

- [8] Mostafa YM. Nerve welding using CO<sub>2</sub> laser [J]. International Congress Series, 2003,1240:943—946.
- [9] Wolfensberger M, Felix H. CO<sub>2</sub> laser repair of the facial nerve: an experimental study in the rat [J]. The Journal of Laryngology and Otology, 2007,108(06):466—469.
- [10] 陈亮, 顾玉东. 应用轴索修复技术治疗周围神经损伤的疗效分析[J]. 中华骨科杂志, 2000,20(9):559—561.
- [11] 李宏生, 李光昭, 姚楚征, 等. 纤维蛋白胶粘合修复周围神经损伤的实验研究[J]. 中国微创外科杂志, 2003,3(1):82—84.
- [12] 姜保国, 李剑. 替代神经外膜缝合——小间隙套接法修复周围神经损伤[J]. 中国矫形外科杂志, 2003,11(8):544—546.
- [13] 张志新, 路来金, 刘志刚, 等. 周围神经单端侧与双端侧吻合修复神经缺损的近期疗效 [J]. 吉林大学学报医学版, 2006,32(4):701—704.
- [14] 虞庆, 王涛, 罗鹏波, 等. 周围神经端侧缝合后神经再生及其趋化性的实验研究[J]. 中华手外科杂志, 2007,23(1):30—33.
- [15] 樊飞, 郑仰林, 张顺, 等. 黄体酮促进端侧吻合外周神经再生的实验研究[J]. 中华显微外科杂志, 2006,29(1):35—38.
- [16] Tirelioglu S, Ozbek S, Ozcan M, et al. Use of an intact sensory nerve to bridge a motor nerve defect: an experimental study[J]. Journal of Neurosurgery, 2006,104(5):804—809.
- [17] 秦荣生, 钟延丰. 鼠周围神经端侧缝合与侧侧缝合修复方式的比较研究[J]. 中华外科杂志, 2001,39(2):156—159.
- [18] 康少英, 张克亮. 经皮神经电刺激对周围神经侧侧缝合后神经再生作用的实验研究[J]. 中国康复医学杂志, 2006,21(4):301—303.
- [19] Auba C, Hontanilla B, Arcocha J, et al. Peripheral nerve regeneration through allografts compared with autografts in FK506-treated monkeys[J]. Journal of Neurosurgery, 2006,105(4):602—609.
- [20] Zhong H, Chen B, Lu S, et al. Nerve regeneration and functional recovery after a sciatic nerve gap is repaired by an acellular nerve allograft made through chemical extraction in canines [J]. Journal of Reconstructive Microsurgery, 2007,23(8):479—487.
- [21] Toba T, Nakamura T, Lynn AK, et al. Evaluation of peripheral nerve regeneration across an 80-mm gap using a polyglycolic acid (PGA)—collagen nerve conduit filled with laminin-soaked collagen sponge in dogs[J]. Int J Artif Organs, 2002,25(3):230—237.
- [22] Kirsch M, Terheggen U, Hofmann HD. Ciliary neurotrophic factor is an early lesion -induced retrograde signal for axotomized facial motoneurons [J]. Molecular and Cellular Neuroscience, 2003,24(1):130—138.
- [23] 陶海鹰, 卫爱林, 陶海莉, 等. 组织工程神经修复大鼠坐骨神经缺损的研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2007,24(11):1404—1406.
- [24] Lykissas MG, Korompilias AV, Vekris MD, et al. The role of erythropoietin in central and peripheral nerve injury [J]. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2007,109(8):639—644.
- [25] Kelleher MO, Myles LM, Al-Aabri RK, et al. The use of ciliary neurotrophic factor to promote recovery after peripheral nerve injury by delivering it at the site of the cell body[J]. Acta Neurochirurgica, 2006,148(1):55—61.
- [26] 胡晞棠, 陈晓翔, 熊良俭, 等. 人参皂苷 Rb1 促进大鼠雪旺细胞增值的实验研究 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2003,17(1):26—29.
- [27] 薛锋, 李继峰, 顾玉东. 银杏叶提取物 EGb761 对失神经骨骼肌 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性的影响 [J]. 中华手外科杂志, 2002,18(2):111—126.
- [28] Alekseev SI, Ziskin MC. Effects of millimeter waves on ionic currents of Lymnaea neurons [J]. Bioelectromagnetics, 1999,20(1):24—33.
- [29] 杨朝辉, 洪光祥, 黄启顺, 等. 毫米波对周围神经部分损伤后神经修复的影响[J]. 中华手外科杂志, 2006,22(3):174—176.
- [30] 李琦, 曾炳芳, 王金武, 等. 经皮神经肌电刺激治疗周围神经损伤的疗效观察[J]. 中国康复医学杂志, 2007,22(7):628—630.
- [31] Vivó M, Puigdemasa A, Casals L, et al. Immediate electrical stimulation enhances regeneration and reinnervation and modulates spinal plastic changes after sciatic nerve injury and repair[J]. Experimental Neurology, 2008,211(1):180—93.
- [32] Miyake K, Yoshida M, Inoue Y, et al. Neuroprotective effect of transcorneal electrical stimulation on the acute phase of optic nerve injury [J]. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2007,48(5):2356—2361.
- [33] 田德虎, 张英泽, 赵峰, 等. 分米波促周围神经再生机制的实验研究[J]. 中国康复医学杂志, 2005,20(4):261—263.
- [34] 田德虎, 于昆仑, 张英泽, 等. 分米波促进周围神经急性损伤康复的实验研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2008,30(3):152—155.
- [35] Crisci AR, Ferreira AL. Low -intensity pulsed ultrasound accelerates the regeneration of the sciatic nerve after neurotomy in rats[J]. Ultrasound Med Biol, 2002,28(10):1335—1341.
- [36] Mourad PD, Lazar DA, Curra FP, et al. Ultrasound accelerates functional recovery after peripheral nerve damage [J]. Neurosurgery, 2001,48(5):1136.
- [37] Michlovitz SL. Is There a Role for Ultrasound and electrical stimulation following injury to tendon and nerve[J]? Journal of Hand Therapy, 2005,18(2):292—296.

