

现代术后镇痛学

Xiandai Shuhou Zhentongxue

主 编 王春晓

广东省出版集团
广东科技出版社

现代术后镇痛学

主 编 王春晓

副主编 于 卫 王 刚 邓春玉

受审：梅继玉
装帧设计：陈文英
责任编辑：C.S.H. 陈
业编校：严惠特
出版发行：广东科技出版社
(广州市惠爱东路11号 邮编：510075)

E-mail: gdstp@21.cn.com

http://www.gdstp.com.cn

经 销：广东新华书店发行

排 版：广东新华书店

印 刷：广东新华书店

(佛山市南海区官窑大街 邮编：528237)

规格：787mm×1092mm 1/16 印张18.52 字数370千

版 次：2008年1月第1版

印 次：2008年1月第1次印刷

印 数：1-3000册

定 价：38.00

广东省出版集团
广东科技出版社

· 广 州 ·

图书在编目(CIP)数据

现代术后镇痛学/王春晓主编. —广州: 广东科技出版社, 2008.1

ISBN 978-7-5359-4297-5

I.现… II.王… III.外科手术—疼痛—治疗
IV.R610.5

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第021212号

责任编辑: 李旻

装帧设计: 嘉文书装

责任校对: C.S.H 陈翔

责任技编: 严建伟 刘海业

出版发行: 广东科技出版社

(广州市环市东路水荫路11号 邮码:510075)

E-mail: gdkjzbb@21cn.com

http://www.gdstp.com.cn

经 销: 广东新华发行集团股份有限公司

排 版: 广东科电有限公司

印 刷: 官窑崇昌印刷有限公司

(佛山市南海区官窑秀峰大道 邮码: 528237)

规 格: 787 mm × 1 092 mm 1/16 印张18.25 字数370千

版 次: 2008年1月第1版

2008年1月第1次印刷

印 数: 1 ~ 3 000册

定 价: 38.00

如发现因印装质量问题影响阅读, 请与承印厂联系调换。

主 编 王春晓
副主编 于 卫 王 刚 邓春玉
编 委 (按姓氏笔画为序)
于 卫 广东省人民医院
万朝权 广东省人民医院
马薇涛 广东省人民医院
王 龙 湖北省立医院
王 刚 广东省人民医院
王春晓 广东省人民医院
王 琼 广州市妇婴医院
邓春玉 广东省人民医院
李柳英 广东省人民医院
胡文生 广州市脑科医院
康 茵 广东省人民医院
曾维安 中山大学肿瘤医院
谭永红 广州市儿童医院

● 前 言

术后疼痛是人体受到手术伤害刺激后的一种反应。长期以来人们认为术后疼痛是不可避免的自然现象,只能默默忍受。随着医学科学技术的发展,现已知道疼痛本身可以导致一系列的病理生理改变,例如对机体自主神经系统的影响,疼痛使心率加快、呼吸急促、血压上升、心肌氧耗增加,增加心力衰竭和心肌梗死发生的可能性;精神方面的影响表现为烦躁不安、忧郁,继之影响到消化系统功能和体力恢复;疼痛使胸腹手术病人呼吸受限、痰液不易咳出,增加肺炎、肺不张的发生。

术后疼痛的发生必然与手术有关,疼痛在一定程度上可以说是多种因素的综合结果,其中有切口本身引起的疼痛,又可有内脏牵拉和探查后病理生理改变所引起的疼痛,还有体位、环境、人为因素等引起的各种不适导致的疼痛。因此,疼痛的表现较为复杂,有时难以用一种简单的方法来解除。由于术后疼痛在某种程度上不能对病因处理,疼痛又往往随着伤口的愈合而减轻、消失,因此,处理上以对症治疗为主。处理时间主要在术后24~48h,尤其关键的是术后最初的数小时。疼痛的解除方法有药物治疗和物理治疗,其中以药物治疗为主,其效果确切、可靠、安全。

常用的术后镇痛药有:麻醉性镇痛药,如吗啡、哌替啶等;非麻醉性镇痛药,如NSAIDs类和局麻药等。主要以麻醉性镇痛药为主,非麻醉性镇痛药仅起辅助作用。

常用的镇痛方法有:局部镇痛、神经阻滞、胸膜间镇痛、神经刺激、针刺镇痛、冷冻镇痛、椎管内镇痛和病人自控镇痛、平衡镇痛或多模式镇痛。目前最常用的术后镇痛方法是硬膜外病人自控镇痛和静脉病人自控镇痛,具有简单、方便、安全、效果确切的优点,病人可根据需要调整用量。

术后镇痛已在国内医院广泛应用,几乎所有接受侵入性操作的病人都可接受术后止痛,在减轻病人痛苦、节省医疗费用和医疗资源等方面取得了良好的社会效益,具有良好的推广应用价值。但是,术后镇痛方法多种多样,病人病情不一,怎样选择合适的镇痛方法?怎样规范临床用药?在保证病人安全的前提下,如何取得最佳的镇痛效果?这些都是临床医生所面临的难题。鉴于国内外目前没有一本全面介绍术后镇痛的专著,我们撰写了《现代术后镇痛学》,以填补国内空白。

