

加巴喷丁通过 δ GABA_A受体缓解神经病理性疼痛抑郁行为

季永杰, 李锐*

安徽医科大学第二附属医院麻醉与围术期医学科, 安徽 合肥

收稿日期: 2025年5月11日; 录用日期: 2025年6月3日; 发布日期: 2025年6月10日

摘要

目的: 探讨加巴喷丁对神经病理性疼痛抑郁行为的影响和机制。方法: 将36只SPF级雄性C57/B6小鼠8周龄采用随机数字表法均分为3组(n = 12): 假手术组(Sham组)、神经病理性疼痛组(CCI组)和加巴喷丁组(Gap组)。采用坐骨神经慢性缩窄法(Chronic Constriction Injury, CCI)建立神经病理性疼痛模型, 术后第30天Gap组腹腔注射加巴喷丁100 mg/kg, Sham和CCI组给予等容量生理盐水, 连续7天。术前和术后第7、14、21、28和40 d测定各组大鼠机械缩足反应阈值(PMWT)和热缩足潜伏期(PTWL), 评价小鼠疼痛行为; 术前和术后第28、40天, 采用悬尾实验(TST)和高架十字迷宫实验(EPM), 评价小鼠抑郁行为。通过蛋白质免疫印迹检测小鼠海马 δ GABA_A受体蛋白表达。结果: 与Sham组相比, CCI组术后第7、14、21、28和40 d的PMWT显著下降、PTWL显著缩短(P < 0.05); 术后第28 d和40 d, 悬尾实验(TST)的不动时间显著延长(P < 0.05); 高架十字迷宫测试(EPM)探索开放臂的时间显著减少(P < 0.05); 海马 δ GABA_A受体蛋白表达显著下降(P < 0.05); Gap组术后第28 d PMWT显著下降、PTWL显著缩短(P < 0.05); 悬尾实验(TST)的不动时间显著延长(P < 0.05); 高架十字迷宫测试(EPM)探索开放臂的时间显著减少(P < 0.05)。与CCI组相比, Gap组术后第40 d PMWT显著增加, PTWL显著延长(P < 0.05); 悬尾实验(TST)的不动时间显著减少(P < 0.05); 高架十字迷宫测试(EPM)探索开放臂的时间显著增加(P < 0.05); 海马 δ GABA_A受体蛋白表达显著增加(P < 0.05)。结论: 加巴喷丁缓解神经病理性疼痛行为的同时, 可以改善神经病理性疼痛相关抑郁行为, 可能与加巴喷丁增加海马 δ GABA_A受体的表达有关。

关键词

加巴喷丁, 神经病理性疼痛, 抑郁, 海马, δ GABA_A受体

Gabapentin Alleviates Neuropathic Pain and Depressive Behavior through δ GABA_A Receptors

Yongjie Ji, Rui Li*

*通讯作者。

Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: May 11th, 2025; accepted: Jun. 3rd, 2025; published: Jun. 10th, 2025

Abstract

Objective: Discuss the effects and mechanisms of gabapentin on neuropathic pain and depressive behavior. **Methods:** 36 SPF grade male C57/B6 mice, 8 weeks old, were randomly divided into 3 groups (n = 12) using a random number table: sham group (Sham group), neuropathic pain group (CCI group), and gabapentin group (Gap group). The neuropathic pain model was established using the chronic constriction injury (CCI) of the sciatic nerve. On the 30th day post-operation, the Gap group was injected intraperitoneally with gabapentin at 100 mg/kg, while the Sham and CCI groups were given an equal volume of normal saline for 7 consecutive days. Before surgery and on day post operative 7, 14, 21, 28, and 40, the mechanical withdrawal threshold (PMWT) and thermal withdrawal latency (PTWL) were measured in each group of rats to evaluate pain behavior; before surgery and on day post operative 28 and 40, the tail suspension test (TST) and elevated plus maze (EPM) were used to assess depressive behavior in mice. Detection of δ GABA_A receptor protein expression in mouse hippocampus by Western blotting. **Results:** Compared with the Sham group, the CCI group showed a significant decrease in PMWT and a significant shortening of PTWL on postoperative days 7, 14, 21, 28, and 40 (P < 0.05); on postoperative days 28 and 40, the immobility time in the tail suspension test (TST) was significantly prolonged (P < 0.05); the time spent exploring the open arms in the elevated plus maze test (EPM) was significantly reduced (P < 0.05); hippocampal δ GABA_A receptor protein expression was significantly decreased (P < 0.05); the Gap group showed significantly decreased PMWT and significantly shortened PTWL on postoperative day 28 (P < 0.05); the immobility time in the tail suspension test (TST) was significantly prolonged (P < 0.05); the time spent exploring the open arms in the elevated plus maze test (EPM) was significantly reduced (P < 0.05). Compared with the CCI group, the Gap group exhibited significantly increased PMWT and significantly prolonged PTWL on postoperative day 40 (P < 0.05); the immobility time in the tail suspension test (TST) was significantly reduced (P < 0.05); the time spent exploring the open arms in the elevated plus maze test (EPM) was significantly increased (P < 0.05); hippocampal δ GABA_A receptor protein expression was significantly increased (P < 0.05). **Conclusion:** Gabapentin can alleviate neuropathic pain behaviors while improving depression behaviors associated with neuropathic pain, which may be related to the increase in the expression of hippocampal δ GABA_A receptors by gabapentin.

