

慢性痛的挑战

张 旭

(中国人民解放军第四军医大学全军神经科学研究所, 西安 710032)

[摘要] 虽然痛被用来描述所有真正或潜在的组织损伤或用损伤描述的一种不愉快的感觉和情绪,但实际上痛有两种:第一种是伤害性痛,这种痛是生理性的,与伤害性刺激有关;第二种是临床痛,它有急性与慢性之别。急性痛源于软组织损伤和炎症,具有生物学意义;慢性痛是由神经病理改变所引起的持续性感觉异常,难于治疗。很多分子可能在伤害性痛机制中起重要作用,如经典神经递质、神经肽、质子和三磷酸腺苷等。然而新近的研究结果表明,在周围神经损伤后初级感觉神经细胞中的一氧化氮合酶、神经肽及其受体的表达发生了明显变化,这种初级感觉神经细胞的新的细胞表现型可能与周围神经损伤后常发生慢性痛的起因有关。这些结果有力地提示,慢性痛具有有别于伤害性痛和急性痛的分子和细胞机制。慢性痛研究的快速发展不仅使我们对痛机制有新认识,而且将为治疗慢性痛提供理论基础。

[关键词] 痛,慢性痛,神经递质,神经肽,受体,一氧化氮合酶,可塑性

1979年国际痛研究协会研究了痛定义:“痛是真正或潜在的组织损伤,或用损伤来描述的一种不愉快的感觉和情绪”,这个定义避免了简单地把痛和刺激联系起来。痛是一种心理状态,它包括了组织损伤和病理产生的感觉,以及在没有组织损伤或缺乏可能的病理原因情形下用损伤来描述的感觉,后者也常被称为精神源性痛。

在痛研究中痛主要被分为两种:第一种是伤害性痛,它的产生与伤害性刺激有关,是机体对于潜在损伤的自我保护机制;第二种是临床痛,顾名思义,这种痛是临床上病人所抱怨的痛,它分为急性和慢性两种。急性痛主要来自于软组织损伤和炎症,这种痛也具有保护受损组织的作用;而慢性痛是由神经病理性改变引起,非伤害性的轻微刺激就可以诱发,有时甚至是自发性的,是临床上难治的顽症之一。

然而,伤害性痛和急性痛的机制相对地容易理解和着手研究。长期以来,痛研究以研究伤害性刺激和组织损伤所诱发的疼痛机制为主,寻找与传导痛觉有关的传导通路、神经递质和调控机制。感觉传导的第一站是初级感觉神经细胞。背根节细胞是被研究最多的初级感觉神经细胞,它们可以被粗略地分为大、小两种,都为假单极神经细胞,发出中枢传入神经纤维和外周传出神经纤维。在正常生理情况下,传导痛觉的背根节小细胞的传入纤维终止在脊髓后角Ⅰ和Ⅱ层,其传出纤维走行于周围神经中,终止于皮肤和肌肉等组织中,常被称为伤害性感受器(或痛感受器);而背根节大细胞主要与传导躯体深感觉有关。人们已经发现,在小细胞中经典神经递质和多种神经肽参与伤害性刺激信息传导,其中P物质常被称为痛

1995年度国家杰出青年科学基金获得者。

本文于1995年11月24日收到。

递质,它与兴奋性经典递质间有密切的协同作用^[1]。此外,最近还发现ATP(三磷酸腺苷)也参与伤害性刺激信息的传导^[2,3,4]。这些神经递质或其合成酶是在胞体合成,经轴浆运输到神经终末中。几种神经肽类递质多以特定的组合形式贮存在大致密泌泡中^[5,6],伤害性刺激或组织受损伤后,产生和释放一些肽类、胺类、ATP等物质,激活伤害性感受器,产生神经冲动,传到中枢神经终末,引起相应的神经递质释放。这些神经递质的释放受其他神经递质调节,尤其是神经肽,如阿片肽类物质和神经肽Y能抑制P物质的释放。我们确实发现了大鼠背根节中不同类型的小细胞含有不同的神经肽受体,并且它们主要起抑制性作用^[7]。不仅如此,不同的神经肽受体可以分布在神经细胞的不同部分,如神经肽Y的Y₁受体和Mu阿片受体主要分布在胞体膜上,而神经肽Y的Y₂受体和Delta阿片受体主要分布在神经终末,表明初级感觉神经细胞的活动受到十分精细的调节^[8]。对正常生理状态下初级感觉神经细胞中神经递质和受体系统的研究表明:初级感觉神经细胞具有精细的神经递质和受体调控系统,精确地传导伤害性刺激信息和其他感觉。至于神经递质释放后是如何通过受体影响第二级神经细胞活动的,仍有待于深入研究^[9]。伤害性刺激信息通过脊髓局部回路、脊髓上行系统和中枢神经细胞的调节作用,最终到达大脑皮层产生痛觉。