## ·综述·

# 慢性疼痛与抑郁症状的研究进展

马 玲<sup>1</sup> 倪家骧<sup>1</sup>

疼痛像其他感觉(如听觉、视觉)一样,是机体的一种基本感觉,但又不同于其他感觉。首先,疼痛不是一种独立的感受,往往与其他感觉一起存在,构成不同的复合感觉,如胀痛、绞痛等;其次疼痛常伴有强烈的情绪色彩,组成一种复杂的心理活动,如害怕、焦虑等。上述两方面是密切不可分的。疼痛特别是慢性疼痛,不单纯是生理学的感觉问题,也是心理学的复杂情绪表现,同时还受社会、环境和文化教育的制约。慢性疼痛往往是以往的急性刺激导致组织损伤、炎症或神经系统的病变而继发产生的,又称为病理性疼痛,表现为痛觉过敏或痛觉超敏等痛觉异常。当疼痛持续时间过长时,顽固不易根治,一些情绪因素逐渐滋生,其中以抑郁和焦虑多发。慢性疼痛在临床中普遍存在,患者在疼痛伴发的精神

心理基础研究日益受到关注。

## 1 慢性疼痛与抑郁症状的流行病学

在正常人群中因为各种压力、不满,抑郁情绪有一定的发生几率,慢性疼痛患者更加高发。Abebaw 等<sup>[1]</sup>于 2007 年对 15—49 岁的 68,378 名正常成人进行调查发现轻型抑郁异常的发生率为 2.2%,其中需要健康服务的占 80%,不断有欲死感的占 55.1%,试图自杀的占 14.6%。而在慢性疼痛患者中抑郁情绪的出现明显高发。Koen 等<sup>[2]</sup>对欧美、中东、非洲、亚洲及

