

慢性疼痛的研究进展

秦国华 赵文静 曾钰婷 徐承宇 刘健伟 芦原韵
新疆第二医学院 新疆 克拉玛依 834000

摘要:疼痛作为人类生命活动中常见且普遍的现象,自人类起源以来便与之相伴。疼痛是由刺激引起的痛苦感觉,慢性炎症性疼痛通常具有较长的病程,神经性疼痛则源于感觉系统的损害。随着医学科学的不断进步,疼痛的研究逐渐深入,慢性炎症性疼痛和神经痛的发生机制错综复杂,涉及炎症介质的释放、神经免疫相互作用、胶质细胞的激活、神经可塑性的改变以及心理因素等多个层面。疼痛不仅影响学习和记忆,还可能导致大脑结构和功能的改变。而炎症因子和突触的改变对学习记忆产生影响,特定的神经通路和蛋白质在此过程中也扮演重要角色。从最初的简单缓解方法到现代复杂的疼痛治疗体系,疼痛管理已成为医学领域的重要课题。本文旨在综述疼痛的研究进展,包括疼痛的定义、分类、可能的发生机制、治疗手段等方面,为后续更深入地理解疼痛对神经递质、神经环路以及大脑网络的影响奠定基础,也为疼痛管理的临床实践提供理论参考和科学依据。
关键词:疼痛;慢性疼痛;慢性炎症性疼痛;神经性疼痛

Research progress in chronic pain

Guohua Qin Wenjing Zhao Yuting Zeng Chengyu Xu Jianwei Liu Yuanjie Lu

Xinjiang Second Medical College, Xinjiang Karamay 834000

Abstract: As a common and common phenomenon in human life activities, pain has been accompanied by it since the origin of human beings. Pain is a painful sensation caused by stimulation, chronic inflammatory pain usually has a long course, and neuropathic pain originates from the damage of the sensory system. With the continuous progress of medical science, the study of pain is gradually deepening, the occurrence mechanism of chronic inflammatory pain and neuralgia is complex, involving the release of inflammatory mediators, neuroimmune interaction, the activation of glial cells, the change of neuroplasticity and psychological factors and other levels. Pain not only affects learning and memory, but may also lead to changes in brain structure and function. And changes in inflammatory cytokines and synapses have an impact on learning and memory, and specific neural pathways and proteins also play an important role in the process. From the initial simple relief method to the modern complex pain treatment system, pain management has become an important topic in the medical field. This paper aims to review the research progress of pain, including the definition, classification, possible occurrence mechanism, treatment means and other aspects, to lay the foundation for a deeper understanding of the impact of pain on neurotransmitters, neural circuits and brain networks, and to provide theoretical reference and scientific basis for the clinical practice of pain management.

Key words: Pain; Chronic pain; Chronic inflammatory pain; Neuropathic pain

1 疼痛概述

疼痛是一种复杂的主观感受,通常伴随着实际或潜在的组织损伤,表现为一种令人不快的感觉和情绪上的体验。国际疼痛研究会将疼痛定义为一种伴有实质上的或潜在的组织损伤的不愉快的感觉和情绪上的感受。疼痛不仅影响患者的生理健康,还对其心理健康和社会功能产生深远影响。疼痛可根据其性质、持续时间及病因等多种因素进行分类。常见的分类包括急性疼痛和慢性疼痛。急性疼痛通常与明确的组织损伤相关,如分娩痛、术后痛等,而慢性疼痛则可能由多种原因引起,如慢性炎症、神经病变等,且持续时间较长,往往难以治愈。

1.1 慢性炎症性疼痛

慢性炎症性疼痛通常是指发病缓慢或急性发作而来,

持续时间长,亦可呈间断发作的疼痛,持续三个月以上,或超过正常治愈时间,或疼痛缓解后数月至数年又复发的疼痛。慢性炎症性疼痛的成因复杂多样,可能涉及免疫系统的异常反应、长期炎症刺激、神经损伤或病变等多种因素。由于其持续时间长,反复发作,患者往往承受着巨大的身心压力,生活质量受到严重影响。

1.2 神经性疼痛

神经性疼痛是指躯体感觉系统的损害或疾病直接导致的疼痛。^[1]神经性疼痛的特征是持续的、难以忍受的疼痛感,常常伴随着烧灼感、刺痛感或电击样疼痛。这种疼痛可能源自中枢神经系统或周围神经系统,常见于糖尿病、带状疱疹、中风、脊髓损伤、多发性硬化症等疾病患者。神经性疼痛的治疗通常较为复杂,需要综