以上的痛研究固然重要,但实际上这种伤害性痛和急性痛与具有生存意义的对损伤的防御行为有关,并且随着伤害性刺激的消失或组织损伤的愈合,痛也就自然消失了。在临床上常见的和难治疗的痛不是这些痛,而是慢性、病理性痛。以往对于慢性痛研究的进展很慢。癌症晚期的恒定而进行性疼痛,外周神经或中枢神经细胞损伤而继发的神经源性痛,这些疼痛可在轻微刺激或无任何刺激情况下产生,有时疼痛非常剧烈,常用的镇痛药物通常无效,提示用一般伤害性痛的机制不能解释慢性痛。病理生理学工作提示,慢性痛产生的原因主要是痛信息调控机制发生了混乱,而不是过多的初级伤害性传入冲动所引起。

我们选择周围神经损伤后慢性痛诱发机制作为研究慢性痛的突破口。周围神经损伤后常引起慢性痛,至今机制不清。病理生理学研究表明:受损伤的初级感觉神经细胞的兴奋性大大地增高,极易被诱发或自发地产生传入冲动,来自损伤或切断的周围神经和胞体的异常传入冲动在慢性痛诱发机制中起重要作用。在70年代研究人员就发现:周围神经受损伤后,初级感觉神经细胞中P物质表达减少,以后逐渐发现其他正常生理条件下存在的神经肽类递质都减少,并且经典递质的作用也显著减弱,而在生理条件下很少或没有的神经肽表达显著增加^[10],而且,一氧化氮(气态神经信息物质)合酶的表达也大大增加^[11]。行为学实验表明,这些新合成的神经肽和一氧化氮可能与痛觉传导有关。最近发现,神经肽受体的表达也发生了显著变化,在正常生理条件下存在的、起抑制性作用的神经肽受体(如阿片受体等)的表达都明显减少,而新表达了大量的起兴奋性作用的神经肽受体,如胆囊收缩素B受体^[10],这种膜受体系统的改变可能是受损伤初级神经细胞兴奋性增高的直接原因之一。阿片受体表达减少是临床上阿片类药物镇痛效果不明显的主要原因之一。那么,胆囊收缩素B受体自然地考虑作为新镇痛药物的重要的靶受体。目前,西方制药公司正积极地开发以该受体阻断剂为基础的新镇痛药,以求降低受损伤的初级感觉神经细胞的兴奋性,减少异常传入冲动和痛信息物质的释放,起镇痛作用。周围神经损伤不仅引起初级感觉神经细胞对神经信息物质基因表达的改变,而且引起神经肽分泌途径和释放形式的改变^[6],提示同一神经肽在慢性痛中发挥功能的形式与生理状态时不同。当然,周围神经损伤引起神经信息物质

的改变也绝不限于初级感觉神经细胞, 我们已发现脊髓后角浅层中的神经细胞中个别神经肽的表达也发生了改变^[7]。至于大脑神经细胞中神经信息分子变化与痛意识的产生关系的研究仍处于空白状态。

通过这些研究我们可以认识到, 周围神经损伤造成初级感觉神经细胞从一个细胞表现型转变为另一种细胞表现型(即表达和合成不同的神经递质和受体等神经信息物质)可能是诱发慢性痛的直接原因之一, 提示慢性痛的诱发具有与伤害性痛和急性痛机制不同的分子基础, 它使我们认识到痛机制的复杂性。因此, 根据对某种痛机制研究而推断其他类型痛机制是很不合适的。同时, 简单地称某种神经递质是痛递质也是不妥当的。不同痛可能具有不同的神经信息分子或神经信息分子的组合。但是, 目前大多数镇痛药是在对伤害性痛和急性痛机制研究基础上开发的, 这也可能就是为什么我们常用的镇痛药物治疗慢性痛效果不好的根本原因。虽然这方面的研究结果非常有限^[10, 12], 但对于慢性痛的机制研究和药物开发意义重大^[13], 并为今后的慢性痛研究提供了一个线索, 尤其是对开展精神源性痛的研究有所启示。

