

脊髓损伤后神经病理性疼痛的病理生理机制研究进展

李泽琴^{1,2,3} 王茂源^{1,3} 潘韵竹^{2,4} 高峰^{2,5} 杨佳明³ 褚宏宇⁶

¹赣南医科大学康复学院, 赣州 341000; ²中国康复研究中心, 北京博爱医院, 北京 100068; ³赣南医科大学第一附属医院康复医学科, 赣州 341000; ⁴北京医院, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100005; ⁵首都医科大学康复医学院, 北京 100068; ⁶北京大学医院, 北京 100871

通信作者: 褚宏宇, Email: chy6364@126.com

【摘要】 神经病理性疼痛(NP)是脊髓损伤后产生的一种常见并发症,其发生率为38%~70%。脊髓损伤后NP通常由于躯体感觉神经受损而表现为灼热、电击痛、刺痛、挤压痛等症状,对患者的生理和心理造成极大负面影响。脊髓损伤后,神经胶质细胞被激活并引发炎症级联反应,导致多种炎症介质的释放并改变神经元功能,从而增加神经元异常兴奋性,促进疼痛信号传递。此外,脊髓损伤可干扰神经递质及神经营养因子的释放、改变离子通道活性,从而破坏正常的疼痛调节机制,进一步增加疼痛感知。这些机制共同作用,导致脊髓损伤后NP的发生和持续。但目前NP的确切发病机制尚未完全阐明,使其治疗效果也存在不确定性,临床治疗困难。深入理解脊髓损伤后NP的潜在病理生理机制对其治疗具有重要意义。为此,笔者就脊髓损伤后NP的特征和病理生理机制的研究进展进行综述,为进一步研究和开发更有效的靶向治疗方法及管理策略提供参考。

【关键词】 脊髓损伤; 神经痛; 神经病理性疼痛

基金项目: 国家自然科学基金(82071400); 中国康复研究中心科研项目(2023YJZ-25, 2023ZX-12)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn501098-20240312-00207

Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain following spinal cord injury: a review

Li Zeqin^{1,2,3}, Wang Maoyuan^{1,3}, Pan Yunzhu^{2,4}, Gao Feng^{2,5}, Yang Jiaming³, Chu Hongyu⁶

¹Ganan Medical University School of Rehabilitation Medicine, Ganzhou 341000, China; ²China Rehabilitation Research Center, Beijing Boai Hospital, Beijing 100068, China; ³Department of Rehabilitation Medicine, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China; ⁴Beijing Hospital, National Institute on Aging, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China; ⁵Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Beijing 100068, China; ⁶Peking University Hospital, Beijing 100871, China

Corresponding author: Chu Hongyu, Email: chy6364@126.com

【Abstract】 Neuropathic pain (NP) is a common complication following spinal cord injury, with an incidence rate ranging from 38% to 70%. NP typically presents as sensation of burning, electric shocks, tingling or squeezing pain resulting from somatosensory nerve damage, which exerts a negative impact on patients' physical and psychological well-being. After spinal cord injury, glial cells are activated to induce inflammatory cascade. Accordingly, various inflammatory mediators that may disrupt the neuronal function are released to promote abnormally increased neuronal excitability and pain signal transduction. Additionally, spinal cord injury can disrupt the release of neurotransmitters and neurotrophic factors, alter ion channel activity, and thereby impair the normal pain regulatory mechanisms and further increase pain perception. The interaction of these mechanisms contributes to the occurrence and persistence of NP after spinal cord injury. However, the precise pathogenesis of NP remains incompletely elucidated, making its therapeutic efficacy uncertain and clinical management difficult. It is of great significance to thoroughly understand the underlying pathophysiological mechanisms of NP following spinal cord injury for its treatment. For this reason, the authors reviewed the research progress on the characteristics and pathophysiological mechanisms of NP following spinal cord injury, aiming to serve as a reference for further research and development of more effective targeted therapies and management strategies.



【Key words】 Spinal cord injuries; Neuralgia; Neuropathic pain

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82071400); Research Project of China Rehabilitation Research Center (2023YJZ-25, 2023ZX-12)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn501098-20240312-00207

国际疼痛协会(IASP)将神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)重新定义为“由躯体感觉神经系统的病变或疾病引起的疼痛”^[1]。NP是脊髓损伤后一种常见的严重并发症,截至2019年全球共有2 060万例脊髓损伤患者,其中38%~70%会经历NP,且脊髓损伤后NP患者数量呈逐年增加的趋势^[2]。NP通常在脊髓损伤后1年内出现,表现为自发性且弥漫性的疼痛,并伴有焦虑、抑郁、悲伤及过度疲劳等异常社会心理现象,同时影响患者的睡眠质量^[3]。此外,脊髓损伤后除NP外,还会出现痉挛、神经源性肠道(如便秘)、神经源性膀胱炎(如尿路感染)等多种并发症,而这些并发症可能加重NP,阻碍康复治疗,并严重影响患者的日常生活^[4]。尽管存在多种药物治疗方法,但NP的药物治疗效果仍不理想,有效率仅为7.1%,远低于期望水平^[5]。NP发生机制非常复杂且不明确,这使得其治疗成为临床难题。因此,深入理解脊髓损伤后NP的潜在病理生理机制对其治疗具有重要意义。

为深入了解脊髓损伤后NP相关特征和其病理生理机制,笔者以“spinal cord injury”“neuropathic pain”“mechanism”“pathophysiology”“脊髓损伤”“神经痛”“神经病理性疼痛”“机制”“病理生理学”等作为关键词,检索PubMed、Web of Science、EmBase、Cochrane Library、中国知网、万方数据知识服务平台等数据库。检索时限为1985年1月至2024年3月。文献纳入标准:(1)与脊髓损伤后NP相关的基础和临床研究;(2)文献类型为论著、个案报告和综述。文献排除标准:(1)无法获取全文及详细摘要;(2)非中文或英文;(3)内容重复或相近。最终引用文献69篇,其中英文64篇,中文5篇。笔者就脊髓损伤后NP的特征和病理生理机制的研究进展进行综述,为进一步研究和开发更有效的靶向治疗方法及管理策略提供参考。

1 脊髓损伤后NP的特征

脊髓损伤后,NP通常呈现持续性或间歇性自发疼痛,最早可在脊髓损伤后数日或数月内出现,且通常不会自行缓解^[6]。NP主要由神经纤维损伤或慢性压迫所致,通常被描述为灼热、刺痛、挤压感或电击休克样疼痛^[7]。根据发生部位,脊髓损伤后

