古丁戒断者疼痛敏感性升高的机制之一。

#### 2.5 PAG内GABA释放量改变

GABA 是一种抑制性的中枢神经递质，对于伤害性信息的传递以及疼痛调节具有重要作用。PAG 是疼痛下行抑制回路的关键节点，该脑区的激活可以通过激活疼痛下行抑制回路降低疼痛感觉<sup>[40]</sup>。研究表明，PAG 神经元的激活程度受到周围突触释放到 PAG 神经元内的多种神经递质的调节，比如 GABA、谷氨酸和乙酰胆碱等<sup>[10]</sup>。在所有的神经递质中，GABA 能输入似乎在维持 PAG 神经元的兴奋性上起到了关键的调节作用，因为 PAG 内主要的固有神经回路是一个具有持续自发活动的 GABA 能网络，对该网络的抑制可以改变 PAG 神经元的兴奋性，从而调节 PAG 的输出<sup>[10]</sup>。因此，调节 PAG 内自发性 GABA 能活动可以改变机体的多种功能，包括疼痛感觉。研究显示， $\alpha 4\beta 2$  nAChR 可以投射到 PAG 神经元内的 GABA 能神经末梢表达，且  $\alpha 4\beta 2$  nAChR 可以促进自发性 GABA 的释放<sup>[10]</sup>。此外，尼古丁可以通过激活  $\alpha 4\beta 2$  nAChR 促进 GABA 的释放，增加 PAG 的激活及其兴奋性输出<sup>[10]</sup>，达到降低疼痛敏感性的作用。因此，我们推测，在尼古丁戒断状态下，PAG 内 GABA 的释放降低可能是戒断者疼痛敏感性升高的原因之一。

### 3 现有研究的局限性

#### 3.1 研究对象的局限性

尽管近年来尼古丁戒断诱发疼痛敏感性升高这一现象得到了越来越多的关注，但目前有关尼古丁戒断对疼痛敏感性调节的研究大多是啮齿类动物研究，尼古丁戒断对疼痛敏感性调节机制的人类研究相对匮乏。由于神经递质及其受体在啮齿类动物、灵长类动物以及人类中枢神经系统中的分布并不完全相同<sup>[26, 60]</sup>，因此将动物研究中的发现直接应用于人类具有局限性。当前，国内外学者借助多模态脑成像技术发现，尼古丁戒断诱发的心理、生理变化与吸烟者大脑前扣带回皮层、背外侧前额叶皮层、纹状体、脑岛以及丘脑等脑区的结构和功能异常有关<sup>[61-66]</sup>，且这些区域对疼痛信息处理至关重要<sup>[67]</sup>。

结合动物研究的发现, 未来的研究可以尝试联合使用正电子发射断层扫描成像和磁共振成像技术探索尼古丁戒断者脑中调节疼痛敏感性的神经递质、受体及其脑区分布, 从而揭示尼古丁戒断诱发疼痛敏感性升高的人脑神经机制。

此外, 鉴于健康人与慢性疼痛患者对于疼痛信息加工的中枢机制略有差别, 未来有关尼古丁戒断诱发疼痛敏感性升高的人类研究除了应关注健康被试群体, 还应该关注慢性疼痛患者群体。在慢性疼痛的发展过程中, 患者的大脑将会产生适应性变化, 负责疼痛信息加工的神经元对于低强度的非伤害性刺激的响应逐渐增强, 即发生中枢敏化, 而中枢敏化会进一步导致疼痛下行抑制通路的功能失调<sup>[68]</sup>。如在健康人群中, 疼痛下行抑制通路的激活将会产生镇痛作用, 但在慢性肌纤维疼痛患者中, 该通路的激活却伴随着疼痛评分的升高<sup>[69]</sup>。此外, 根据第十一版国际疾病分类, 慢性疼痛可以分为慢性原发性疼痛、慢性癌性疼痛、慢性术后痛和创伤性疼痛、慢性神经病理性疼痛、慢性头痛和颌面部疼痛、慢性内脏痛和慢性骨骼肌疼痛共七大类, 每一大类下又有多个细分类, 不同的慢性疼痛其病因不同, 造成慢性疼痛的生物学机制也不完全相同<sup>[70]</sup>。因此, 未来的研究应加入慢性疼痛患者在尼古丁戒断后疼痛敏感性变化趋势的探索, 这对于完善临床镇痛治疗方案具有重要的科学意义和应用价值。