1 首都医科大学宣武医院疼痛诊疗科,北京,100053

作者简介:马玲,女,主治医师,在读硕士研究生

收稿日期:2008-01-29

南太平洋的 17 个国家的慢性颈背疼痛患者进行情感异常的评估;调查发现,在慢性疼痛发生的前 12 月内,情感异常的占 10%—42%,主要包括抑郁和焦虑,并与年龄、性别及病种有关。单纯颈痛较单纯背痛少见,但二者又经常合并出现。在统计学上排除其他因素,单纯抑郁异常的占 4%—11%,女性反应较男性更明显,尤其是 60 岁以上年龄段的患者。

2007 年 Wilson<sup>[3]</sup>对 381 例姑息治疗的癌症患者经调查发现 20.7% 的患者伴有抑郁情绪异常,13.9% 有焦虑情绪障碍。这种情感异常主要与生存质量的损害有关,主要包括疼痛、疲劳或无力和残疾。疼痛在恶性肿瘤终末期往往成为主要的问题;国内 2006 年的一项流行病学调查发现恶性肿瘤住院患者抑郁的发生率为 50.6%,其中血液系统恶性肿瘤患者抑郁的发生率为 37.5%(47/125);发生严重抑郁 6.38%(3/47);恶性实体瘤患者抑郁的发生率为 56.3%(159/282),并对性别、文化水平、KPS 评分、经济压力、社会支持等做单因素分析,发现除年龄外,其余症状对抑郁发生均有协同作用<sup>[4]</sup>。同样,De Benedittis 等<sup>[5]</sup>认为应激生活事件在慢性原发性头痛的发生上起重要作用,临床对照研究证实高频度、高强度的应激事件预示着头痛的发生。

目前的研究结果表明,长时间的慢性疼痛出现抑郁和/或焦虑有一定的必然性,并多在初发疾病的 12 个月内出现<sup>[6]</sup>。一些应激事件及生活压力反过来也引发慢性疼痛。慢性疼痛患者的抑郁症状发生率约为 3.7%—58%,随疼痛的性质不同,疼痛时间的延长,疼痛程度呈上升趋势。2006 年 Edmund 等<sup>[6]</sup>应用 BDI 量表评定分析指出:焦虑评测上男性高发,在抑郁评测上女性高发,可见慢性疼痛女性患者更易伴发抑郁。并认为,慢性疼痛患者的抑郁症状发生率与病程关系密切,时间越长,发生率越高,并存在性别差异,文化水平、经济压力、社会支持等有协同作用。

## 2 慢性疼痛和抑郁情感的相关基础研究

### 2.1 疼痛和抑郁相关的神经递质

单胺类神经递质与疼痛患者发生抑郁有关。利舍平在治疗高血压过程中被发现可导致患者抑郁,甚至自杀行为。经动物实验发现利舍平主要耗竭脑内单胺,故得出单胺神经递质的不足可能是抑郁症的发病机制。利舍平和三环类抗抑郁药(tricgclie antidepressants,TCA)的药理作用分别通过阻断单胺的降解或阻断突触前膜对单胺的摄取,提高单胺在突触间隙的水平,由此进一步支持单胺不足导致抑郁症的理念。1959 年 Davidson<sup>[7]</sup>最早提出单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitors,MAOI)治疗非典型抑郁症有一定的优越性,其中这种类型包含以抑郁症慢性疼痛为主的症状。研究表明,单胺氧化酶抑制剂可以治疗潜在的神经病理性疼痛,表现为神经保护、抗惊厥、抗痛觉过敏的效应。Indantadol(一种单胺氧化酶抑制剂)已经应用于临床二期实验用于治疗糖尿病性外周神经病理性痛。较多的研究围绕中枢神经递质去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)进行。抑郁症的 NE 功能改变最早由 Bunney 等(1965 年)提出,已有较多的临床研究报告双相抑郁症患者尿中 NE 的代谢产物 MHPG 排泄量在抑郁发作时减低,而躁

