

神经病理性疼痛的发病机制

时霄冰 于生元

【关键词】 神经痛； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.06.003

神经病理性疼痛(NP)系指神经系统损伤或功能障碍引起的疼痛,其发病率约占各类慢性疼痛的30%以上。长期以来,由于对其发病机制不清楚,故而严重地影响了临床治疗效果。神经病理性疼痛的病因多种多样,其相应的机制亦较为复杂,在本文中,笔者拟对近年来关于神经病理性疼痛发病机制的研究进展进行简要概述。

一、异位放电

外周神经受到损伤后,损伤区域及背根神经节(DRG)神经元自发性持续性异常放电,引起脊髓敏感化,进而导致神经痛症状的产生。目前,对于产生异位放电的确切机制尚不十分清楚,但大多数实验研究表明,损伤区域或背根神经节神经元胞体膜上电压依赖性钠离子通道亚基的可塑性和功能改变与神经病理性疼痛密切相关;损伤区域及未受损伤的神经纤维钠离子通道的高表达可能是导致动作电位阈值降低而引起异位放电的原因之一^[1-3]。除此之外,其他离子通道在神经病理性疼痛的痛觉过敏和异常性疼痛中也具有一定的作用,例如钾离子通道^[4]。神经损伤同时还可导致多种受体蛋白质的表达水平上调,如C纤维的伤害性热刺激敏感性瞬时感受器电位V1(TRPV1)通道上调,可以导致正常体温下产生自发性神经活动^[5,6]。

二、交感神经的影响

在正常的情况下,交感神经节后神经元和外周传入感觉神经元之间无联系。然而,当外周神经受到损伤时,交感神经节后纤维在背根神经和损伤神经近侧芽生,芽生的神经元末梢可与脊神经节神经

元的胞体形成与突触相似的功能结构,当交感神经节后纤维传出兴奋时,即可引起传入感觉神经元的敏感化和兴奋^[7]。

三、脊髓的解剖重构

神经病理性疼痛的重要特征之一即感觉异常,例如,轻触摸即可引起疼痛。因此提出,存在于脊髓灰质区第Ⅲ和第Ⅳ板层的低阈值的 β -淀粉样蛋白($A\beta$)末梢异常进入背角第Ⅱ板层,并与该板层的神经元建立突触联系,激活原本仅对高阈值C纤维传入有反应的神经元,从而改变背角神经元对感觉信息的传递和整合^[8]。然而,随后的研究表明,神经损伤诱发的 $A\beta$ 轴突向脊髓第Ⅱ板层芽生是很少量的,另外发现, $A\beta$ 类纤维中存在P物质(SP)、降钙素基因相关肽(CGRP)和神经肽Y(NPY)等神经递质的异常表达^[9]。提示:多种机制参与了 $A\beta$ 传入纤维致痛的解剖学和化学基础。

四、中枢致敏

中枢致敏可能来源于初级伤害性传入神经纤维释放的兴奋性氨基酸(EAA)和神经肽,它们激活脊髓N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸(AMPA)受体^[10],改变电压依赖性离子通道的表达,使原先一些阈下的传入信息变为阈上刺激,从而引起突触活动频率持续增高使自发性和诱发性神经元放电增多和感受野扩大。这种机制不仅存在于脊髓背角神经元,亦同时在脊髓上中枢存在,包括杏仁核、扣带回和前额叶皮质^[11,12]。

五、中枢去抑制

正常情况下,抑制性中间神经元可抑制C纤维中枢端释放神经递质和脊髓背角神经元的兴奋性,发挥抑制伤害性信息传递的作用。神经损伤后,抑制作用主要通过脊髓中间神经元和脑干下行通路,以及经典的抑制性神经递质来完成,例如: γ -氨基丁

基金项目:解放军总医院科技创新苗圃基金资助项目(项目编号:10KMM25)

作者单位:100853 北京,解放军总医院南楼神经内科(时霄冰),神经内科(于生元)

通信作者:于生元(Email:yusy1963@126.com)

酸(GABA)、甘氨酸、肾上腺素能、5-羟色胺(5-HT)和内源性阿片肽等。脊髓背角第 I 和第 II 板层的抑制性中间神经元呈现跨突触兴奋性毒性改变,引起中枢抑制性中间神经元缺失;而且,蛋白激酶系统被激活,诱发γ-氨基丁酸受体发生磷酸化,中枢抑制性中间神经元对伤害性信息传递的抑制作用减弱,从而产生痛觉过敏^[13]。当内源性抑制机制被阻断时,则表现为兴奋性增强效应。由此可见,中枢抑制性中间神经元功能下降是引起神经病理性疼痛的重要因素。