### 3.2 研究内容的局限性

尽管已有少量动物研究探讨了尼古丁戒断后疼痛敏感性变化趋势<sup>[20–22]</sup>, 但在人类研究中, 相关内容的探讨相对较少。然而, 在临床治疗中, 医生通常会根据疼痛患者的年龄、体重以及身体状况等因素来确定镇痛药物的使用量, 尽管有研究已经报道尼古丁成瘾/戒断行为会诱发吸烟/戒烟患者的疼痛敏感性变化, 从而导致其对镇痛药物的需求量改变, 但是由于尼古丁成瘾/戒断行为对吸烟/戒烟患者疼痛敏感性影响的变化趋势及其机制尚不明确, 所以在临床上目前还未正式将尼古丁成瘾/戒断行为因素纳入到镇痛药物使用量影响指标中<sup>[71]</sup>。因此, 对于尼古丁成瘾/戒断后疼痛敏感性的变化趋势的深入探讨将有助于未来针对吸烟/戒烟患者临床镇痛治疗方案的进一步完善。此外, 戒断期间机体疼痛敏感性的变化趋势可能还会受到疼痛刺激类型的影响, 因此, 在未来的研究中应综合考虑戒断后疼痛刺激类型对疼痛敏感性变化的影响。

再者, 尼古丁成瘾与戒断行为及其中枢神经机制均存在性别差异, 但目前深入探讨造成这一差异背后的神经机制的研究还相对缺乏。动物与人类研究均发现, 雌性动物与女性吸烟者更容易对尼古丁上瘾, 且更不容易戒烟<sup>[72, 73]</sup>, 提示女性吸烟者尼古丁成瘾的机制与男性存在差异。更进一步地, Esterlis 等人发现, 女性吸烟者戒断后大脑额叶皮层、顶叶皮层、前扣带皮层、颞叶皮层、枕叶皮层和小脑中的 GABA<sub>A</sub>-苯二氮卓受体 (GABA<sub>A</sub>-benzodiazepine receptor, GABA<sub>A</sub>-BZR) 可用性与她们对尼古丁的渴求度呈负相关, 而戒断前额叶皮层、顶叶皮层、颞叶皮层和枕叶皮层的 GABA<sub>A</sub>-BZR 可用性与她们在戒断 1 周时的疼痛敏感性呈负相关, 但在男性吸烟者中没有相关的发现<sup>[74]</sup>, 提示戒断期间女性吸烟者大脑皮层内兴奋性 GABA 系统的激活下降可能促进了她们对香烟的渴求, 而戒断前大脑皮层内兴奋性 GABA 系统的激活程度则与她们在戒断期间疼痛敏感性的变化有关, 同时也提示大脑皮层内的 GABA 系统活动对吸烟戒断行为的调节存在性别差异。尽管已有研究表明吸烟及戒断后的疼痛敏感性可能存在性别差异, 然而, 目前有关吸烟戒断诱发疼痛敏感性升高的性别差异的研究相对缺乏, 其背后中枢神经作用机制尚未明确。鉴于此, 探讨吸烟戒断诱发疼痛敏感性升高的性别差异及其背后的神经机制可以为吸烟/戒烟的患者们提供更加科学有效的缓解疼痛治疗方案。

