

疼痛药物治疗学

主 编 徐建国

疼痛药物治疗学

主 编 徐建国

编委会(以姓氏笔画为序)

于布为 杜冬萍 李伟彦 张立生 宋文阁

余守章 罗爱伦 金 毅 赵国栋 祝顺美

姚尚龙 莫世湟 徐建国 蒋树德(Joseph S Chiang)



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

疼痛药物治疗学/徐建国主编. —北京: 人民卫生出版社, 2007.11

ISBN 978-7-117-09290-6

I. 疼… II. 徐… III. 疼痛-药物治疗法 IV. R441.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 148942 号

疼痛药物治疗学

主 编: 徐建国

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 30

字 数: 704 千字

版 次: 2007 年 11 月第 1 版 2007 年 11 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09290-6/R·9291

定 价: 59.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

编写人员名单

主 编 徐建国

编 者 (以姓氏笔画为序)

于布为 上海第二医科大学附属瑞金医院
马 柯 上海第二医科大学附属上海市第六人民医院
王月兰 华中科技大学同济医学院附属协和医院
冯智英 浙江大学附属第一医院
朱 娟 南京大学医学院临床学院, 南京军区总医院
邬子林 广州医学院附属第一医院
刘小明 上海第二医科大学附属新华医院
杜冬萍 上海第二医科大学附属上海市第六人民医院
李伟彦 南京军区南京总医院
李晓宏 中山大学附属佛山医院
杨美蓉 上海第二医科大学附属上海市第六人民医院
余守章 广州医学院附属第一医院
宋小星 上海第二医科大学附属瑞金医院
宋文阁 山东省立医院
张立生 河北医科大学附属第四医院
罗爱伦 北京协和医院
金 毅 南京军区南京总医院
赵国栋 广东省人民医院
俞 敏 南京大学医学院临床学院, 南京军区总医院
莊梅苓 上海复旦大学附属肿瘤医院
祝顺美 浙江大学附属第一医院
姚尚龙 华中科技大学同济医学院附属协和医院
莫世湟 (Martin S. Mok) 广州暨南大学麻醉科客座教授
徐建国 南京军区南京总医院
蒋树德 (Joseph S. Chiang) 美国德州 M. D. Anderson 癌症中心
谢蔚影 浙江大学附属第二医院

秘 书 朱 娟

“痛”是每个人(除神智或神经系统异常者)都曾感受过,只是感受的严重度与时间的长短有所不同,是许多疾病的症状之一,是人体正常的生理性,也可以是病理性改变的表现。“痛”不仅是一种感觉,且致痛的原因对人体是一种刺激,进而引发应激反应,由此而有系列的神经、内分泌与代谢改变。为了减轻痛对人的精神、机体的影响,医学上应用过各种方法,其中去除致病的原因是主要的,最佳的有效方法。但致病的原因很多,有的可立即清除,有的需要时日,有的在现有的医疗技术条件下尚不能去除。这样解决疼痛这一症状就显得十分重要,为的是使病人得到宁静的休息,减少疼痛对机体造成的内稳态失衡。各种镇痛的方法中,以药物镇痛最为常用,种类最多。急性疼痛可随致痛因素的去除与镇痛药物的应用获得满意的效果。稍长时间的疼痛可在致痛因素得到控制机体组织修复后,而逐渐减轻、消除,唯有那些致痛因素不能被控制、被消除的慢性疼痛它不断地折磨着病者的精神,消耗着病人的机体。需要认真对待,设法解决。药物镇痛虽是首选的方法,简便、有效,但每一药物都有着它的特点,适用于那类疼痛;它的效期;它对机体的损害;它的成瘾性等等都限制了使用的随意性、安全性。任何药物都有正负两方面的作用,发挥其正面效应,减少其负面作用,也就是使用药物的合理性,应是使用者必须掌握的知识。

“疼痛药物治疗学”一书,对疼痛的机理;诊断,评分;各类镇痛药物的特性;药代动力学;药效动力学;药物基因组学;以及急性疼痛与慢性疼痛的治疗原则等等都作了专章的讨论,且结合临床加以叙述。有助于读者学习镇痛药物的性能、方法及注意点,进一步掌握镇痛类药物的临床应用,有效地帮助患者摆脱疼痛对精神的折磨与机体的耗损。愿此书能发挥它的作用,造福于病人。