值得注意的是, 近年来, 虽然国际上对于慢性痛的神经信息分子的研究发展加快, 但是几乎所有正在研究的神经信息分子都是在正常动物和人的组织中获得的, 且是与伤害性痛和急性痛传导有关的信息分子, 有很大的局限性。我们需进一步用各种慢性痛病理模型来研究其特异的信息分子基础, 从而发现诱发慢性痛的关键分子和细胞机制, 寻找新镇痛药的适当的靶分子, 才能够真正地认识慢性痛机理, 为解除病人的痛苦做出贡献。

参 考 文 献

- [1] Urban L, Thompson SWN, Dray A. Modulation of spinal excitability: co-operation between neurokinin and excitatory amino acid neurotransmitters. *TINS*, 1994, **17**: 432—438.
- [2] Kennedy C, Leff P. Painful connection for ATP. *Nature*, 1995, **377**: 385.
- [3] Chen C-C, Akopian AN, Sivilotti L, et al. A P2X purinoceptor expressed by a subset of sensory neurons. *Nature*, 1995, **377**: 428—431.
- [4] Lewis C, Neidhart S, Holy C, et al. Coexpression of P2X₂ and P2X₃ receptor subunits can account for ATP-gated currents in sensory neurons. *Nature*, 1995, **377**: 432—435.
- [5] Zhang X, Nicholas AP, Hokfelt T. Ultrastructural study on peptides in the dorsal horn of the spinal cord-I. Coexistence of galanin with other peptides in primary afferents in normal rats. *Neuroscience*, 1993, **57**: 365—384.
- [6] Zhang X, Aman K, Hokfelt T. The secretory pathways of neuropeptides in rat lumbar dorsal root ganglion neurons and effects of peripheral axotomy. *J. Comp. Neurol.*, 1995, **352**: 481—500.
- [7] Zhang X, Xu Z-Q, Bao L, et al. Complementary distribution of receptors for neurotensin and NPY and their relation to neuropeptides: Evidence for a unique subpopulation of small DRG neurons. *J. Neuroscience*, 1995, **15**: 2733—2747.
- [8] Zhang X, Bao L, Xu Z-Q, et al. Localization of neuropeptide Y Y1 receptors in the rat nervous system with special reference to somatic receptors on small dorsal root ganglion neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1994, **91**: 11738—11742.
- [9] Mantyh PW, DeMaster E, Malhotra A, et al. Receptor endocytosis and dendrite reshaping in spinal neurons after somatosensory stimulation. *Science*, 1995, **268**: 1629—1632.
- [10] Hokfelt T, Zhang X, Wiesenfeld-Hallin Z. Messenger plasticity in primary sensory neurons following axotomy and its functional implications. *TINS*, 1994, **17**: 22—29.
- [11] Verge VM, Zhang X, Xu X-J, et al. Marked increase in nitric oxide synthase mRNA in rat dorsal root ganglia after peripheral axotomy. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1992, **89**: 11617—11621.

- [12] Woolf C, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain-increased sensitivity to low threshold A-fibre inputs. *Current Opinion in Neurobiology*, 1994, 4: 525—534.
- [13] Dray A, Urban L, Dickenson A. Pharmacology of chronic pain. *TIPS*, 1994, 15: 190—197.

THE CHALLENGE OF CHRONIC PAIN

Zhang Xu

(*Department of Neurobiology, Institute of Neurosciences, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032*)

Abstract Although the term pain is used to define all sensations that hurt or are unpleasant, actually two distinct kinds of pain exist. The first kind of pain, which is nociceptive, is physiological and links with noxious stimuli. The second kind of pain is clinical, and can be either acute or chronic. Acute pain results from soft tissue injury or inflammation, and has biologically useful functions. Chronic pain, which is a sustained sensory abnormality caused by neuropathological change, is difficult to be treated. For a very long time neuroscientists have tried to find the mechanism of pain, especially nociceptive pain. Many molecules, such as classic neurotransmitters, neuropeptides, nitric oxide, protons, adenosine 5'-triphosphate, have been suspected to play important roles in nociceptive pain. However, recent studies have shown that the expression of neuropeptides, receptors, nitric oxide synthase is markedly changed in primary sensory neurons following peripheral axotomy. The new phenotype of primary sensory neurons may be related to the causes of the chronic pain which often occurs after peripheral nerve injury. These results strongly suggest that chronic pains may have molecular and cellular mechanisms which are different from nociceptive pain and acute pain. Such rapid development in the study of chronic pain will not only lead to new insight of pain mechanism, but also offer the potential for developing novel therapeutic strategies for treating chronic pain.

Key words pain, chronic pain, neurotransmitter, neuropeptide, receptor, nitric oxide synthase, plasticity