NP可分为水平NP和低水平NP,后者发病时间通常较前者晚^[8]。其中水平NP发生在神经损伤水平或低于该水平的3个皮节内,常伴有感觉缺陷、异常性疼痛或痛觉过敏。而低水平NP通常发生在神经损伤水平以下部位,超过神经损伤水平下方3个皮节,但也可在神经损伤水平和神经损伤水平下方超过3个皮节之间延伸。无论是完全还是不完全的脊髓损伤患者,均可能发生低水平NP。此外,多数脊髓损伤患者经历NP的同时,伴随其他类型的疼痛,如伤害性肌肉骨骼肩部疼痛,通常与低水平NP共存^[9]。不同类型疼痛在治疗上的差异给最佳疼痛管理带来挑战。目前主要治疗策略是药物治疗,包括阿片类药物、抗癫痫类药物、抗痉挛类药物等;其他治疗方法包括神经外科疼痛手术、运动疗法、针灸、理疗、心理治疗等^[10]。然而,由于NP发生机制复杂,导致绝大多数患者在治疗后未获得有效缓解。

2 脊髓损伤后NP的病理生理机制

脊髓损伤后,脊髓内部会经历一系列生理和病理变化。这些变化不仅影响脊髓的正常功能,还可引发NP。脊髓损伤后,神经胶质细胞被激活并引发炎症级联反应,导致多种炎症介质的释放并改变神经元功能,从而增加神经元异常兴奋性,促进疼痛信号传递。此外,脊髓损伤可能干扰神经递质及神经营养因子的释放、改变离子通道活性,从而破坏正常的疼痛调节机制,进一步增加疼痛感知。潜在的NP病理生理机制包括神经胶质细胞的过度活化、炎症介质失衡、神经递质和神经营养因子的异常调节及离子通道活性的改变等。

2.1 神经胶质细胞的过度活化

2.1.1 小胶质细胞:在慢性脊柱压迫形成的NP中,小胶质细胞在压迫区域及周围组织被发现。为响应神经组织损伤,它会比其他神经胶质细胞更早被激活,从而放大疼痛信号并建立持续的疼痛状态^[11]。过度激活的小胶质细胞会加剧炎症反应,导致神经元丢失、胶质细胞增生和突触损伤,而阻断脊髓中小胶质细胞增殖会减轻周围神经损伤诱导的疼痛超敏反应^[12]。然而,耗竭完全挫伤的脊髓损伤模型中的小胶质细胞会阻碍神经胶质瘢痕的形成、加剧炎症细胞浸润、降低神经元存活率,不利于



脊髓损伤后神经功能恢复^[13]。由此可见,小胶质细胞可能在脊髓损伤后发挥一定的保护作用,适度的炎症环境对神经功能恢复有利,但过度激活的小胶质细胞可能会加重疼痛。

小胶质细胞活化通常伴随胞体体积变大、突起变短或消失等形态学变化。极化的小胶质细胞表现出具有不同功能的表型:M1(促炎)和M2(抗炎)表型^[14]。阻断丝裂原活化蛋白激酶2信号通路可促进小胶质细胞从M1型到M2型的极化,从而减轻慢性压迫损伤的炎症反应,促进脊髓功能恢复,减轻NP^[15]。尽管绝大多数文献报道M2型小胶质细胞激活有利于缓解NP,但也有学者发现,不同区域的M2型小胶质细胞的激活对脊髓损伤后NP可能产生不同的影响^[16]。腰膨大处M2型活化的小胶质细胞可能成为慢性神经炎症的来源,参与损伤水平以下NP的发生和维持^[16]。这些发现提示M2型小胶质细胞激活的抗炎机制尚需进一步明确。

2.1.2 星形胶质细胞:星形胶质细胞是中枢系统中最丰富和常见的神经胶质细胞,在维持中枢神经系统稳态中发挥关键作用。星形胶质细胞可细分为5个亚型,其中第4和第5亚型仅在脊髓损伤后才能被检测到,这些亚型能促进血管内皮细胞黏附分子和胶质纤维酸性蛋白(GFAP)的表达,但转录因子性别决定区Y框蛋白2的表达水平相对较低^[17]。此外,第5亚型星形胶质细胞的MKI67阳性表达,表明它们处于活跃的增殖状态,而这些分裂细胞的密度在靠近损伤中心的位置最高,呈梯度分布^[17]。在损伤脊髓中,被激活的星形胶质细胞变得肥大,并伴随炎症和星形胶质细胞活化相关基因的表达显著增加^[18]。功能失调的星形胶质细胞和持续炎症之间的正反馈回路将导致诱导疼痛相关分子的产生,这些分子将维持疼痛相关回路的过度兴奋,并促成脊髓损伤后NP的产生^[19]。微小RNA(miR)-186-5p的过表达可减少星形胶质细胞活化,通过减轻炎症反应治疗脊髓损伤诱导的NP^[20]。而浆细胞瘤变异易位1吸收miR-186-5p后,可逆转星形胶质细胞中miR-186-5p介导的抗炎作用,从而降低NP的炎症应答^[20]。

2.1.3 少突胶质细胞:创伤性脊髓损伤引起脊髓的机械性损伤,导致少突胶质细胞在伤后15 min内急性丧失,并伴随神经元坏死,这种情况可能会持续数天,并在第8天达到高峰^[21]。少突胶质细胞坏死导致髓磷脂降解,而轴突缺乏髓鞘的支持保护后

易发生沃勒变性,进而导致神经元的退化,甚至导致永久性神经功能缺陷,这与早期和长期的NP症状(如寒冷和机械性疼痛)及运动障碍有关^[22]。维生素D通过抑制c-Myc信号传导,促进脊髓损伤后少突胶质细胞前体细胞分化为成熟的少突胶质细胞,从而维持髓鞘的完整性,并有效促进脊髓损伤后大鼠的运动功能恢复^[23]。虽然促进少突胶质细胞再生或减少其凋亡有助于脊髓损伤后的功能恢复,但目前仍缺乏减少少突胶质细胞凋亡或脱髓鞘对脊髓损伤后NP作用的相关研究。然而,在三叉神经痛模型中,有学者发现骨形态发生蛋白7通过减少少突胶质细胞凋亡和脱髓鞘能缓解疼痛^[24]。此外,也有学者利用白喉毒素消融成年小鼠的少突胶质细胞后引发了数周的NP症状,这与适应性免疫细胞或反应性小胶质细胞和星形胶质细胞无关^[22]。这提示针对少突胶质细胞的治疗可能成为脊髓损伤后NP的新疗法。