南京军区总医院:

中国工程院院士:



二〇〇七年十月八日

回顾近二十余年我国疼痛治疗的发展,最值得欣慰的是医务界及社会公众对疼痛观念的改变。在此之前,客观上无论社会抑或医务界对疼痛治疗的认识都有所欠缺,类似“刮骨疗毒”之类的奇闻轶事有时也不适当地被社会公众甚至医护人员推崇。当然这也与当时我们镇痛手段缺乏、镇痛药物单一相关。其次,对于药物滥用或成瘾性以及不良反应的担忧也被不必要地放大,极端的例子是竟有医生建议病人拒用镇痛药。

在上世纪八十年代和九十年代初,随着癌症病人三阶梯药物治疗和手术后病人自控镇痛术(PCA)在我国的引进,我国的疼痛治疗事业发生了革命性的改变。在癌痛病人可以针对性地光明正大地使用阿片类药物;PCA的自控性、个体性给药方式给医患双方都带来了极大的便利。随后十数年间又有不同的新型镇痛技术如雨后春笋般出现,在安全性和有效性提高的同时,极大地丰富了我们对于不同类型疼痛的治疗手段。最为显著当然是镇痛药物的多样性,在传统的“老三样”——吗啡、杜冷丁、芬太尼——之外,有了众多新的选择。抗抑郁药、抗惊厥药、曲马多、作用于兴奋性氨基酸受体的药物等以及新的剂型,新的合剂,它们的临床价值已经和正在得到广大医务人员的认可。

另一方面,把疼痛与病人整体情况结合评价治疗的价值是近十数年临床关注的问题也是我们非常乐见的观念转变。疼痛的发生本身就有不同的病因,不同的机制,对机体其他器官产生不同的影响,疼痛治疗不能局限于单纯“止痛”。所谓“医者父母心”,大者来说,是医德问题;小者而言,我们应该重视各个与疼痛相关的并发症的治疗。可喜的是临床近来对诸如恶心呕吐,上消化道溃疡,心肌缺血等种种不良反应关注日严、研究日深,这也是把疼痛作为整体治疗必须迈出的一步。

在欣喜的同时,我们也必须看到一些不足,首先是疼痛治疗的规范化问题。从WHO的疼痛三阶梯原则出发,慢性疼痛应遵循“1→2→3”顺序,急性疼痛则应以“3→2→1”为佳。其次,在不少疼痛门诊和疼痛治疗中心,但凡疼痛,非舞枪弄棒,非静脉、硬膜外或外周神经阻滞不可,而忽略了镇痛药物的应用,尤其是机制引导下的正确性选择药物,在药理基础上正确地使用药物或在循证医学的基础上正确地评价药物也是疼痛事业发展不可或缺的环节。

“疼痛药物治疗学”正是顺应了国内疼痛事业发展的需要,是国内首次出版的疼痛治疗药物方面的高级参考书,其内容丰富,涉及药物作用机理,药物代谢,副作用及防治,联合用药等各方面。我相信这本集国内疼痛学专家和热衷于促进我国疼痛事业发展的旅美华侨专家共同撰写的专著,定会为我国疼痛处理事业的发展起到促进作用。

北京协和医院

罗爱伦

疼痛作为第五大生命体征已为人们所熟知,慢性疼痛作为一种疾病,也越来越受到全世界的高度重视。随着生活水平的提高和人们对疼痛可能造成严重躯体和生理功能障碍认识的深化,社会对疼痛的关注和投入正在与日俱增。

帮助疼痛患者摆脱疼痛的折磨,需要政策扶持,普及教育,更重要的是医务人员能规范化、有效地治疗患者。几乎 95% 以上的急性疼痛患者、80%~85% 的癌痛患者和 50%~60% 以上的慢性疼痛患者,通过药物治疗可以有效地控制疼痛。近年来用于治疗疼痛的药物,已突破了传统的非甾类抗炎药物(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)和阿片类药物两大类型,在疼痛机制研究的牵引下,不断有所创新。面对高速发展的学科,面对庞大的患者群,国内尚缺乏一本能反映当代疼痛治疗的参考书。为了推动镇痛类药物的临床应用,促进疼痛治疗事业的发展,我们邀请了国内疼痛治疗学界著名学者编写了此书,对疼痛治疗有关药物作了全面介绍。