## 4 总结

尼古丁作为香烟中的主要成瘾物质, 它可以通过调节机体内多种神经递质释放和受体激活使得吸烟者对香烟产生依赖, 难以戒断。尼古丁具有镇痛作用, 尼古丁摄入可以通过增加体内尼古丁浓度进而调节脑内血清素、去甲肾上腺素、内源性阿片、多巴胺和 GABA 等神经递质的释放及相关受体的激活来影响机体的疼痛敏感性。而尼古丁戒断可能会通过 (1) 降低 DRN 与纹状体内 nAChR 的激活和血清素的突触活动抑制脑内血清素的释放, (2) 降低脑内  $\alpha 4\beta 2$  nAChR 和海马内  $\alpha 7$  nAChR 的激活抑制去甲肾上腺素的释放, (3) 调节 CeA 内的 CRF 的释放及其受体的激活, (4) 调节纹状体内的脑啡肽释放量和阿片受体的激活以及降低阿片受体与 G 蛋白的结合度, (5) 降低中脑 VTA 以及纹状体内多巴胺释放以及多巴胺受体的激活, 以及 (6) 降低 PAG

内 GABA 的释放等方式使机体对疼痛的敏感性升高(表 1)。

而现有的关于物质成瘾/戒断的研究显示,许多常见的致瘾物质在戒断时也会引起类似的现象,如阿片类药物<sup>[75]</sup>、酒精<sup>[76]</sup>的戒断会导致人疼痛敏感性的升高,咖啡因戒断会导致偏头疼<sup>[77]</sup>。啮齿类动物机制研究显示,阿片类药物、酒精和咖啡因的戒断同样受血清素系统的调节,戒断会导致血清素释放量下降<sup>[78]</sup>,血清素受体激动剂能够缓解物质戒断症状的表达<sup>[79]</sup>。阿片类药物戒断会引起脑内多巴胺释放的下降<sup>[80]</sup>和增强 GABA 对 PAG 输出神经元

的抑制作用<sup>[81]</sup>。因此尼古丁戒断与其他物质戒断可能有着部分相似的神经机制。此外,尼古丁成瘾后机体的疼痛敏感性出现了先降低后升高的变化趋势,并在戒断后一定时间内出现疼痛敏感性先升高后回落至基线水平的变化趋势,且这些变化趋势可能会受到疼痛刺激类型的影响。因此,在未来的研究中,探索机体在尼古丁成瘾及戒断后疼痛敏感性随着戒断时间的变化趋势及揭示其背后的神经机制能够帮助理解其他物质成瘾/戒断对疼痛敏感性的调节机制,对于为吸烟/戒断患者制定科学有效的缓解疼痛治疗方案具有重要的科学意义和临床应用价值。

表1. 尼古丁戒断调节疼痛敏感性的中枢机制

Table 1. Central mechanism of increased pain sensitivity induced by nicotine abstinence

Species	Brain Area	Receptor Activation	Neurotransmitter Release
Rat <sup>[34, 36]</sup> , Human <sup>[9]</sup>	Striatum	nAChRs ↓	Serotonin ↓
Rat <sup>[35, 36]</sup> , Human <sup>[9]</sup>	DRN		
Rat <sup>[6, 38]</sup> , Human <sup>[37]</sup>	Whole brain	$\alpha 4\beta 2$ nAChR ↓	Norepinephrine ↓
Rat <sup>[5, 6, 38]</sup>	Hippocampus	$\alpha 7$ nAChR ↓	
Rat <sup>[7, 39, 41]</sup> , Mouse <sup>[39, 40]</sup>	CeA	CRF receptors	CRF
Rat <sup>[47]</sup> , Mouse <sup>[43, 44, 46-50]</sup> , Human <sup>[45]</sup>	Striatum	Opioid receptors	Met-enkephalin
		Opioid receptors/G-protein coupling ↓	
Rat <sup>[33, 53, 55]</sup> , Mouse <sup>[33]</sup>	VTA	Dopamine receptors ↓	Dopamine ↓
Rat <sup>[51, 55, 59]</sup> , Mouse <sup>[52, 59]</sup> , Human <sup>[9]</sup>	Striatum		
Rat <sup>[10]</sup>	PAG		GABA ↓

DRN: dorsal rapheus nucleus; nAChRs: nicotinic acetylcholine receptors; CRF, corticotropin-releasing factor; CeA: central nucleus of amygdala; VTA, ventral tegmental area; GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid; PAG, periaqueductal gray. ↓: down-regulation.

