

当代麻醉药理学丛书

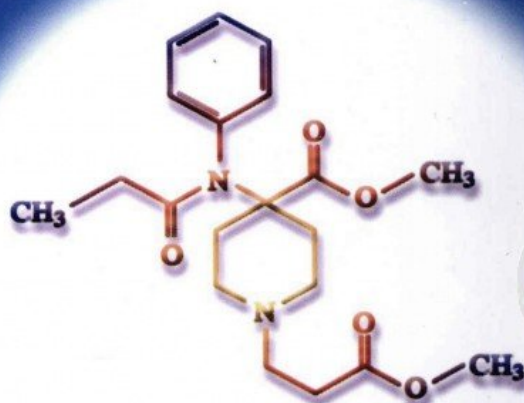
DANGDAI MAZUI YAOLIXUE CONGSHU

总主编 杭燕南 罗爱伦 吴新民

疼痛治疗药

主 编 黄宇光 罗爱伦

PAIN MANAGEMENT DRUGS



世界图书出版公司

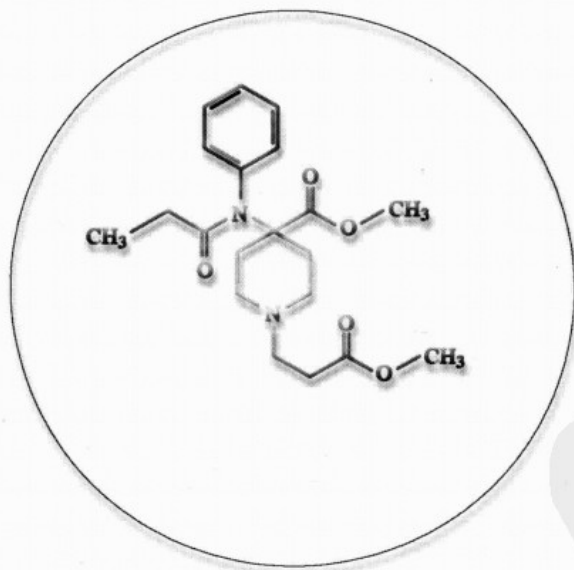
当代麻醉药理学丛书

总主编 杭燕南 罗爱伦 吴新民

疼痛治疗药

PAIN MANAGEMENT DRUGS

主编 黄宇光 罗爱伦



世界图书出版公司

上海 · 西安 · 北京 · 广州

新华书店
PDG

图书在版编目(CIP)数据

疼痛治疗药/黄宇光,罗爱伦主编. —上海:上海世界图书出版公司,2008.4

(当代麻醉药理学丛书)

ISBN 978-7-5062-8919-1

I. 疼... II. ①黄... ②罗... III. 疼痛-药物
IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 030938 号

疼痛治疗药

黄宇光 罗爱伦 主编

上海世界图书出版公司 出版发行

上海市尚文路 185 号 B 楼

邮政编码 200010

南京水晶山制版有限公司制版

上海竟成印务有限公司印刷

如发现印装质量问题,请与印刷厂联系

(质检科电话:021-56422511)

各地新华书店经销

开本:787×1092 1/16 印张:32.25 字数:647 000

2008 年 4 月第 1 版 2008 年 4 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5062-8919-1/R·210

定价:130.00 元

<http://www.wpcsh.com.cn>

总 主 编 杭燕南 罗爱伦 吴新民
总副主编 黄宇光 王祥瑞 于布为(按姓氏拼音排序)
审 校 孙大金 庄心良

分册主编

第一分册	麻醉药理基础	于布为	杭燕南	
第二分册	静脉麻醉药	叶铁虎	罗爱伦	
第三分册	吸入麻醉药	王祥瑞	俞卫锋	杭燕南
第四分册	肌肉松弛药	闻大翔	欧阳葆怡	杭燕南
第五分册	局部麻醉药	李士通	庄心良	
第六分册	疼痛治疗药	黄宇光	罗爱伦	
第七分册	围术期液体治疗	薛张纲	江 伟	蒋 豪
第八分册	围术期心血管治疗药	杭燕南	邓小明	王祥瑞

主编助理 周仁龙 张马忠

编写人员

主 编 黄宇光 罗爱伦

副主编 张秀华 王珊娟

参编人员(排名不分先后)

