

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2012.07.016

慢性疼痛与抑郁关系的研究进展*

闻洁曦 邢国刚

(北京大学神经科学研究所,基础医学院神经生物学系;教育部和卫生部神经科学重点实验室,北京 100191)

摘要 慢性疼痛可能导致抑郁的发生,抑郁症患者往往伴有慢性疼痛或疼痛加剧的症状。本文就慢性疼痛与抑郁的关系进行了探讨,从疼痛与情绪共同涉及的大脑结构、神经回路以及与神经相关的化学物质等方面阐述了慢性疼痛与抑郁可能具有的共同神经生物学机制,并对慢性疼痛与抑郁症的治疗进行展望。

关键词 慢性疼痛;抑郁;负性情绪;神经回路;神经可塑性

慢性疼痛不单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。慢性疼痛持续时间长,顽固且不易根治,因此,一些负性情绪因素逐渐滋生,其中以焦虑和抑郁多发^[1]。流行病学资料显示,34~66%的抑郁症患者伴有慢性疼痛^[2]。由此可见,慢性疼痛和抑郁可能具有共同的神经生物学机制,慢性疼痛和抑郁的关系正逐渐受到关注。

一、慢性疼痛概述

1. 慢性疼痛的定义

疼痛是一种由急性或潜在组织损伤引起的或以这些损伤来描述的不愉快的感觉及情感体验。这一定义强调了疼痛不仅是一种感觉现象,而且是一种多维度现象,包括感觉、情感、动机、环境及认知成分。国际疼痛研究协会将慢性疼痛定义为“超过正常的组织愈合时间(一般为3个月)的疼痛”,也就是引起伤害性刺激损伤已痊愈而疼痛依然存在的一种状态,它常常伴随不愉快的情绪体验和身体反应。因此它既是一种生理反应,又是一种主观的自觉症状^[3]。

2. 慢性疼痛的流行病学

慢性疼痛是人群中比较普遍的问题,是人们就医最常见的原因之一。流行病学调查显示:老年人慢性疼痛的患病率为70~85%,中年人为25~40%。Elliott等随机调查了5036人,慢性疼痛的发生率为46.5%^[4]。在中国,慢性疼痛的患者约为1亿人。

3. 慢性疼痛的特点及发病机制

慢性疼痛是一种由生物、心理和社会因素共同

作用引起的以疼痛为主要表现的临床综合征。其特点为长期存在,反复发作,定位不精确,往往伴有明显的情绪反应。慢性疼痛的病因非常复杂,既可以是先天的,也可以是后天的;既可以是躯体疾病所致,也可以由精神疾病引起;既可以原因明确,也有些至今原因不明^[3]。

疼痛刺激被伤害感受器感知,传入脊髓,然后到达丘脑。丘脑是感觉信息自脊髓到大脑皮层的重要驿站,是痛觉的感受、整合和传递中枢。丘脑的外侧区域接受并处理疼痛的感觉成分,通过外侧丘脑核向躯体感觉皮质和其他脑区传递信息,被称为外侧痛系统。丘脑的内侧区域接受和处理疼痛的情绪成分,通过内侧丘脑核向前扣带皮层、岛叶皮层和其他脑区传递信息,被称为内侧痛系统^[5]。

4. 慢性疼痛与情绪

研究表明,慢性疼痛的发生、发展、持续或加重与心理因素如焦虑、抑郁、情绪、应激等密切相关^[6]。Parker及其同事指出,情感压抑的人往往借助身体疼痛感来描述自己的情感苦恼。Dworkin和合作者实施的一项前瞻性研究证明,报告疼痛持久不退(即疼痛时间长达3个月)的带状疱疹病人跟那些没有慢性疼痛的病人相比,前者在疾病发作时往往伴有较严重的抑郁症状,后者则没有^[3]。Koen等对欧美、亚洲、非洲以及南太平洋的17个国家的慢性疼痛患者进行情感异常评估发现,在慢性疼痛发生的前12个月内,情感异常的发生率10~42%,主要为抑郁和焦虑^[7]。抑郁症在慢性疼痛人群中的发生率非常高,是普通人群的4倍以上^[3]。由此可见,抑郁情绪可能会