## 参考文献

- Shen L, Wei K, Chen Q, Qiu H, Tao Y, Yao Q, Song J, Li C, Zhao L, Liu Y, Lu Z. Decreased pain tolerance before surgery and increased postoperative narcotic requirements in abstinent tobacco smokers. *Addict Behav* 2018; 78: 9-14.
- de Boer HD, Detriche O, Forget P. Opioid-related side effects: postoperative ileus, urinary retention, nausea and vomiting, and shivering. A review of the literature. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017; 31(4): 499-504.
- Gipson CD, Fowler CD. Nicotinic receptors underlying nicotine dependence: Evidence from transgenic mouse models. *Curr Top Behav Neurosci* 2020; 45: 101-121.
- Liu Z, Liu XW, Lu SF, Yu AL, Zhang ZW. Effect of nicotine withdrawal on pain sensitivity in rats to mechanical stimulation and thermal stimulation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(18): 2759-2765.
- Fu Y, Matta SG, Sharp BM. Local  $\alpha$ -bungarotoxin-sensitive nicotinic receptors modulate hippocampal norepinephrine release by systemic nicotine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289(1): 133-139.
- Li X, Eisenach JC. Nicotinic acetylcholine receptor regulation of spinal norepinephrine release. *Anesthesiology* 2002; 96(6): 1450-1456.
- Baiamonte BA, Valenza M, Roltsch EA, Whitaker AM, Baynes BB, Sabino V, Gilpin NW. Nicotine dependence produces hyperalgesia: role of corticotropin-releasing factor-1 receptors (CRF1Rs) in the central amygdala (CeA). *Neuropharmacology* 2014; 77: 217-223.
- Buisson B, Bertrand D. Nicotine addiction: the possible role of functional upregulation. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23(3): 130-136.
- Slotkin TA, Seidler FJ. A unique role for striatal serotonergic systems in the withdrawal from adolescent nicotine administration. *Neurotoxicol Teratol* 2007; 29(1): 10-16.
- Nakamura M, Jang IS. Presynaptic nicotinic acetylcholine receptors enhance GABAergic synaptic transmission in rat