狂时升高。还有作者研究报道抑郁症有 5-HT 功能不足,表现在脑脊液中 5-HT 的代谢产物 5-羟基吲哚醋酸(5-hydroxyindoleacetic acid,5-HIAA)水平减低。此外还报告脑脊液中 5-HIAA 的水平与自杀、自杀企图及攻击行为呈负相关。

近年来季节性抑郁症受到重视,发现冬季抑郁发作伴随脑脊液中 5-HT、5-HIAA 的减低。这可能与冬季日照时间短,使胸腺褪黑素激素生成过多,从而反馈性抑制 5-HT 的生成有关。而慢性疼痛也多在冬天发作次数增多,Ting 等在 2007 年研究颞颌关节痛时研究发现,5-HT 诱发伤害性感受疼痛,主要通过组胺激活 H1 受体释放 5-HT,作用于 5-HT(3)受体引发疼痛。Matsuzawa-Yanaqida 等在 2007 年对大鼠的坐骨神经节扎后引发的抑郁焦虑行为给予抗抑郁药三环类(TCA)和 5-HT 去甲肾上腺素再摄取抑制剂(selective norepinephrine reuptake inhibitor,SNRI)和选择性 5-HT 再吸收抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor,SSRI),发现这些抗抑郁药物可以减轻温度痛觉敏化和触觉异常性疼痛,并发现通过微量注射帕罗西汀(SSRI 类)到主要躯体感觉皮质可以衰减温度痛敏<sup>[8]</sup>,从侧面说明 5-HT 在疼痛与抑郁中均起作用。临床上治疗慢性疼痛,可能正是通过抑制突触间隙 5-HT 和去甲肾上腺素的再摄取,发挥治疗疼痛的作用。

1992 年 Fera 等<sup>[9]</sup>在对大鼠的单侧坐骨神经和隐神经切断术后导致的大鼠自残行为后在其脊髓水平发现 NE、DA、5-HT、5-HIAA 含量增高并通过液相色谱法检验出在颈 5-胸 1 神经根和腰 1-骶 1 表达增高。Ting 等<sup>[10]</sup>最近在大鼠颞颌关节疼痛的伤害感受器研究中发现,组胺可以通过间接机制诱发颞颌关节伤害感受,主要包括内源性 5-HT 释放和激活感觉输入的 5-HT(3)受体,并且提出假设组胺激活 5-HT(3)受体,进而去极化伤害感受器诱使 5-HT 释放。Thor 等通过对模型大鼠应用度洛西汀和安慰剂对照证实压力性尿失禁、抑郁异常和神经病理痛因其症状交叉存在共同的生物化学失衡情况,而度洛西汀正是一种双相的 5-HT 和 NE 再摄取抑制剂。

目前多认为单胺类神经递质的不足可能是慢性疼痛伴发抑郁异常的机制,临床上抑制 5-HT 和去甲肾上腺素再摄取的抗抑郁药物在慢性疼痛患者中的疗效支持此观点。

### 2.2 疼痛情感反应的神经系统内分泌改变

2.2.1 神经内分泌改变:已有充分证据证明,情感性疾病与神经内分泌功能的调节有密切的关系。边缘系统是中枢神经系统调节情感活动的部位,又是调节下丘脑-垂体内分泌功能的关键。在情感疾病中,较重视的有 HPA 轴和 HPT 轴。HPA 轴:大量研究报告抑郁症患者有 HPA 轴功能改变:皮质醇分泌的昼夜节律改变,24h 尿游离皮质醇排泄量升高,以及地塞米松抑制试验(dexamethasone suppression test,DST)异常。目前,DST 已被规范化,成为临床检查的工具。综合大量报告结果,DST 在内源性抑郁症的敏感性为 67%,特异性为 96%。TCA 治疗症状缓解后,HPA 轴功能可恢复正常。HPA 轴功能改变可能与抑郁症的状态相关。HPT 轴:应用促甲状腺激素释放激素兴奋试验(thyrotropin releasing hormone-stimulation test,TRH-ST)检查抑郁症患者,发现大约 50% 异常,呈迟钝反应。TRH-ST 对抑郁症的特异性不太高,神经性



