



神经性疼痛的机制

研究新的治疗方法时，充分了解与神经性疼痛相关的神经生理学机制、细胞学机制以及分子机制是非常重要的。人们已经研发了多种神经性疼痛的临床前模型。

- 大多数的临床前研究使用的是啮齿动物的部分外周神经损伤模型。常见模型包括：切断坐骨神经三条远端分支中的两支（选择性神经损伤）；切断或结扎一条或多条脊神经（脊神经结扎）；切断坐骨神经直径的 $1/2$ 至 $2/3$ （部分坐骨神经结扎）；坐骨神经压迫模型以及最新的眶下神经压迫模型（慢性压迫性损伤）。这些创伤性神经损伤模型的变体包括神经炎和坐骨神经痛模型。
- 可能更好地模拟临床神经性疼痛的其他临床前模型包括由以下因素诱发的外周神经病变：糖尿病癌症化疗、抗逆转录病毒药物、酒精以及水痘-带状疱疹病毒。
- 临床前研究中，中枢神经性疼痛的研究是比较少见的。这些研究使用的是创伤或神经毒素诱发的脊髓损伤或者实验性变态反应性脑脊髓炎之啮齿动物模型（多发性硬化症的模型）。
- 实验终点通常为后爪或面颊的机械性痛敏和热（热或冷）痛敏。最近，研究人员进行了条件性位置偏爱实验或条件性位置厌恶实验，以及与其他复杂行为（如挖掘和躲



避捕食者行为) 相关的实验, 其目的是在神经损伤的情况下评估持续性疼痛或自发性疼痛对行为的影响。

- 外周神经损伤引起的广泛分子变化贯穿初级感觉神经元, 从以下神经的末梢区域至细胞体: 背根神经、三叉神经节、脊髓和三叉神经核。在这些变化中, 哪一个是影响神经性疼痛表型的至关重要因素尚在深入研究中。
- 中枢敏感化是创伤性神经损伤后导致持续性疼痛和痛觉超敏的一个重要因素。
- 脊髓背角环路内一系列广泛的分子变化、解剖变化以及电生理变化是由神经和组织损伤诱发的, 会促成中枢敏感化。涉及中枢敏感化的分子包括: 受体、离子通道、第二信使、细胞因子和趋化因子。这些分子来自神经元、血源性介质和侵入的免疫细胞。
- 多种涉及中枢敏感化的分子也在长期强化的过程中起到了作用, 这被认为是产生记忆和加强记忆的基础。在这方面, 神经性疼痛可被认为是损伤的适应不良记忆的结果。
- 在多个部位内, 交感神经的传出纤维和感觉传入纤维间的偶联可能也在神经性疼痛的进展中起到了作用。肾上腺受体介导的偶联可出现在神经损伤(神经瘤)的部位, 也会出现在背根神经节——人们已经在该部位观察到创伤性外周神经损伤后交感神经传出纤维的迅速生长。这种异常的迅速生长可能成为参与背角内疼痛传导环路的感觉传入神经的病理生理激活的基础。



- 动态的触觉异常痛敏——也就是通过激活低阈值的机械感受性有髓传入神经而产生的痛觉，通常是由于伤害特异性背角环路的中枢敏感化造成的。
- 脑干下行抑制控制系统的缺失或脊髓疼痛传导环路下行易化的异常也可造成中枢敏感化，同时使神经性疼痛的病情加重。
- 在脊髓背角水平缺少氨基丁酸能抑制，以及可能在更高水平的皮层中枢（包括扣带回前部）缺少氨基丁酸能抑制，可能明显导致神经损伤后的神经性疼痛。
- 现有数据表明，氨基丁酸能抑制下降主要是因为涉及小神经胶质细胞 ATP 介导的激活事件的复杂序列，这种激活借助的是 P2X₄ 嘌呤受体。激活的小神经胶质细胞依次合成、释放脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)，作用于传输疼痛信息的背角神经元上的原肌球蛋白相关激酶 B (Tropomyosin related kinase B, TrkB) 受体。BDNF-TrkB 的相互作用改变了背角神经元内氯离子的浓度梯度，这减少了氨基丁酸能中间神经元产生的抑制控制作用。结果是背角神经元兴奋性增加，使低阈值输入也能进入疼痛环路，从而为持续性疼痛和痛觉超敏提供基础。
- 该领域主要的问题是任何特定模型的预测有效性，也就是在临床环境中采用模型预测治疗方法效果的程度。



- 在临床上有效的药物通常在动物模型上也有效，这种药物的临床前模型的反向验证非常有力。事实上，大部分在临床上有效的药物是抗痉挛药和抗抑郁药，其有效性已在动物模型中得到证明。动物模型的有效新疗法顺利转化到临床上是非常必要的。