- periaqueductal gray neurons. *Eur J Pharmacol* 2010; 640(1–3): 178–184.
- 11 Khullar D, Maa J. The impact of smoking on surgical outcomes. *J Am Coll Surg* 2012; 215(3): 418–426.
- 12 Dermody SS, McClernon FJ, Benowitz N, Luo X, Tidey JW, Smith TT, Vandrey R, Hatsukami D, Donny EC. Effects of reduced nicotine content cigarettes on individual withdrawal symptoms over time and during abstinence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2018; 26(3): 223–232.
- 13 Wesnes KA, Edgar CJ, Kezic I, Salih HM, de Boer P. Effects of nicotine withdrawal on cognition in a clinical trial setting. *Psychopharmacology* 2013; 229(1): 133–140.
- 14 McLaughlin I, Dani JA, De Biasi M. Nicotine withdrawal. *Curr Top Behav Neurosci* 2015; 24: 99–123.
- 15 Matthews AM, Fu R, Dana T, Chou R. Intranasal or transdermal nicotine for the treatment of postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (1): CD009634.
- 16 Zhang Y, Yang J, Sevilla A, Weller R, Wu J, Su C, Zheng C, Rodriguez-Blanco YF, Gitlin M, Candiotti KA. The mechanism of chronic nicotine exposure and nicotine withdrawal on pain perception in an animal model. *Neurosci Lett* 2020; 715: 134627.
- 17 Kyte SL, Toma W, Bagdas D, Meade JA, Schurman LD, Lichtman AH, Chen ZJ, Del Fabbro E, Fang X, Bigbee JW, Damaj MI, Gewirtz DA. Nicotine prevents and reverses paclitaxel-induced mechanical allodynia in a mouse model of CIPN. *J Pharmacol Exp Ther* 2018; 364(1): 110–119.
- 18 Hughes JR. Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res* 2007; 9(3): 315–327.
- 19 Wang C (王辰), Xiao D. Clinical Smoking Cessation Guidelines in China (2015 edition). *Chin J Health Manag (中华健康管理学杂志)* 2016; 10(2): 88–95 (in Chinese).
- 20 Shi WH, Ding YH, Yu AL, Wang QH, Zhang ZW, Zhang LC. BDNF/TRK/KCC2 pathway in nicotine withdrawal-induced hyperalgesia. *Transl Neurosci* 2015; 6(1): 208–213.
- 21 Zhang XD, Xu PC, Li CB, Zhu WC, Wu SS, Yu AL, Ding YH, Wang QH, Zhang ZW. Spinal microglial P2X4 receptor-brain-derived neurotrophic factor signaling regulates nicotine withdrawal-induced hyperalgesia. *Neuroreport* 2017; 28(6): 339–347.
- 22 Ding YH, Shi WH, Xie GN, Yu AL, Wang QH, Zhang ZW. CX3CR1 mediates nicotine withdrawal-induced hyperalgesia via microglial P38 MAPK signaling. *Neurochem Res* 2015; 40(11): 2252–2261.
- 23 Bagot KS, Wu R, Cavallo D, Krishnan-Sarin S. Assessment of pain in adolescents: Influence of gender, smoking status and tobacco abstinence. *Addict Behav* 2017; 67: 79–85.
- 24 Cosgrove KP, Esterlis I, McKee S, Bois F, Alagille D, Tamagnan GD, Seibyl JP, Krishnan-Sarin S, Staley JK. Beta2\* nicotinic acetylcholine receptors modulate pain sensitivity in acutely abstinent tobacco smokers. *Nicotine Tob Res* 2010; 12(5): 535–539.