中国医学科学院北京协和医院

董锡臣 郝绒绒 黄宇光 刘红菊

罗爱伦 梅 丹 阮 侠 桑诺尔

唐 帅 许 力 徐建青 许 楠

徐 庆 闫洪彦 于春华 虞雪融

张 波 张秀华 朱 波

上海交通大学医学院附属仁济医院

曹建国 杭燕南 宋蕴安 王珊娟

张 凌 张马忠

秘 书 虞雪融

编写说明

上海交通大学医学院附属仁济医院、北京协和医学院北京协和医院及北京大学第一医院都是国家药物试验基地,均建立了麻醉药理研究室或实验室,也都是麻醉学博士和硕士研究生的培养基地。多年来,三家医院开展了许多麻醉药理的基础和临床研究,培养了数十名博士和硕士研究生,发表了大量麻醉药理学方面的论文。

2004 年底,上海交通大学医学院附属仁济医院首先提出编写一本《肌肉松弛药》,得到了吴新民教授和庄心良教授的支持。在这基础上,2005 年提出编写《当代麻醉药理学丛书》,杭燕南教授与黄宇光教授不谋而合,罗爱伦教授表示全力支持和合作。上海世界图书出版公司已同意出版《当代麻醉药理学丛书》。

《当代麻醉药理学丛书》得到学术造诣很深的诸多教授的支持,全书分为八部分册:① 麻醉药理基础(于布为);② 静脉麻醉药(叶铁虎);③ 吸入麻醉药(王祥瑞);④ 肌肉松弛药(闻大翔);⑤ 局部麻醉药(李士通);⑥ 疼痛治疗药(黄宇光);⑦ 围术期液体治疗(薛张纲);⑧ 围术期心血管治疗药(杭燕南)。汇编工作汇聚了北京、上海、广州、沈阳、武汉、浙江等地的专家、教授学者,他们具有扎实的理论基础、高超的学术水平以及丰富的临床经验,并以严谨的学术态度,经过反复修改,完成编写工作。《当代麻醉药理学丛书》由德高望重的孙大金教授和庄心良教授审阅,由上海交通大学医学院附属仁济医院、北京协和医学院北京协和医院及北京大学第一医院麻醉科同仁的协作完成,并得到上海世界图书出版公司的支持,在此表示衷心感谢。

我国麻醉医学、疼痛和重症监护治疗医学正在迅速发展,麻醉药及急救与心血管用药日益增多,进口药与国产药争相媲美。临床麻醉如何正确选择药物?如何合理用药?必须了解和熟悉药物的药物代谢动力学及药物效应动力学,了解和熟悉药物的相互作用与个体差异,甚至应懂得药物经济学和药物的性价比,这样才能做到正确用药和合理用药。麻醉科和 ICU 用药,多数通过静脉途径,也有经椎管内用药,万一失误,容易发生不良反应,甚至造成严重后果。因此,正确的用药方法与途径也至关重要。我们希望《当代麻醉药理学丛书》对推进和指导临床麻醉和 ICU 医师正确和合理用药发挥重要作用。

《当代麻醉药理学丛书》将陆续以分册形式出版,2007 年底全部完成,最终将出版合订精装本《当代麻醉药理学》。本丛书虽然经过几十位教授、专家的努力,书中也难免有不当和错误之处,敬请读者批评指正。

杭燕南 罗爱伦 吴新民

2007 年 3 月

序

疼痛的诊治是当今医学领域面临的挑战之一,尽管人们在对疼痛的机制研究和临床治疗方面作出了不懈的努力,然而,对疼痛机制的认识以及在疼痛的有效控制方面仍然任重道远,以至于在近年的世界疼痛大会(World Congress on Pain)上,世界各国的专家学者一致呼吁“世界仍处于疼痛之中”(World is still in pain)。作为麻醉专业人员和有志投身疼痛治疗领域的人士不断强化对临床疼痛治疗的重视,同时在专业领域不懈追求是我们义不容辞的责任。

首先从理念上我们应当认识到,疼痛是除了血压、呼吸、脉搏和体温之外的第五生命体征,消除疼痛是基本人权,控制患者疼痛的重要性引人关注。在疼痛治疗方面,需要明确认识到“规范化疼痛治疗”(Good Pain Management, GPM)的重要性,对于疼痛的患者需要明确疼痛的原因、疼痛的诊断、疼痛严重程度的评估(如 VAS 等),以及进行个体化治疗方案的选择,其中疼痛治疗药物是疼痛治疗的重要组成部分。作为外科领域里的内科医师——麻醉医师以及疼痛专业人员应当掌握疼痛治疗药物的相关内容,充分发挥药物在疼痛治疗中的重要作用。