神经胶质细胞,特别是小胶质细胞和星形胶质细胞,在脊髓损伤后NP的发生中起关键作用。少突胶质细胞的急性丧失及脱髓鞘是脊髓损伤后神经退行性变化的关键因素,尽管少突胶质细胞的再生和髓鞘修复对功能恢复有益,但其与NP的直接关联研究仍较为匮乏。因此,未来研究应更多注重小胶质细胞动态调控,特别是M1/M2表型转化的可逆性和复杂性,避免单纯依赖M2极化作为治疗目标。此外,阻止少突胶质细胞凋亡或促进其再生,有望成为缓解NP的潜在治疗策略。

2.2 炎症介质失衡

2.2.1 肿瘤坏死因子- α (TNF- α):在脊髓损伤后的急性期(数分钟至数小时内),TNF- α mRNA和TNF- α 的表达水平显著升高;而在慢性期(21 d左右),其表达水平仍持续增加,但不显著^[25]。TNF- α 水平上调表明脊髓损伤后发生NP的风险显著增加。利用miR-139-5p靶向哺乳动物不育系20样激酶1,抑制损伤脊髓中核转录因子- κ B活化,下调TNF- α 和白细胞介素(IL)-1 β 的表达,可降低伤害性超敏反应,并显著缓解NP^[26]。然而,TNF- α 在脊髓损伤病理生理过程中起着双重作用,与其上调的时间窗口密切相关^[27-32]。在脊髓损伤3 d内,TNF- α 表达增加可诱导神经元凋亡,早期抑制TNF- α 的表达可缓解脊髓的病理变化,并改善其功能障碍。而脊髓损伤7 d后,TNF- α 表达增加则有助于激活或募集星形胶质细胞,发挥神经保护作用并促进组织愈合。尽管TNF- α



已被证明会导致脊髓损伤后的 NP,但不同时间段中上调的 TNF- α 在脊髓损伤后 NP 中发挥的作用还有待研究,以确定最佳干预时间。

2.2.2 IL:IL 家族庞大且多样化,其中 IL-6、IL-2、IL-17、IL-1 β 等促炎因子在脊髓损伤中表达显著增加,并在炎症级联反应中发挥重要的调节作用,主要促进疼痛的形成和发展。TNF- α 和 IL-1 β 表达多在脊髓损伤后急性期增加,主要导致伤后 NP 发生;而 IL-6 表达多在慢性期增加,并维持 NP^[29]。相反,IL-4、IL-10 等抗炎因子在脊髓损伤后神经调节及疼痛缓解中发挥有益作用。IL-10 作为一个关键的调节因子,在有效抑制促炎因子产生的同时,还能抑制巨噬细胞和小胶质细胞活化^[30]。此外,IL-10 通过促进轴突和神经再生、改善神经功能,从而显著缓解脊髓损伤后 NP。研究结果表明,脊髓损伤后全身或髓内给予 IL-4,可促进抗炎因子 IL-10 的产生,并激活 M2 巨噬细胞,发挥神经保护和功能恢复作用^[31]。IL 在炎症反应调控中发挥关键作用,既通过促炎机制加剧疼痛,也通过抗炎机制减轻炎症,从而影响 NP 的发生和发展。

2.2.3 趋化因子:脊髓损伤后,病灶边缘的炎症细胞中可检测到 CC 趋化因子配体(CCL)3、CCL21、CXC 型趋化因子配体(CXCL)9、CXCL10、CXCL11 和 CXCL12 等趋化因子,但并非所有趋化因子都参与 NP 的发生和维持。在脊神经压缩模型中,CXCL10 的上调可能导致痛觉过敏或异常性疼痛,而鞘内注射 CXCL9 和 CXCL11,并未产生痛觉过敏或异常性疼痛行为^[32]。膜片钳记录显示,CXCL9 和 CXCL11 虽增加兴奋性突触传递,但同时也增强抑制性突触传递;相对而言,CXCL10 仅增加兴奋性突触传递,从而促进疼痛信号的传导^[32]。CXCL12 的作用类似于 CXCL10,通过诱发星形胶质细胞和小胶质细胞的激活,从而诱发 NP^[33]。此外,CCL21 的表达在脊髓损伤后早期达到高峰,早期阻断 CCL21 的表达可减少 M1 型巨噬细胞和活化的小胶质细胞浸润,并减少促炎因子的表达,从而缓解脊髓损伤后的 NP^[34]。然而,CCL21 阻滞剂对慢性期的影响有限,这可能与 CCL21 在脊髓损伤后不同时间段表达水平有关,也进一步证明 CCL21 在 NP 的起始阶段起关键作用。

炎症介质在脊髓损伤后的不同阶段发挥重要作用。TNF- α 和 IL-1 β 等促炎因子在急性期促进疼痛信号传导,而 IL-10 等抗炎因子则在慢性期调节免疫反应,缓解疼痛。然而,TNF- α 的作用具有时间

依赖性,早期促炎,后期可能促进组织修复,其双重作用尚未被完全阐明。未来的研究应关注 TNF- α 表达的时间依赖性,寻找最优化的干预时机。此外,趋化因子的作用存在明显的区域和时间特异性,CXCL10、CCL21 等在不同阶段对 NP 的影响各异,深入揭示其具体作用机制有利于更好地理解 NP。

2.3 神经递质失调

2.3.1 γ -氨基丁酸(GABA):GABA 在感觉刺激的门控抑制中发挥至关重要的作用。GABA 能神经元功能丧失会导致脊髓背角内抑制性 GABA 信号传导失调,从而引起对无害刺激的超敏反应^[35]。脊髓损伤导致上行躯体感觉通路受损,GABA 能功能下降,从而引起躯体感觉皮质兴奋性增加,使感觉信息的处理变得更加敏感^[37]。在 NP 发生和维持过程中,脊髓回路中兴奋性和抑制性之间的平衡被破坏,调节 GABA 能抑制可纠正受损脊髓网络中突触兴奋和抑制之间的失衡,促进损伤后神经功能的恢复^[38]。谷氨酸脱羧酶(GAD)65/67 是 GABA 合成的关键酶,运动训练通过原肌球蛋白相关激酶 B 信号通路促进脊髓远端区域中 GAD-65 和 GAD-67 的表达,进而调节脊髓背角 GABA 能抑制功能,并缓解不完全性脊髓损伤大鼠的 NP 症状^[39]。因此,GABA 功能失调与脊髓损伤后的感觉过敏和神经功能恢复障碍相关,而调节 GABA 能抑制可改善这些损伤引起的异常感觉状态。