厌食、乙醇中毒、边缘人格障碍患者中也有一部分呈迟钝反应。血清泌乳素 (prolactin, PRL) 和生长激素 (growth hormone, GH) 的功能在抑郁症的研究中受到重视, 如发现抑郁症患者 GH 对 TRH 的反应过高, 而 GH 对胰岛素的反应迟钝。这些实验在临床上结果颇不一致<sup>[11]</sup>。Neeck G, Riedel<sup>[12]</sup>对纤维肌痛综合征的患者研究发现不仅存在体内 5-HT 的水平下降, 并出现 HPT/HPA 轴的变化, 主要作用为帮助修复代谢。

Blackburn-Munro<sup>[13]</sup>在 2004 年报道, 作为一种反射性感受反应, 疼痛发生时出现自主神经功能亢奋和延迟的神经内分泌反应, 这是分别由交感神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴中介的。疼痛反应的情感方面 (包括肠易激综合征, 非心源性胸痛) 则与中枢神经系统变化有关, 心理社会因素起了重要作用, 能够改变抑郁情绪的精神药物可有效缓解疼痛。这种与中枢变化有关的疼痛的研究显示, 患者的 HPA 轴和自主神经系统功能异常, 从而导致疼痛加工和疼痛调节方面的改变<sup>[12]</sup>。

**2.2.2 心境障碍中胶质细胞的变化:**有人测定了 20 例心境障碍患者血浆中的星形胶质细胞损伤标志物 (S100B 蛋白) 浓度, 结果表明与健康人相比, 抑郁症和双相障碍躁狂发作患者的 S100B 蛋白浓度明显升高。S100B 增多可能归因于星形胶质细胞损伤和血脑屏障的破坏, 也可能星形胶质细胞分泌 S100B 增多。而抗抑郁治疗能使临床症状改善并 S100B 蛋白浓度降低。由此可见, 胶质细胞的功能异常与抑郁症整个病理生理过程密切相关<sup>[13]</sup>。在大鼠抑郁模型<sup>[14-15]</sup>海马区经抗抑郁药干预对照研究发现, 免疫组化观察下海马星形胶质细胞增生, 推断星形胶质细胞可能参与抑郁症的病理生理机制。抑郁症胶质细胞的病理变化研究提出: 神经病理痛伴有负性情感的患者大脑前额区内神经胶质细胞的数量和密度不可预料的减少, 这两者在解剖学上主管抑郁和双向情感。也有提出星形胶质细胞缺失可能是由于在抑郁情感中谷氨酸的神经传递下降所致。同样, 星形胶质细胞在疼痛中的作用早在 20 世纪 90 年代早期就已经广泛研究, 并主要体现在: ①促进炎性因子释放<sup>[16]</sup>; ②神经营养造成受损神经发芽, 伤害感受器的再生出现的中枢敏化<sup>[17]</sup>; ③星形细胞上存在与疼痛相关的神经激肽-2 受体 (neurokinin-2R, NK-2R), 经证实它在脊髓传递伤害性感受信息中有重要作用<sup>[18]</sup>。还有研究表明星形胶质细胞在癌痛的高表达、促髓鞘吞噬、胶质疤及参与吗啡耐受上均起作用<sup>[19]</sup>。