- 25 Nakajima M, Al’Absi M. Nicotine withdrawal and stress-induced changes in pain sensitivity: A cross-sectional investigation between abstinent smokers and nonsmokers. *Psychophysiology* 2014; 51(10): 1015–1022.
- 26 Paterson D, Nordberg A. Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Prog Neurobiol* 2000; 61(1): 75–111.
- 27 Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Olmstead RE, Farahi J, Scheibal D, Jou J, Allen V, Tiengson E, Chefer SI. Cigarette smoking saturates brain  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptors. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(8): 907–915.
- 28 Brody AL, Mukhin AG, Mamoun MS, Luu T, Neary M, Liang L, Shieh J, Sugar CA, Rose JE, Mandelkern MA. Brain nicotinic acetylcholine receptor availability and response to smoking cessation treatment: a randomized trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(7): 797–805.
- 29 McMahon S, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC. *Wall & Melzack’s Textbook of Pain E-book*. Elsevier Health Sciences, 2013.
- 30 Martikainen IK, Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Hietala J, Pertovaara A. Dopaminergic and serotonergic mechanisms in the modulation of pain: *in vivo* studies in human brain. *Eur J Pharmacol* 2018; 834: 337–345.
- 31 Umana IC, Daniele CA, Miller BA, Abburi C, Gallagher K, Brown MA, Mason P, McGehee DS. Nicotinic modulation of descending pain control circuitry. *Pain* 2017; 158(10): 1938–1950.
- 32 Salamone A, Zappettini S, Grilli M, Olivero G, Agostinho P, Tom AR, Chen J, Pittaluga A, Cunha RA, Marchi M. Prolonged nicotine exposure down-regulates presynaptic NMDA receptors in dopaminergic terminals of the rat nucleus accumbens. *Neuropharmacology* 2014; 79: 488–497.
- 33 Pistillo F, Clementi F, Zoli M, Gotti C. Nicotinic, glutamatergic and dopaminergic synaptic transmission and plasticity in the mesocorticolimbic system: focus on nicotine effects. *Prog Neurobiol* 2015; 124: 1–27.
- 34 Nayak SV, Rond P, Spier AD, Lummis SC, Nichols RA. Nicotinic receptors co-localize with 5-HT3 serotonin receptors on striatal nerve terminals. *Neuropharmacology* 2000; 39(13): 2681–2690.
- 35 Garduño J, Galindo-Charles L, Jiménez-Rodríguez J, Galarraga E, Tapia D, Mihailescu S, Hernandez-Lopez S. Presynaptic  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptors increase glutamate release and serotonin neuron excitability in the dorsal raphe nucleus. *J Neurosci* 2012; 32(43): 15148–15157.
- 36 Chang B, Daniele CA, Gallagher K, Madonia M, Mitchum