2.3.2 甘氨酸:背角 I 层的投射神经元将伤害性感受信号传递给脑干,GABA 能和甘氨酸能输入抑制伤害感受器的兴奋性信号传递,从而缓解异常性疼痛^[36]。在缺血再灌注的脊髓损伤模型中,甘氨酸在即刻灌注后显著减少,GABA 在损伤后期显著减少,这两者的减少无法对抗增加的谷氨酸引起的兴奋性毒性作用,导致细胞内钙超载,并引发神经元死亡^[40]。将合成并分泌抑制性神经递质甘氨酸和 GABA 的人类神经细胞系移植到蛛网膜下腔,可快速且有效地逆转脊髓损伤后引起的触觉异常性疼痛和热痛觉过敏^[41]。这提示增强脊髓神经递质甘氨酸的抑制作用可能有助于缓解脊髓损伤后 NP。目前通过增加甘氨酸浓度来缓解脊髓损伤后 NP 的相关研究尚不全面,需要进一步探讨抑制性神经递质甘氨酸在脊髓损伤后 NP 中的作用,为深入了解其作用机制提供更多的证据。

2.3.3 去甲肾上腺素:腔规则位点作为重要的去甲肾上腺素能核,将下行纤维投射到脊髓背角,并



释放去甲肾上腺素抑制疼痛信号的传递^[42]。脊髓背角中的去甲肾上腺素通过减少小胶质细胞和星形胶质细胞引起的炎症来缓解慢性疼痛^[43]。在脊髓前角,去甲肾上腺素通过激活 $\alpha 1$ -和 β -肾上腺素受体,刺激兴奋性中间神经元,促使兴奋性突触前末梢释放谷氨酸,并通过激活抑制性中间神经元的肾上腺素受体,增加 GABA 和甘氨酸的释放^[44]。抗抑郁药被推荐为治疗脊髓损伤后 NP 的一线药物,通过抑制突触前去甲肾上腺素和 5-羟色胺(5-HT)的再摄取,激活去甲肾上腺素抑制系统,是治疗 NP 的潜在机制^[45]。尽管多数文献支持增加去甲肾上腺素可缓解疼痛,但其在脊髓损伤后 NP 中的具体作用尚不明确。因此,对于去甲肾上腺素在 NP 中的具体作用及机制,仍需深入研究和探索。

2.3.4 5-HT:5-HT 广泛分布于神经系统中,被认为是疼痛治疗的潜在靶点。脊髓损伤后,中缝大核(RMg)下行的 5-HT 通路可能受到破坏,导致脊髓背角尾侧和脊柱半切同侧 I 和 II 层中 5-HT 水平下降,进而引发去神经超敏性^[46]。5-HT 具有镇痛作用。然而,5-HT 受体的多样性使其在 NP 信号传导中具有双重功能,不同亚型的受体可能促进或抑制 NP 信号的传导,这取决于受体的亚型、分布、激动剂或拮抗剂的剂量、给药途径及疼痛类型^[47]。例如,鞘内注射 5-HT-2A 受体激动剂特异性激活 5-HT-2A 受体,可上调 K^+ -Cl⁻ 协同转运蛋白 2(KCC2) 的功能,恢复受损神经元的抑制作用,从而显著减轻完全挫伤型脊髓损伤后机械痛和热痛觉过敏^[48]。但脊髓背角表达的 5-HT₃ 受体在 NP 的下行调控中与 5-HT-2A 受体发挥相反作用,使用 5-HT₃ 受体拮抗剂昂丹司琼可抑制脊髓背角神经元对机械刺激和热刺激的过度反应,这有助于减轻脊神经结扎术后导致的 NP^[49]。综上,5-HT 是治疗脊髓损伤后 NP 的潜在靶点,但不同类型的 5-HT 受体在 NP 的治疗中可能呈现相反的效果。因此,需综合考虑不同 5-HT 受体的调节作用,以实现精确管理脊髓损伤后 NP,并提供有效治疗策略。

2.3.5 谷氨酸:突触间隙中谷氨酸的浓度决定受体刺激的程度和兴奋性突触传递的强度,从而参与疼痛信号传导。颈挫裂脊髓损伤后,脊髓背角星形胶质细胞谷氨酸转运蛋白-1(GLT1)丢失,谷氨酸清除受损,造成谷氨酸等细胞外毒性物质异常堆积^[50]。这将激活星形胶质细胞和小胶质细胞引发兴奋性毒性并损坏可感知的背角神经元,干扰疼痛

信号的传导^[50]。持续谷氨酸介导的过度兴奋导致脊髓背角中 GABA 能抑制功能不足,进而导致神经元死亡,是脊髓损伤后 NP 的主要原因之一^[38]。脊柱内腺相关病毒 8(AAV8)-GLT1 注射选择性地增加浅表背角星形胶质细胞中 GLT1 的表达,恢复谷氨酸稳态,可显著降低脊髓背角神经元的激活,减少单侧脊髓挫伤导致的 NP^[51]。谷氨酸与神经胶质细胞、GABA 及神经元等活动密切相关,清除谷氨酸异常堆积以减少神经元损伤和兴奋毒性,是治疗 NP 的潜在途径。

神经递质功能失调是脊髓损伤后疼痛传导的关键机制之一。GABA 和甘氨酸的减少削弱对疼痛信号的抑制作用,而谷氨酸的异常积累进一步加剧神经元的过度兴奋性,打破抑制与兴奋的平衡。去甲肾上腺素通过下行调控途径发挥抗炎作用,但其具体机制尚待阐明。5-HT 在不同受体亚型的调节下,表现出促痛或镇痛的双重效应,评估各类 5-HT 受体在 NP 中的作用,并开发针对不同受体亚型的选择性药物将有助于实现对 NP 的精准管理。此外,神经递质之间可能存在协同作用,未来研究应注重多种神经递质的协同调控,联合多种神经递质调控策略可能是解决脊髓损伤后 NP 的有效途径。

2.4 神经营养因子失调

脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子、神经营养因子(NT)-3、NT-4/5 及神经胶质细胞来源的神经营养因子(GDNF)等在脊髓损伤后的功能恢复中发挥关键作用。BDNF 是突触可塑性的关键调节因子,可通过激活的原肌球蛋白受体激酶 B 下调 KCC2 的功能,从而调控疼痛信号传导,被认为是 NP 的潜在生物标志物和新的治疗靶点^[52]。此外,GDNF 已被证明可减少 GFAP 的表达并减轻反应性星形胶质细胞的肥大程度^[54]。NT-3 则具有防止细胞凋亡、增加少突胶质细胞数量及促进髓鞘和神经元再生的作用^[53]。周围神经衍生干细胞通过释放 BDNF、GDNF 及抗炎因子等,不仅促进脊髓损伤后的功能恢复,还能有效缓解 NP^[54]。但也有研究表明,使用 BDNF、NT-3、NT-4/5 预处理,可显著加重灰质中的组织损伤,表现为受损面积增加、神经元及少突胶质细胞丧失^[55]。这一结果与营养因子的神经保护作用相矛盾,可能是由于自由基介导的细胞坏死削弱营养因子的整体神经保护效果^[55]。尽管部分营养因子在脊髓受损神经元的再生中显示出积极作用,但在不同的生理或病理状态下,营养因子