* 国家自然科学基金(31171063, 81072951),北京市自然科学基金(7112079)和科技部国家重点基础研究发展计划“973”资助项目(2007CB512501)资助

通讯作者ggxing@bjmu.edu.cn

使病人的急性疼痛向慢性疼痛转移并起到推波助澜的作用。

二、抑郁概述

1. 抑郁的定义与流行病学

目前使用的抑郁定义源自《精神疾病诊断与统计手册》第四版,它论述了美国精神病学学会颁布的诊断分类体系,并提供了关于抑郁症诊断的标准。Abewaw等于2007年对15~49岁的68378名正常人调查发现,轻型抑郁的发生率为2.2%^[7]。重型抑郁影响着美国人口的2~5%,情绪异常影响世界人口的7%并成为伤残因素前十大原因之一^[8]。

2. 抑郁的产生机制

最早的单胺学说提出情绪异常是由5-羟色胺或去甲肾上腺素在脑内的重要功能受体位点缺乏导致的。抗抑郁药物能够通过抑制脑细胞外两种重要的神经递质(5-羟色胺和去甲肾上腺素)的分解或神经末梢的再摄取,提高它们在脑内的含量^[9]。

很快,人们发现单胺学说不能解释所有抗抑郁药的机制。研究的焦点转向了对被抗抑郁药调节的直接受体和胞内分子信号通路。化学假说认为情绪异常是由脑内特定分子的结构或功能变化引起的,抗抑郁药的功能正是抵消中和了这些分子的变化^[9]。

近十年提出的神经网络假说认为,情绪异常反映了脑内特定神经网络信息处理过程的异常,抗抑郁药和其他缓解抑郁症状的治疗通过逐渐改善神经网络系统的信息调节功能来治疗抑郁。神经系统的基本任务不是掌控化学物质,而是储存和处理信息。尽管化学物质在神经元的信息传递中很重要,但是大脑中的信息并不是以化学形式储存,而是通过神经元在神经网络中的复杂联系被处理。

三、慢性疼痛与抑郁的关系

疼痛可以导致忧虑、焦虑和抑郁,尤其是慢性疼痛。也有证据表明,负性情绪也可以导致和加速疼痛。据统计,30~45%的慢性疼痛患者正经受重型抑郁症的困扰^[10]。在临床上,有大量研究表明慢性疼痛与抑郁密切相关,但这种现象背后的神经生物学机制尚处于研究阶段。

一种假说认为,情绪调节中神经回路的异常是疼痛发生的机制^[11]。利用功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的方法,研究者对20名无疼痛、无抑郁症状、惯用右手的健康志愿者进行试验。他们发现,在抑郁情绪时,人们对疼痛的认知增强,即在不愉快的疼痛体验中痛感提升。抑郁情绪被诱导产生后,大脑对于伤害性热刺激的

疼痛反应与中性情绪时相比显著增强,所涉及的脑区包括前额叶皮质、前扣带皮层和海马等。在抑郁产生后疼痛感觉最强烈的受试者额下回和杏仁核的活性最高,这很好地将情绪调节的机制与痛觉的加强联系起来^[11]。

1. 疼痛和情绪共同涉及的大脑结构

(1) 岛叶皮质 (Insular cortex, IC)

岛叶皮质在疼痛应答中经常被激活。持续疼痛是岛叶皮质编码痛觉的一个例子。fMRI研究证实了岛叶皮质在疼痛处理中的核心地位,它在对疼痛的感觉和认知成分的整合中发挥重要作用。另一方面,岛叶皮质的病理生理学改变可能会导致抑郁,因为这个脑区能够通过感官经验处理信息以产生与情绪相关的内容^[12]。

(2) 前额叶皮质 (Prefrontal cortex, PFC)

