

- [37] Stender J, Kupers R, Rodell A, et al. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35(1):58—65.
- [38] Aubinet C, Cassol H, Gosseries O, et al. Brain metabolism but not gray matter volume underlies the presence of language function in the minimally conscious state (MCS): MCS+ versus MCS- neuroimaging differences[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2020, 34(2):172—184.
- [39] Edlow BL, Sanz LRD, Polizzotto L, et al. Therapies to restore consciousness in patients with severe brain injuries: A gap analysis and future directions[J]. Neurocrit Care, 2021, 35(Suppl 1):68—85.
- [40] Zhang Y, Lu J, Du J, et al. Neural correlates of different behavioral response to transcranial direct current stimulation between patients in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state[J]. Neurol Sci, 2020, 41(1):75—82.
- [41] Abdalmalak A, Milej D, Yip LCM, et al. Assessing time-resolved fNIRS for brain-computer interface applications of mental communication[J]. Front Neurosci, 2020, 14:105.
- [42] Othman MH, Bhattacharya M, Möller K, et al. Resting-state NIRS-EEG in unresponsive patients with acute brain injury: A proof-of-concept study[J]. Neurocrit Care, 2021, 34(1):31—44.
- [43] Monti MM, Rosenberg M, Finoia P, et al. Thalamo-frontal connectivity mediates top-down cognitive functions in disorders of consciousness[J]. Neurology, 2015, 84(2):167—173.
- [44] Stender J, Gosseries O, Bruno MA, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study[J]. Lancet, 2014, 384(9942):514—522.
- [45] Schiff ND, Ribary U, Moreno DR, et al. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain[J]. Brain, 2002, 125(Pt 6):1210—1234.
- [46] Candia-Rivera D, Annen J, Gosseries O, et al. Neural responses to heartbeats detect residual signs of consciousness during resting state in postcomatose patients[J]. J Neurosci, 2021, 41(24):5251—5262.
- [47] Carrière M, Cassol H, Aubinet C, et al. Auditory localization should be considered as a sign of minimally conscious state based on multimodal findings[J]. Brain Commun, 2020, 2(2):fcaa195.
- [48] Ferraro S, Nigri A, D'Incerti L, et al. Preservation of language processing and auditory performance in patients with disorders of consciousness: A multimodal assessment[J]. Front Neurol, 2020, 11:526465.

·综述·

慢性腰痛患者异常伤害性感受的研究进展*

高真^{1,2} 刘红^{2,3} 李雅萍^{2,3} 陈晓琳^{2,3} 江征^{2,3,4}

国际疼痛学会将疼痛定义为,与实际或潜在组织损伤相关的不愉快的感觉和情感体验^[1]。但随着疼痛的慢性化发展,疼痛感受与组织损伤严重程度之间的相关性逐渐减弱^[2]。以慢性腰痛(chronic low back pain, CLBP)为例,患者肌肉骨骼损伤的程度常与他们的主诉不成比例,提示伤害性刺激与伤害性感受之间失衡,即存在异常的伤害性感受^[3-4]。这极大程度降低了腰痛患者的诊疗质量,造成严重的药物、手术滥用以及巨大的经济损失^[5-7]。研究表明,伤害性感受是在中枢与外周层面对伤害性刺激进行调制的神经元过程^[8]。因此,明确CLBP患者异常伤害性感受的中枢机制以及与之相对应的外周表现特征,可能有助于促进对慢性疼痛的理解,并指导其临床治疗。本文对异常伤害性感受的中枢机制与外周表现特征进行综述。

1 文献检索及整理方法

1.1 资料来源

共检索4个数据库:中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed、Web of Science。

1.1.1 文献检索策略:中文检索词:慢性腰痛、伤害性感受、条件性疼痛调节、时间累积效应、疼痛的时间累积效应、疼痛下行调控、疼痛下行调控系统、疼痛下行调控通路、内源性疼痛调控、功能磁共振成像。英文检索词:chronic low back pain、nociception、conditioned pain modulation、temporal summation、temporal summation of pain、descending pain modulation、descending pain modulation system、descending pain modulation pathway、endogenous pain modulation、fMRI、functional magnetic resonance imaging。时间范围自建

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.08.026

*基金项目:福建省康复重点实验室联合福建省康复产业研究院开放课题(2015Y2001-56)

1 福建中医药大学第一临床医学院,福建省福州市,350122; 2 福建中医药大学中医骨伤及运动康复教育部重点实验室; 3 福建中医药大学康复医学院; 4 通讯作者

第一作者简介:高真,男,硕士研究生; 收稿日期:2021-08-20

库至2021年6月。

1.1.2 文献纳入与排除标准:①纳入标准:研究方法为随机对照研究、横断面研究、病例对照研究以及队列研究;研究内容为通过条件性疼痛调节、疼痛时间累积效应以及功能磁共振成像等方法研究慢性腰痛患者异常伤害性感受以及疼痛下行调控通路的变化情况;研究对象为慢性腰痛患者。②排除标准:学位论文、综述、系统评价、meta分析、专家观点、图书以及会议论文;未使用条件性疼痛调节或疼痛时间累积效应评估慢性腰痛患者伤害性感受变化情况;急性、亚急性腰痛或其他慢性疼痛综合征患者;重复发表过的文章和非中、英文文献。