参与该书的写作者长期在临床一线工作,有丰富的临床经验,熟悉国内外该领域的进展。他们有的长期从事小儿麻醉与术后镇痛,熟悉小儿生理特点;有的长期从事疼痛治疗,熟悉各种疼痛治疗方法。本书主要面向临床,内容全面,实用性和指导性强;对疼痛机制、镇痛方法和药物等都有阐述,力求为术后镇痛的更深入研究起到抛砖引玉的作用。

因为水平有限,错误在所难免,敬请各位专家批评指正。

主编 王春晓

2007.6

— 目 录

第一章 疼痛发生机制	1
第一节 痛觉感受器和痛觉传导纤维	1
第二节 痛觉的分子生物学基础	3
第三节 传递伤害性信息的神经束	6
第四节 痛觉传入通路	8
第五节 痛觉传导的神经递质通路	9
第六节 痛觉中枢	10
第七节 术后疼痛调节机制	11
第八节 疼痛的机制	14
第二章 术后疼痛的危害和镇痛的必要性	17
第一节 术后疼痛的危害	17
第二节 术后镇痛的必要性	20
第三章 术后疼痛的影响因素	26
第一节 心理因素对术后疼痛的影响	26
第二节 PCA心理学：病人保持“自我控制”的意义	29
第三节 年龄对术后镇痛的影响	30
第四节 影响术后镇痛疗效的其他因素	31
第四章 临床疼痛的测定方法及其评价	33
第一节 成人疼痛的测定	33
第二节 儿科疼痛的测定	37
第五章 镇痛镇静药物药理学	42
第一节 镇痛药物选择原则	42
第二节 局部麻醉药	44
第三节 阿片类药物药理学	51
第四节 解热镇痛抗炎药	71
第五节 镇静药	87
第六节 α_2 肾上腺素受体激动剂	90

第七节	NMDA受体抑制剂	92
第六章	常用镇痛途径	94
第一节	镇痛途径选择原则	94
第二节	病人自控镇痛 (PCA)	95
第三节	术后静脉病人自控镇痛	104
第四节	硬膜外术后镇痛	107
第五节	胸膜间局部镇痛	118
第六节	蛛网膜下腔术后镇痛	121
第七节	阿片类局部用药术后镇痛	123
第八节	经皮电刺激	125
第九节	其他术后镇痛用药途径	126
第七章	常用术后镇痛方法	131
第八章	术后镇痛的副作用和并发症	137
第一节	镇痛与呼吸抑制	137
第二节	术后镇痛与恶心、呕吐	140
第三节	硬膜外麻醉与镇痛并发神经功能障碍	144
第四节	术后镇痛药对胃肠动力的影响	148
第五节	硬膜外腔和蛛网膜下腔使用阿片类药物引起的瘙痒	150
第六节	术后镇痛并发尿潴留	152
第七节	术后镇痛诱发低血压	154
第八节	其他	156
第九章	术后镇痛病人的护理	160
第一节	护士在术后镇痛治疗中的作用	160
第二节	术后镇痛的护理常规	162
第三节	专科病人术后镇痛护理	165
第十章	术后镇痛各论	173
第一节	老年人术后镇痛	173
第二节	小儿术后镇痛	178
第三节	新生儿术后镇痛	192
第四节	心血管外科术后镇痛	198
第五节	高血压病人术后镇痛	203
第六节	顽固性心绞痛的硬膜外治疗	204
第七节	肥胖病人的术后镇痛	206
第八节	慢性阻塞性肺病病人术后镇痛	211

第九节 妇产科镇痛·····	214
第十节 胸外科术后镇痛·····	225
第十一节 腹部外科术后镇痛·····	231
第十二节 泌尿外科术后镇痛·····	236
第十三节 神经外科术后镇痛·····	240
第十四节 五官科病人术后镇痛·····	243
第十五节 危重病人的术后镇痛镇静·····	245
第十六节 烧伤病人的疼痛治疗·····	248
第十七节 矫形手术的镇痛·····	251
第十八节 内分泌病人的术后镇痛·····	253
第十九节 长期阿片用药病人术后镇痛·····	255
第二十节 精神障碍病人的术后镇痛·····	259
第十一章 手术引起的慢性疼痛·····	263
第一节 外科手术引起的慢性疼痛·····	263
第二节 妇科子宫切除术后慢性盆腔痛·····	266
第十二章 门诊手术术后镇痛·····	271
第一节 门诊手术有关事项·····	271
第二节 门诊手术疼痛·····	272
第三节 门诊手术术后疼痛治疗策略·····	273
第四节 门诊手术术后镇痛方法的选择·····	274
第五节 儿童门诊手术疼痛处理·····	275
第六节 对门诊手术及疼痛处理的展望·····	276
第十三章 术后镇痛治疗的规范和管理·····	277
第一节 术后镇痛的管理·····	277
第二节 术后镇痛存在的问题和对策·····	282