执行记忆、计划和决策是PFC最重要的功能,重型抑郁症患者的上述功能存在缺陷。正电子发射断层造影术(Positron emission tomography, PET)显示,重型抑郁症患者左腹外侧到中部PFC的血流量上升,而PFC腹侧区到胼胝体的活性降低,同时灰质体积下降了48%。重型抑郁症患者在情绪处理过程中表现出PFC活动的改变。fMRI研究显示,在重型抑郁症患者中,与负性情绪判断有关的左、右PFC失衡。

慢性背痛患者双侧背外侧PFC灰质密度降低。fMRI研究证实,不同个体对痛觉、疼痛的控制以及疼痛的空间定位存在差异,PFC在其中发挥重要作用^[12]。

(3) 前扣带皮层 (Anterior insulate cortex, ACC)

前扣带皮层在关于错误的情绪评估中扮演着重要的角色。此外,它与影响情感思想、自主、内脏反应和情绪调节的脑区相联系。在抑郁发生时上述功能均受到影响。fMRI研究显示,未经药物治疗的抑郁症患者腹侧ACC和杏仁核与健康控制组比较体积减小。啮齿类动物模型损伤实验证明,吻侧ACC参与抑郁的调节。

对健康志愿者所做的fMRI研究显示,ACC在对热痛和机械痛的反应中被激活;偏头痛患者与健康人相比,扣带皮层灰质明显减少。单光子发射计算机断层显像证明,慢性疼痛患者ACC血流量减少。其他神经影像学实验也显示,无论是个体感到疼痛还是看到他人疼痛都可以激活ACC,但二者不需要相同的神经元参与。

(4) 杏仁核

杏仁核在形成与储存有关记忆的情绪事件中发

挥基础作用,这些过程在重型抑郁症患者中被扰乱。PET研究表明,重型抑郁症患者杏仁核血流量升高,活性升高。针对抑郁症患者杏仁核的体积变化存在争议。有的研究没有发现健康对照组与重型抑郁症患者之间杏仁核体积的差异^[13],有的文献报道在抑郁症患者中杏仁核的体积有改变。在抑郁症患者中,自杀的患者比没有自杀的患者的杏仁核体积更大。在压力或情绪疾病中杏仁核活性水平升高。

杏仁核在连接情绪和疼痛上起到关键性的作用。影像学研究表明了杏仁核对不同疼痛刺激的反应活性。啮齿类动物的干预研究证实了杏仁核在痛觉中的核心作用^[12]。

(5) 海马

海马是在抑郁中被广泛研究的边缘结构之一。在复发性抑郁症中海马体积减小。而且,抑郁发生的频率及抑郁症未得到治疗的时间都与海马体积大幅减小有关。尽管fMRI研究表明在抑郁症患者中海马功能调节并无异常,一项使用虚拟现实的空间记忆导航任务的方法评估海马功能的研究发现,抑郁被试者的表现要比控制组差很多。海马功能的改变可能影响前额叶皮质、杏仁核、伏隔核的神经回路、接受海马投射的结构,而且与情绪相关。海马结构有决定垂体轴及应激反应调节的功能,超过一半的抑郁症患者存在垂体轴和应激反应的异常调节^[8]。

在健康受试者中,海马的活动被证实与疼痛刺激反应有关。纤维肌痛的患者表现出包括海马在内的几个脑区内突触前多巴胺能神经元活动降低。在啮齿类动物对疼痛的反应中,可以观察到海马形态和基因表达的改变。啮齿类动物抑郁的慢性应激模型诱发了海马区域突触形态的改变。

2. 疼痛和情绪之间共享的神经回路和影响神经系统的化学物质

共享的神经回路和影响神经系统的化学物质在抑郁和疼痛的病理生理学上扮演着重要的角色。这些共享的通路不仅实现了疾病在不同水平内的相互调节,而且实现了在不同脑区间、细胞间和通过神经化学信号的相互调节。这样,由于一种疾病所致的神经回路改变和神经化学物质的水平可能会影响到另一种疾病。

(1) 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA轴)