1.1.3 文献管理与筛选:由2名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。当存在分歧时,则由一名高年资研究者参与讨论,共同做出决议。使用NoteExpress软件管理文献,Excel录入文献的基本信息与研究内容,包括:文献题目、发表年份、第一作者姓名、文献类别、研究对象、干预措施、结局评价指标、研究结果、局限性。

2 检索结果

依照上述关键词检索英文数据库获得文献814篇,检索中文数据库获得文献14篇。经过3轮剔除后获得中、英文文献共20篇,检索流程见图1,纳入研究的基本特征见表1。

3 异常伤害性感受的中枢机制

外周输入的伤害性刺激在中枢神经系统中被不断放大,形成异常的伤害性感受,造成严重的疼痛症状,这与负责伤害感受和调控的疼痛下行调控通路密切相关^[9-11]。疼痛下行调控通路主要由中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)、延髓头端腹内侧区(rostral ventromedial medulla, RVM)、一部分脑桥背外侧网状结构神经元以及脊髓背角等

神经解剖结构组成,其中存在于RVM中的On细胞和Off细胞根据其功能将疼痛下行调控通路划分为抑制通路与易化通路^[12]。正常情况下,伤害性刺激的输入可自下而上激活疼痛下行调控通路,引起相应的行为反应,从而降低机体的疼痛感受。不仅如此,最近的研究还发现,与情绪、认知相关的皮质以及皮质下结构同样也可被疼痛刺激激活,从而自上而下地影响中枢疼痛感受与处理^[13-15]。

3.1 自下而上(bottom-up)中枢疼痛调控功能障碍

疼痛信息由外周伤害感受器自下而上投射入中枢神经系统,不仅作用于大脑感觉信息传导的中继站——丘脑,PAG作为中枢疼痛调控通路的关键组成部分同样也被激活,向下作用于RVM,RVM通过双向调节方式(易化调控/抑制调控),继而调控脊髓背角内伤害感受性神经元的功能活动,最终影响机体的伤害性感受^[12]。最近的研究表明,RVM不仅受PAG调控,还接受来自臂旁核神经元的信息投射^[16-18]。臂旁核作为伤害性传递神经元的主要靶点,可以向RVM直接传递外周疼痛信息,从而参与中枢疼痛调控,其功能变化与慢性疼痛的发生发展密切相关(图2)^[19]。疼痛下行调控通路接受自下而上的伤害性刺激后激活,继而参与中枢的疼痛处理,由RVM中On细胞与Off细胞所介导的疼痛易化与抑制通路之间的失衡是导致慢性疼痛患者异常伤害性感受的机制之一^[20-21]。

3.2 自上而下(top-down)中枢疼痛调控功能障碍

当伤害性刺激由外周进入中枢神经系统时,部分皮质以及皮质下区域,如前扣带回皮质、前额叶皮质、初级躯体感觉皮层、岛叶、丘脑以及杏仁核等随之激活^[13]。最近的研究进展表明,这些脑区不仅参与疼痛相关情绪与认知功能的调节,还可自上而下地调控中枢疼痛的处理过程^[13,22],这为疼痛的认知情绪调节提供了合理的神经生理基础。PAG接受来自丘脑、杏仁核、前额叶皮质以及岛叶皮质等脑区的信息传入,并向下作用于RVM等脑干结构启动疼痛下行抑制性调控(图3)。皮质及皮质下脑区功能结构的障碍导致PAG自上而下的募集减少,造成疼痛抑制效应降低,这被认为是慢性疼痛患者异常伤害性感受的机制之一^[23-24]。

4 CLBP患者异常伤害性感受的中枢表现

现代疼痛神经科学的发展促进了我们对疼痛的理解,功能磁共振成像技术(functional magnetic resonance imaging, fMRI)已被用于观察研究不同生理、心理和病理条件下参与伤害性感受调控相关脑区结构与功能的异常变化情况^[25]。Matsuo Y等^[26]通过对受试者腰部进行机械性疼痛刺激,发现健康对照组在其背外侧前额叶皮质、扣带回等区域明显激活,而CLBP患者在相同区域激活程度则显著降低,激活程度与伤害性感受强度呈负相关。作为疼痛下行抑制通路的皮质起源,前额叶与前扣带回皮质活动的降低可能是