可能呈现出相反的效应。因此,在深入理解不同营养因子在各种条件下的作用机制,明确其在不同情况下的功能特点,以确保其在促进神经修复的同时,避免加重损伤。

2.5 离子通道活性改变

2.5.1 Cl⁻通道:GABA 在疼痛感知中起着关键作用,是脊髓伤害性感觉处理的关键过程,而神经元内低 Cl⁻水平是 GABA 发挥抑制作用的基础^[56]。如前所述,GABA 能功能下降与 NP 的发生密切相关。脊髓损伤后,Na⁺-K⁺-Cl⁻协同转运蛋白 1(NKCC1)短暂上调,而 KCC2 水平则下降,这两种共同转运蛋白的失衡破坏 Cl⁻的稳态,导致神经元内 Cl⁻浓度增加^[57]。Cl⁻浓度梯度改变最终引起 Cl⁻外排,导致膜去极化并增强兴奋性神经递质(如谷氨酸)的释放。谷氨酸释放并激活其受体,使大量 Ca²⁺流入胞内触发下游通路,导致神经元兴奋性增加^[38]。由上文可知,谷氨酸介导的过度兴奋则促进疼痛信号传导。在正常情况下,Cl⁻的有效排出可维持 RMg 5-HT 下行输入的抑制作用;然而,神经损伤后,由于 KCC2 下调导致 Cl⁻浓度失衡,这一抑制作用被转变为促进作用^[58]。NKCC1 和 KCC2 共同调控神经元内 Cl⁻的稳态,直接影响 GABA 能系统的功能。因此,调节细胞内外 Cl⁻浓度稳态是缓解脊髓损伤后 NP 的有效策略。

2.5.2 Na⁺通道:脊髓损伤后,Na⁺通道蛋白的活性和表达增加,导致背根神经节(DRG)神经元的持续高兴奋性,在一定程度上促进脊髓损伤后 NP^[59]。脊髓损伤后,脊髓背角神经元中电压门控 Na⁺通道(Nav)1.3 的 mRNA 和蛋白质水平均上调,导致背角感觉神经元过度兴奋。而选择性敲低 Nav1.3 可降低神经元兴奋性,减轻脊髓损伤后机械性异常性疼痛和热痛觉过敏^[60]。此外,Nav1.7 和 Nav1.8 在脊髓中间神经元中也参与了中枢敏化,鞘内注射中枢神经系统穿透性 Nav1.7 或 Nav1.8 抑制剂可最大限度减轻 NP^[61]。Nav1.8 的敲低,可降低 DRG 神经元中 Nav1.8 蛋白表达,使原代传入神经元中的持续过度兴奋降低且自发活动减少,进而有效缓解持续性 NP^[62]。DRG 和脊髓背角神经元中 Nav1.7 的上调可促使 NP 发生,Nav1.7 阻滞剂 GNE-0439 具有与加巴喷丁相同的止痛功效,且无镇静等不良反应,可有效缓解脊髓损伤后 NP^[63]。Na⁺通道存在多种亚型,不同亚型在脊髓损伤后 NP 的发生和维持中发挥的具体作用机制及影响,尚需进一步系统研究并探讨。

2.5.3 Ca²⁺通道:疼痛信号通过感觉神经元传递到脊髓背角,传入中枢末端的动作电位引起膜去极化,激活电压门控 Ca²⁺通道。细胞内 Ca²⁺超载不仅诱发线粒体功能障碍,通过细胞色素 C 从线粒体易位至细胞质触发细胞凋亡,还通过激活 Ca²⁺/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II,导致内皮型一氧化氮合酶过度表达,进而促进活性氧生成^[64]。这将不利于脊髓损伤后神经功能恢复,并成为诱导 NP 产生的关键因素。脊髓损伤诱导的 $\alpha 2\delta-1$ Ca²⁺通道表达增加,导致大鼠脊髓背角浅层的兴奋性突触后电流增加,通过增加对浅表背脊髓神经元的兴奋性突触前输入来促进中枢敏化,从而导致超敏反应的发展^[65]。损伤诱导的 T 型钙通道活性增加在驱动脊髓损伤伤害感受器进入过度兴奋状态方面起着关键作用,并导致慢性 NP;通过 TTA-P2(T 型钙通道的阻断剂)抑制 T 型钙通道,可显著减轻脊髓损伤诱导的 NP^[66]。由此可见,调控不同亚型的 Ca²⁺通道活性,降低细胞内 Ca²⁺浓度,是缓解脊髓损伤后 NP 的有效策略。

2.5.4 K⁺通道:K⁺通道开放导致质膜超极化,K⁺外排抵消内向离子电流,限制神经元的兴奋性,具有抗伤害感受作用;相反,限制 K⁺的外排可增加伤害性神经元的兴奋性^[67]。双孔 K⁺通道(TRESK)在脊髓 DRG 中对基础钾电流起着重要调节作用。脊髓损伤激活丝裂原激活蛋白通路,使 TRESK 下调,并介导脊髓中炎症和细胞凋亡的发生,增加对机械刺激的敏感性^[68]。鞘内注射 TRESK 过表达腺病毒可缓解机械异常性疼痛,减少炎症反应和细胞凋亡。此外,脊髓损伤后电压门控 K⁺通道(Kv)3.4 表面表达失调使其电流下调,而 Kv3.4 的主要负责小直径 DRG 神经元动作电位重新极化^[69]。该通道的抑制会延长伤害感受器神经末梢的动作电位,导致 Ca²⁺内流增加,从而引发 Ca²⁺依赖性囊泡谷氨酸释放增加,DRG 小直径神经元过度兴奋^[69]。而由上文可知,脊髓伤害性通路中谷氨酸能突触信号传递增加,使神经元的兴奋性增加,则有利于诱导脊髓损伤后顽固性 NP。不同离子通道之间可能发生复杂的相互作用和串扰。全面理解和探索 K⁺通道网络对揭示脊髓损伤后 NP 机制至关重要。

Cl⁻、Na⁺、Ca²⁺、K⁺等通道在发挥神经元的兴奋性和抑制功能中发挥重要作用。Cl⁻的稳态失衡削弱了 GABA 的抑制功能,Na⁺和 Ca²⁺通道的过度活跃则增强了中枢敏化,而限制 K⁺外排进一步加剧了神经元的兴奋性。然而,这些离子通道存在多种亚型,