目前,尽管国内麻醉和疼痛治疗方面的专业书籍较多,但是关于疼痛治疗药物的专著仍然匮乏,由上海交通大学医学院附属仁济医院杭燕南教授和中国医学科学院北京协和医院黄宇光教授发起的关于编写《当代麻醉药理学丛书》的想法可能弥补此方面的缺陷,这套丛书的问世将为国内同行提供包含疼痛治疗药物在内的麻醉药理学相关内容的权威性专业丛书。

我和黄宇光教授负责编写的《疼痛治疗药》一书力图为广大读者提供相关的较为全面和新颖的内容。随着疼痛治疗药物日益增多,临床用药面临许多问题:对各类不同疼痛患者如何正确选择药物?如何因人而异合理用药?因此必须了解和熟悉药物的药代动力学及药效动力学,了解和熟悉各类药物的相互作用与个体差异,以及药物不良反应的防治等等。希望《疼痛治疗药》一书能够为指导临床疼痛合理用药发挥积极的作用。当然,本书虽经大家的努力,也难免有不当和错误之处,敬请读者批评指正。

罗爱伦

2007 年 4 月 30 日于北京

前 言

疼痛是人们生活中的感受之一,其中,急性疼痛是人类防止组织伤害的有益信号,而慢性疼痛则是毫无价值的,常常带给患者孤独和绝望的感觉。现实生活中仍有 50% 的术后患者存在疼痛,慢性非癌性疼痛患者的 70%~80% 并未得到应有的重视和充分的治疗。目前,75% 的患者将疼痛作为寻求医疗服务的首要原因,因此对疼痛的治疗意识和治疗力度亟待加强。疼痛的发生率随年龄增大而明显升高,目前,每天在美国有 5000 人跨越 65 岁,进入老年人的行列,而中国人口是美国的 5 倍,因此,社会老龄化不可避免,老年人相关的疼痛问题值得重视。在美国,慢性非癌性疼痛患者已成为不可忽视的社会群体,以风湿病和骨关节炎为例,有 22% 的患者停止工作 5 年以上,有 31% 的患者将在 10 年后无法工作。而在芬兰有 77% 的患者无法胜任日常工作,许多患者因疼痛变得压抑、焦虑以及生活质量下降。慢性非癌性疼痛严重影响了患者的生活质量。

近年来,在国家政策的大力支持、推广和医务人员的共同努力下,重视疼痛治疗的规范化处理已经逐渐成为人们的共识。对于疼痛患者,规范化的药物治疗是十分重要的内容之一。许多疼痛患者通过药物的合理治疗,包括采用阿片类药物治疗,有效地提高了生活质量和生理功能。然而,与发达国家比较,我国每年用于医疗目的(疼痛治疗)镇痛药物的消耗量仍有差距,疼痛诊疗现状不容乐观。以强效阿片类药物为例,目前其治疗误区主要表现在对阿片类药物镇痛和成瘾方面的教育不够,以至造成:① 对镇痛和成瘾等概念的误解;② 担心使用阿片类药物可能导致的药物滥用或成瘾;③ 担心阿片类药物的流失;④ 担心相关政策和法规的干预。这些因素导致目前疼痛未能得到充分控制的局面,传统的治疗手段未能充分提高患者的“生活质量”和患者对治疗不满意,因此,“规范化疼痛处理”的概念有待进一步推广实施。

麻醉医师和疼痛治疗专业医师在治疗疾病的同时,有责任努力提高患者的生活质量。其中疼痛治疗的药理学内容是必须了解和掌握的,许多疼痛患者在接受现代微创介入治疗之前,可以通过积极而合理的药物治疗使疼痛得到有效控制。然而,俗话说“药物就是毒物,只看如何掌握”,作为疼痛治疗领域的专业人员应熟练使用疼痛治疗药物,对药理作用复杂的疼痛治疗药物,必须了解其药代动力学和药效动力学特点,正确选择药物,掌握适应证和禁忌证,确定药物的剂量和正确使用方法,尽可能发挥更好的疗效,并减少或避免药物的不良反应。