合药物治疗、物理治疗和心理治疗等手段。

2 疼痛的发生机制

2.1 慢性炎性疼痛的发生机制

2.1.1 炎症介质的释放

2.1.1.1 细胞因子

在炎症过程中,免疫细胞会释放多种细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)和白细胞介素-6 (IL-6)等。这些细胞因子在疼痛的产生和维持以及促进中枢敏感化和痛觉过敏中发挥了重要作用^[2],可以直接激活伤害感受器,使神经末梢对疼痛刺激更加敏感。

2.1.1.2 脂质介质

白三烯和前列腺素这类脂质介质,尤其是前列腺素 E2 (PGE2)。PGE2 可以降低伤害感受器的阈值,增加膜兴奋来增强其对疼痛刺激的反应,同时还能激活免疫细胞,释放促进炎症因子^[3]。

2.1.1.3 缓激肽

缓激肽是一种由激肽释放酶作用于激肽原产生的九肽物质,为目前已知的最强的致痛物质也是重要的致炎因子^[4]。它通过结合细胞膜上的特异性缓激肽受体发挥生物作用,直接刺激伤害感受器,引起疼痛,并促进血管扩张和通透性增加,加重炎症反应。

2.1.2 神经免疫相互作用

2.1.2.1 免疫细胞与神经元的相互作用

在炎症部位,免疫细胞如巨噬细胞、T 细胞和肥大细胞等会与神经元发生相互作用。免疫细胞释放的炎症介质可以激活神经元,而神经元也可以释放神经递质和神经肽,调节免疫细胞的活性。

2.1.2.2 神经胶质细胞的活化

神经胶质细胞,尤其是星形胶质细胞和小胶质细胞,在慢性炎性疼痛中起着重要作用。它们可以被炎症介质激活,释放多种促炎因子和神经活性物质,进一步加重疼痛和炎症,小胶质 P2X4R 和神经元的通信是疼痛传播的重要环节^[5]。

2.1.2.3 神经可塑性的改变

长期的炎症刺激可以导致神经系统的可塑性改变,炎症因子的释放能够影响其兴奋性来改变突触传递效率。神经元的兴奋性增加、突触传递的增强和神经回路的重构等。这些改变使得疼痛信号的传递更加容易和持久。

2.1.3 外周敏感化和中枢敏感化

2.1.3.1 外周敏感化机制

外周炎症产生的炎性介质及其他组织损伤信号可

激活一系列的外周感受器,以及初级感受神经元上的离子通道和受体。在炎症部位,伤害感受器会发生外周敏感化,表现为对疼痛刺激的阈值降低、反应增强和感受扩大。外周敏感化的机制包括炎症介质对伤害感受器的直接作用、离子通道的表达和功能改变以及神经生长因子的释放等。

2.1.3.2 中枢敏感化机制

外周的疼痛信号传入中枢神经系统后,可以引起中枢敏化。中枢敏感化表现为痛觉感受神经元,通过触发细胞内的一系列信号以及传导通路来增强中枢神经元的兴奋性和突触传递。中枢敏感化的机制包括神经元的可塑性改变、神经递质和受体的调节及下行疼痛调节系统的功能紊乱等。^[6]

2.1.4 心理因素的影响

2.1.4.1 焦虑和抑郁

慢性炎性疼痛患者常伴有焦虑和抑郁等心理问题。长期处于疼痛状态,可能会导致社交能力减退,食欲降低,睡眠障碍进而产生抑郁和焦虑,这些心理因素可以通过神经内分泌系统和免疫系统的调节,加重疼痛和炎症反应。

2.1.4.2 认知和行为因素

患者对疼痛的认知和应对方式也会影响疼痛的感受和程度。患者的负面情绪在治疗过程中难以得到共情,对疼痛过于关注难以摆脱,导致大比例患者处于糟糕的精神以及心理状态,消极的认知和行为,可能会加重疼痛和功能障碍^[7]。

2.2 神经性疼痛的发生机制

2.2.1 外周机制

2.2.1.1 神经损伤

外周神经损伤是神经性疼痛的常见原因。周围神经损伤后产生慢性疼痛致脊髓背根神经节(dorsal root ganglion, DRG) 切断神经元发生改变。受损 DRG 神经元主要通过释放 CC 趋化因子 2 (CC chemokine ligand 2, CCL2)^[8] 将免疫细胞和炎性细胞因子募集到 DRG 中,通过局部释放促炎致痛介质,在神经性疼痛中发挥重要作用。神经损伤后,受损的神经纤维会释放出多种化学物质,如神经生长因子、细胞因子、趋化因子等,这些物质可以激活周围的免疫细胞和胶质细胞,引发炎症反应。炎症反应会导致神经纤维的敏感性增加,对正常的刺激也会产生疼痛反应。