- RD, Barrett L, Vezina P, McGehee DS. Nicotinic excitation of serotonergic projections from dorsal raphe to the nucleus accumbens. *J Neurophysiol* 2011; 106(2): 801–808.
- 37 Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(1): 47–55.
- 38 Nair LR, Liu X. Targeting the  $\alpha 4\beta 2$ - and  $\alpha 7$ -subtypes of nicotinic acetylcholine receptors for smoking cessation medication development. *J Addict Res Ther* 2019; 10(2): 381.
- 39 Lariviere WR, Melzack R. The role of corticotropin-releasing factor in pain and analgesia. *Pain* 2000; 84(1): 1–12.
- 40 Miguel TT, Nunes-de-Souza RL. Anxiogenic and antinociceptive effects induced by corticotropin-releasing factor (CRF) injections into the periaqueductal gray are modulated by CRF1 receptor in mice. *Horm Behav* 2011; 60(3): 292–300.
- 41 Cohen A, Treweek J, Edwards S, Leão RM, Schulteis G, Koob GF, George O. Extended access to nicotine leads to a CRF 1 receptor dependent increase in anxiety-like behavior and hyperalgesia in rats. *Addict Biol* 2015; 20(1): 56–68.
- 42 Rowbotham MC. Opioids in pain control: Basic and clinical aspects. *Muscle Nerve* 1999; 22(10): 1469–1469.
- 43 Isola R, Duchemin AM, Tejwani GA, Neff NH, Hadjiconstantinou M. Glutamate receptors participate in the nicotine-induced changes of met-enkephalin in striatum. *Brain Res* 2000; 878(1–2): 72–78.
- 44 Kiguchi N, Maeda T, Tsuruga M, Yamamoto A, Yamamoto C, Ozaki M, Kishioka S. Involvement of spinal Met-enkephalin in nicotine-induced antinociception in mice. *Brain Res* 2008; 1189: 70–77.
- 45 Nuechterlein EB, Ni L, Domino EF, Zubieta JK. Nicotine-specific and non-specific effects of cigarette smoking on endogenous opioid mechanisms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 69: 69–77.
- 46 Isola R, Zhang H, Duchemin AM, Tejwani GA, Neff NH, Hadjiconstantinou M. Met-enkephalin and preproenkephalin mRNA changes in the striatum of the nicotine abstinence mouse. *Neurosci Lett* 2002; 325(1): 67–71.
- 47 Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem* 2004; 73: 953–990.
- 48 McCarthy MJ, Zhang H, Neff NH, Hadjiconstantinou M. Desensitization of  $\delta$ -opioid receptors in nucleus accumbens during nicotine withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 213(4): 735–744.
- 4 McCarthy MJ, Zhang H, Neff NH, Hadjiconstantinou M. Nicotine withdrawal and kappa-opioid receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 210(2): 221–229.
- 50 Jackson KJ, Carroll FI, Negus SS, Damaj MI. Effect of the selective kappa-opioid receptor antagonist JD1c on nicotine antinociception, reward, and withdrawal in the mouse. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 210(2): 285–294.
- 51 Ryu IS, Kim J, Seo SY, Yang JH, Oh JH, Lee DK, Cho HW, Yoon SS, Seo JW, Chang S, Kim HY, Shim I, Choe ES. Behavioral changes after nicotine challenge are associated with  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor-stimulated glutamate release in the rat dorsal striatum. *Sci Rep* 2017; 7(1): 15009.
- 52 Zhang L, Dong Y, Doyon WM, Dani JA. Withdrawal from chronic nicotine exposure alters dopamine signaling dynamics in the nucleus accumbens. *Biol Psychiatry* 2012; 71(3): 184–191.
- 53 Mao D, Gallagher K, McGehee DS. Nicotine potentiation of excitatory inputs to ventral tegmental area dopamine neurons. *J Neurosci* 2011; 31(18): 6710–6720.
- 54 Taylor AMW, Becker S, Schweinhardt P, Cahill C. Mesolimbic dopamine signaling in acute and chronic pain: implications for motivation, analgesia, and addiction. *Pain* 2016; 157(6): 1194–1198.
- 55 Mansvelder HD, Keath JR, McGehee DS. Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas. *Neuron* 2002; 33(6): 905–919.
- 56 Ortells MO, Arias HR. Neuronal networks of nicotine addiction. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42(12): 1931–1935.
- 57 Hirotsu C, Pedroni MN, Berro LF, Tufik S, Andersen ML. Nicotine and sleep deprivation: impact on pain sensitivity and immune modulation in rats. *Sci Rep* 2018; 8(1): 13837.
- 58 Varani AP, Moutinho LM, Bettler B, Balerio GN. Acute behavioural responses to nicotine and nicotine withdrawal syndrome are modified in GABA<sub>B1</sub> knockout mice. *Neuropharmacology* 2012; 63(5): 863–872.
- 59 Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother* 2008; 8(5): 781–797.
- 60 De Biasi M, Salas R. Influence of neuronal nicotinic receptors over nicotine addiction and withdrawal. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 233(8): 917–929.
- 61 Bi Y, Yuan K, Guan Y, Cheng J, Zhang Y, Li Y, Yu D, Qin W, Tian J. Altered resting state functional connectivity of anterior insula in young smokers. *Brain Imaging Behav* 2017; 11(1): 155–165.
- 62 Yu D, Yuan K, Cheng J, Guan Y, Li Y, Bi Y, Zhai J, Luo L, Liu B, Xue T, Lu X. Reduced thalamus volume may reflect nicotine severity in young male smokers. *Nicotine Tob Res* 2018; 20(4): 434–439.
- 63 Yuan K, Yu D, Bi Y, Li Y, Guan Y, Liu J, Zhang Y, Qin W, Lu X, Tian J. The implication of frontostriatal circuits in