本书编者均是具有丰富临床专业知识、治学严谨的专家,旅美教授莫世滢及蒋树德先生的参与为本书增色不少。该书内容科学、翔实、论述严谨、结合临床。但各人写作风格不一,论述角度各异,难以避免重复和赘述,与其追求形式统一,不如任由各人自由挥洒为好。

疼痛治疗是一门急速发展的学科,各章的编写仍可能存在不足甚至不当之处,希望广大读者提出建议和意见,以便不断提高本书质量,更好地为广大医务工作者和患者服务。

徐建国

2007 年 8 月 28 日

第一章 疼痛的定义和发生机制	1
第一节 疼痛概述	1
第二节 急性疼痛的发生机制	2
第三节 神经病理性疼痛的定义和病因	5
第四节 慢性疼痛的发生机制	14
第二章 疼痛的分类	17
第一节 疼痛的定义	17
第二节 疼痛学相关的名词和术语	17
第三节 病程发展角度的分类	19
第四节 发病部位的角度分类	22
第五节 病理生理学角度分类	23
第三章 疼痛的诊断和强度评估	26
第一节 疼痛诊断的思路和内容	26
第二节 疼痛诊断的方法	28
第三节 疼痛强度的评估	58
第四章 给药途径和给药方法	69
第一节 全身给药	69
第二节 局部给药	75
第三节 患者自控止痛技术,超前止痛和多模式(平衡或联合)止痛	76
第五章 阿片类镇痛药	79
第一节 概述	79
第二节 吗啡	100
第三节 哌替啶	105
第四节 美沙酮	106
第五节 芬太尼	107

第六节 阿芬太尼	113
第七节 瑞芬太尼	114
第八节 舒芬太尼	116
第九节 丁丙诺啡	118
第十节 羟考酮及羟考酮控释片(奥施康定)	119
第十一节 氢吗啡酮	122
第六章 阿片受体拮抗剂	124
第七章 非甾体抗炎药	131
第一节 概述	131
第二节 分述	136
第三节 非甾体抗炎药的争论和进展	155
第八章 镇痛药物的药动学、药效动力学和药物基因组学	160
第一节 细胞色素 P450(CYP450)基因多态性对镇痛药作用的影响	160
第二节 药物运载因子的基因多态性对药物作用的影响	161
第三节 药物作用靶点的基因多态性	161
第九章 曲马多	162
第一节 药动学特性	163
第二节 药效动力学特性	170
第三节 急性疼痛中的治疗效应	173
第四节 曲马多治疗慢性疼痛	179
第五节 曲马多与对乙酰氨基酚合剂(氨酚曲马多)	184
第十章 抗抑郁药	186
第一节 抑郁情绪治疗目标	186
第二节 常用抗抑郁药	186
第三节 选药原则	191
第四节 合并焦虑情绪的治疗	191
第五节 抗抑郁药治疗神经病理性疼痛的研究进展	192
第十一章 抗惊厥药物在疼痛治疗中的应用	198
第一节 卡马西平	199
第二节 奥卡西平	200

第三节 苯妥英钠	202
第四节 加巴喷丁	203
第五节 普瑞巴林	206
第六节 拉莫三嗪	207
第七节 托吡酯	209
第八节 氯硝西泮	210
第九节 噻加宾	211
第十节 丙戊酸	212
第十一节 唑尼沙胺	212
第十二节 左乙拉西坦	213
第十二章 α_2 肾上腺素能受体激动剂在疼痛治疗中的使用	224
第一节 可乐定	226
第二节 右旋美托咪啶	232
第三节 替扎尼定	235
第十三章 局部麻醉药	245
第一节 概述	245
第二节 局麻药的药动学	247
第三节 局麻药对中枢神经系统及心血管系统的作用	250
第四节 局麻药的不良反应与处理	251
第五节 常用的局部麻醉药	252
第十四章 糖皮质激素	257
第一节 糖皮质激素的临床药理	257
第二节 糖皮质激素的构效关系	259
第三节 糖皮质激素的药动学	260
第四节 糖皮质激素分泌的调节	261
第五节 糖皮质激素的不良反应	261
第六节 停药反应	262
第七节 糖皮质激素在疼痛治疗中的适应证和用法	262
第八节 糖皮质激素的分类和剂型	263
第九节 正确使用糖皮质激素,保证药物的安全有效	263
第十五章 急性疼痛的治疗原则	264
第一节 成人术后镇痛	264
第二节 从急性术后疼痛到慢性术后疼痛	276