2.2.1.2 神经压迫

神经受到压迫也会引起神经性疼痛。常见的神经压迫原因包括椎间盘突出、骨质增生、肿瘤,关节炎等。

通过环扎坐骨神经建立神经性坐骨神经疼痛坐骨神经压迫性损伤 (CCI) 动物模型, 证实了单关节炎在神经压迫性损伤模型中无论之前还是之后诱导的单关节炎均可以显著加重 CCI 诱发的机械刺激超敏和热痛觉过敏^[9]。神经压迫可以导致神经纤维的缺血、缺氧和代谢障碍, 从而引起神经纤维的损伤和疼痛。

2.2.1.3 神经炎症

神经炎症是神经性疼痛的另一个重要原因, 在神经性疼痛发生和维持过程中起重大作用, 趋化因子和趋化因子受体在外周和中枢神经系统中通过增强神经炎症介导慢性疼痛作用^[10]。神经炎症可以由感染、自身免疫性疾病、中毒等因素引起。神经炎症会导致神经纤维的损伤和疼痛, 同时还会引起神经纤维的敏感性增加, 对正常的刺激也会产生疼痛反应。

2.2.2 中枢机制

2.2.2.1 中枢敏化

中枢敏化是神经性疼痛的重要机制之一。中枢敏化是指中枢神经系统对疼痛的敏感性增加, 对正常的刺激也会产生疼痛反应。

2.2.2.2 下行抑制系统功能障碍

下行抑制系统是中枢神经系统中的一个重要疼痛调节系统, 它可以抑制疼痛信号的传递。下行抑制系统功能障碍会导致疼痛信号的传递增强, 从而引起神经性疼痛。

2.2.2.3 神经递质和受体的改变

神经性疼痛的发生还与神经递质和受体的改变有关。神经递质和受体的改变可以导致神经元的兴奋性增加、突触传递的增强、神经可塑性的改变等, 从而引起神经性疼痛。

2.2.3 心理因素

2.2.3.1 焦虑和抑郁

焦虑和抑郁是神经性疼痛患者常见的心理问题。焦虑和抑郁可以通过神经内分泌系统和免疫系统的调节, 加重神经性疼痛的症状^[11]。

2.2.3.2 认知和行为因素

认知和行为因素也可以影响神经性疼痛的发生和发展。例如, 患者对疼痛的认知和应对方式可以影响疼痛的感受和程度。消极的认知和应对方式, 如过度关注疼痛、避免活动等, 可能会加重疼痛的症状。

3 疼痛的治疗手段

3.1 慢性炎性疼痛的治疗手段

3.1.1 药物治疗

非甾体类抗炎药, 如布洛芬, 布洛芬的作用机制

主要是通过抑制前列腺素的合成来减轻疼痛炎症, 当人体受到感染或炎症刺激时, 前列腺素会增多, 导致疼痛和炎症加重, 布洛芬可以抑制前列腺素合成, 从而减轻疼痛和炎症, 但长期使用布洛芬, 有副作用, 如胃肠道不适, 反应等。^[12]糖皮质激素, 糖皮质激素主要通过基因组和非基因组机制发挥抗炎和免疫抑制作用其在细胞内与糖皮质激素受体 (GR) 结合^[13], 通过 GR 单体或形成 GR 同源二聚体进入细胞核, 与糖皮质激素反应元件 (GRE) 或转录因子相互作用, 激活抗炎基因、抑制促炎因子的转录同时, 使用糖皮质激素可能出现骨质疏松、股骨头坏死、深部真菌感染等副作用。

阿片类镇痛药, 对于严重的慢性炎性疼痛, 可考虑使用阿片类镇痛药, 但其在广泛应用同时, 也伴随着成瘾性和依赖性、呼吸抑制以及耐受性等问题^[14]抗抑郁药和抗癫痫药, 某些抗抑郁药 (如阿米替林) 和抗癫痫药如加巴喷丁、普瑞巴林可用于治疗神经性疼痛, 对慢性炎性疼痛也有一定的疗效。

3.1.2 物理治疗

热疗和冷疗, 热疗如中药塌渍热疗, 中药塌渍热疗为一种传统的中医外治方法, 利用中药热敷的方式, 通过热效应将中药成分渗入病灶, 达到消炎、镇痛、活血、化瘀的目的。^[15]冷疗如冷敷、冰袋等, 可减轻炎症和肿胀, 缓解疼痛。按摩与推拿, 通过手法作用于肌肉和关节, 可缓解肌肉紧张, 改善局部血液循环, 减轻疼痛。康复训练, 包括关节活动度训练、肌肉力量训练等, 可增强肌肉力量, 改善关节功能, 减轻疼痛。经皮电刺激神经疗法 (TENS),