图1 文献检索筛选流程图

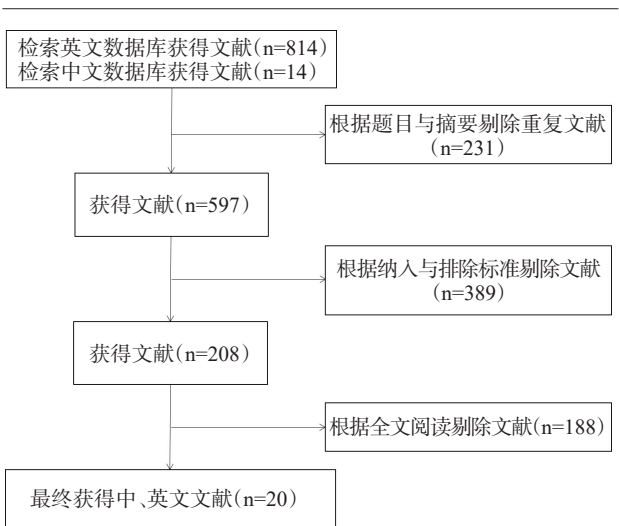


表1 纳入研究基本特征

纳入研究	研究对象	分组情况	性别 (男/女,例)	平均 年龄(岁)	观察 指标	干预 手段	定量感觉 测试方案
Rabey, 2015 ^[39]	CLBP HCs	CLBP(n=64) HCs(n=64)	29/35 29/35	34.60±10.60 33.50±11.00	CPM TS	无	条件刺激:热刺激 测试刺激:压力刺激 TS:压力刺激
Aoyagi, 2019 ^[40]	CLBP HCs	CLBP 伴纤维肌痛(n=22) CLBP 不伴纤维肌痛(n=24)	5/17 9/15	43.95±14.00 42.38±12.37	CPM PPT	无	条件刺激:压力刺激 测试刺激:压力刺激 PPT:压力测痛仪
Mlekusch, 2016 ^[44]	CLBP ALBP HCs	CLBP(n=34) ALBP(n=40) HCs(n=30)	17/17 24/16 14/16	50.80±14.00 41.10±12.50 37.40±10.90	CPM	无	条件刺激:冷压刺激 测试刺激:压力刺激 PPT:压力测痛仪
Christensen, 2020 ^[42]	CLBP HCs	CLBP(n=22) HCs(n=22)	10/12 10/12	40.50±11.50 39.30±11.10	CPM PPT	无	条件刺激:冷压刺激 测试刺激:压力刺激 PPT:压力测痛仪
Moreira, 2021 ^[45]	CNLBP HCs	CNLBP(n=18) HCs(n=18)	2/16 6/12	26.40±1.60 22.10±2.10	CPM	无	条件刺激:冷压刺激 测试刺激:压力刺激
Owens, 2016 ^[47]	CLBP HCs	CLBP(n=25) HCs(n=25)	11/14 11/14	57.64±10.84 55.16±7.86	CPM TS	无	条件刺激:冷压刺激 测试刺激:压力刺激 TS:机械性/热痛刺激
La Touche, 2019 ^[55]	CNLBP	低自我效能组(n=30) 高自我效能组(n=30)	7/23 18/12	36.53±13.83 38.17±12.24	TS	无	TS:弯腰提重物 疼痛刺激
Carriere, 2019 ^[53]	CLBP HCs	CLBP(n=437) HCs(n=115)	148/289 44/71	55.68±12.40 56.61±10.90	TS	无	TS:针刺刺激
van de Donk, 2020 ^[51]	CLBP	他喷他多缓释片治疗组(n=20) 安慰剂治疗组(n=20)	16/4 11/9	64.90±12.50 60.80±9.70	CPM TS OA	他喷他多 缓释片	条件刺激:冷痛刺激 测试刺激:热痛刺激 TS:针刺刺激 OA:热痛刺激
Corrêa, 2016 ^[56]	CNLBP	干扰电 1kHz 组(n=50) 干扰电 4kHz 组(n=50) 安慰剂组(n=50)	15/35 10/40 10/40	50.50±13.10 53.60±11.50 49.40±11.60	CPM TS PPT	干扰电疗 法	条件刺激:冷痛刺激 测试刺激:压力刺激 TS:压力刺激 PPT:压力测痛仪
Overstreet, 2021 ^[37]	CLBP	CLBP(n=134)	58/76	45.40±14.10	CPM TS	无	条件刺激:冷压刺激 测试刺激:压力刺激 TS:针刺刺激
Leemans, 2021 ^[57]	CNLBP	热经皮神经电刺激组(n=25) 对照组(n=25)	12/13 11/14	43.90±12.20 44.70±12.20	CPM TS PPT	热经皮神 经电刺激	条件刺激:冷压刺激 测试刺激:压力刺激 TS:压力刺激 PPT:压力测痛仪
Leite, 2018 ^[58]	CNLBP	电针组(n=17) 对照组 1(n=17) 对照组 2(n=18) 对照组 3(n=17)	7/10 8/9 8/10 8/9	42.35±3.35 41.82±3.34 48.72±3.61 52.58±3.65	CPM TS PPT	电针治疗	条件刺激:压力刺激 测试刺激:压力刺激 TS:压力刺激
McPhee, 2021 ^[52]	CLBP	CLBP(n=12)	3/9	28.60±5.90	CPM TS	经颅直流 电刺激	条件刺激:压力刺激 测试刺激:压力刺激 TS:压力刺激
Bruehl, 2021 ^[41]	CLBP HCs	CLBP(n=92) HCs(n=99)	35/57 49/50	36.50±11.57 33.00±9.14	CPM	无	条件刺激:压力刺激 测试刺激:热痛刺激
Corrêa, 2015 ^[46]	CNLBP HCs	CNLBP(n=30) HCs(n=30)	12/18 12/18	51.00±8.70 47.00±7.70	CPM PPT	无	条件刺激:冷压刺激 测试刺激:压力刺激 PPT:压力测痛仪
Matsuo, 2017 ^[26]	CLBP HCs	CLBP(n=9) HCs(n=8)	8/1 8/0	48.00±14.00 34.00±13.90	BOLD	无	无
Yu, 2014 ^[28]	CLBP HCs	CLBP(n=18) HCs(n=18)	12/6 12/6	36.10±9.92 37.10±9.24	FC	无	无
Meier, 2017 ^[30]	CLBP HCs	CLBP(n=20) HCs(n=20)	13/7 8/12	39.35±13.97 32.10±10.78	FC	无	无
Yu, 2020 ^[31]	CLBP	增强真针刺组(n=12) 增强假针刺组(n=13) 限制真针刺组(n=12) 限制假针刺组(n=13)	4/8 5/8 4/8 6/7	48.00±11.59 40.02±13.51 34.98±13.16 39.51±14.40	FC	真针刺 假针刺	无