我们和上海交通大学医学院附属仁济医院合作撰写的《疼痛治疗药》一书旨在为广大疼痛治疗相关医师提供相关的信息,便于临床应用参考。《疼痛治疗药》是《当代麻醉药理

学丛书》的第六分册,全书共分 17 章,较为详细地介绍了疼痛治疗常用的药物。虽然目前国内各类医学专著中也有类似的内容,但本书试图更为全面和系统地介绍疼痛治疗的各类药物,理论结合临床,为广大读者提供有益的参考。参加编写人员有德高望重的专家、教授,也有工作在临床第一线的后起之秀,使得本书内容既有新理论和新进展,也有作者们丰富的临床经验。疼痛治疗药物种类繁多,药理作用和机制复杂,疗效和不良反应的个体差异较大。为此,书本内容尚需结合临床实践,正确选择和合理用药,强调最大限度发挥药物疗效、控制疼痛的同时,尽可能减少药物的不良反应。

虽然作者们曾经努力,希望减少出书后的遗憾,但书中仍难免有误,恳请读者斧正。最后衷心感谢在全书编写和审阅中倾注了大量心血的专家们,同时向对丛书的出版和发行大力支持的人们致以崇高的敬意。

黄宇光 罗爱伦

2007 年 4 月 30 日于北京

目 录

第 1 章 疼痛的发生机制及镇痛药物作用原理	1
第一节 疼痛的分类与发生机制概述	1
第二节 受体和效应器耦联机制	4
第三节 离子通道	20
第四节 细胞信号转导机制	25
第 2 章 药代动力学和药效动力学	31
第一节 药代动力学	31
第二节 药效动力学	43
第三节 与镇痛药物相关的药代动力学和药效动力学	47
第 3 章 药物的相互作用	58
第一节 药效学相互作用一般概念	58
第二节 药物相互作用的定量分析	64
第三节 镇痛药物间的相互作用	71
第 4 章 非甾体类抗炎药的临床药理	78
第一节 作用机制及分类	78
第二节 药理特点、临床应用原则及不良反应处理	84
第三节 非选择性 COX 抑制剂	89
第四节 选择性 COX 抑制剂	99
第五节 其他	119
第六节 最新进展	124
第 5 章 阿片类药	129
第一节 阿片类药的分类及其作用机制	129
第二节 阿片类药物的药理作用、临床应用原则及不良反应处理	135
第三节 阿片受体激动药	165
第四节 阿片受体激动-拮抗药	187

第五节 阿片受体拮抗药	196
第六节 不同阿片药,不同给药形式之间的剂量转换	198
第七节 阿片类药的临床进展	199
第6章 α_2肾上腺素能受体激动药	203
第一节 作用机制	203
第二节 药理作用	204
第三节 在疼痛治疗中的应用	206
第四节 最新进展	218
第7章 抗抑郁药	220
第一节 抗抑郁药的作用机制和分类	220
第二节 主要抗抑郁药的药理特点、应用原则及不良反应	222
第三节 抗抑郁药在疼痛治疗中的应用	233
第四节 抗抑郁药在疼痛治疗中应用的最新进展	237
第8章 抗癫痫药和抗惊厥药	239
第一节 抗癫痫药和抗惊厥药的作用机制	239
第二节 抗癫痫药和抗惊厥药的临床药理学	243
第三节 抗癫痫药和抗惊厥药的临床应用	247
第四节 与疼痛治疗相关的抗癫痫药和抗惊厥药	251
第五节 抗癫痫药和抗惊厥药的最新进展	265
第9章 镇静催眠药	267
第一节 镇静催眠药的作用机制	267
第二节 镇静催眠药的药理特点、临床应用原则及不良反应处理	268
第三节 镇静催眠药在疼痛治疗中的应用	286
第10章 局部麻醉药	288
第一节 局部麻醉药的作用机制	288
第二节 局麻药的药理特点、临床应用原则及不良反应	289
第三节 常用局麻药在疼痛治疗中的应用	294
第四节 局麻药最新研究进展	309
第11章 抗恶心呕吐药	327
第一节 恶心呕吐的病理生理	327
第二节 恶心呕吐的危险因素	329
第三节 抗恶心呕吐药	331
第四节 恶心呕吐的预防和治疗	338