六、免疫学机制

许多研究显示,免疫细胞和分子在神经病理性疼痛过程中发挥着越来越重要的作用。神经损伤后,外周血中的肥大细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和 T 细胞等免疫细胞所产生的炎性级联反应,以及中枢神经系统的小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,是神经病理性疼痛形成和持续的关键因素,这些免疫细胞通过释放大量炎性介质最终导致疼痛的产生。神经损伤时,脊髓神经胶质细胞释放大量神经调质如炎性趋化因子,晚近研究表明,炎性趋化因子 CX3CL1 和 CCL2 通过神经元-神经胶质细胞相互作用调节疼痛过程,CCL2 还可通过增加脊髓背角神经元 NMDA 受体的活性而诱发中枢致敏^[14]。

迄今为止,对于神经病理性疼痛的发病机制研究已经取得了相当大的进步,但是神经病理性疼痛的产生是多因素相互作用的复杂过程,需要多学科协作,不断开拓新思路,综合运用各种方法进行全方位研究,才能真正揭示其确切的细胞学和分子学机制,有效的治疗策略依赖于细胞和分子机制的阐明。相信随着神经生物学和相关学科的进步,神经病理性疼痛的研究必将取得突破性的进展。

参 考 文 献

[1] Lai J, Hunter JC, Porreca F. The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. *Curr Opin Neurobiol*, 2003, 13: 291-297.

[2] Black JA, Nikolajsen L, Kroner K, et al. Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*, 2008, 64:644-653.

[3] Siqueira SR, Alves B, Malpartida HM, et al. Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia. *Neuroscience*, 2009, 164: 573-577.

[4] Bahia PK, Suzuki R, Benton DC, et al. A functional role for small-conductance calcium-activated potassium channels in sensory pathways including nociceptive processes. *J Neurosci*, 2005, 25:3489-3498.

[5] Ma W, Zhang Y, Bantel C, et al. Medium and large injured dorsal root ganglion cells increase TRPV-1, accompanied by increased alpha2C-adrenoceptor co-expression and functional inhibition by clonidine. *Pain*, 2005, 113:386-394.

[6] Fischer MJ, Reeh PW. Sensitization to heat through G-protein-coupled receptor pathways in the isolated sciatic mouse nerve. *Eur J Neurosci*, 2007, 25:3570-3575.

[7] Ramer MS, Bisby MA. Rapid sprouting of sympathetic axons in dorsal root ganglia of rats with a chronic constriction injury. *Pain*, 1997, 70(2/3):237-244.

[8] Woolf CJ, Shortland P, Reynolds M, et al. Reorganization of central terminals of myelinated primary afferents in the rat dorsal horn following peripheral axotomy. *J Comp Neurol*, 1995, 360:121-134.

[9] Ruscheweyh R, Forsthuber L, Schoffnegger D, et al. Modification of classical neurochemical markers in identified primary afferent neurons with A-beta-, A-delta-, and C-fibers after chronic constriction injury in mice. *J Comp Neurol*, 2007, 502:325-336.

[10] Ultenius C, Linderoth B, Meyerson BA, et al. Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. *Neurosci Lett*, 2006, 399(1/2):85-90.

[11] Fu Y, Han J, Ishola T, et al. PKA and ERK, but not PKC, in the amygdala contribute to pain-related synaptic plasticity and behavior. *Mol Pain*, 2008, 4:26.

[12] Pedersen LH, Scheel-Krüger J, Blackburn-Munro G. Amygdala GABA-A receptor involvement in mediating sensory-discriminative and affective-motivational pain responses in a rat model of peripheral nerve injury. *Pain*, 2007, 127(1/2):17-26.

[13] Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, et al. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci*, 2002, 22:6724-6731.

[14] Gao YJ, Ji RR. Chemokines, neuronal-glial interaction, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacol Ther*, 2010, 126:56-68.

(收稿日期:2010-11-01)

本期广告目次

尼膜同(拜耳医药保健有限公司)	封二
步长倍通(菏泽步长制药有限公司)	对封二
醒脑静(无锡济民可信山禾药业股份有限公司)	前插 1
倍清星(广东世信药业有限公司)	对封三
健朗星(湖南健朗药业有限公司)	封三
海奥生物膜(烟台正海生物技术有限公司)	封四