注:①CLBP:chronic low back pain,慢性腰痛;②CNLBP:chronic nonspecific low back pain,慢性非特异性腰痛;③ALBP:acute low back pain,急性腰痛;④HCs:healthy controls,健康对照组;⑤CPM:conditioned pain modulation,条件性疼痛调节;⑥TS:temporal summation,时间累积效应;⑦PPT:pressure pain threshold,压痛阈值;⑧OA:offset analgesia,抵消镇痛;⑨BOLD:blood oxygenation level dependent,血氧水平依赖;⑩FC:functional connectivity,功能连接。

导致伤害性感受异常增强的原因之一^[24,27]。Yu R等^[28]发现在CLBP患者中,腹内侧前额叶皮质以及前扣带回与PAG之间的功能连接(functional connectivity, FC)随着伤害性感受强度的增加而降低;后岛叶、杏仁核与PAG之间的FC则与慢性腰痛持续时间呈负相关。功能连接可反映不同脑区之间

神经生理活动的时间相关性及同步性的变化情况。各皮质及皮质下结构与PAG之间FC的降低同样也提示中枢自上而下地疼痛调控功能障碍,而这种功能障碍可能随着腰痛慢性化发展不断恶化。杏仁核作为调节持续疼痛与其情绪维度之间相互作用的关键脑区,其与PAG之间FC的异常变化可能

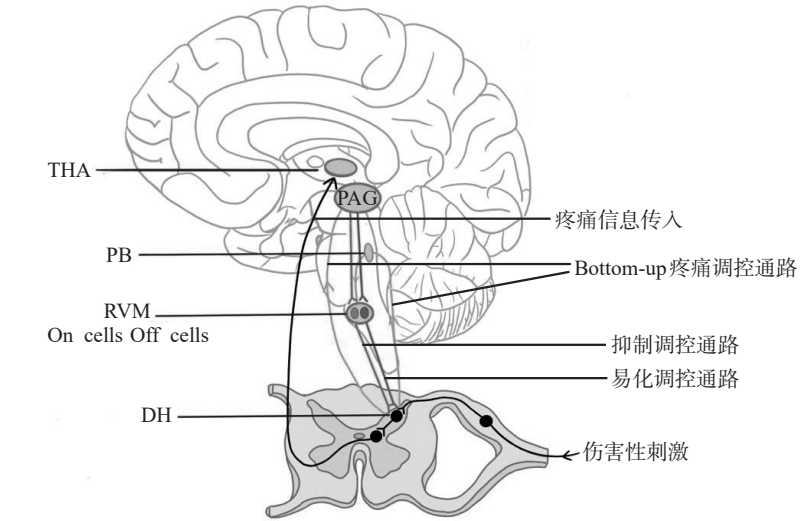
暗示着负性情绪在异常伤害性感受中的作用^[29]。一项任务态fMRI研究探讨了疼痛相关恐惧情绪在CLBP患者伤害性感受中的作用,发现PAG与杏仁核之间的功能连接与恐惧评分呈负相关,即增强的负性情绪抑制了杏仁核与PAG之间的信息传递,导致PAG募集障碍,其主导的下行抑制性调控功能减弱,最终表现为异常的伤害性感受^[30]。Yu S等^[31]利用真针刺和假针刺治疗慢性腰痛,发现真针刺可增加CLBP患者PAG与杏仁核之间的FC,这与患者腰痛烦恼程度呈负相关;同时,基线时CLBP患者PAG与杏仁核之间的FC可以预测最终的治疗效果。该结果进一步支持了上述观点,PAG与杏仁核之间异常的FC可能是疼痛相关负性情绪导致异常伤害性感受发生发展的神经生物学基础。

作为一种多维的主观体验,机体对疼痛的伤害性感受并不局限于躯体感觉层面,与疼痛相关的认知障碍以及负性情绪状态也参与异常伤害性感受的发展^[1,32]。上述研究结果显示,在腰痛刺激的长期影响下,负责情绪认知的皮质以及皮质下脑区出现结构与功能的可塑性变化,自上而下影响中枢的疼痛调控(图3),这些变化与异常伤害性感受的出现密切相关。尽管如此,情绪、认知因素在CLBP患者异常伤害性感受发生发展中的作用机制仍不清楚。