Keywords

Gabapentin, Neuropathic Pain, Depression, Hippocampus, δ GABA_A Receptor

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

神经病理性疼痛(Neuropathic Pain, NP)是损伤或疾病累及包括外周和中枢水平在内的躯体感觉系统的结果。经调查显示普通人群神经病理性疼痛的患病率约为 3.3%~8.2% [1]。神经病理性疼痛表现为痛觉过敏、痛觉异常和自发痛,同时伴有情感变化,表现抑郁、焦虑、睡眠障碍和认知障碍等。疼痛和抑郁行为存在

神经元过度兴奋, 可能与大脑 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric Acid, GABA)介导的抑制性突触传递受损有关[2]。

加巴喷丁是神经病理性疼痛的一线治疗药物, 也可以缓解慢性神经性疼痛状态下的抑郁行为, 其镇痛作用与抗抑郁作用可能涉及不同的介导机制[3] [4]。海马负责学习记忆和情感情绪调控, 加巴喷丁促进海马齿状回神经元的神经发生, 增加中枢神经系统含 δ 亚基 GABA_A (δ GABA_A)受体表达, 但加巴喷丁对神经病理性疼痛抑郁行为的影响及其机制目前尚不清楚[5]。本研究拟通过建立小鼠动物模型, 探讨加巴喷丁对神经病理性疼痛和疼痛相关抑郁行为的影响及机制。

2. 材料与方

2.1. 材料

2.1.1. 实验动物及分组

本研究获得伦理委员会批准(审批号: LLSC20232257)。36 只 SPF 级健康的雄性 C57BL/6, 8 周龄, 体质量 18~25 g, 购自杭州子源实验动物科技有限公司, 室温 22~24℃, 相对湿度 40%~50%, 12 h 的光照和 12 h 的黑暗周期(07:00~19:00 之间给予光照), 适应性饲养一周。按随机数字表法分为 3 组(n=12): 假手术组(Sham 组)、神经病理性疼痛(CCI 组)和加巴喷丁组(Gap 组)。

2.1.2. 主要试剂

加巴喷丁(产品批号: E01-20230324)江苏恩华药业股份有限公司提供; 鼠抗 GABA_A R δ 抗体(H-4)(货号: sc-271231)。

2.2. 方法

2.2.1. NP 小鼠模型的建立及药物干预

参考文献[6]采用坐骨神经慢性缩窄性损伤(Chronic Constriction Injury, CCI)制备 NP 模型。在对小鼠进行腹腔注射麻醉(使用 10%水合氯醛, 剂量为 0.05 ml/10 g 体重)后, 剃除其左后肢的毛发, 并用碘伏进行消毒。接着, 在股骨外侧切开皮肤, 通过钝性分离肌肉组织, 以暴露坐骨神经。使用玻璃分针仔细地将神经与周围组织分离。随后, 使用 6-0 羊肠线对坐骨神经进行三次结扎, 每道结扎间隔大约 1 mm。结扎的力度应以引起腿部肌肉轻微抽搐为标准。完成结扎后, 依次缝合肌肉层和皮肤层。对照组的小鼠仅进行神经暴露操作, 不执行结扎步骤。