不同亚型在脊髓损伤后 NP 的具体作用尚未完全厘清。此外,离子通道之间的相互作用和多层次调控机制增加了研究的复杂性。未来研究应重点关注不同离子通道间的协同作用,并结合不同时期的表达与功能变化,制订精确的动态调控策略。此外,结合基因编辑、纳米药物递送等新兴技术,精准调控这些离子通道的功能,有望提升治疗的特异性和效果,减少不良反应,从而为 NP 的治疗提供新突破口。

3 总结与展望

脊髓损伤后 NP 是一种复杂且常见的并发症,其病理生理机制尚未得到充分阐明。小胶质细胞和星形胶质细胞异常活化、炎症级联反应激活、神经递质和神经营养因子失调及离子通道功能紊乱等多种因素是脊髓损伤后 NP 发生的关键机制,这些因素之间相互作用导致疼痛信号的过度传导,使得神经元处于过度兴奋状态,从而引发脊髓损伤后的持续性疼痛。

然而,NP 的病理过程涉及多种因素,关键机制仍有待深入探索。尤其是 M2 型小胶质细胞、TNF- α 和 5-HT 等分子在不同条件下可能表现出镇痛或促痛的相反作用,如何在特定病理环境下区分这些细胞和分子的功能并进行精准调控,仍是当前研究的难点和重点。此外,尽管少突胶质细胞、去甲肾上腺素、神经营养因子在其他疼痛模型中已被证实是潜在的镇痛靶点,但在脊髓损伤后 NP 中的研究相对匮乏,尚不明确其确切作用,这些靶点可能代表未来探索 NP 治疗的关键方向。因此,深入的系统研究对于理解 NP 发生和持续的关键细胞类型、分子及信号通路至关重要。同时,基因编辑、纳米药物递送和神经细胞移植等创新性技术,通过针对性地干预特定信号通路、炎症因子、神经递质和细胞因子,可能在精确修复脊髓神经功能、减轻 NP 症状,甚至预防 NP 的发生等方面发挥巨大潜力。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 李泽琴:文献检索及整理、论文撰写;王茂源:选题设计、论文修改;潘韵竹:文献检索、论文修改;高峰:文献检索及整理、经费支持;杨佳明:文献检索;褚宏宇:选题设计、论文指导与修改

参 考 文 献

- [1] Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain[J]. *Pain*, 2019, 160(1):53-59. DOI:10.1097/j.pain.0000000000001365.
- [2] Ding W, Hu S, Wang P, et al. Spinal cord injury: The global incidence, prevalence, and disability from the global burden of disease study 2019[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2022, 47(21):1532-1540. DOI:10.1097/BRS.0000000000004417.
- [3] Li Y, Cao T, Ritzel RM, et al. Dementia, depression, and associated brain inflammatory mechanisms after spinal cord injury[J]. *Cells*, 2020, 9(6):1420. DOI:10.3390/cells9061420.
- [4] 李娜. 脊髓损伤患者神经病理性疼痛的相关因素分析[D]. 武汉:华中科技大学, 2018.
- [5] Maher DP, Wong CH, Siah KW, et al. Estimates of probabilities of successful development of pain medications: An analysis of pharmaceutical clinical development programs from 2000 to 2020[J]. *Anesthesiology*, 2022, 137(2):243-251. DOI:10.1097/ALN.0000000000004265.
- [6] 陈莉, 雷静, 尤浩军. 脊髓损伤后病理性疼痛发生机制及治疗研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(11):843-848. DOI:10.3969/j.issn.1006-9852.2022.11.008.
- [7] 赵瑞洲, 舒伟, 朱宏伟, 等. 脊髓损伤后疼痛的临床特点分析[J]. *立体定向和功能神经外科杂志*, 2018, 31(4):202-205.
- [8] Bryce TN, Biering-Sørensen F, Finnerup NB, et al. International spinal cord injury pain classification: Part I. background and description. March 6-7, 2009[J]. *Spinal Cord*, 2012, 50(6):413-417. DOI:10.1038/sc.2011.156.
- [9] Widerström-Noga E. Neuropathic pain and spinal cord injury: Management, phenotypes, and biomarkers[J]. *Drugs*, 2023, 83(11):1001-1025. DOI:10.1007/s40265-023-01903-7.
- [10] Eller OC, Willits AB, Young EE, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic interventions for the treatment of spinal cord injury-induced pain[J]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2022, 3:991736. DOI:10.3389/fpain.2022.991736.
- [11] Takeura N, Nakajima H, Watanabe S, et al. Role of macrophages and activated microglia in neuropathic pain associated with chronic progressive spinal cord compression[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):15656. DOI:10.1038/s41598-019-52234-1.
- [12] 薛松, 孙涛. 小胶质细胞介导脊髓损伤后神经病理性疼痛机制研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(3):165-172. DOI:10.3969/j.issn.1006-9852.2022.03.002.
- [13] Zhou ZL, Xie H, Tian XB, et al. Microglial depletion impairs glial scar formation and aggravates inflammation partly by inhibiting STAT3 phosphorylation in astrocytes after spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(6):1325-1331. DOI:10.4103/1673-5374.357912.
- [14] Ji A, Xu J. Neuropathic pain: Biomolecular intervention and imaging via targeting microglia activation[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(9):1343. DOI:10.3390/biom11091343.
- [15] Yu L, Song H, Fang X, et al. Role of MK2 signaling pathway mediating microglia/macrophages polarization in chronic compression injury of cervical spinal cord[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2):1304-1312. DOI:10.21037/apm-20-396.
- [16] Nakajima H, Honjoh K, Watanabe S, et al. Distribution and polarization of microglia and macrophages at injured sites and the lumbar enlargement after spinal cord injury[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 737:135152. DOI:10.1016/j.neulet.2020.135152.
- [17] Li C, Wu Z, Zhou L, et al. Temporal and spatial cellular and molecular pathological alterations with single-cell resolution in the adult spinal cord after injury[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):65. DOI:10.1038/s41392-022-00885-4.
- [18] Lu HJ, Gao YJ. Astrocytes in chronic pain: Cellular and molecular mechanisms[J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39(3):425-439. DOI:10.1007/s12264-022-00961-3.
- [19] Miranpuri GS, Bali P, Nguyen J, et al. Role of microglia and as-