第 12 章 激素在疼痛治疗中的应用	342
第一节 作用机制	342
第二节 药理作用	344
第三节 临床应用	347
第 13 章 镇痛药在手术麻醉中的应用	356
第一节 镇痛药在外科手术中的应用	356
第二节 镇痛药在产科手术和分娩镇痛中的应用	374
第 14 章 镇痛药在急性疼痛中的应用	390
第一节 急性疼痛的治疗原则	390
第二节 急性疼痛常用的治疗方法	396
第三节 急性术后疼痛的管理	414
第四节 急诊室和重症监护病房的急性疼痛处理	427
第 15 章 镇痛药在慢性疼痛中的应用	431
第一节 癌痛治疗	431
第二节 慢性非癌痛治疗	445
第 16 章 镇痛药在儿科及老年患者的使用	468
第一节 镇痛药在儿科患者的使用	468
第二节 镇痛药在老年患者的使用	474
第 17 章 应用镇痛药的伦理和法律问题	481
第一节 镇痛药在医疗领域中应用涉及的普遍伦理和法律	481
第二节 麻醉药品的管理法规	483
附录 中英文对照	485

刺激引起疼痛;④呈高兴奋性,对超域刺激反应增强;⑤可有牵涉痛和刺激停止后持久存在的疼痛;⑥常包含交感神经活动。慢性疼痛的发生机制包括外周机制和中枢机制两部分。

(一) 外周机制

外周机制包括外周神经损伤引起神经功能、生化和形态学特性的变化。外周神经损伤后常见的病理生理变化包括自发放电、离子通道表达的改变、初级传入末梢的间接出芽、交感神经长入背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)以及前炎症介质对伤害性感受器的敏化等。

1. 炎症介质和调制疼痛的化学信使 外周的损伤导致炎症介质和调制疼痛的化学信使释放,如5-羟色胺、缓激肽、花生四烯酸、三磷酸腺苷、谷氨酸、P物质、去甲肾上腺素、胆囊收缩素、阿片肽等,这些物质作用于初级伤害性感受器或DRG神经元,通过直接激活伤害性感受器产生疼痛,或者致敏伤害性感受器或DRG神经元,使之对伤害性和非伤害性刺激均产生疼痛。炎症介质和调制疼痛的化学信使在炎症性疼痛的形成和维持过程中非常重要。

这些化学介质激活三类受体,一类是配体-门控通道,如 γ -氨基丁酸A型受体和辣椒素VR1受体等,作用时间是毫秒级。一类是G蛋白耦联的受体,如 γ -氨基丁酸B型受体、缓激肽2、前列腺素E₂、阿片受体等,作用时间从秒到分钟级。另一类是不与离子通道耦联的酪氨酸-激酶受体,影响基因复制,作用时间从小时到数日,如:缓激肽、前列腺素、组氨、5-羟色胺等。这些炎症介质和调制疼痛的化学信使及其受体,将在后面受体和效应器耦联的外周机制部分着重讨论。

2. 离子通道表达的改变 离子通道表达的改变可能是受损伤神经纤维兴奋性增高和放电的重要原因。大量电压门控性Na⁺通道在初级传入神经元上表达,这些通道对神经元细胞膜动作电位的产生和维持非常重要。有研究显示外周神经损伤后Na⁺通道表达下调,但是最近的研究发现受损伤神经纤维Na⁺通道的重新分布对神经病理性疼痛的产生发挥重要作用。中枢和外周神经系统神经元上分布有高阈值电压依赖性Ca²⁺通道,外周神经损伤后Ca²⁺通道表达的改变也在病理性疼痛形成中起重要作用。离子通道表达的改变与疼痛的关系,将在后面离子通道的外周机制部分讨论。

3. 异位放电 多数学者支持这样的假说:疼痛产生于受损伤的神经轴突和邻近的DRG传导的异位冲动,这种异位冲动的产生与初级传入神经纤维、神经元兴奋性升高,以及它们在脊髓形成的突触增加有关。新的电压依赖性Na⁺通道亚单位在这些部位表达,这些Na⁺通道在产生异位冲动方面起重要作用。电压依赖性Na⁺通道亚单位可能和损伤局部的化学物质的刺激相互作用,从而影响轴突生长和髓鞘形成。外周神经损伤后,轴突长芽形成神经瘤,长芽的神经对机械、热和化学刺激产生反应,在损伤后1~2周有髓鞘纤维的异

刺激引起疼痛;④呈高兴奋性,对超域刺激反应增强;⑤可有牵涉痛和刺激停止后持久存在的疼痛;⑥常包含交感神经活动。慢性疼痛的发生机制包括外周机制和中枢机制两部分。

(一) 外周机制

外周机制包括外周神经损伤引起神经功能、生化和形态学特性的变化。外周神经损伤后常见的病理生理变化包括自发放电、离子通道表达的改变、初级传入末梢的间接出芽、交感神经长入背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)以及前炎症介质对伤害性感受器的敏化等。