第三节 小儿疼痛及镇痛	277
第四节 分娩镇痛	287
第五节 腔镜检查的镇痛	302
第十六章 神经病理性疼痛的治疗原则	320
第一节 神经病理性疼痛病因、机制	320
第二节 慢性头面部疼痛的治疗	323
第三节 慢性颈肩部疼痛	335
第四节 腰背疼痛	339
第五节 骨关节疼痛	344
第六节 内脏痛	347
第七节 复杂性区域疼痛综合征	367
第十七章 椎管内阿片药物镇痛治疗	375
第一节 概况	375
第二节 椎管内阿片样药物镇痛的定义	376
第三节 应用原理和作用机制	376
第四节 椎管内阿片样药物镇痛临床应用	377
第五节 不良反应及处理	385
第六节 存在问题	388
第十八章 癌痛的治疗	392
第一节 三级阶梯镇痛药物治疗	393
第二节 化疗、放疗与激素治疗	406
第三节 癌痛的介入治疗	407
第四节 特殊部位癌痛的处理	408
第五节 儿童癌痛的治疗	411
第六节 临终癌痛患者的镇痛	412
第十九章 NMDA 受体拮抗剂	414
第二十章 其他药物	418
第一节 抗风湿药	418
第二节 抗偏头痛药	420
第三节 免疫抑制药	424
第四节 神经妥乐平	426
第五节 中枢性抗肌痉挛药	427

第六节 钙磷代谢调节药.....	429
第七节 神经破坏药.....	431
第八节 其他类药物	434
附录一 国际疼痛研究学会 (IASP) 关于慢性疼痛综合征的分类	436
附录二 防治术后恶心呕吐指南 (中华医学会麻醉学分会疼痛治疗专业组, 2007 年)	444
附录三 糖皮质激素在慢性疼痛治疗中应用的专家意见 (中华医学会麻醉学分会 疼痛治疗专业组, 2007 年)	451
英中文名词对照.....	455
中英文名词对照.....	460

疼痛的定义和发生机制

第一节 疼痛概述

世界卫生组织(World Health Organization, WHO, 1979 年)为疼痛所下的定义是“疼痛是组织损伤或潜在组织损伤所引起的不愉快感觉和情感体验”。

对患者而言,疼痛是机体面临损害或疾病的信号,是影响生活质量的重要因素。提醒患者应加以重视,及早就医,积极治疗以防机体遭受更大和更长久的损害。对医师而言,疼痛既是机体对创伤或疾病的反应,也是疾病的症状。急性疼痛起病急,严重者可伴有心率加快,呼吸急促,血压升高,出汗增多,瞳孔散大,胃肠道蠕动减慢,并可导致代谢、内分泌甚至免疫功能的改变。而慢性疼痛持续数月以上,常可降低食欲,影响睡眠,导致抑郁焦虑等生理、心理和社会功能改变。因此疼痛需要及早治疗。

1995 年美国疼痛学会即提出“将疼痛列为第 5 大生命体征”,在 2000 年和 2001 年,欧洲以及亚太地区疼痛论坛上提出“消除疼痛是患者的基本权利”,在 2000 年第 10 届国际疼痛学会(International Association for the Study Pain, IASP)大会上,与会专家达成基本共识,即慢性疼痛是一种疾病。