第一章

疼痛发生机制

疼痛 (pain) 是一种与组织损伤或潜在损伤相关的、不愉快的主观感觉和情感体验, 是除体温、脉搏、血压、呼吸以外的第五生命体征。它包括两个成分: 一个是伤害性刺激作用于机体所引起的痛感觉, 另一个是个体对伤害性刺激的痛反应。术后疼痛是手术损伤组织后继发出现的急性疼痛, 与手术创伤的大小、侵袭内脏器官的强度以及手术时间的长短紧密相关, 持续时间短暂, 总是局限于损伤或其周围区域, 具有自限性, 随着损伤组织正常充分愈合, 疼痛随之消失。可分为切口疼痛、深部疼痛 (特别是肌肉痛) 和内脏疼痛3部分: ①切口疼痛: 在安静时, 切口痛主要表现为由A δ 纤维所传递的锐性痛; 在切口受到严重牵拉时表现为由C和A δ 纤维共同传递的钝性和锐性痛并存的混合性痛。②深部疼痛: 在骨关节术后, 常因脊髓反射造成关节周围肌肉痉挛性收缩引起疼痛, 这种疼痛常与切口痛同时发作, 在挛缩频繁发作时难以忍受。③内脏疼痛: 手术牵拉、撕扯内脏器官使内脏运动被反射性地抑制引起的疼痛, 常伴有植物神经反应。例如, 胃肠运动被抑制的结果造成脏器紧张性下降, 抑制胃和肠道的运动, 结果致使胃和肠腔膨胀, 产生疼痛。

第一节 痛觉感受器和痛觉传导纤维

痛觉的产生首先是由周围伤害性感受器 (nociceptor) 选择性地接收伤害性刺激信息, 再经与感受器相连接的痛觉传导纤维将其传递至中枢神经系统并上升为意识而完成的。在此过程中起关键作用的有伤害性感受器、痛觉纤维和致痛因子。

一、痛觉传导纤维

神经纤维是由神经元的轴突及包在外面的神经膜细胞或少突胶质细胞组成, 主要功能是传导冲动, 可分为有髓神经纤维和无髓神经纤维两种。有髓神经纤维轴突外有一层髓鞘, 髓鞘外有一层具有细胞质和细胞核的神经膜, 其神经冲动传导速度较快, 呈跳跃式。无髓神经纤维较细, 轴突外无髓鞘, 仅有一层许旺氏 (Schwann) 细胞包裹或完全裸露, 其神经冲动传导速度慢, 为连续性传导。

1. 神经纤维按功能通常分为传入和传出两类。传入纤维 (感觉神经) 能将外周感受器信息传入中枢; 传出纤维 (运动神经) 能将中枢指令传至效应器, 使其发挥生理活动, 按其对应后继神经元的影响效果, 将能激动或加强效应器活动的称为兴奋性纤维; 能阻止或减弱效应器活动的称为抑制性纤维。

2. 根据电生理特征分为A (α 、 β 、 γ 、 δ)、B、C 3类。A为有髓鞘的躯体传出和传

入神经纤维，动作电位持续时间最短、传导速度最快；B为有髓鞘的内脏神经，较细，传导较慢；C类是无髓鞘神经纤维，最细且传导速度最慢（见表1-1）。

表1-1 神经纤维的分类

纤维分类	神经分布	纤维直径 (μm)	传导速度 (m/s)
A_{α}	肌梭传入纤维	15 (12~20)	100 (70~120)
	梭外肌的传出纤维		
A_{β}	皮肤触压觉传入纤维	8 (5~15)	50 (30~70)
A_{γ}	肌梭传出纤维	6 (6~8)	20 (15~30)
A_{δ}	皮肤机械性感受器	<3 (1~4)	15 (12~30)
B	交感神经节前纤维	3 (1~3)	7 (3~15)
C	机械性伤害感受器	1 (0.5~1.5)	1 (0.5~2)
	交感神经节后纤维		

二、痛觉感受器

感觉器官 (sensory organ) 是感受器连同其有关附属结构的总称，例如眼为视觉器官，耳为听觉器官。感受器接受刺激（光、声）时产生神经冲动，并沿传入神经经脊髓和脑干的上行纤维到达大脑皮层相应部位，完成感觉。

感受器 (sensor) 是一种特殊的结构，能感受体内外环境变化并将其转化为神经冲动，它的形式多种多样，根据所在部位不同分为两大类：①外感受器：位于体表（眼、耳、鼻、舌、皮肤和黏膜），能感受外界环境的变化，兴奋时能引起主观上清晰的感觉，如光、声、触、嗅、味等。②内感受器：位于体内（肌肉、肌腱、关节、内耳前庭中），可分为本体感受器、压力感受器、渗透压感受器、温度感受器等，能感受内部环境变化刺激，其活动对于调节有关器官和系统的功能十分重要，有的还可以引起一定的感觉（如痛觉）。根据痛觉感受器位置及对不同的刺激条件的敏感性，将其分类如下：