1. 炎症介质和调制疼痛的化学信使 外周的损伤导致炎症介质和调制疼痛的化学信使释放,如5-羟色胺、缓激肽、花生四烯酸、三磷酸腺苷、谷氨酸、P物质、去甲肾上腺素、胆囊收缩素、阿片肽等,这些物质作用于初级伤害性感受器或DRG神经元,通过直接激活伤害性感受器产生疼痛,或者致敏伤害性感受器或DRG神经元,使之对伤害性和非伤害性刺激均产生疼痛。炎症介质和调制疼痛的化学信使在炎症性疼痛的形成和维持过程中非常重要。

这些化学介质激活三类受体,一类是配体-门控通道,如 γ -氨基丁酸A型受体和辣椒素VR1受体等,作用时间是毫秒级。一类是G蛋白耦联的受体,如 γ -氨基丁酸B型受体、缓激肽2、前列腺素E₂、阿片受体等,作用时间从秒到分钟级。另一类是不与离子通道耦联的酪氨酸-激酶受体,影响基因复制,作用时间从小时到数日,如:缓激肽、前列腺素、组氨、5-羟色胺等。这些炎症介质和调制疼痛的化学信使及其受体,将在后面受体和效应器耦联的外周机制部分着重讨论。

2. 离子通道表达的改变 离子通道表达的改变可能是受损伤神经纤维兴奋性增高和放电的重要原因。大量电压门控性Na⁺通道在初级传入神经元上表达,这些通道对神经元细胞膜动作电位的产生和维持非常重要。有研究显示外周神经损伤后Na⁺通道表达下调,但是最近的研究发现受损伤神经纤维Na⁺通道的重新分布对神经病理性疼痛的产生发挥重要作用。中枢和外周神经系统神经元上分布有高阈值电压依赖性Ca²⁺通道,外周神经损伤后Ca²⁺通道表达的改变也在病理性疼痛形成中起重要作用。离子通道表达的改变与疼痛的关系,将在后面离子通道的外周机制部分讨论。

3. 异位放电 多数学者支持这样的假说:疼痛产生于受损伤的神经轴突和邻近的DRG传导的异位冲动,这种异位冲动的产生与初级传入神经纤维、神经元兴奋性升高,以及它们在脊髓形成的突触增加有关。新的电压依赖性Na⁺通道亚单位在这些部位表达,这些Na⁺通道在产生异位冲动方面起重要作用。电压依赖性Na⁺通道亚单位可能和损伤局部的化学物质的刺激相互作用,从而影响轴突生长和髓鞘形成。外周神经损伤后,轴突长芽形成神经瘤,长芽的神经对机械、热和化学刺激产生反应,在损伤后1~2周有髓鞘纤维的异

位放电达到高峰,无髓鞘纤维的放电高峰在损伤后1个月左右。异位放电也可在损伤纤维的细胞体产生,与神经瘤产生的自发活动相似。

4. 交感神经长芽 部分神经病理性疼痛患者特别是复杂性局部疼痛综合征的患者表现为交感维持性疼痛。McLachlan 首先报道了外周神经损伤引起去甲肾上腺素能交感神经轴突长入 DRG,并提供了神经病理性疼痛中交感神经作用的证据。在许多神经病理性疼痛动物模型中,通过切断交感神经可以缓解疼痛症状。交感长芽也与损伤神经纤维的异位和自发放电密切相关。另有研究表明神经损伤后神经生长因子和脑源性神经营养因子在交感长芽进入 DRG 的机制中有重要作用。

(二) 中枢机制

1. 脊髓背角神经元敏化 外周神经损伤引起脊髓背角神经元敏化和随之而来的脊髓兴奋性增高,这种现象叫做中枢敏化。中枢敏化的特点是存在“Wind-up”现象(一级传入感觉神经纤维对电刺激诱发的突触活动进行性增强)和长时程增强效应(long-term potentiation, LTP)。这样短暂的疼痛刺激可引起突触后电位长时间的增加。外周损伤引起脊髓背角神经元产生 LTP 是产生痛敏的重要原因。