### 2.3 神经元的可塑性改变

人类能够适应不断变化的环境, 主要是神经系统的适应性。这种适应过程的基础是神经可塑性, 即中枢神经系统终身具有的根据新的经验重组神经通路的能力。这种神经可塑性包括几个方面: 神经元的发生和死亡, 神经连接的形成和剪切, 或已有连接的强度发生变化, 涉及大脑对各种内外刺激感知、调节和应答的多种重要过程, 以及神经元结构和功能的多种变化。成年中枢神经系统可塑性涉及树突延伸与功能改变、轴突发芽、长时程突触传递增强、突触再生和神经再生等改变。

抑郁症神经生物学研究结果表明, 神经可塑性和细胞

修复功能受损可能是抑郁症潜在的病理生理学机制<sup>[20]</sup>。2004 年, Delgado<sup>[20]</sup>发现一些抑郁患者会发生神经变性, 5-HT 和 NE 这两类传导递质影响大脑内神经可塑性的改变。5-羟色胺和去甲肾上腺素神经传导系统随之改变, 抗抑郁药应用于慢性疼痛的机理亦可能如此, 认为抗抑郁药在调节神经再生和其他的神经可塑性变化起一定作用。在抑郁和疼痛症状的发病机制上, 神经递质 5-HT 和去甲肾上腺素以及阿片及 P 物质的紊乱起主导作用, 发生大脑变性的主要区域位于杏仁核、前扣带回皮质和额前皮质的结构区<sup>[21]</sup>。总之, 抑郁异常的患者会产生神经变性, 应当进行早期干预。

### 3 慢性疼痛和心理学

精神心理学干预一直作为慢性疼痛治疗的热点研究, 在临床的多项调查研究均证实进行多方面心理因素干预, 如生活压力、经济、残疾等对慢性疼痛治疗的满意度有明显改善。我们发现部分疼痛是“非解剖学”上的分布, 疼痛蔓延至非损害区域, 疼痛可以超出损伤级别的比例, 在完全没有损伤下的疼痛或一次又一次的疼痛, 并且长期疼痛的患者明显出现的焦虑、紧张和不安等抑郁症状, 这些都可以用来证明心理异常在疼痛中仍起一定的基础作用。尽管有很多研究都表明这些精神病理特点都可以被神经生理机制解释, 包括周围和中枢神经活动的相互影响, 但是无论从基础研究还是临床情绪评定研究上都阐述了疼痛与心理异常之间必定有一定的联系。经常有疼痛为第一主诉的患者往返于精神科和疼痛科就诊就说明这两者的联合因素应当引起人们的重视, 在治疗上更应疼痛和心理联合治疗。在纤维性肌痛患者心理干预对照研究中, 一组进行疼痛逃避治疗机制, 另一组进行疼痛持续治疗机制对照, 并进行随访结果发现比较治疗前治疗后疼痛、机体机能、疲劳性和心理压力均有改善<sup>[22]</sup>。也有研究提出心理干预可以改善癌痛患者 T 细胞母细胞化, 改善免疫功能<sup>[23]</sup>, 一项对台湾老年人慢性疼痛的发病调查发现, 有 42% 的老年患者有慢性疼痛, 行走问题和情绪问题是干预治疗的两个主要方面, 危险因素显示单居女性、低水平教育、宗教信仰和较差的生存质量有影响<sup>[24]</sup>。Chou 等发现对后背痛的认知行为治疗、锻炼、脊柱推拿术、跨学科性康复等几种对照治疗研究改善慢性亚急性后背痛, 并明显优于对照安慰组。对原发性后背痛患者进行心理干预研究, 认为早期心理干预对慢性疼痛的发生起到预防作用。催眠疗法、心理暗示、精神分散等都有文章报道有效缓解各年龄段的患者的慢性疼痛的治疗<sup>[25]</sup>。