药物干预: 于模型建立后第 28 天, Gap 组给予加巴喷丁(100 mg/kg)腹腔注射, Sham 组和 CCI 组给予等量生理盐水腹腔注射, 连续 7 天。

2.2.2. 机械痛阈测定

术前及术后 7、14、21、28 和 40 d 的相同时间点, 测定小鼠的机械缩足反射阈值(PWMT) [7]。在安静的环境下, 将小鼠放置于带有金属网格的筛网之上, 并使用有机玻璃笼子将它们隔开。经过 30 分钟的适应期后, 使用 Von Frey 触痛仪的刺激针以垂直方向对小鼠的左侧足底皮肤进行刺激, 力度逐渐增强, 同时观察小鼠的缩足反应。每只小鼠的每只足部将接受 3 次刺激, 每次刺激间隔超过 10 秒。当小鼠在受到刺激后出现抬腿和缩足动作时, 这被视为阳性反应。记录下电子 Von Frey 仪的读数, 并将三次读数的平均值作为机械缩足阈值(PWMT, 克), 以反映机械痛觉敏感性。

2.2.3. 热痛阈测定

术前及术后 7、14、21、28 和 40 d 的相同时间点测定热缩足反射潜伏期(PWTL) [8]。在安静的环境中, 将小鼠单独放置于 20 cm × 20 cm × 40 cm 大小有机玻璃笼内, 笼底为后 0.22 mm 玻璃, 待小鼠适应环境 30 min 后, 光辐射热照射足底表面, 每足照射 3 次, 间隔 5~10 min, 20 s 内缩足视为阳性, 纪录从

照射到缩足的时间, 3次时间的平均值记为热缩足反射潜伏期(PWTL, s)反映热痛敏。

2.2.4. 悬尾实验

术前及术后 28 和 40 d 的相同时间点进行悬尾实验(TST)的测定[9]。在安静的环境中, 利用胶带将小鼠的尾巴(距离尾端 2 厘米处)固定, 使每只小鼠悬空 6 分钟。记录测试的后 5 分钟的时间段, 以秒为单位计算小鼠保持静止状态的总时长。

2.2.5. 高架十字迷宫实验

术前和术后 28 和 40 d 相同时间点测定高架十字迷宫实验(EPM) [10]。使用十字形装置进行试验, 该装置具有两个开放臂和两个闭合臂, 装置距地面 60 cm 的高度, 并置于光线昏暗的房间中。小鼠自由探索迷宫 6 分钟, 同时记录后 5 分钟进入开放和闭合臂的持续时间和频率。将进入开放臂的次数占总臂次数的百分比和开放臂的探索时间作为焦虑抑郁的衡量标准。

2.2.6. 蛋白免疫印迹试验

术后 40 d, 小鼠麻醉后断头, 剥离出完整大脑, 分离出小鼠海马组织, 放入研磨管内, 置于 -80°C 冰箱中保存。将海马组织加入 RIPA 裂解液, 研磨后, 12,000 r/min 离心 15 min, 取上清液测定蛋白浓度。配制 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶, 上样后电泳、转膜、快速封闭液封闭、TBST 洗涤后分别加入兔抗 GAPDH 抗体(1:10,000)、鼠抗 δGABA_A 抗体(1:500) 4°C 孵育过夜, TBST 漂洗 3 次, 每次 10 min。滴加相应的山羊抗兔二抗或山羊抗鼠二抗(1:10,000), 摇床上反应 1 h, TBST 漂洗 3 次, 每次 10 min。随后在成像系统上显出蛋白条带。Image J 图像分析软件测定条带灰度值, 以目的蛋白条带与内参条带灰度值的比值来反映目的蛋白的相对表达水平。

2.3. 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. NP 及加巴喷丁干预对小鼠机械痛和热敏痛的影响

Table 1. Comparison of PWMT among three groups of mice at different time points (g, n = 12, $\bar{x} \pm s$)