TENS 可通过一定功率的脉冲电流刺激人体特殊穴位, 调节机体消化、神经、免疫等系统, 改善消化不良、减轻疼痛、提高免疫力^[16]。

3.1.3 心理治疗

心理治疗如认知行为疗法 (CBT), 认知行为疗法 (CBT) 是治疗焦虑症的一种心理治疗方法, 它的核心在于帮助患者识别和改变不合理的思维模式和行为习惯, CBT 的基本理念是, 个体的情绪和行为受到其认知 (即对事物的看法和解释) 的影响, 通过挑战和重塑这些不合理的认知, 从而缓解疼痛^[17]。

3.1.4 手术治疗

在药物和物理治疗无效的情况下, 可考虑手术治疗。如关节置换术、滑膜切除术等, 可缓解疼痛, 改善关节功能。

3.1.5 补充和替代疗法

针灸, 针灸可以调节神经内分泌, 改善局部血液循环,

调节免疫功能以达到缓解疼痛的目的,其优势为副作用小,可以达到整体调节的效果,但不足之处在于治疗效果的个性差异与对操作技术要求高。中药治疗,一些中药具有抗炎、镇痛作用,可用于治疗慢性炎性疼痛。但使用中药需在医生指导下进行,避免不良反应。

3.2 神经性疼痛的治疗手段

3.2.1 药物治疗

抗癫痫药物,如加巴喷丁、普瑞巴林等,通过调节电压门控钙通道或增强 γ -氨基丁酸(GABA)的作用,抑制神经元的过度兴奋,从而缓解神经性疼痛。

抗抑郁药物,如阿米替林、度洛西汀等,可调节神经递质水平,改善情绪的同时也对神经性疼痛有一定的缓解作用。特别是对于伴有焦虑、抑郁等情绪问题的患者,效果较为明显。

局部麻醉药,如利多卡因贴片等,可通过阻断神经传导,减轻局部神经性疼痛。主要适用于局限性的神经性疼痛。

阿片类药物,在其他药物治疗无效的严重神经性疼痛情况下,可以考虑使用阿片类药物,如吗啡、芬太尼等。但由于其成瘾性和副作用,需谨慎使用。

3.2.2 物理治疗

经皮电刺激神经疗法(TENS),TENS作为一种非侵入性镇痛技术,TENS通过将电脉冲传递到完整的皮肤表面来激活周围神经,通过抑制伤害性信息的突触传递来调节神经脉冲的传递^[18]。

磁疗,利用磁场作用于人体,可能改善局部血液循环,调节神经功能,减轻神经性疼痛。例如旋转交变磁场治疗膝骨性关节炎,能有效缓解膝关节疼痛,进而增强膝关节活动能力和稳定性显著改善膝骨性关节炎者静态平衡功能。^[19]

3.2.3 心理治疗

认知行为疗法(CBS),它通过让患者改变认知模式,调整行为方式和增强应对技能从而减轻疼痛给患者带来的心理压力和焦虑情绪,进而缓解神经性疼痛。

生物反馈疗法,生物反馈疗法是经过表面肌电仪

器对患者上肢、下肢进行电流刺激的方法,有助于促进中枢神经系统功能的恢复^[20],从而缓解神经性疼痛。

3.2.4 手术治疗

神经减压术,对于因神经受压引起的神经性疼痛,如坐骨神经痛等,可以通过手术解除神经压迫,缓解疼痛。例如,对于腰椎间盘突出症导致的坐骨神经痛,可进行椎间盘切除术或椎管减压术。

神经刺激术,包括脊髓刺激术和周围神经刺激术。通过植入电极,向神经系统发送电刺激,干扰疼痛信号的传导,从而减轻疼痛。这种方法适用于药物治疗和其他保守治疗无效的顽固性神经性疼痛。神经调节治疗,如脊髓电刺激(SCS)和周围神经刺激(PNS),通过电刺激的形式对疼痛感觉的传导,传递,形成等环节进行调制,达到减轻或消除疼痛的效果。

3.2.5 其他治疗方法

补充疗法,如维生素B族等营养补充剂,可能对某些神经性疼痛有一定的辅助治疗作用。维生素B1、B6、B12等对神经的正常功能维持至关重要。运动疗法,恰当的体育锻炼能够有效增进身体的柔韧素质及肌肉的强健程度,改善血液循环,并在一定程度上减轻神经性疼痛。例如,瑜伽和太极拳这类低强度的运动特别适合神经性疼痛患者。然而,运动的强度和形式应根据患者的具体情况,由医生或专业的康复治疗师给予指导。生活方式的调整,如戒烟戒酒,保持规律作息,避免刺激性饮食等,都有助于缓解神经性疼痛。