综上所述, 慢性疼痛与抑郁症状的相关性在多种方面显示出拥有共同通路, 随着对慢性疼痛与抑郁症状相关性的不断关注及研究, 无论在其传导途径的共同性及临床治疗的药物应用交叉性都表明二者的密切关系, 在临床工作中慢性疼痛治疗应当考虑抑郁症状的治疗及合并应用抗抑郁药。

### 参考文献

- [1] Abebaw F, Atalay A, Girmay M, et al. Utility of the concept of minor depressive disorder: Evidence from a large rural community sample in a developing country setting [J]. J Affective Disorders, 2007, 104: 111-118.
- [2] Koen D, Ronny B, Sing L, et al. Mental disorders among

- persons with chronic back of neck pain: Results from the world mental health surveys [J]. Pain, 2007,129:332—342.
- [3] Wilson KG, Chochinov HM, Skirko MG, et al. Depression and Anxiety Disorders in Palliative Cancer Care [J]. J Pain Symptom Manage, 2007, 33(2):118—128.
- [4] 李力, 黄坤, 余建中, 等. 恶性肿瘤住院患者伴发抑郁的调查[J]. 现代预防医学, 2006, 33(10):1841—1843.
- [5] De Benedittis G, Lorenzetti A, Pieri A. The role of stressful life events in the onset of chronic primary headache [J]. Pain, 1990, 40(1):65—75.
- [6] Edmund K, Lance MM, Christopher E. Gender moderates the association between depression and disability in chronic pain patients[J]. European Journal of Pain, 2006, 10:413—422.
- [7] Davidson JR. A history of the concept of atypical depression [J]. J Clin Psychiatry, 2007, 68(3):10—5.
- [8] Matsuzawa -Yanaqida K, Narita M, Nakajima M, et al. Usefulness of Antidepressants for Improving the Neuropathic Pain-Like State and Pain-Induced Anxiety through Actions at Different Brain Sites [J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(8):1952—65.
- [9] Fera M, Abreu P, Abad F, et al. Relationship between autotomy behaviour and spinal cord monoaminergic levels in rats [J]. Pain, 1992, 48(3):429—37.
- [10] Ting E, Roveroni RC, Ferrari LF, et al. Indirect mechanism of histamine-induced nociception in joint of rats [J]. Life Science, 2007, 81(9):765—71.
- [11] 何梅, 贾霞, 陈军, 等. 烧伤后并发抑郁患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能变化的研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(12):1120—1121.
- [12] 姜佐宁. 现代精神病学 [M]. 北京: 科学出版社, 2004. 89—90.
- [13] Neeck G, Riedel W. Neuromediator and hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome: results of chronic stress [J]. Baillieres Clin Rheumatol, 1994, 8(4):763—75.
- [14] Thor KB, Kirby M, Viktrup L. Serotonin and noradrenaline involvement in urinary incontinence, depression and pain: scientific basis for overlapping clinical efficacy from a single drug, duloxetine [J]. Int J Clin Pract, 2007, 61(8):1349—1355.
- [15] 王敏建, 况利, 李大奇. 抗抑郁药物对抑郁模型大鼠海马星形胶质细胞的作用[J]. 重庆医科大学学报, 2006, 04.
- [16] Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Spinal cord glia: new players in pain [J]. Pain, 2001, 93:201—205.
- [17] Krenz NR, Weaver LC. Nerve growth factor in glia and inflammatory cells of the injured rat spinal cord [J]. J Neurochem, 2000, 74(2):730—9.
- [18] Zerari F, Karpitskiy V, Krause J, et al. Astroglial distribution of neurokinin-2 receptor immunoreactivity in the rat spinal cord [J]. Neuroscience, 1998, 84(4):1233—46.
- [19] 李卉丽, 秦绿叶, 万有, 等. 疼痛研究的新亮点: 星形胶质细胞 [J]. 生理科学进展, 2003, 34(1):45—48.
- [20] Delgado PL. Common pathways of depression and pain [J]. Journal Clin Psychiatry, 2004, 65(Suppl), 12:16—9.
- [21] Jaracz J, Rybakowski J. Depression and pain: novel clinical, neurobiological and psychopharmacological data [J]. Psychiatria polska, 2005, 39(5):937—50.
- [22] van Koulil S, van Lankveld W, Kraaimaat FW, et al. Tailored cognitive-behavioral therapy for fibromyalgia: Two case studies [J]. Patient Education and Counseling, 2008, 71(2):308—14. Epub 2008 Jan 9.
- [23] Barbaral L, William B, Deanna G, et al. Distress reduction from a psychological intervention contributes to improved health for cancer patients [J]. Brain Behavior and Immunity, 2007, 21(7):953—961.
- [24] Yu HY, Tang FI, Kuo BI, et al. Prevalence, interference, and risk factors for chronic pain among Taiwanese community older people [J]. Pain Manag Nurs, 2006, 7(1):2—11.
- [25] Webb AN, Kukuruzovic RH, Catto-Smith AG, et al. Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, (4):CD005110.