5 CLBP患者异常伤害性感受的外周表现

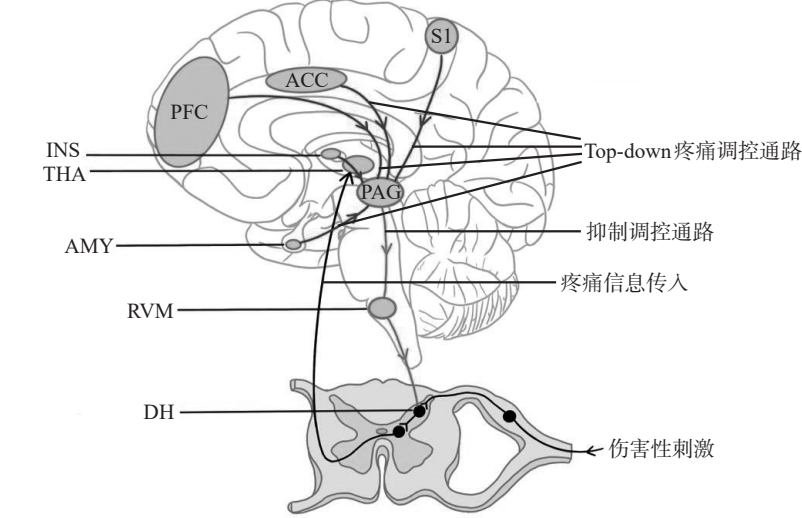
近年来,部分外周感觉测试参数已被用于量化CLBP患者伤害性感受的变化情况,其中条件性疼痛调节(conditioned pain modulation, CPM)以及疼痛的时间累积效应(temporal summation of pain, TS)可以动态地评估中枢疼痛

图2 自下而上中枢疼痛调控通路



注:①THA:thalamus,丘脑;②PAG:periaqueductal gray,中脑导水管周围灰质;③PB:parabrachial,臂旁核;④RVM:rostral ventromedial medulla,延髓头端腹内侧区;⑤On cells:On细胞;⑥Off cells:Off细胞;⑦DH:dorsal horn,脊髓背角。

图3 自上而下中枢疼痛调控通路



注:①S1:primary somatosensory cortex,初级躯体感觉皮层;②PFC:prefrontal cortex,前额叶皮质;③ACC:anterior cingulate cortex,前扣带回皮质;④INS:insula,岛叶;⑤THA:thalamus,丘脑;⑥PAG:periaqueductal gray,中脑导水管周围灰质;⑦AMY:amygdala,杏仁核;⑧RVM:rostral ventromedial medulla,延髓头端腹内侧区;⑨DH:dorsal horn,脊髓背角。

下行调控通路对伤害性感受的处理效能^[33-34]。当疼痛刺激由外周伤害感受器传入中枢神经系统,疼痛下行调控通路通过“自上而下”以及“自下而上”的方式处理伤害性感受抑制与易化过程,这在外周分别表现为CPM与TS的变化。

CPM指激活疼痛下行调控通路的伤害性刺激(条件刺激)可使后续刺激(测试刺激)引起的伤害感受明显减弱,即“疼痛抑制疼痛”^[35]。CPM效应变化与疼痛下行抑制通路有关,疼痛下行抑制通路的激活可抑制脊髓背角广动力神经元的活动,最终降低机体的伤害性感受。其机制的生理学基础又被称为弥散性伤害抑制性控制^[9,36]。

TS指连续的疼痛刺激(固定频率 $\geq 0.33\text{Hz}$)会逐渐增强机体的伤害性感受,这与疼痛下行易化通路的功能活动有关^[37]。重复的疼痛刺激不断激活C纤维导致脊髓背角神经元敏化,最终增强机体的伤害性感受,该过程被称为Wind-up效应^[38]。

5.1 CLBP患者条件性疼痛调节效应降低

Rabey M等^[39]将作用于受试者手背的热刺激作为条件刺激,在腰部施加压力刺激作为测试刺激以评估CLBP患者与健康受试者之间的CPM效率差异,发现CLBP患者存在明显的CPM效率降低,表现为异常的伤害性感受特征。其他学者也探讨了CLBP患者疼痛下行抑制调控效能的变化情况,均发现CPM效率的降低^[37,40-46]。但Owens MA等^[47]利用压力刺激(测试刺激)、冷压刺激(条件刺激)分别作用于优势侧前臂背侧、同侧斜方肌以检测CPM,最终结果表明CLBP患者与健康人群之间不存在CPM效率差异。CPM的检测方法、刺激部位以及其他人口学因素可能会导致这些异质性结果的出现^[48]。因此,未来需应用标准化的评估方式对CLBP患者CPM效应变化进行更严谨的临床研究。作为不愉快的主观感觉和情感体验,疼痛的发生发展同时受到情绪相关因素的影响,CLBP患者疼痛以及情绪相关脑区之间的相互作用已在中枢层面上支持这一观点。最近的研究表明,CLBP患者异常伤害性感受在外周层面上表现为CPM效率的降低,这与疼痛相关负性情绪之间存在重要的临床相关性^[42,49]。