（一）皮肤痛感受器

一般认为皮肤感受器在形态学上是“游离”或未分化的神经末梢，它广泛分布于皮肤各层、毛细血管旁结缔组织、腹膜脏层和壁层、黏膜下层等处，任何外界或体内的伤害性刺激，均可导致局部组织破坏，释放组胺、 K^+ 、 H^+ 、缓激肽、P物质等内源性致痛因子引起痛觉。此类感受器位置浅表，呈点状分布，当受压迫、寒冷等刺激时，痛觉先于温度觉和触觉产生，但在缺氧条件下，痛觉最后消失。分布于体表的痛感受器，称为痛感觉点。皮肤痛感受器按所感受的适宜刺激，大体分为3类：

1. 机械性伤害感受器 只对适当强度或有害机械刺激起反应，有多种传入纤维，其特点是当皮肤感受到10~100g或更重压力刺激时即可发生反应，但对钝器压迫或烫刺激无反应，对化学致痛物质也反应迟钝。

2. C-多觉痛感受器 (CPNs) 人体约95%的皮肤有此类感受器的分布,与痛觉的关系甚密。其特点是对强的机械刺激、温度或化学致痛物质的刺激均十分敏感,多次重复刺激后常发生致敏、疲劳或压抑现象。

3. 有髓机械-热伤害感受器 它既对有害的热刺激起反应 ($>45^{\circ}\text{C}$),也对强刺激起反应。

(二) 肌肉、关节痛感受器

此类感受器位置深,主要感受肌腱、关节和骨膜的伤害性刺激,其生理特点是持续广泛的钝痛,对肌肉长度或张力的改变并不敏感,对挤压、缺血和化学致痛物敏感。

(三) 内脏痛感受器

内脏痛感受器的组织结构为游离神经末梢,受刺激时具有反应的多变性。除伤害性刺激外,脏器本身的运动及疾病状态(如扩张、痉挛等),以及伴随产生的致痛物质都可以成为刺激物,对切割、烧灼等刺激不敏感,但对机械牵拉、缺血、痉挛和炎症很敏感。常引起恶心、呕吐、反射性心动过缓或严重的牵涉痛。主要涉及的脏器为:空腔脏器(如胃肠、子宫和膀胱等),心脏和肺脏,肾、肝、脾和肠系膜等。

第二节 痛觉的分子生物学基础

一、致痛物质

作用于疼痛感受器并能引起疼痛的化学物质称为致痛因子,可分为两大类:①受损伤组织细胞释放的内源性致痛因子,根据其来源分为6大类:组织损伤产物,感觉神经末梢释放物,交感神经释放物,神经营养因子(NGF),血管因子,免疫细胞产物等。②从体外进入体内引起疼痛反应的外源性致痛因子。如今较为肯定的致痛物质包括:

1. 缓激肽(BK) 由血浆 α 球蛋白在蛋白水解酶作用下形成。在所有公认的致痛物质中,缓激肽致痛作用最强,但在体内破坏较快,持续时间短暂,故认为仅参与急性疼痛(如急腹症痛或心绞痛)。BK受体有 B_1 和 B_2 受体两个亚型,均属磷酸酯连接的G蛋白耦联受体。在动物试验中, BK_1 受体激动剂仅在炎症状态产生疼痛,而高选择性和亲和力的 BK_2 受体拮抗剂Bradyzide能阻断炎症致敏,因此, BK_1 受体参与痛敏形成, BK_2 受体介导着缓激肽的致痛作用。

2. 单胺类 ①5-羟色胺(5-HT):首先在人体血清中发现,主要存在于肠嗜铬细胞、血小板和肥大细胞中,中枢神经系统中只占全身含量的1%~2%。它能引起血管收缩,可使痛觉神经末梢产生传入冲动,引起痛觉,由于5-HT在血清中含量较高,因而可能参与血管性疼痛。②组胺(HA):由损伤部位肥大细胞合成和释放,刺激初级感觉神经元的轴突分支产生“轴突反射”,触发神经源性炎症,引起血管扩张、毛细血管通透性增加。HA受体有 H_1 和 H_2 两个亚型, H_1 受体拮抗剂可阻断HA诱导的去极化和细胞内钙的增高, H_2 受体拮抗剂对这

种反应无阻断作用,这说明 H_1 受体与疼痛调控有关。③去甲肾上腺素(NA): NA由外周交感神经节后纤维末梢释放,可直接作用于伤害性感受器。正常条件下伤害性感受器对NA不反应,但组织损伤后对NA敏感性增加,这种敏感性可被 α_2 受体阻断剂减弱,在灼痛病人,局部注射NA或刺激交感神经可引起剧烈疼痛,临床上阻断某些病人的交感神经可减轻慢性疼痛及痛觉过敏。

3. H^+ 、 K^+ 正常情况下,组织细胞膜内外 H^+ 、 K^+ 浓度相差甚远,在缺血和炎症等病理条件下,损伤使细胞破坏,组织内酸碱度改变,细胞外pH值下降,引起伤害性感受器神经元产生长时程去极化,促使痛觉过敏产生。炎症过程中,组织内上述现象尤为明显。