表 1. 三组小鼠不同时间点 PWMT 的比较(g, n = 12, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 术前 | 术后 7 d | 术后 14 d | 术后 21 d | 术后 28 d | 术后 40 d |
|------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Sham | 8.3 \pm 0.7 | 7.4 \pm 0.6 | 7.7 \pm 0.5 | 7.9 \pm 0.5 | 7.6 \pm 0.5 | 8.0 \pm 0.6 |
| CCI | 8.4 \pm 0.7 | 5.6 \pm 0.6 ^{ab} | 5.5 \pm 0.7 ^{ab} | 5.5 \pm 0.6 ^{ab} | 5.6 \pm 0.7 ^{ab} | 5.7 \pm 0.5 ^{ab} |
| Gap | 8.3 \pm 0.8 | 5.6 \pm 0.7 ^{ab} | 5.5 \pm 0.6 ^{ab} | 5.6 \pm 0.7 ^{ab} | 5.7 \pm 0.6 ^{ab} | 7.2 \pm 0.4 ^c |

注: 与术前比较, ^a $P < 0.05$ 与 Sham 组比较, ^b $P < 0.05$ 与 CCI 组比较, ^c $P < 0.05$ 。

Table 2. Comparison of PWTL among three groups of mice at different time points (s, n = 12, $\bar{x} \pm s$)

表 2. 三组小鼠不同时间点 PWTL 的比较(s, n = 12, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 术前 | 术后 7 d | 术后 14 d | 术后 21 d | 术后 28 d | 术后 40 d |
|------|-----------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Sham | 12.70 \pm 1.0 | 12.46 \pm 0.9 | 12.41 \pm 0.9 | 12.67 \pm 0.7 | 12.95 \pm 0.6 | 12.78 \pm 0.6 |
| CCI | 12.59 \pm 0.9 | 7.97 \pm 0.75 ^{ab} | 7.66 \pm 0.7 ^{ab} | 7.78 \pm 0.6 ^{ab} | 7.72 \pm 0.7 ^{ab} | 7.76 \pm 0.8 ^{ab} |
| Gap | 12.90 \pm 1.0 | 7.75 \pm 0.7 ^{ab} | 7.76 \pm 0.7 ^{ab} | 7.82 \pm 0.5 ^{ab} | 7.71 \pm 0.6 ^{ab} | 11.62 \pm 0.8 ^c |

注: 与术前比较, ^a $P < 0.05$ 与 Sham 组比较, ^b $P < 0.05$ 与 CCI 组比较, ^c $P < 0.05$ 。

各组小鼠术前机械痛和热敏痛无统计学差异($P > 0.05$), 与 Sham 组小鼠相比, CCI 组术后第 7、14、21、28 和 40 d 的 PMWT 显著下降、PTWL 显著缩短($P < 0.05$); Gap 组术后第 28 d PMWT 显著下降、PTWL 显著缩短($P < 0.05$); 与 CCI 组相比, Gap 组术后第 40 d PMWT 显著增加, PTWL 显著增加($P < 0.05$)。说明加巴喷丁可以显著缓解神经病理性疼痛。见表 1、表 2。

3.2. NP 及加巴喷丁干预对小鼠抑郁样行为的影响

各组小鼠术前 TST 和 EPM 术前无统计学差异($P < 0.05$)。与 Sham 组相比, CCI 组术后第 28 d 和 40 d, 悬尾实验(TST)的不动时间显著延长($P < 0.05$); 高架十字迷宫测试(EPM)探索开放臂的时间显著减少($P < 0.05$); Gap 组术后第 28d 悬尾实验(TST)的不动时间显著延长($P < 0.05$); 高架十字迷宫测试(EPM)探索开放臂的时间显著减少($P < 0.05$)。与 CCI 组相比, Gap 组术后第 40d 悬尾实验(TST)的不动时间显著减少($P < 0.05$); 高架十字迷宫测试(EPM)探索开放臂的时间显著增加($P < 0.05$)。说明小鼠在 28 周出现了焦虑抑郁样行为, 且抑郁样情绪在连续使用加巴喷丁 7 天后有所改善, 见表 3、表 4。

Table 3. Comparison of TST immobility time among three groups of mice at different time points (s, n = 12, $\bar{x} \pm s$)

表 3. 三组小鼠不同时间点 TST 不动时间的比较(s, n = 12, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 术前 | 术后 28d | 术后 40d |
|------|-----------|-------------------------|-------------------------|
| Sham | 125 ± 3.9 | 127 ± 3.3 | 125 ± 3.2 |
| CCI | 125 ± 3.3 | 158 ± 5.6 ^{ab} | 157 ± 5.7 ^{ab} |
| Gap | 125 ± 4.1 | 157 ± 6.1 ^{ab} | 132 ± 4.2 ^c |