最新研究发现,CPM效率作为中枢疼痛调控功能的外周量度可影响慢性疼痛的临床疗效并预测其慢性化发展^[50]。同样在CLBP患者中, Van de Donk T等^[51]发现CPM效率降低与他喷他多治疗的长期疗效有关。McPhee ME等^[52]利用经颅直流电刺激作用于内侧前额叶皮质,以此来改善CLBP患者的疼痛下行抑制通路,结果发现该疗法对CPM效率受损的患者有最佳潜在效果。Bruehl S等^[41]发现CLBP患者CPM效率与阿片类药物镇痛反应之间存在显著正相关,且CPM可预测阿片类药物干预下CLBP患者的疼痛症状发展。尽管上述研究证实,CPM可反映中枢疼痛抑制功能的变化情况,并与各种疼痛相关临床症状有关,但目前慢性

腰痛的研究忽略了中枢疼痛抑制效应在其发生发展过程中的重要性,因此,开展CPM效率变化的研究有助于腰痛机制的进一步探讨。

5.2 CLBP患者疼痛的时间累积效应增强

Carriere JS等^[53]通过对CLBP患者($n=437$)以及健康受试者($n=115$)的手背进行连续针刺刺激以观察疼痛的时间累积效应差异,结果显示,与健康人群相比,CLBP患者对机械性疼痛的敏感性增强,即疼痛下行易化效应增强;同时,该研究还发现,TS增强与受试者疼痛灾难化以及疼痛预期程度密切相关。疼痛灾难化、运动恐惧、焦虑抑郁等疼痛相关情绪因素被认为是在疼痛慢性化过程中导致自上而下疼痛调控功能障碍的主要贡献者,最终介导伤害性感受的异常变化^[54]。最新研究发现,CLBP患者TS增强与疼痛灾难化以及运动恐惧评分呈正相关,可预测疼痛以及躯体功能障碍的加重^[37,55]。

部分研究还发现,经干扰电疗法以及药物治疗后的CLBP患者表现为疼痛症状改善以及TS降低,二者之间存在显著相关性^[50,56]。但也有研究通过经皮电刺激、经颅直流电刺激以及电针疗法进行干预,结果并未观察到TS的动态变化^[51,57-58]。慢性疼痛的治疗能否改变中枢疼痛调控功能,恢复正常的CPM与TS效应,需要进一步研究来探讨。

6 小结

CLBP患者异常的伤害性感受表现为严重疼痛,是全球范围内临床就诊的主要原因。随着疼痛神经科学的不断发展,各种研究手段都被用于探讨异常伤害性感受的机制基础。最新研究认为,中枢疼痛下行调控的功能障碍与异常伤害性感受的发生发展密切相关。疼痛下行调控通路功能障碍主要表现为疼痛抑制效能降低以及易化效能的增强,导致脊髓背角神经元敏化,对伤害性感受的反应性增加。除了fMRI研究,以CPM和TS为代表的外周定量感觉测试也被用于评估疼痛下行调控通路的功能状况。CPM效应减弱以及TS效应增强反映中枢疼痛抑制效能降低以及易化效能增强,是CLBP患者异常伤害性感受的外周特征表现。对异常伤害性感受中枢机制以及外周表现的充分认识对腰痛患者的临床治疗以及慢性化发展的预防有重要临床意义。

7 展望

对CLBP患者异常伤害性感受中枢机制的探讨有助于提供临床诊疗新方向。最新研究将疼痛下行调控通路中的前额叶皮质、脊髓背角作为CLBP临床治疗的新靶点,取得了良好结果,证明以疼痛机制为导向的临床治疗方法具有良好前景。因此,进一步探讨CLBP患者异常伤害性感受的中枢机制有助于临床靶向治疗,这也是包括CLBP在内的各种