在正常生理状态下,低强度刺激引起神经末梢释放谷氨酸,并活化 α -氨基羟甲基异噁唑丙酸(α -amino-3-hydrox-5-methyl-4-isoxazolepropionate, AMPA)受体,传递疼痛感觉;而高强度刺激引起 P 物质释放,通过活化 P 物质受体—神经激肽-1 (neurokinin-1, NK1) 受体,传递疼痛感觉。有研究证明中枢敏化中 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate, NMDA)发挥重要作用:正常 NMDA 受体被镁离子阻滞,外周神经损伤后,去极化引起镁离子从通道上移开,引起 NMDA 活化,进而促使大量 Ca^{2+} 内流,引起突触后神经元兴奋性增高;细胞内 Ca^{2+} 浓度增加引起转录因子 c-fos、c-jun 活化,最终活化许多下游基因;转录的改变最终引起细胞内和细胞表面受体蛋白的表达。外周神经损伤后 G 蛋白耦联受体比如 NK1 和代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptors, mGluRs)的共同活化,也在神经病理性疼痛的产生和维持中发挥重要作用。另外蛋白激酶在维持中枢敏化中发挥重要作用。脊髓的糖皮质激素受体也可以调控 NMDA 受体亚型 NR1 和 NR2 的表达,进而影响疼痛。对 NMDA 受体激活后的下游机制以及它的调控机制是目前研究的热点。在脊髓背角神经元敏化的机制中,受体功能和表达变化起非常重要的作用,同时细胞内信号转导机制也发挥不可缺少的作用。我们将在后面的章节着重讨论这两部分。

2. 中枢性抑制性中间神经元的功能下降 脊髓疼痛传导通路中存在两种主要的抑制通路:脊髓背角抑制性中间神经元和脑干下行抑制系统。脑内抑制性的神经递质主要有 γ -氨基丁酸(γ -amino butyric acid, GABA)、多巴胺(dopamine, DA)和甘氨酸。外周组织损伤引起脊髓背角宽动力神经元细胞内蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)、蛋白激酶

C(protein kinase C, PKC)和蛋白激酶 G(protein kinase G, PKG)等蛋白激酶活化,导致这类神经元的 GABA 和甘氨酸受体发生磷酸化,因而引起 GABA 和甘氨酸的抑制作用减弱,结果增强了这些神经元的兴奋和反应性。抑制减弱可能是形成神经病理性疼痛的原因之一。

3. A β 纤维长芽 脊髓是疼痛信息从外周传递到大脑的中转站。传递疼痛的初级传入神经元末梢终止于脊髓背角的不同层面,与不同类型的脊髓次级神经元发生联系。中等直径有髓鞘 A δ 纤维和小直径无髓鞘 C 纤维分别终止于脊髓背角 I 层和 II 层,而大直径有髓鞘 A β 纤维终止于 III、IV 层;外周神经损伤引起 C 纤维轴突末梢从 II 层消失,而 A β 纤维长入 C 纤维终止的部位来支配此区域,这样正常接收高阈值感觉传入的 II 层次级神经元,开始接收来自于 A β 纤维低阈值受体传来的感觉传入,结果正常的触觉刺激被误认为是疼痛刺激,即出现异常痛敏现象。

4. 脊髓上机制 研究显示脊髓上脑结构的调控机制在痛敏的产生和维持中发挥重要作用。疼痛下行抑制系统的削弱和下行易化系统的增强可能在中枢敏化发生中具有一定作用。直接或间接地削弱疼痛下行抑制系统,可易化背角神经元的敏感化状态。在动物模型中横断脊髓或抑制脊髓上部位,可以明显阻止痛敏的发生。脊髓上的疼痛抑制系统和兴奋系统共同控制着脊髓疼痛的传递过程。延髓头端腹内侧核群是下行易化系统的上位中枢,该部位的神经紧张素可能在激活下行易化系统过程中发挥重要作用;外周神经损伤后,延髓头端腹内侧核群的下行易化系统对脊髓背角神经元的作用增强。

总之,疼痛的机制较为复杂,多种疼痛机制参与了疼痛过程,并且不同的疼痛类型也有各自不同的作用机制。但是在疼痛过程中受体、离子通道和信号传导通路机制发挥着重要作用,也得到了较为广泛深入的研究,而且根据上述疼痛机制还研发了多种疼痛治疗药物,在临床上得到广泛应用。下面就疼痛机制中受体、离子通道和信号传导通路机制和相关药物加以探讨。