注: 与术前比较, ^a $P < 0.05$ 与 Sham 组比较, ^b $P < 0.05$ 与 CCI 组比较, ^c $P < 0.05$ 。

Table 4. Comparison of EPM open arm exploration time among three groups of mice at different time points (s, n = 12, $\bar{x} \pm s$)

表 4. 三组小鼠不同时间点 EPM 探索开放臂时间的比较(s, n = 12, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 术前 | 术后 28d | 术后 40d |
|------|-------------|--------------------------|--------------------------|
| Sham | 24.43 ± 1.6 | 18.60 ± 0.8 | 21.90 ± 1.8 |
| CCI | 24.91 ± 1.7 | 8.89 ± 1.2 ^{ab} | 8.92 ± 1.1 ^{ab} |
| Gap | 24.80 ± 2.1 | 8.85 ± 0.9 ^{ab} | 19.66 ± 1.6 ^c |

注: 与术前比较, ^a $P < 0.05$ 与 Sham 组比较, ^b $P < 0.05$ 与 CCI 组比较, ^c $P < 0.05$ 。

3.3. CCI 及药物干预对小鼠海马 δ GABA_A 受体表达的影响

与 Sham 组相比, CCI 组海马 δ GABA_A 受体蛋白表达明显下降($P < 0.05$), 与 CCI 组相比, Gap 组海马 δ GABA_A 受体蛋白表达显著增加($P < 0.05$), 见表 5。

Table 5. Comparison of δ GABA_A receptor expression in hippocampal tissues among three groups of mice(n = 3, $\bar{x} \pm s$)

表 5. 三组小鼠海马组织中 δ GABA_A 受体表达的比较(n = 3, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | δ GABA _A 受体 |
|------|-------------------------------|
| Sham | 1.00 |
| CCI | 0.54 ± 0.07 ^a |
| Gap | 0.99 ± 0.01 ^b |

注: 与 Sham 组比较, ^a $P < 0.05$ 与 CCI 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

4. 讨论

神经病理性疼痛与伤害性疼痛存在显著差异, 常规的止痛药物往往无法有效缓解 NP, NP 往往可能导致抑郁、焦虑、睡眠障碍以及认知功能受损[11]。加巴喷丁是神经病理性疼痛的一线治疗药物, 我们发现加巴喷丁类药物缓解神经病理性疼痛的同时, 也可以缓解神经病理性疼痛抑郁行为。

GABA 是哺乳动物脊髓背角和大脑中的主要抑制性神经递质, 在脊髓或大脑中的伤害性信息传递中起着重要的作用。GABA 能神经传递在大脑功能中起着关键作用, 它通过多种受体类型分布于中枢和周围神经系统, 调节着皮质和皮质下回路的神经元兴奋性[12]。大脑中兴奋性与抑制性平衡的失调是许多精神疾病和神经疾病病理生理的基础。 δ GABA_A 受体的一个显著特点是它们的表达水平高度动态, 并且在发育过程中以及对包括压力和生殖周期在内的生理变化作出反应时会显著波动。在病理条件下, 如酒精中毒、癫痫、抑郁症、精神分裂症、情绪障碍和创伤性脑损伤等, 它们的表达水平也会有所不同[13]。本实验发现 NP 致抑郁会导致小鼠海马区域 δ GABA_A 受体的表达降低, 提示 δ GABA_A 受体在抑郁中发挥着重要作用。

加巴喷丁在临床有效剂量下仅有轻微副作用, 已广泛用于治疗慢性疼痛。加巴喷丁已经展现出治疗多种精神疾病的潜力包括抑郁症、焦虑症和创伤后应激障碍等。作为一种 γ -氨基丁酸(GABA)的结构类似物, 加巴喷丁并不直接作用于 GABA 受体, 而主要通过增加神经胶质细胞非囊泡机制(例如通道介导的释放)释放 GABA 来增强 GABA 活性, 也可通过激活 GABA 合成酶谷氨酸脱羧酶来增加了人类和啮齿类动物的 GABA 水平, 此研究指出 δ GABA_A 受体表达增加是解释加巴喷丁 GABA 功能特性的一种新机制[5]。本研究发现加巴喷丁可以明显改善小鼠的 NP 引起的痛觉过敏, 并对 NP 导致的抑郁样行为有治疗效果。同时, 本实验发现加巴喷丁可以逆转 NP 致小鼠海马区域 δ GABA_A 受体的表达降低。