4. 前列腺素(PGs) PGs有5种: PGD_2 、 PGE_2 、 PGF_2 、 PGI_2 和促凝血素 A_2 。在损伤部位由环氧化酶1(COX-1)及其同工酶COX-2酶促合成,随炎症发展而增加。PGs主要作用是提高神经末梢对缓激肽等其他致痛物质的敏感性,增强伤害性感受器对伤害性刺激的反应,其实质是间接致痛作用。 PGE_2 在这类化合物中致痛作用最强。阿司匹林和其他的NSAID药物的镇痛作用,就是抑制了环氧化酶使前列腺素减少所致。

5. ATP 广泛存在于体内代谢旺盛的组织内,在炎症部位的含量增高。“嘌呤能神经学说”认为ATP不仅是体内储能和供能物质,而且嘌呤能神经能利用腺苷和ATP作为神经递质。ATP既作用于外周,也作用于中枢,并能激活离体背根节伤害性感受神经元。ATP受体除了化学致敏性外,还可作为一种重要的机械换能感受器。

6. P物质(SP) SP是参与伤害性初级传入信息向脊髓背角神经元传递的主要神经递质之一,主要分布在中枢神经系统内,脊髓背角中有20%左右的初级感觉神经元呈SP免疫阳性,并且主要为小神经元及中等大小神经元,它在生理条件下不被激活,属于“静息伤害性感受神经元”,炎症痛时DRG中SP免疫阳性的伤害性感受神经元的数量明显增高,表明外周组织炎症使正常状态下“睡眠”的含SP的“静息伤害性感受元”被激活。

7. 一氧化氮(NO) 是细胞内重要的第二信使,炎症时NO从周围组织的内皮细胞、巨噬细胞和白细胞中释放,作为突触前末梢的逆行信使,作用于脊髓初级传入末梢,激活鸟苷酸环化酶(GC),增加环化鸟苷酸含量,触发细胞内一系列的信号的转导,参与脊髓伤害性信息的传递。外周局部施用NOS拮抗剂可消除炎症引起的局部水肿,并明显减轻疼痛。

8. 细胞因子 细胞因子有生长因子、白细胞介素、肿瘤坏死因子和干扰素等4类,与痛觉有关的主要细胞因子是NGF、IL-1、IL-6、IL-8及TNF。细胞因子在炎症形成过程中发挥重要作用:可促进炎性细胞的渗出和趋化,激活炎性细胞及引发发热反应,参与炎症损伤;有时还直接使伤害性感受器去极化,导致 PEG_2 等因子释放;在炎症急性期,细胞因子通过受体相关激酶及离子通道的磷酸化作用,引起致敏作用;在慢性炎症中,对受体的转录增量调节起主导作用。在动物炎性模型中,皮内注射这些因子产生机械性或热痛敏,TNF抗体能减少痛敏的发生,明显减轻类风湿性关节炎的疼痛程度,IL-1拮抗剂可有效抑制强啡肽诱发的痛敏。

9. 神经营养因子(NGF) NGF不仅对 A_δ 神经元的存活、分化和轴突表型的调节起重要作用,而且参与调节背根节的递质、通道基因表达和细胞蛋白的编码。近年研究发现,NGF是联系炎症和痛觉过敏的主要纽带,在组织炎症和神经损伤时,促进DRG外周轴突 A_β 纤维长芽,使外周感受野扩大,增加背角神经元的兴奋性。NGF也加速轴浆运输,促进SP、BK、5-HT等释放维持对感受器的刺激,最终产生痛觉过敏。

总之,外周局部致痛因子引发疼痛的作用机制可归纳为:①细胞受损后导致 K^+ 的释放和BK、PGs的合成, K^+ 和BK直接兴奋伤害性感受器,PGs增加末梢对 K^+ 和BK的敏感性。②SP等致痛因子除直接引起血管舒张和组织水肿、增加BK的积累外,还进一步刺激肥大细胞释放HA、血小板释放5-HT。③HA和5-HT又继发地激活邻近的伤害性感受器,引起持续性疼痛和痛觉过敏。

二、神经递质

痛觉信息在突触间传递的物质基础是神经递质(neurotransmitter),目前已确认的神经递质主要有:单胺类、胆碱类、P物质、氨基酸类等。

(一) 单胺类

1. 5-HT 在中枢神经系统中,5-HT是重要的神经递质,脑内5-HT能神经元胞体主要集中于脑干的中缝核群,发出的上行纤维至下丘脑、边缘系统和大脑皮层,发出的下行纤维有部分支配脊髓灰质背角和交感侧角。中枢神经系统内的5-HT能神经元抑制皮层和脊髓背角神经元放电,因而具有加强镇痛作用。破坏中缝核群使脑内5-HT含量降低,则痛觉下降。在外周神经系统中,尚未发现5-HT能神经纤维。RVM的5-HT能神经元通过背角脑啡肽中间神经元与脊丘束神经元形成多突触联系,电刺激RVM可抑制背角脊丘束神经元的伤害性反应,选择性破坏或阻滞5-HT能神经元,明显减弱上述的抑制效应。在脊髓存在多种5-HT受体亚型,在伤害性初级传入末梢上有5-HT_{1a}和5-HT₃存在,提示5-HT对背角伤害性信息的传递有突触前抑制。