从医学伦理学和尊重患者权利的角度出发,每个医务工作者都应充分认识到患者有陈述疼痛、表达疼痛程度、得到完全镇痛、受到尊重并得到心理和精神上支持的权利和知情权。

为了正确认识疼痛,评价疼痛,在以下场合应将疼痛作为血压、呼吸、脉搏、体温相平行的第 5 大生命体征加以常规描述和定期记录:①在任何可能引起痛苦的措施和治疗之后都应评价和记录疼痛程度;②在实施疼痛干预措施的一定时间内评价疼痛的变化和镇痛措施的效果;③在慢性疼痛的持续过程中;④在新的疼痛可能出现时。

疼痛可分为急性疼痛和慢性疼痛。急性疼痛持续时间相对较短,通常指疼痛时间短于 3 个月,而与疼痛强度无关。急性疼痛是疾病的症状,因而反应强烈,并可引起损伤和人们的注意,严重疼痛可伴有挣扎、对抗、瞳孔散大、出汗、气促、心率加快,并可启动内分泌和体液反应。急性疼痛可能复发,例如偏头痛,但每次复发也可认为是急性疼痛的一次发作。突发性疼痛是指由于疼痛刺激的突然增强导致的原镇痛方案的短期失效,或定义为接受慢性疼痛药物治疗的患者在镇痛水平基线上的短暂性疼痛,与活动相关或不相关,原因尚不明确,此种疼痛也是急性疼痛的一种特殊类型。慢性疼痛曾被定义为超过 6 个月或 3 个月的持续疼痛。慢性疼痛通常无任何可识别的原因或组织损伤的情况下持续存

在,现在对慢性疼痛的定义更强调患者常伴有焦虑、抑郁等精神心理改变,患者的正常生理功能和生活质量严重受损。急性疼痛如果不能在初始状态下充分被控制,可能发展为慢性疼痛,这可能是由于疼痛传导路径的改变,伤害感受器发生敏化或者局部神经递质的直接上调以及脊髓神经元的可塑性改变,中枢神经系统致敏所致。也有人将急性疼痛定义为持续1周以内的疼痛,将1周至3个月以内疼痛定义为亚急性疼痛,疼痛持续超过3个月为慢性疼痛。

慢性非癌痛与慢性癌痛有一定的区别,对于癌痛患者疼痛的缓解依赖于肿瘤细胞的杀灭和疼痛传导路径的阻断,由于考虑到不少患者预期生存的时间有限,对药物的长期使用可能出现的毒性顾虑较少。而对于慢性非癌痛患者,减轻疼痛和提高生活质量同样重要,这些患者通常有常人一样的预期生命,在疼痛出现前有特定的社会和工作背景,因此疼痛的缓解要求使用毒性尽量小、尽可能保存患者生活和工作质量的药物,强阿片药或侵入性方法仅用于其他方法难以缓解的疼痛。

依照疼痛的发生性质,疼痛可以分为伤害性疼痛和神经病理性疼痛。伤害性疼痛是有害刺激作用在伤害感受器而导致的疼痛,它与实际的组织损伤或潜在损伤相关。神经病理性疼痛是指中枢或外周神经长期受到损害后,原先只负责冲动传递的神经纤维或疼痛中枢产生了神经冲动所导致的疼痛。神经病理性疼痛通常定位较差,患者感觉为稳定或间断性的刺痛、戳痛、撕裂痛、麻木痛或麻刺痛,痛觉高敏(hyperalgesia),痛觉异常(allodynia,轻微的温柔刺激也导致疼痛),阿片类药物对神经病理性疼痛止痛作用较弱,而三环类抗抑郁药、抗惊厥药和一些抗精神病药物有一定效果。疼痛还可以分为混合性疼痛,即兼备上述两种疼痛机制。伤害性疼痛还可分为躯体痛(又分为皮肤皮下浅表痛和骨关节肌肉软组织的深部痛)和内脏痛。

疼痛还可分为反射性疼痛、心源性疼痛、特发性疼痛等。

第二节 急性疼痛的发生机制

疼痛形成的神经传导基本过程可分为4个环节:伤害感受器的痛觉传感(transduction),一级传入纤维、脊髓背角、脊髓—丘脑束等上行束的痛觉传递(transmission),皮层和边缘系统的痛觉整合(interpretation),下行控制和神经介质的痛觉调控(modulation)。理论上,阻断任何环节都可使疼痛缓解。