因此, 海马区域 δ GABA_A 受体可能是加巴喷丁改善 NP 所致抑郁的治疗靶点。

综上所述, 加巴喷丁缓解 NP 所致的抑郁行为, 其机制可能与增加海马 δ GABA_A 受体表达有关。

基金项目

安徽省临床医学研究转化专项(202304295107020018)。

参考文献

- [1] Haanpää, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bennett, M., Bouhassira, D., *et al.* (2011) NeuPSIG Guidelines on Neuropathic Pain Assessment. *Pain*, **152**, 14-27. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.031>
- [2] Yang, L., Liu, X., Yao, K., sun, Y., Jiang, F., Yan, H., *et al.* (2019) HCN Channel Antagonist ZD7288 Ameliorates Neuropathic Pain and Associated Depression. *Brain Research*, **1717**, 204-213. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.03.036>
- [3] Fu, B., Wen, S., Wang, B., Wang, K., Zhang, J., Weng, X., *et al.* (2018) Gabapentin Regulates Dopaminergic Neuron Firing and Theta Oscillation in the Ventral Tegmental Area to Reverse Depression-Like Behavior in Chronic Neuropathic Pain State. *Journal of Pain Research*, **11**, 2247-2256. <https://doi.org/10.2147/jpr.s170167>
- [4] Duehmke, R.M., Derry, S., Wiffen, P.J., Bell, R.F., Aldington, D. and Moore, R.A. (2017) Tramadol for Neuropathic Pain in Adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 6, CD003726. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003726.pub4>
- [5] Yu, J., Wang, D., Bonin, R.P., Penna, A., Alavian-Ghavanini, A., Zurek, A.A., *et al.* (2019) Gabapentin Increases Expression of δ Subunit-Containing GABA_A Receptors. *EBioMedicine*, **42**, 203-213. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.008>
- [6] Yalcin, I., Megat, S., Barthas, F., Waltisperger, E., Kremer, M., Salvat, E., *et al.* (2014) The Sciatic Nerve Cuffing Model of Neuropathic Pain in Mice. *Journal of Visualized Experiments*, No. 89, e51608. <https://doi.org/10.3791/51608>
- [7] 高雄, 肖胜昔, 郝泉水, 等. 富含亮氨酸重复激酶 2 在神经病理性疼痛大鼠痛敏中的作用及机制研究[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(7): 1231-1237.

- [8] Qi, F., Liu, T., Zhang, X., Gao, X., Li, Z., Chen, L., *et al.* (2020) Ketamine Reduces Remifentanyl-Induced Postoperative Hyperalgesia Mediated by CAMKII-NMDAR in the Primary Somatosensory Cerebral Cortex Region in Mice. *Neuropharmacology*, **162**, Article 107783. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107783>
- [9] Can, A., Dao, D.T., Terrillion, C.E., Piantadosi, S.C., Bhat, S. and Gould, T.D. (2012) The Tail Suspension Test. *Journal of Visualized Experiments*, No. 59, e3769. <https://doi.org/10.3791/3769-v>
- [10] Somelar, K., Jürgenson, M., Jaako, K., Anier, K., Aonurm-Helm, A., Zvejniece, L., *et al.* (2021) Development of Depression-Like Behavior and Altered Hippocampal Neurogenesis in a Mouse Model of Chronic Neuropathic Pain. *Brain Research*, **1758**, Article 147329. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147329>
- [11] Li, Y., Wang, Y., Xuan, C., Li, Y., Piao, L., Li, J., *et al.* (2017) Role of the Lateral Habenula in Pain-Associated Depression. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **11**, Article 31. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00031>
- [12] Yin, Y., Yi, M. and Kim, D.W. (2018) Impaired Autophagy of GABAergic Interneurons in Neuropathic Pain. *Pain Research and Management*, **2018**, Article 9185368. <https://doi.org/10.1155/2018/9185368>
- [13] Whissell, P.D., Lecker, I., Wang, D., Yu, J. and Orser, B.A. (2015) Altered Expression of δ GABA_A Receptors in Health and Disease. *Neuropharmacology*, **88**, 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.08.003>