疼痛作为人类生命活动中常见且普遍的现象,其研究和治疗一直是医学领域的重要课题。随着医学科学的不断进步和理念的更新,疼痛相关研究取得了显著进展。然而,但其中许多细节和具体机制仍然不甚明了。未来的研究需要进一步深入,以揭示疼痛是如何精确地影响神经递质系统、神经环路以及大脑的功能网络的。只有通过这种深入的研究,我们才能全面理解疼痛与学习记忆相互作用的内在机制,从而为相关疾病的治疗开拓新的思路和方法,为更多患者带来福音。

参考文献:

- [1] 王倩文.神经性疼痛的治疗新方向:光遗传学[J].疑难病杂志,2020,19(10):1072-1076.
- [2] 刘畅.热量限制改善脊髓自噬流缓解完全弗氏佐剂诱导的慢性炎性痛的机制研究[D].安徽医科大学,2022.
- [3] 赵娜.miR-146a调节TLR4信号通路对慢性炎

性疼痛的影响[D].北京协和医学院,2015.

- [4] 刘建华.ASIC3在缓激肽B1受体激活引起炎性皮损区瘙痒反应中的作用研究[D].广东:南方医科大学,2017.

- [5] 王晓翔,池恒瑜,康玉蓉,等.嘌呤受体P2X4介导慢性疼痛的研究进展[J].浙江中西医结合杂志,2024,34(08):769-771.

- [6] 曹静. Spinophilin 对慢性炎性疼痛的调节作用及其分子机制 [D]. 兰州大学, 2012.
- [7] 刘婧. 慢性非癌性疼痛患者心理灵活性现状及影响因素研究 [D]. 内蒙古医科大学, 2022. DOI:10.27231/d.cnki.gnmmyc.2022.000131.
- [8] 李永男, 车守梅, 张祁, 等. 米诺环素对神经病理性疼痛大鼠海马促炎性细胞因子表达的影响 [J]. 医学研究杂志, 2019, 48(07):54-58.
- [9] 赵恒. 对侧单关节炎加重神经压迫性损伤引起疼痛的机制研究 [D]. 山东大学, 2019. DOI:10.27272/d.cnki.gshdu.2019.000038.
- [10] 黄翔, 李晓宏, 汤达承, 等. 氧化苦参碱通过抑制 HMGB1 缓解坐骨神经慢性压迫性损伤神经性疼痛 [J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(07):1201-1205.
- [11] 邓历敏, 阮贵云, 罗飞, 许丹焰, 李向平. 冠心病患者心脏康复研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2016, 37(5):521-524.
- [12] 郭永梅. 关于布洛芬的这些知识你需要了解 [N]. 山西科技报, 2023-12-25(A05).
- [13] 杨硕, 钟国泽, 陈正贤. 糖皮质激素治疗特发性肺含铁血黄素沉着症一例 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2022, 21(7):513-515.
- [14] 吴琼. 政府监管缺位美国社会阿片类药物滥用成灾 [N]. 法治日报, 2022-04-25(005).
- [15] 马东杰, 郭运岭. 芪柏塌渍膏结合多重干预治疗老年湿热蕴结型痛风性关节炎的临床效果 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(14):3469-3473.
- [16] 栗浩, 文谦, 胡航绮, 等. 经皮穴位电刺激联合电针促进腹部手术后快速康复: 随机对照试验 [J]. 中国针灸, 2023, 43(02):135-140.
- [17] 曾艺, 郑频频, 钱海红. 认知行为疗法干预大学生抑郁的研究进展 [J]. 中国校医, 2023, 37(12):949-953.
- [18] 何振曦, 倪夕秀, 赵凌, 高山, 刘庆, 罗月红. 经皮神经电刺激治疗偏头痛的研究现状 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 10.11842/wst.20200715008.
- [19] 何建华, 黄晓琳. 旋转交变磁场对膝骨性关节炎患者疼痛和静态平衡功能的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2007, 29(07):474-476.
- [20] 付笑笑, 刘欣欣, 付美霞. 生物反馈疗法对阿尔茨海默病患者的效果分析 [J]. 华夏医学, 2023, 36(05):84-88.

基金项目: 校级自然科学—青年科学基金项目 (QK202308), 自治区级大创 (S202213560003)

作者简介: 秦国华 (1990.07-), 女, 汉族, 山西太原, 硕士, 讲师, 研究方向: 疼痛及其调制, 免疫及其调制。