- young smokers: A resting-state study. *Hum Brain Mapp* 2016; 37(6): 2013–2026.
- 64 Yuan K, Yu D, Bi Y, Wang R, Li M, Zhang Y, Dong M, Zhai J, Li Y, Lu X, Tian J. The left dorsolateral prefrontal cortex and caudate pathway: New evidence for cue-induced craving of smokers. *Hum Brain Mapp* 2017; 38(9): 4644–4656.
- 65 Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neuro-circuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 2016; 3(8): 760–773.
- 66 Bi Y, Hu L. Magnetic resonance imaging for smoking abstinence: symptoms, mechanisms, and interventions. *Brain Sci Adv* 2021; 7(2): 75–96.
- 67 Navratilova E, Porreca F. Reward and motivation in pain and pain relief. *Nat Neurosci* 2014; 17(10): 1304–1312.
- 68 Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152(3 Suppl): S2–S15.
- 69 Ge HY, Nie H, Graven-Nielsen T, Danneskiold-Samsøe B, Arendt-Nielsen L. Descending pain modulation and its interaction with peripheral sensitization following sustained isometric muscle contraction in fibromyalgia. *Eur J Pain* 2012; 16(2): 196–203.
- 70 Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Giamberardino MA, Goebel A, Korwisi B, Perrot S, Svensson P, Wang SJ, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain* 2019; 160(1): 28–37.
- 71 Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65(1): 1–49.
- 72 Pogun S, Yazarbas G, Nesil T, Kanit L. Sex differences in nicotine preference. *J Neurosci Res* 2017; 95(1–2): 148–162.
- 73 Faulkner P, Petersen N, Ghahremani DG, Cox CM, Tyndale RF, Helleman GS, London ED. Sex differences in tobacco withdrawal and responses to smoking reduced-nicotine cigarettes in young smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235(1): 193–202.
- 74 Esterlis I, McKee SA, Kirk K, Lee D, Bois F, Stiklus SM, Seibyl JP, Krishnan-Sarin S, O'Malley SS, Staley JK, Cosgrove KP. Sex-specific differences in GABA<sub>A</sub> -benzodiazepine receptor availability: relationship with sensitivity to pain and tobacco smoking craving. *Addict Biol* 2013; 18(2): 370–378.
- 75 Doyle TM, Largent-Milnes TM, Chen Z, Staikopoulos V, Esposito E, Dalgarno R, Fan C, Tosh DK, Cuzzocrea S, Jacobson KA, Trang T, Hutchinson MR, Bennett GJ, Vanderah TW, Salvemini D. Chronic morphine-induced changes in signaling at the A<sub>3</sub> adenosine receptor contribute to morphine-induced hyperalgesia, tolerance, and withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 2020; 374(2): 331–341.
- 76 Kang S, Li J, Zuo W, Chen P, Gregor D, Fu R, Han X, Bekker A, Ye JH. Downregulation of M-channels in lateral habenula mediates hyperalgesia during alcohol withdrawal in rats. *Sci Rep* 2019; 9(1): 2714.
- 77 Alstadhaug KB, Ofte HK, Müller KI, Andreou AP. Sudden caffeine withdrawal triggers migraine-A randomized controlled trial. *Front Neurol* 2020; 11: 1002.
- 78 Khaliq S, Haider S, Naqvi F, Perveen T, Saleem S, Haleem DJ. Altered brain serotonergic neurotransmission following caffeine withdrawal produces behavioral deficits in rats. *Pak J Pharm Sci* 2012; 25(1): 21–25.
- 79 Zhang G, Wu X, Zhang YM, Liu H, Jiang Q, Pang G, Tao X, Dong L, Stackman RW Jr. Activation of serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor suppresses behavioral sensitization and naloxone-precipitated withdrawal symptoms in morphine-dependent mice. *Neuropharmacology* 2016; 101: 246–254.
- 80 García-Pérez D, López-Bellido R, Rodríguez RE, Laorden ML, Núñez C, Milanés MV. Dysregulation of dopaminergic regulatory mechanisms in the mesolimbic pathway induced by morphine and morphine withdrawal. *Brain Struct Funct* 2015; 220(4): 1901–1919.
- 81 Bagley EE, Hacker J, Chefer VI, Mallet C, McNally GP, Chieng BC, Perroud J, Shippenberg TS, Christie MJ. Drug-induced GABA transporter currents enhance GABA release to induce opioid withdrawal behaviors. *Nat Neurosci* 2011; 14(12): 1548–1554.