2. 儿茶酚胺 与痛觉信息传递有关的主要是去甲肾上腺素(NA)和多巴胺(DA)。中枢NE神经元细胞主要集中在脊髓背角I、II和V层、延脑外侧网状核和脑桥背外侧核群,其投射纤维可上达全脑,也可下传至脊髓胶质细胞,支配范围很广。其上行投射能拮抗吗啡镇痛作用,而下行通路则有镇痛作用。NA及其激动剂直接作用于脊髓 α_2 受体选择性抑制背角伤害性反应、痛行为反射,临床上在椎管内注射小剂量NA激动剂用以止痛。椎管内给予NA拮抗剂可以减弱5-HT激动剂引起的镇痛效应,NA和5-HT对脊髓伤害性传递的调制是相互依赖的,5-HT介导的痛觉抑制有赖于脊髓NA系统的完整。

中枢DA递质系统主要包括黑质-纹状体、结节-漏斗和中脑边缘系统3个部分,其中80%存在于纹状体内,并以尾核、壳核的含量最高,在促进整体行为兴奋的同时,有拮抗镇痛作用,不利于疼痛的发生。脑内组胺能神经元集中于下丘脑和中脑的中央灰质、黑质和脚间核,发出纤维投射至丘脑、纹状体和大脑皮层,加强大脑皮质对痛觉反应的感知。

(二) 胆碱类

除外周胆碱能神经纤维外,中枢神经系统中也存在含ACh的胆碱能神经元通路,发出纤维至胆碱能网状上行系统、纹状体和大脑皮层,可拮抗DA神经元作用,故是具有镇痛作用的中枢递质。

(三) P物质

P物质在中枢神经系统中呈选择性分布,在黑质纹状体中含量最高,其次是第四脑室底、中脑、下丘脑等部位;脊髓中含P物质最高的区域是脊髓背角,其浓度比背角高4~14倍。脊髓背根的P物质被认为是痛信息由外周痛感受器传递到中枢神经系统的感觉递质,能兴奋那些对痛刺激迅速反应的脊髓神经元。

(四) 氨基酸类

中枢神经系统内存在着大量的游离氨基酸,在中枢突触传递中起着神经递质作用,按其功能不同,可分为兴奋性和抑制性氨基酸两类。

1. 兴奋性氨基酸(EAA) 此类氨基酸,如谷氨酸(Glu)和天冬氨酸(Asp)等,对中枢有兴奋作用,能与相应的NMDA和非NMDA受体相互作用,激活中枢神经系统中大部分神经元,尤其Glu对中枢神经系统不同部位的神经元几乎都表现出明显的兴奋作用,脊髓背角传入痛觉的初级神经元就是以Glu作为兴奋性递质。

2. 抑制性氨基酸(IAA) 此类氨基酸,如 γ -氨基丁酸(GABA)和甘氨酸(Gly)均可抑制中枢神经元活动。GABA在黑质中浓度最高,大脑皮层和小脑含量次之,脊髓中含量最少,甘氨酸在脊髓灰质中的浓度最高。目前认为在中枢痛觉信息传递过程中,甘氨酸是脊髓中间神经元的抑制性递质,GABA是脑内抑制性递质。

(五) 血管活性肠肽

血管活性肠肽(VIP)广泛分布于神经系统,尤以大脑皮层和神经末梢中的含量高,其神经元胞体主要位于新皮层和弓状核,它们在神经系统中是起降低或减弱高位中枢对痛觉信息感知作用的递质。

第三节 传递伤害性信息的神经束

痛觉的传导通路比较复杂,至今仍不很清楚,一般认为,伤害性感受器的传入冲动在脊髓背角神经元初步整合后,经脊髓白质的腹外侧索、背外侧束和背柱传递到丘脑,再到达大脑皮质产生痛觉,目前认为至少有如下传递伤害性信息的神经束。

1. 脊髓丘脑束(STT) 在脊髓痛觉信息上行传导中,STT起主要的作用,主要传导皮肤、肌肉、关节和内脏的特异和非特异伤害性感觉。脊髓丘脑束不仅传导触、温觉和本体感受器的信息,还传导痛觉信息,多数的上行疼痛纤维都聚集于脊髓丘脑束内。它又分为传递疼痛感觉成分的“新脊丘束”(脊髓到丘脑特异核团:腹后外侧核、腹后内侧核、丘脑腹后核群)和传递痛觉情感成分的“旧脊丘束”(脊髓到丘脑髓板内核群)。

(1) 新脊髓丘脑束 由于脊髓丘脑束在种系发生上较晚,仅出现于高等脊髓动物,故称新脊髓丘脑束,其发出的纤维直接到达丘脑腹侧基底核群的第三级神经元,再由这些神经核发出纤维投射到大脑皮质躯体感觉区,它所传导的痛觉呈锐痛,定位精确,即所谓细觉性感觉。