慢性疼痛综合征未来研究的主要方向。

参考文献

- [1] Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised international association for the study of pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises[J]. *Pain*, 2020, 161(9):1976—1982.
- [2] Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions[J]. *Eur J Pain*, 2018, 22(2):216—241.
- [3] Goubert D, Danneels L, Graven-Nielsen T, et al. Differences in pain processing between patients with chronic low back pain, recurrent low back pain, and fibromyalgia[J]. *Pain Physician*, 2017, 20(4):307—318.
- [4] Palsson TS, Christensen SWM, De Martino E, et al. Pain and disability in low back pain can be reduced despite no significant improvements in mechanistic pain biomarkers[J]. *Clin J Pain*, 2021, 37(5):330—338.
- [5] Kikuchi S, Togo K, Ebata N, et al. Database analysis on the relationships between nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment variables and incidence of acute myocardial infarction in Japanese patients with osteoarthritis and chronic low back pain[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(3):1601—1613.
- [6] Mutubuki EN, Beljon Y, Maas ET, et al. The longitudinal relationships between pain severity and disability versus health-related quality of life and costs among chronic low back pain patients[J]. *Qual Life Res*, 2020, 29(1):275—287.
- [7] Vlaeyen JWS, Maher CG, Wiech K, et al. Low back pain[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1):52.
- [8] Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology[J]. *Pain*, 2008, 137(3):473—477.
- [9] Cummins TM, Kucharczyk MM, Graven-Nielsen T, et al. Activation of the descending pain modulatory system using cuff pressure algometry: back translation from man to rat[J]. *Eur J Pain*, 2020, 24(7):1330—1338.
- [10] Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(2):613—623.
- [11] 张玉秋, 吴根诚. 内源性下行抑制/易化系统与5-羟色胺对脊髓伤害感受性信息的调制[J]. *生理科学进展*, 2000(3):211—216.
- [12] Kincaid W, Neubert M, Xu M, et al. Role for medullary pain facilitating neurons in secondary thermal hyperalgesia[J]. *J Neurophysiol*, 2006, 95(1):33—41.
- [13] Gamal-Eltrabily M, Martinez-Lorenzana G, González-Hernández A, et al. Cortical modulation of nociception[J]. *Neuroscience*, 2021(458):256—270.
- [14] Lopes PSS, Campos ACP, Britto LRG, et al. Motor cortex and pain control: exploring the descending relay analgesic pathways and spinal nociceptive neurons in healthy conscious rats[J]. *Behav Brain Funct*, 2019, 15(1):5.
- [15] Tan LL, Oswald MJ, Heintz C, et al. Gamma oscillations in somatosensory cortex recruit prefrontal and descending serotonergic pathways in aversion and nociception[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):983.
- [16] Chen Q, Roeder Z, Li MH, et al. Optogenetic evidence for a direct circuit linking nociceptive transmission through the parabrachial complex with pain-modulating neurons of the rostral ventromedial medulla (RVM)[J]. *eNeuro*, 2017, 4(3):ENEURO.0202—17.2017.
- [17] Roeder Z, Chen Q, Davis S, et al. Parabrachial complex links pain transmission to descending pain modulation[J]. *Pain*, 2016, 157(12):2697—2708.
- [18] Stroman PW, Ioachim G, Powers JM, et al. Pain processing in the human brainstem and spinal cord before, during, and after the application of noxious heat stimuli[J]. *Pain*, 2018, 159(10):2012—2020.
- [19] Chen Q, Heinricher MM. Plasticity in the link between pain-transmitting and pain-modulating systems in acute and persistent inflammation[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(11):2065—2079.
- [20] Martel MO, Petersen K, Cornelius M, et al. Endogenous pain modulation profiles among individuals with chronic pain: relation to opioid use[J]. *J Pain*, 2019, 20(4):462—471.
- [21] Owens MA, Parker R, Rainey RL, et al. Enhanced facilitation and diminished inhibition characterizes the pronociceptive endogenous pain modulatory balance of persons living with HIV and chronic pain[J]. *J Neurovirol*, 2019, 25(1):57—71.
- [22] Dale J, Zhou H, Zhang Q, et al. Scaling up cortical control inhibits pain[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(5):1301—1313.
- [23] Dimov LF, Toniolo EF, Alonso-Matielo H, et al. Electrical stimulation of the insular cortex as a novel target for the relief of refractory pain: an experimental approach in rodents[J]. *Behav Brain Res*, 2018(346):86—95.
- [24] Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the prefrontal cortex in pain processing[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(2):1137—1166.
- [25] Ng SK, Urquhart DM, Fitzgerald PB, et al. The relationship between structural and functional brain changes and altered emotion and cognition in chronic low back pain brain changes: a systematic review of MRI and fMRI studies[J]. *Clin J Pain*, 2018, 34(3):237—261.
- [26] Matsuo Y, Kurata J, Sekiguchi M, et al. Attenuation of cortical activity triggering descending pain inhibition in chronic low back pain patients: a functional magnetic resonance imaging study[J]. *J Anesth*, 2017, 31(4):523—530.
- [27] Hohenschurz-Schmidt DJ, Calcagnini G, Dipasquale O, et al. Linking pain sensation to the autonomic nervous system: the role of the anterior cingulate and periaqueductal gray resting-state networks[J]. *Front Neurosci*, 2020(14):147.
- [28] Yu R, Gollub RL, Spaeth R, et al. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain[J]. *Neuroimage Clin*, 2014(6):100—108.
- [29] Gandhi W, Rosenek NR, Harrison R, et al. Functional connectivity of the amygdala is linked to individual differences in emotional pain facilitation[J]. *Pain*, 2020, 161(2):300—307.
- [30] Meier ML, Stämpfli P, Humphreys BK, et al. The impact of pain-related fear on neural pathways of pain modulation in chronic low back pain[J]. *Pain Rep*, 2017, 2(3):e601.
- [31] Yu S, Ortiz A, Gollub RL, et al. Acupuncture treatment modulates the connectivity of key regions of the descend-