## · 综述 ·

# 血浆同型半胱氨酸与脑血管病相关性研究进展\*

谢 荣<sup>1</sup> 李金贤<sup>1</sup> 牛晓珊<sup>2</sup>

脑血管病是一种高发病率、高复发率、高致残率、高死亡率、高医疗费用的疾病,因而也是一种高社会负担的重大疾病。我国现有脑卒中生存患者达 700 万人,且以年发生 156—234 万人的速度在增长,每年夺去 78—187 万人的生命,已成为国人死亡的首因。众多研究认为高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、吸烟、饮酒等是脑血管病的主要的危险因素。近年来大量研究表明,高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症也是脑血管疾病的独立危险因素<sup>[1]</sup>。1969 年 McCully 首先提出,血浆同型半胱氨酸是导致动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的主要因素。随着检测技术的改进与不断深入发展,它对脑血管病的影响已引起众多学者的关注。

## 1 血浆同型半胱氨酸的代谢

### 1.1 代谢途径

Hcy 是一种含硫氨基酸,体内不能合成,它是人体内必需氨基酸蛋氨酸代谢过程中的一个重要的中间产物。为蛋氨酸(甲硫氨酸, Met) 去甲基化生成 S-腺苷同型半胱氨酸水解后生成。Hcy 主要有两种代谢途径:①再甲基化途径<sup>[2]</sup>,约有 50% 的 Hcy 在蛋氨酸合成酶(methionine synthase, MS)催化下以维

生素 B<sub>12</sub> 作为辅酶,以 N5 甲基四氢叶酸为甲基供体,重新甲基化生成 Met。这一反应中的甲基供体是由 N5, N10 亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)作用于 N5, N10 亚甲基四氢叶酸形成的;②转硫基途径,在 β<sub>2</sub> 胱硫醚合酶(cystathionine β synthase, CBS)的作用下,有 50% Hcy 与丝氨酸缩合成胱硫醚,接着被 γ-胱硫醚(γ-cystathionase)水解为 Hcy 和 α-酮丁酸,这两个反应都需要维生素 B<sub>6</sub> 作为辅酶,最后 Hcy 转化为谷胱甘肽或硫酸盐经尿排出体外。Hcy 代谢的两条途径:即再甲基化和转硫基作用不是相互独立的,而是在一定的调节机制下相互协调的。

### 1.2 影响因素

凡能够影响 Hcy 合成及代谢途径的因素,均可导致血浆 Hcy 的升高。MTHFR、蛋氨酸合成酶(methionine synthase, MS)、CBS 等的缺陷或叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 和维生素 B<sub>6</sub> 的缺乏都可引起高 Hcy 血症。

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区卫生厅青年科研基金

1 新疆维吾尔自治区人民医院康复医学科,乌鲁木齐,830001

2 新疆维吾尔自治区人民医院神经内科

作者简介:谢荣,女,主任医师,副教授

收稿日期:2007-12-19