一、疼痛传感

疼痛感受器是伤害感受器,对伤害性刺激敏感。伤害感受器是周围神经的组成部分,能接受、转换和传递来自皮肤、黏膜、骨骼、肌肉和内脏器官的伤害性刺激,其细胞体位于脊髓神经节中。

伤害性刺激是指刺激程度强到足以能够损害或潜在损害的刺激。

皮肤、躯体(肌肉、肌腱、关节、骨膜和骨骼)、小血管和毛细血管旁结缔组织和内脏神经末梢是痛觉的外周感受器。体表刺激通过皮肤的温度、机械感受器传递疼痛。皮肤痛感受器又分为高阈机械痛感受器和多模式痛觉感受器。前者只对伤害性机械刺激发生反应,后者对多种伤害性刺激发生反应。持续性伤害刺激可使上述两种感受器阈值降低,形

成痛觉过敏(hyperalgesia)。内脏伤害感受器感受空腔脏器的膨胀或缺血,躯体伤害感受器感受运动系统疼痛。

任何外界或体内的伤害可导致局部组织破坏,释放内源性致痛因子,如氢离子、钾离子、5-羟色胺、组胺、乙酰胆碱等,均可以刺激疼痛感受器。受损的神经纤维本身也可释放致痛因子,如P物质、降钙素基因相关肽和损伤细胞释放的一些酶类,在局部合成产生致痛因子,如前列腺素(主要是前列腺素 E_2 、 D_2 、 $F_2\alpha$)、缓激肽等。这些化学物质可以刺激感受器。损伤和炎症过程中形成的炎性介质,如巨噬细胞和中性粒细胞释放肿瘤坏死因子(TNF α)、白细胞介素-1(IL-1),肥大细胞释放5-羟色胺等,提高对内源性致痛物质的反应强度和对外界刺激的反应程度。

二、痛觉上行传递

传导疼痛的一级传入神经轴突是有髓鞘的 A_δ 纤维和无髓鞘的C纤维,其神经胞体位于脊髓背根神经节。 A_δ 纤维较粗($3\mu\text{m}$),感受疼痛和温度,快速传递强烈和定位准确的锐痛。此类纤维终止于脊髓背角的第I和V层。C纤维较细($<1\text{mm}$)无髓鞘,传递较慢及不易定位的钝痛和灼痛信号,纤维终止于背角第II层,由C纤维到投射神经元的疼痛会引起十分强烈的神经元放电。

伤害刺激信号由传入纤维传入脊髓背角,经过初步整合后,一方面作用于腹侧运动细胞,引起局部的防御性反射,如肌肉痉挛等,另一方面再向上传递。一级传入纤维进入脊髓后,在平行的1~2节内交叉至对侧的腹外侧,与二级神经元形成轴突,并组成上行束。上行束主要为脊髓丘脑束,也包括脊髓下丘脑束、脊髓网状束和脊髓脑桥扁桃体束。

感受伤害刺激的细胞集中在脊髓背角,尤其是第I、第II和第V层,第II层细胞(胶状细胞)的轴突走行距离短,对伤害性信号起调节作用。第V层细胞对触、压、温度及各种伤害性刺激都能发生反应,被称为广动力型细胞。

头面部的痛觉一级神经元胞体位于三叉神经半月神经节,其轴突终止于三叉神经感觉主核和三叉神经脊束核。由此换元发出纤维越过对侧,组成三叉丘系,投射到丘脑腹后内侧核(VPM)。自VPM发出的纤维,经内囊枕部投射至大脑皮质中央后回(1、2、3区)的下1/3处。

内脏痛的传入途径比较分散,一个脏器的传入纤维可经几个节段的脊髓进入中枢,而一条脊神经又含几个脏器的传入纤维,因此内脏痛往往是弥散的,定位不够明确,且有固定的投射部位。