(2) 旧脊髓丘脑束 在新脊髓丘脑束的内侧有一束不密集的上行纤维,经延脑和中脑的

网状结构,直接到达丘脑的内侧核群、髓板内核群和后侧核群,并弥散地投射到大脑皮层广泛区域。这些核群的神经细胞发出的纤维短,突触多,接受身体各部位损伤性刺激传来的感觉冲动,但不能对输入的伤害感受性的时空特性进行编码,只能对其强度和性质编码。它所感知的疼痛没有明确的定位关系,范围模糊、弥散、持续时间长。由丘脑这些部位上传的冲动,还进入脑的边缘系统和尾状核,引起恐惧和苦恼的情绪反应,其性质相当于C类纤维引起的疼痛。

2. 脊髓网状束(SRT) SRT指由脊髓上行终止于延髓和脑桥内侧网状结构的纤维,主要由V、Ⅶ、Ⅷ、X和少量I层的神经元轴突组成,接受广泛的外周传入会聚,包括皮肤、肌肉、关节、骨膜和内脏的信息传入,对此施加微弱电流刺激,动物也出现逃避行为,说明SRT与痛觉传递关系密切。网状结构的形态和功能联系复杂,具有双侧投射、多突触传递、弥散分布和会聚等特点,因此,由脊网束传递的信息不能确切反映伤害性刺激的时空特性,只能反映其性质和强度。延髓、脑桥网状神经元被激活后,再经一系列神经元链向高一級中枢传递,在到达丘脑前分为两支:一支在腹侧行向下丘脑,进而同大脑边缘系统发生联系;一支则主要终止于髓板内核团。由此可解释痛的情绪行为和各种植物性反射活动。

3. 脊髓中脑束(SMT) SMT的功能与STT相似,主要传导皮肤、肌肉、关节和内脏的特异和非特异伤害性感受,经脊髓交叉至对侧,通过中脑网状结构许多核团转换神经元至丘脑特异和非特异核群。

4. 脊髓颈核束(SCT) SCT起自脊髓背角IV、V层的神经元,沿同侧侧索背部上行,投射至脊髓颈1~2节段的外侧颈核,再在延脑处交叉到对侧,与内侧丘系一起上行,并终止于丘脑腹后外侧核、后核群的内侧部和内侧膝状体的内侧部,主要传导皮肤、肌肉、关节的快痛。可能是痛觉传导的通路,也可能与轻触觉和二点辨别觉有关。

5. 背柱突触后纤维束(PSDC) PSDC经脊髓背柱传至延脑薄束核和楔束核,转换神经元后交叉至对侧,再上传到丘脑特异核团,与轻触、压、机械性和热刺激有关,属于非特异性伤害感受单位。

6. 脊髓下丘脑束(SHT) SHT直接投射到同侧下丘脑,并交叉至对侧,与边缘系统密切相关,在应激状态的疼痛感受和痛觉情感成分的传递中起重要作用。

7. 三叉神经脊束 三叉神经脊束的第一级神经元的胞体在三叉神经节内,其节细胞的周围突形成眼神经、上颌神经和下颌神经,其中的感觉纤维分布至颜面、前额皮肤、口腔黏膜、牙齿和部分硬脑膜;中枢突于脑桥中部入脑,分为升支和降支,其中长的降支构成三叉神经脊束。传导痛、温觉的纤维止于三叉神经脊束核,传导触压觉的纤维止于三叉神经脑桥核和脊束核,但三叉神经3个分支都有终止于脊束核尾部的纤维。三叉神经脑桥核和脊束核作为第二级神经元发出二级纤维组成三叉丘系上升至背侧丘脑的腹后内侧核,再从此发出三级纤维经内囊枕部,投到中央后回下1/3部位。

8. 二级后索通路 脊髓后索纤维主要传导本体感觉和精细触觉,但后索纤维中有下行侧支终止于传导痛觉的伤害性感受器,大约有3/4的后索突触后纤维对伤害性刺激敏感,此外,薄束和楔束内除原有的痛觉传入纤维外还接受由无髓C纤维传导的伤害性冲动。临床观察到脊髓后索损伤的患者身体深感觉消失的部位出现自发性痛,可见后索对于感知正常的痛觉是很必要的。

9. 内脏痛通路 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,一条脊神经又含有几个脏器的传入纤维,因此内脏痛往往是弥散的,且定位不明

确。从现有的资料来看,大部分腹、盆腔脏器的内脏痛主要经交感神经中的内脏传入纤维传导,而前列腺、膀胱颈、尿道、子宫等的痛觉是经副交感神经中的内脏传入纤维传到脊髓,在脊髓背角换元后在同侧或对侧脊髓前外索中上行至丘脑的腹后内侧核(VPM),然后投射到大脑皮质。内脏痛觉传入纤维进入脊髓后也可经脊髓固有束上行至对侧网状结构换元后,再上行至丘脑髓板内核群和丘脑下部,然后投射到大脑皮质和边缘系统。经舌咽神经、面神经和迷走神经传入的痛冲动传至延髓的孤束核后也可能在网状结构换元后向丘脑投射。