- trocytes in spinal cord injury induced neuropathic pain[J]. *Ann Neurosci*, 2021, 28(3-4):219-228. DOI:10.1177/09727531211046367.
- [20] Zhang P, Sun H, Ji Z. Downregulating lncRNA PVT1 relieves astrocyte overactivation induced neuropathic pain through targeting miR-186-5p/CXCL13/CXCR5 axis[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(6):1457-1469. DOI:10.1007/s11064-021-03287-0.
- [21] Grossman SD, Rosenberg LJ, Wrathall JR. Temporal-spatial pattern of acute neuronal and glial loss after spinal cord contusion[J]. *Exp Neurol*, 2001, 168(2):273-282. DOI:10.1006/exnr.2001.7628.
- [22] Gritsch S, Lu J, Thilemann S, et al. Oligodendrocyte ablation triggers central pain independently of innate or adaptive immune responses in mice[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:5472. DOI:10.1038/ncomms6472.
- [23] Li N, Yao M, Liu J, et al. Vitamin D promotes remyelination by suppressing c-Myc and inducing oligodendrocyte precursor cell differentiation after traumatic spinal cord injury[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(14):5391-5404. DOI:10.7150/ijbs.73673.
- [24] Chen K, Wei X, Wang R, et al. BMP7 alleviates trigeminal neuralgia by reducing oligodendrocyte apoptosis and demyelination[J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1):143. DOI:10.1186/s10194-023-01681-3.
- [25] Lund MC, Clausen BH, Brambilla R, et al. The role of tumor necrosis factor following spinal cord injury: A systematic review[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(3):925-950. DOI:10.1007/s10571-022-01229-0.
- [26] Wang P, Zhang Y, Xia Y, et al. MicroRNA-139-5p promotes functional recovery and reduces pain hypersensitivity in mice with spinal cord injury by targeting mammalian sterile 20-like kinase 1[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(2):349-357. DOI:10.1007/s11064-020-03170-4.
- [27] Genovese T, Mazzon E, Crisafulli C, et al. TNF-alpha blockage in a mouse model of SCI: Evidence for improved outcome[J]. *Shock*, 2008, 29(1):32-41. DOI:10.1097/shk.0b013e318059053a.
- [28] Chi LY, Yu J, Zhu H, et al. The dual role of tumor necrosis factor-alpha in the pathophysiology of spinal cord injury[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 438(2):174-179. DOI:10.1016/j.neulet.2008.04.043.
- [29] Detloff MR, Fisher LC, McGaughy V, et al. Remote activation of microglia and pro-inflammatory cytokines predict the onset and severity of below-level neuropathic pain after spinal cord injury in rats[J]. *Exp Neurol*, 2008, 212(2):337-347. DOI:10.1016/j.expneurol.2008.04.009.
- [30] Patilas C, Varsamos I, Galanis A, et al. The role of interleukin-10 in the pathogenesis and treatment of a spinal cord injury[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(2):151. DOI:10.3390/diagnostics14020151.
- [31] Orr MB, Gensel JC. Spinal cord injury scarring and inflammation: Therapies targeting glial and inflammatory responses[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(3):541-553. DOI:10.1007/s13311-018-0631-6.
- [32] Wu XB, He LN, Jiang BC, et al. Spinal CXCL9 and CXCL11 are not involved in neuropathic pain despite an upregulation in the spinal cord following spinal nerve injury[J]. *Mol Pain*, 2018, 14:1744806918777401. DOI:10.1177/1744806918777401.
- [33] Liu ZY, Song ZW, Guo SW, et al. CXCL12/CXCR4 signaling contributes to neuropathic pain via central sensitization mechanisms in a rat spinal nerve ligation model[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(9):922-936. DOI:10.1111/cns.13128.
- [34] Honjoh K, Nakajima H, Hirai T, et al. Relationship of inflammatory cytokines from M1-type microglia/macrophages at the injured site and lumbar enlargement with neuropathic pain after spinal cord injury in the CCL21 knockout (*plt*) mouse[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13:525. DOI:10.3389/fncel.2019.00525.
- [35] 葛安娜. 抑制脊髓背角 GABA 能神经元对神经病理性疼痛的影响[D]. 兰州:兰州大学, 2023.
- [36] Zeilhofer HU, Werynska K, Gingras J, et al. Glycine receptors in spinal nociceptive control-an update[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(6):846. DOI:10.3390/biom11060846.
- [37] Alonso-Calviño E, Fernández-López E, Zaforas M, et al. Increased excitability and reduced gabaergic levels in somatosensory cortex under chronic spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2023, 369:114504. DOI:10.1016/j.expneurol.2023.114504.
- [38] Bhagwani A, Chopra M, Kumar H. Spinal cord injury provoked neuropathic pain and spasticity, and their GABAergic connection[J]. *Neurospine*, 2022, 19(3):646-668. DOI:10.14245/ns.2244368.184.
- [39] Li X, Wang Q, Ding J, et al. Exercise training modulates glutamic acid decarboxylase-65/67 expression through TrkB signaling to ameliorate neuropathic pain in rats with spinal cord injury[J]. *Mol Pain*, 2020, 16:1744806920924511. DOI:10.1177/1744806920924511.
- [40] Wang L, Li S, Liu Y, et al. Motor neuron degeneration following glycine-mediated excitotoxicity induces spastic paralysis after spinal cord ischemia/reperfusion injury in rabbit[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(7):3411-3421.
- [41] Eaton MJ, Wolfe SQ, Martinez M, et al. Subarachnoid transplant of a human neuronal cell line attenuates chronic allodynia and hyperalgesia after excitotoxic spinal cord injury in the rat[J]. *J Pain*, 2007, 8(1):33-50. DOI:10.1016/j.jpain.2006.05.013.
- [42] Li J, Wei Y, Zhou J, et al. Activation of locus coeruleus-spinal cord noradrenergic neurons alleviates neuropathic pain in mice via reducing neuroinflammation from astrocytes and microglia in spinal dorsal horn[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):123. DOI:10.1186/s12974-022-02489-9.
- [43] Caraci F, Merlo S, Drago F, et al. Rescue of noradrenergic system as a novel pharmacological strategy in the treatment of chronic pain: Focus on microglia activation[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1024. DOI:10.3389/fphar.2019.01024.
- [44] Shoji H, Ohashi M, Hirano T, et al. Mechanisms of noradrenergic modulation of synaptic transmission and neuronal excitability in ventral horn neurons of the rat spinal cord[J]. *Neuroscience*, 2019, 408:161-176. DOI:10.1016/j.neuroscience.2019.03.026.
- [45] Varshney V, Osborn J, Chaturvedi R, et al. Advances in the interventional management of neuropathic pain[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(2):187. DOI:10.21037/atm-20-6190.
- [46] Hains BC, Everhart AW, Fullwood SD, et al. Changes in serotonin, serotonin transporter expression and serotonin denervation supersensitivity: Involvement in chronic central pain after spinal hemisection in the rat[J]. *Exp Neurol*, 2002, 175(2):347-362. DOI:10.1006/exnr.2002.7892.
- [47] Cortes-Altamirano JL, Olmos-Hernandez A, Jaime HB, et al. Review: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 and 5-HT7 receptors and their role in the modulation of pain response in the central nervous system[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(2):210-221. DOI:10.2174/1570159X15666170911121027.
- [48] Sánchez-Brualla I, Boulenguez P, Brocard C, et al. Activation of 5-HT_{2A} receptors restores KCC2 function and reduces neuropathic pain after spinal cord injury[J]. *Neuroscience*, 2018, 387:48-57. DOI:10.1016/j.neuroscience.2017.08.033.