在脊髓传导通路中有许多受体参与疼痛信号的传导。这些受体包括:阿片受体和兴奋性氨基酸受体(如NMDA受体)、神经激肽1型(NK-1)受体、辣椒素(capsaicin)受体和大麻素(cannabinoid)受体等。其中阿片受体(μ 、 δ 、K)是疼痛信号传递及镇痛过程中最重要的受体。过去认为这3种阿片受体主要分布于脊髓背角和脑等中枢神经系统。最近研究发现,3种阿片受体分布于整个神经系统,包括外周神经系统及中间神经元。当致痛因子激活多种疼痛信号传导受体时,疼痛信号的传递将变得更加复杂。在脊髓背角,短时程反应的兴奋性氨基酸系统由非NMDA受体介导,而P物质与兴奋性氨基酸共存的长时程反应系统由NK-1受体和NMDA受体共同介导。

在疼痛传导过程中,疼痛信息并非一成不变地传递到更高的结构。在脊髓内,相互联

结的神经元及其释放的物质组成了网状结构,统一控制次级信号的传递。脑啡肽中间神经元可以调整投射到神经元上的刺激,也具备释放内啡肽等物质的作用。所以 A_δ 纤维不仅能影响投射神经元,也会影响脑啡肽能中间神经元,可改变内啡肽的释放。阿片物质释放和作用也受其他因素的影响,当 C 纤维受刺激时,不仅会传递到投射神经元,也会传递到其他不同的中间神经元和 γ -氨基丁酸中间神经元。神经递质 γ -氨基丁酸也会抑制脑啡肽能神经元。

三、皮层和边缘系统的痛觉整合

脊髓丘脑束进入丘脑后形成二级神经元,发出纤维:①至白质、扣带回和额叶,产生躯体的疼痛感觉,包括疼痛的特性、强度和部位;②与网状结构和丘脑核相连,因此在感到疼痛时,呼吸和循环会受到影响;③延伸至边缘系统、额叶和扣带回,导致疼痛的情绪变化;④与垂体相连,引起内分泌系统改变;⑤与上行网状激活系统相连,影响注意力和警觉力。丘脑既是各种躯体感觉信息进入大脑皮质之前最重要的传递中枢,也是重要的整合中枢,如髓板内核群,包括中央核(CM)、中央外侧核(CL)及束旁核(Pf)等。Pf、CL 是痛觉冲动的接受中枢,而 CM 核可能是一个调制痛觉的中枢结构。

在边缘系统的某些结构,如扣带回、海马和下丘脑等部位也可记录到痛敏细胞,这可能和疼痛的情绪成分有关。刺激膈区和视前区可使疼痛阈提高,也能缓解患者的顽固性疼痛症状。尾状核是基底神经节中最大的一个核团。电刺激尾状核可能缓解癌症患者的顽固性疼痛。

大脑皮质在痛觉的整合过程中的主要作用是对痛觉进行感受和分辨。

下行痛觉调控是痛觉信号的调控系统。内源性痛觉调制系统不仅能感受和分辨疼痛信号,而且还可能产生较强的自身镇痛作用。

在脊髓背角胶质区存在大量 GABA 能中间神经元,其轴突及含囊泡的树突与传入神经 C 纤维末梢形成突触连接。在 GABA 受体亚型中,GABAB 主要集中在脊髓背角 I、II 层,C 纤维末梢上存在这类受体。GABAB 受体激动剂可以对脊髓背角神经元的伤害性反应产生持续时间较长的抑制。在脊髓背角胶质区存在大量参与背角痛觉信号调节的内源性阿片肽(脑啡肽和强啡肽)、中间神经元及各类阿片受体。

四、下行性抑制和神经介质的痛觉调控

大脑中存在痛觉抑制结构。疼痛时脊髓中抑制疼痛信号传入大脑的下行通路活性增强,这与中脑导水管周围灰质(PAG)的下行性抑制作用相一致,下行抑制结构的强度与身体状态、应激状态等有关。在下行抑制系统中,肾上腺素和 5-羟色胺是重要的神经递质。大脑导水管周围灰质是内源性痛觉调制下行镇痛系统中起核心作用的重要结构,连接丘脑、下丘脑和延髓头端腹内侧网状结构(RVM),通过下行抑制通路对脊髓背角的痛觉初级传入活动进行调节。延髓头端腹内侧网状结构包括中缝脊髓系统和侧缝旁脊髓系统。①中缝脊髓系统:中缝大核的 5-羟色胺能神经元是 PAG 下行抑制的重要转递站。尽管 PAG 含有大量脑啡肽能神经元,但是它们不投射到 NRM,许多实验表明,PAG 主要通过神经降压素(neurotensin)激活 NRM 中神经元的活动。②侧缝旁脊髓系统:主要包括网状旁巨细胞核(RPG)、外侧网状旁巨细胞核(Rpgl)、Rpg 腹侧的网状巨细胞核的 α