第二节 受体和效应器耦联机制

一、受体和效应器耦联的外周机制

伤害性刺激引起外周组织释放炎症介质和调制疼痛的化学信使,参与激活和调制伤害性感受器,主要包括:① 非神经组织释放的致痛物质及其受体:缓激肽、前列腺素、5-羟色胺、组胺、乙酰胆碱、三磷酸腺苷、H⁺ 和 K⁺ 等;② DRG 神经元或感觉神经末梢释放的与疼痛有关的化学物质及其受体:谷氨酸、P 物质、钙降素基因相关肽、去甲肾上腺素、胆囊收缩素、阿片肽、一氧化氮等。这些物质作用于初级伤害性感受器或 DRG 神经元,通过直接激

活伤害性感受器产生疼痛,或者致敏伤害性感受器或 DRG 神经元,使之对伤害性和非伤害性刺激均产生疼痛,这一过程即外周性致敏。炎症介质和调制疼痛的化学信使在炎症性疼痛的形成和维持中非常重要。

(一) 非神经组织释放的致痛物质及其受体

1. 缓激肽(bradykinin, BK)受体 BK 是最强的一种内源性致痛物质,由损伤部位的酶降解血浆蛋白而形成脱精氨酸缓激肽,刺激初级传入神经元,并致痛敏。BK 受体有 B_1 和 B_2 两个 G 蛋白耦联亚型。生理条件下 B_1 受体在血管表达,但在炎症时组织也有 B_1 受体表达, B_1 受体在炎症组织中表达的增加参与慢性炎症性痛敏形成。BK 也可直接作用于初级伤害性感受神经元的 B_2 受体,或激活神经纤维周围的非神经细胞的 B_2 受体。 B_2 受体激活后产生三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP₃)和二酯酰甘油(diaclycerol, DAG),DAG 触发 PKC 移位,使受体和通道蛋白磷酸化,开放 Na^+ 通道,使伤害性感受器去极化,而后活化 Ca^{2+} 通道,促进一氧化氮(Nitric oxide, NO)合成,促进神经肽释放。但 B_2 受体仅参与疼痛反应的急性期。 B_1 和 B_2 受体的多种拮抗剂在多种炎症性疼痛模型中显示了镇痛作用,目前还处于基础研究阶段。

2. 前列腺素(prostaglandins, PGs)和前列腺环素合成酶即环氧化酶(cyclooxygenase, COX) 炎症时在损伤部位酶促合成一类促炎物质,包括 PGD₂、PGE₂、PGF₂、PGI₂ 和血栓素 A₂ 等 5 种,其受体分别为 EP、DP、FP、IP 和 TP,系 G 蛋白耦联受体。在伤害性感受器神经元上至少存在 EP 和 IP 两种 PG 受体。PGs 主要作用是增强伤害性感受器对伤害性刺激的反应,使伤害性感受器敏感。其中 PGE₂ 在这类化合物中致痛作用最强,PGF₂ 刺激末梢释放 P 物质,加强伤害性感受器的活动,使伤害性感受器敏感,从而产生痛觉过敏。

非甾类消炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)主要通过抑制 COX 活性来阻止花生四烯酸转化为 PGs 而发挥镇痛、消炎和解热作用。COX 有两个亚型:COX-1 和 COX-2。COX-1 抑制药,介导消炎、镇痛、解热效应,也导致胃肠道反应、肾功能损害和抑制血小板凝集。COX-2 抑制药有类同的治疗效应,并有抑制细胞因子产生的作用。近来证明,COX-1 和 COX-2 的活性在一定程度上是重叠的,但 COX-2 抑制药的胃肠道反应和血小板抑制作用较轻,但仍可导致周围水肿、水钠潴留和高血压。由于前列腺环素产生减少,COX-2 抑制药还可能引起心肌缺血。

3. 组胺(histamine, HA)受体 HA 由损伤部位的肥大细胞合成和释放,可通过初级感觉神经元的轴突分支产生的“轴突反射”,触发神经源性炎症。皮内注射 HA 引起痛和痒。HA 受体有 H_1 和 H_2 和 H_3 3 个亚型,HA 的作用主要由 H_1 介导, H_1 受体的激活引起 DRG 感觉神经元细胞内的 IP₃ 和 DAG 的增加,导致细胞内钙的释放,该过程与 BK 的信号转导发生相互作用。脂溶性好的 H_1 受体阻断药在临床上常产生镇静作用,临床上影响脑内 HA 作用的药物用途有限,其中枢作用往往是药物不良反应的基础。研究发现 H_3 受体也