- ing pain modulation and reward systems in patients with chronic low back pain[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6):1719.
- [32] Yamamoto A. Endogenous antinociceptive system and potential ways to influence it[J]. *Physiol Res*, 2019, 68(Suppl 3):S195—S205.
- [33] O'Neill S, Holm L, Filtenborg JB, et al. The inhibitory effect of conditioned pain modulation on temporal summation in low-back pain patients[J]. *Scand J Pain*, 2021, 21(3): 606—616.
- [34] Starkweather AR, Heineman A, Storey S, et al. Methods to measure peripheral and central sensitization using quantitative sensory testing: a focus on individuals with low back pain[J]. *Appl Nurs Res*, 2016(29):237—241.
- [35] Ibancos-Losada MDR, Osuna-Pérez MC, Castellote-Caballero MY, et al. Conditioned pain modulation effectiveness: an experimental study comparing test paradigms and analyzing potential predictors in a healthy population[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(9):599.
- [36] Le Bars D. The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2002, 40(1—3):29—44.
- [37] Overstreet DS, Michl AN, Penn TM, et al. Temporal summation of mechanical pain prospectively predicts movement-evoked pain severity in adults with chronic low back pain [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1):429.
- [38] Kimura S, Tanabe M, Honda M, et al. Enhanced wind-up of the C-fiber-mediated nociceptive flexor reflex movement following painful diabetic neuropathy in mice[J]. *J Pharmacol Sci*, 2005, 97(2):195—202.
- [39] Rabey M, Poon C, Wray J, et al. Pro-nociceptive and anti-nociceptive effects of a conditioned pain modulation protocol in participants with chronic low back pain and healthy control subjects[J]. *Man Ther*, 2015, 20(6):763—768.
- [40] Aoyagi K, He J, Nicol AL, et al. A subgroup of chronic low back pain patients with central sensitization[J]. *Clin J Pain*, 2019, 35(11):869—879.
- [41] Bruhl S, France CR, Stone AL, et al. Greater conditioned pain modulation is associated with enhanced morphine analgesia in healthy individuals and patients with chronic low back pain[J]. *Clin J Pain*, 2021, 37(1):20—27.
- [42] Christensen KS, O'Sullivan K, Palsson TS. Conditioned pain modulation efficiency is associated with pain catastrophizing in patients with chronic low back pain[J]. *Clin J Pain*, 2020, 36(11):825—832.
- [43] Edwards RR, Dolman AJ, Michna E, et al. Changes in pain sensitivity and pain modulation during oral opioid treatment: the impact of negative affect[J]. *Pain Med*, 2016, 17(10):1882—1891.
- [44] Mlekusch S, Neziri AY, Limacher A, et al. Conditioned pain modulation in patients with acute and chronic low back pain[J]. *Clin J Pain*, 2016, 32(2):116—121.
- [45] Moreira LPC, Mendoza C, Barone M, et al. Reduction in pain inhibitory modulation and cognitive-behavioral changes in patients with chronic low back pain: a case-control study[J]. *Pain Manag Nurs*, 2021, 22(5):599—604.
- [46] Corrêa JB, Pena Costa LO, Bastos De Oliveira NT, et al. Central sensitization and changes in conditioned pain modulation in people with chronic nonspecific low back pain: a case-control study[J]. *Experimental Brain Research*, 2015, 233(8):2391—2399.
- [47] Owens MA, Bulls HW, Trost Z, et al. An examination of pain catastrophizing and endogenous pain modulatory processes in adults with chronic low back pain[J]. *Pain Med*, 2016, 17(8):1452—1464.
- [48] 朱阿芳, 黄宇光. 条件性疼痛调节的影响因素与慢性疼痛[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(8):1175—1178.
- [49] Lopes LCG, Galhardoni R, Silva V, et al. Beyond weakness: characterization of pain, sensory profile and conditioned pain modulation in patients with motor neuron disease: a controlled study[J]. *Eur J Pain*, 2018, 22(1):72—83.
- [50] Larsen DB, Laursen M, Edwards RR, et al. The combination of preoperative pain, conditioned pain modulation, and pain catastrophizing predicts postoperative pain 12 months after total knee arthroplasty[J]. *Pain Med*, 2021, 22(7):1583—1590.
- [51] van de Donk T, van Cosburgh J, van Dassel T, et al. Tapentadol treatment results in long-term pain relief in patients with chronic low back pain and associates with reduced segmental sensitization[J]. *Pain Rep*, 2020, 5(6):e877.
- [52] McPhee ME, Graven-Nielsen T. Medial prefrontal high-definition transcranial direct current stimulation to improve pain modulation in chronic low back pain: a pilot randomized double-blinded placebo-controlled crossover trial[J]. *J Pain*, 2021, 22(8):952—967.
- [53] Carriere JS, Martel MO, Meints SM, et al. What do you expect? catastrophizing mediates associations between expectancies and pain-facilitatory processes[J]. *Eur J Pain*, 2019, 23(4):800—811.
- [54] Caputi FF, Rullo L, Stamatakis S, et al. Modulation of the negative affective dimension of pain: focus on selected neuropeptidergic system contributions[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16):4010.
- [55] La Touche R, Grande-Alonso M, Arnes-Prieto P, et al. How does self-efficacy influence pain perception, postural stability and range of motion in individuals with chronic low back pain?[J]. *Pain Physician*, 2019, 22(1):E1—E13.
- [56] Corrêa JB, Costa LO, Oliveira NT, et al. Effects of the carrier frequency of interferential current on pain modulation and central hypersensitivity in people with chronic nonspecific low back pain: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Eur J Pain*, 2016, 20(10):1653—1666.
- [57] Leemans L, Elma Ö, Nijs J, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation and heat to reduce pain in a chronic low back pain population: a randomized controlled clinical trial[J]. *Braz J Phys Ther*, 2021, 25(1):86—96.
- [58] Leite PMS, Mendonça ARC, Maciel LYS, et al. Does electroacupuncture treatment reduce pain and change quantitative sensory testing responses in patients with chronic nonspecific low back pain? a randomized controlled clinical trial[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018(2018):8586746.