部分(Rgca)。这些核团的去甲肾上腺素能、脑啡肽能、5-羟色胺能下行纤维都经 DLF 终止于脊髓背角,是痛觉下行抑制的重要组成部分。在延髓,除了 RVM,延髓尾部的外侧网状核(LRN)和蓝斑核(LC)也是下行抑制系统中的重要结构,去甲肾上腺素是 LC 和 LRN 下行抑制的主要神经递质。总之,在汇集脑高级部位的各种传出活动对脊髓痛觉信号的传导起调制影响时,PAG 和 RVM 起着最后驿站或共同通路的作用。当下行镇痛系统发挥内源性痛觉调制作用时,就可产生抑制疼痛作用。

下行痛觉易化系统的激活通过降低痛阈值(敏化)提高机体对伤害性刺激的反应能力,也使患者表现出对疼痛高度敏感。

阿片肽是下行痛觉调控系统中最重要的激活及调节因子。内源性阿片肽是阿片受体的内源性配体,当组织受损伤及应激状态下,除产生致痛性炎症因子外,免疫细胞、神经元、角化细胞、垂体、肾上腺也释放内源性阿片肽,包括内啡肽、脑啡肽和强啡肽。这些内源性阿片肽在外周初级传入神经元与阿片受体结合,可以减弱末梢神经伤害感受器活性,减弱激活动作电位的传导,减少外周神经感觉末梢的炎症前神经肽(P 物质、降钙素基因相关肽)的释放。内源性阿片肽还可以与脑、脊髓背角、神经节的阿片受体结合,激活下行痛觉调控系统,产生镇痛效果。人体自身镇痛潜在在较大程度上受内源性阿片肽释放及其参与的下行痛觉调控的影响。

痛觉调控系统还参与止痛药的镇痛作用机制过程。例如,吗啡、芬太尼等阿片类止痛药属外源性阿片,其作用与内源性阿片相似。外源性阿片也是通过激活脑、脊髓背角、神经节的阿片受体发挥镇痛作用。当外源性阿片与阿片受体结合时,将与抑制性 G 蛋白结合,减少环磷腺苷生成,直接或间接抑制 Ca^{2+} 及 Na^{+} 通道的离子电流,减少 P 物质释放,从而抑制疼痛信号传导,达到镇痛作用。三环类抗抑郁药则是通过选择性抑制神经末梢对神经递质去甲肾上腺素和 5-羟色胺的再摄取而发挥辅助镇痛作用。

第三节 神经病理性疼痛的定义和病因

1994 年国际疼痛学会定义神经源性疼痛为“起源于外周或中枢神经系统的病变或功能障碍或短暂的脏器损伤所致的疼痛”,而其中去除“短暂的脏器损伤”一条即为神经病理性疼痛这一亚型。2001 年,神经病理性疼痛重新简化定义为“来自外周或中枢神经系统的病变或功能紊乱所引起的疼痛”。

一、神经病理性疼痛的病因

神经病理性疼痛原因众多,包括从物理损伤到代谢性的复合性神经病变。它与临床症状之间关系复杂,大多数患者存在神经损伤时并无病理性疼痛,少部分患者却会在发生中枢或者外周神经损伤后出现极为严重的疼痛,并且长期存在。神经病理性疼痛可因神经系统受无伤害的或有伤害的刺激及许多疾病所诱发,包括:①末梢或中枢神经系统损伤,如神经受压,截肢,碾碎伤及脊髓损伤;②带状疱疹感染后或有关 HIV(human immunodeficiency virus,人免疫缺陷病毒)的神经疼痛;③神经受压,如肿瘤压迫,腕管综合征;④代谢紊乱,如糖尿病性神经痛或尿毒症所致;⑤缺血,如血管梗死,脑卒中。神经病理性疼痛是由一组病因和表现不尽相同的疾病混合形成。表 1-1 为神经病理性疼痛