- [49] Patel R, Dickenson AH. Modality selective roles of pro-nociceptive spinal 5-HT_{2A} and 5-HT₃ receptors in normal and neuropathic states[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 143:29-37. DOI:10.1016/j.neuropharm.2018.09.028.
- [50] Putatunda R, Hala TJ, Chin J, et al. Chronic at-level thermal hyperalgesia following rat cervical contusion spinal cord injury is accompanied by neuronal and astrocyte activation and loss of the astrocyte glutamate transporter, GLT1, in superficial dorsal horn[J]. *Brain Res*, 2014, 1581:64-79. DOI:10.1016/j.brainres.2014.05.003.
- [51] Fahnkar A, Hala TJ, Poulsen DJ, et al. GLT1 overexpression reverses established neuropathic pain-related behavior and attenuates chronic dorsal horn neuron activation following cervical spinal cord injury[J]. *Glia*, 2016, 64(3):396-406. DOI:10.1002/glia.22936.
- [52] Xiong HY, Hendrix J, Schabrun S, et al. The role of the brain-derived neurotrophic factor in chronic pain: Links to central sensitization and neuroinflammation[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(1):71. DOI:10.3390/biom14010071.
- [53] Hodgetts SI, Harvey AR. Neurotrophic factors used to treat spinal cord injury[J]. *Vitam Horm*, 2017, 104:405-457. DOI:10.1016/bs.vh.2016.11.007.
- [54] Lee HL, Yeum CE, Lee H, et al. Peripheral nerve-derived stem cell spheroids induce functional recovery and repair after spinal cord injury in rodents[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):4141. DOI:10.3390/ijms22084141.
- [55] McDonald JW, Stefovskaja VG, Liu XZ, et al. Neurotrophin potentiation of iron-induced spinal cord injury[J]. *Neuroscience*, 2002, 115(3):931-939. DOI:10.1016/s0306-4522(02)00342-1.
- [56] Schulte JT, Wierenga CJ, Bruining H. Chloride transporters and GABA polarity in developmental, neurological and psychiatric conditions[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90:260-271. DOI:10.1016/j.neubiorev.2018.05.001.
- [57] Hasbargen T, Ahmed MM, Miranpuri G, et al. Role of NKCC1 and KCC2 in the development of chronic neuropathic pain following spinal cord injury[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1198:168-172. DOI:10.1111/j.1749-6632.2010.05462.x.
- [58] Aby F, Lorenzo LE, Grivet Z, et al. Switch of serotonergic descending inhibition into facilitation by a spinal chloride imbalance in neuropathic pain[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(30):eabo0689. DOI:10.1126/sciadv.abo0689.
- [59] Stevens EB, Stephens GJ. Recent advances in targeting ion channels to treat chronic pain[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(12):2133-2137. DOI:10.1111/bph.14215.
- [60] Hains BC, Klein JP, Saab CY, et al. Upregulation of sodium channel Nav1.3 and functional involvement in neuronal hyperexcitability associated with central neuropathic pain after spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(26):8881-8892. DOI:10.1523/JNEUROSCI.23-26-08881.2003.
- [61] Sun L, Xia R, Jiang J, et al. MicroRNA-96 is required to prevent allodynia by repressing voltage-gated sodium channels in spinal cord[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 202:102024. DOI:10.1016/j.pneurobio.2021.102024.
- [62] Ritter DM, Zemel BM, Hala TJ, et al. Dysregulation of Kv3.4 channels in dorsal root ganglia following spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(3):1260-1273. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1594-14.2015.
- [63] Fu Y, Sun L, Zhu F, et al. Ectopic expression of Nav1.7 in spinal dorsal horn neurons induced by NGF contributes to neuropathic pain in a mouse spinal cord injury model[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16:1091096. DOI:10.3389/fnmol.2023.1091096.
- [64] Zhang S, Zhao J, Wu M, et al. Over-activation of TRPM2 ion channel accelerates blood-spinal cord barrier destruction in diabetes combined with spinal cord injury rat[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(8):2475-2494. DOI:10.7150/ijbs.80672.
- [65] Kusuyama K, Tachibana T, Yamanaka H, et al. Upregulation of calcium channel alpha-2-delta-1 subunit in dorsal horn contributes to spinal cord injury-induced tactile allodynia[J]. *Spine J*, 2018, 18(6):1062-1069. DOI:10.1016/j.spinee.2018.01.010.
- [66] Liu H, Lauzadis J, Gunaratna K, et al. Inhibition of T-type calcium channels with TTA-P2 reduces chronic neuropathic pain following spinal cord injury in rats[J]. *J Pain*, 2023, 24(9):1681-1695. DOI:10.1016/j.jpain.2023.05.002.
- [67] Bennett DL, Clark AJ, Huang J, et al. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(2):1079-1151. DOI:10.1152/physrev.00052.2017.
- [68] Zhou J, Lin W, Chen H, et al. TRESK contributes to pain threshold changes by mediating apoptosis via MAPK pathway in the spinal cord[J]. *Neuroscience*, 2016, 339:622-633. DOI:10.1016/j.neuroscience.2016.10.039.
- [69] Alexander TD, Mugeem T, Zhi L, et al. Tunable action potential repolarization governed by Kv3.4 channels in dorsal root ganglion neurons[J]. *J Neurosci*, 2022, 42(46):8647-8657. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1210-22.2022.

(收稿日期:2024-03-12)

本文引用格式

李泽琴,王茂源,潘韵竹,等.脊髓损伤后神经病理性疼痛的病理生理机制研究进展[J].中华创伤杂志,2024,40(10):938-946. DOI:10.3760/cma.j.cn501098-20240312-00207.

· 告示 ·

《中华创伤杂志》已发表论文的检索渠道

您可以通过以下两种方式检索本刊已发表论文。

1 登录本刊官方网站:<http://zhcszz.yiigle.com>,在“在线期刊”板块点击“往期目录”检索或查看文献。

2 登录万方医学网:<http://med.wanfangdata.com.cn>,利用网站首页上方“搜索”栏进行检索。万方医学网客服电话:400-0115-888转3,万方数据库医药事业部咨询电话:010-58882614。



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究

《中华创伤杂志》编辑委员会