第四节 痛觉传入通路

一般认为,躯体伤害性刺激引起的痛觉冲动沿脊神经直接进入脊髓,内脏痛觉冲动主要由交感神经干、副交感神经干和迷走神经内的传入纤维上传。

一、躯干和四肢的痛觉传导系统

脊神经节的感觉神经纤维由后根进入脊髓后分成上、下两支,上支上行4~5个节段,下支下行1~2个节段,这些纤维在行进过程中不断发出分支进入脊髓灰质背角的周围部分,最后终止于脊髓灰质的Ⅰ~Ⅵ层。其中A_α有髓鞘纤维主要终止于Ⅰ层,C类无髓鞘纤维终止于Ⅱ层,它们与第二级神经元形成突触。在脊髓灰质背角的Ⅱ层,既有兴奋性神经元,也有抑制性神经元,其突触结构极为复杂,通过它们之间的相互作用,对痛觉传入冲动进行易化与抑制性调制,然后沿上行通路向上级中枢传导。位于Ⅴ层的传导特异性痛觉的第二级神经元,发出纤维通过前联合交叉到对侧脊髓的前外侧后上达丘脑,构成外侧STT。麻醉药如氟醚和氯胺酮,均可选择性抑制此层神经元活动,从而起到镇痛作用。

相邻脊神经的感觉分布区域均有广泛重叠(感受野的重叠),当某一脊神经受损后,在分布区的中央浅感觉完全消失,同时深感觉(如深部痛)也减退或消失,但周边感觉则部分保留,且愈到周围保留愈多。

二、头面部的痛觉传导系统

头面部痛觉冲动主要经三叉神经,也有少部分由面神经、舌咽神经和迷走神经中的痛觉纤维传入脑干,终止于三叉神经脊髓核尾部,由此发出的二级纤维有的与邻近神经核组成各种反射弧,有的则组成三叉神经丘脑束,上行终止于丘脑腹后内侧核并发出第三级纤维,经内囊投射至中央后回。

三、内脏的痛觉传入系统

内脏痛与肌肉、关节等的深部痛本质上并无明显差别,其传入纤维与各相应脏器的植物神经纤维同行。从现有资料来看,大部分腹腔、盆腔脏器(胰、肝、肠、肾)的内脏痛主要由走行于内脏中的交感神经传入纤维传导,而膀胱颈、前列腺、尿道、子宫等的痛冲动是由

走行于盆神经中的副交感神经传入纤维传到脊髓（见表1-2）。手术中牵拉内脏、刺激肠系膜和体壁，则产生的痛觉冲动也可由肋间神经和膈神经传入脊髓。在脊髓背角换元后其轴突在同侧或对侧脊髓前外侧索中上行，经脊髓丘脑束至丘脑的腹后内侧核，然后投射到大脑皮质。经面神经、舌咽神经和迷走神经传入的痛冲动，传至延髓的孤束核后发出上行纤维，在网状结构换元后向丘脑投射。内脏痛觉传入纤维进入脊髓后也可经脊髓固有束上行，经多次中继后、经灰质后连合交叉至对侧网状结构换元后，再上行至丘脑髓板内核群和丘脑下部，然后投射到大脑皮质和边缘系统。

表1-2 主要脏器痛觉传导神经

内脏器官	痛觉传导神经
食管、气管	迷走神经
心、肺	交感神经
胰、肝、肠、肾	内脏神经、骶前神经
膀胱、直肠、子宫	骶副交感神经

由于相邻脊神经根的分布范围有广泛重叠，所以单个内脏的痛觉冲动可经多个后根进入脊髓，这就是牵涉痛的机制。在疼痛治疗时，仅切断一个脊神经后根，并不能使痛觉完全消失。

第五节 痛觉传导的神经递质通路

有关痛觉信息传递的中枢神经递质已作了较详细的介绍。在脑干下行性痛觉调整系统中以下几种神经递质发挥着重要的作用：

1. 去甲肾上腺素（NE） 脑干网状结构内NE能神经元与脑干内投射至脊髓的NE能神经元群有直接联系，更重要的是其下行投射纤维直达脊髓背角。阻断脊髓水平 α_2 肾上腺能受体，能抑制脊髓背角伤害性感受神经元放电，电刺激RVM可使脑脊液中NE含量增加，可见，NE能神经元有助于RVM神经元的痛觉调整。

2. 5-HT 很难说5-HT能神经元在下行性痛觉调整中有多么重要，但可以肯定：①RVM内5-HT能神经元发出投射纤维直达脊髓背角。抑制5-HT合成使其脑内含量减少时，能明显降低脑内注射吗啡所致的全身镇痛效果；脊髓水平注射5-HT有直接的镇痛效果；脊髓以上水平注射阿片样物质能促进5-HT、NE能神经元释放相关递质。②脑干5-HT、NE能神经纤维末梢与脊髓背角神经元相互影响，在投向脊髓的5-HT、NE能神经纤维中尚含有其他神经递质（如肽类、P物质等），也与5-HT一起发挥痛觉调整作用。③在5-HT能受体的介入下，5-HT能易化/抑制脊髓背角伤害性感受神经元活动。

3. 内源性阿片肽（EOP） 现已明确的EOP包括：脑啡肽、 β -内啡肽、强啡肽和新内啡肽等，EOP的发现使人们对中枢神经系统痛觉调整机制的认识向前迈进了一大步，并提出