重型抑郁症和慢性疼痛患者都存在HPA轴的异常调节。大脑对应激和抑郁的反应与HPA轴的活动

有关。海马和杏仁核是控制HPA轴活动的脑结构。海马表现出对分泌促肾上腺皮质激素释放因子(Co-corticotropin-releasing factor, CRF)的下丘脑神经元的抑制作用,而杏仁核对这些下丘脑神经元有直接兴奋作用。生理条件下的糖皮质激素水平能通过与糖皮质激素偶联的反馈回路提高海马对HPA轴的抑制作用。在疼痛或潜在抑郁的应激因素下,糖皮质激素水平会升高,升高的糖皮质激素水平不仅破坏海马神经元,而且减少海马神经的形成。此外,升高的糖皮质激素水平和HPA轴之间的负反馈调节机制可能会被长期的应激因素破坏,引起对HPA轴调节的不适应答。一些重型抑郁病人表现出HPA轴异常的极度活跃。啮齿类动物实验数据表明,升高的糖皮质激素水平能诱导海马内突触的丢失。

慢性疼痛是一个持续的应激因素,它可以打断HPA轴糖皮质激素的负反馈调节作用。通过HPA轴,大脑和外周的糖皮质激素受体下调可能诱导更高水平的糖皮质激素产生。HPA轴的异常调节对于有心理风险的病人来说可能会发展为慢性疼痛。啮齿类动物模型证实,杏仁核CRF1受体在疼痛感觉中起到重要作用,它与和疼痛相关的焦虑的形成有关。

(2) 细胞因子

细胞因子是一类由细胞产生的在细胞间传递信息的小分子蛋白质,包括淋巴因子、白介素(interleukin, IL)和一些细胞信号分子。在有抑郁和疼痛症状的患者中细胞因子水平常常升高,如IL-6、C反应蛋白、IL-1 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- , TNF-)。经药物治疗的重型抑郁患者表现出炎症通路的激活。炎症通路的激活所释放的细胞因子可进入脑部。它们可能导致5-羟色胺和多巴胺代谢的改变。而且,细胞因子可以激活CRF,从而提高血清糖皮质激素的水平。在生理条件下,血清糖皮质激素水平的升高可以诱导HPA轴的抑制。在持续应激的作用下,如上所述,负反馈机制被破坏。在重型抑郁症患者中,炎症反应与HPA轴的功能亢进呈正相关。癌症病人在接受如干扰素等细胞因子后出现抑郁症状,证明细胞因子在抑郁症的病理生理学方面具有重要作用。

细胞因子在疼痛的产生和传递中发挥重要作用。复杂性区域疼痛综合征患者表现出炎症前期细胞因子谱的变化,包括TNF-、IL-2的mRNA和蛋白质水平升高及IL-4、IL-10水平下降。在周围性神经疾患的患者中,存在相似的与疼痛相联系的炎症前期细胞因子谱。

(3) 边缘及旁边缘结构

抑郁和疼痛与几个脑区相关,有证据表明,在疼痛和抑郁的临床症状中这些脑区一些共同的神经回路被激活。

ACC的激活与疼痛的情感因素有关,神经元活动的程度与抑郁症状的级别有关。与健康对照组相比,重型抑郁症患者PFC表现出对热痛刺激的超高激活,这也许可以解释患者皮肤对热痛刺激的痛感降低。有趣的是,有重型抑郁症和疼痛症状的病人经过对左背外侧PFC的经颅磁刺激后,疼痛症状有改善。

杏仁核在疼痛与抑郁的相互作用中是必需的。Neugebauer和他的同事提出了一个假设模型,在这个假设模型中,杏仁核对痛觉的促进作用由负性及正性情绪调节,杏仁核直接受患者抑郁状态的影响。负性情绪提高了杏仁核的活性,正性情绪让杏仁核失去活性。杏仁核本身与疼痛调节的促进与抑制通路都有关系。杏仁核的激活可能提高或减弱痛感,这取决于杏仁核内的哪条通路被激活。这个模型区别了减弱疼痛的负性情绪(如恐惧和应激,它们激活了杏仁核中疼痛的抑制通路)和加剧疼痛的负性情绪(如抑郁和焦虑,它们激活了杏仁核中疼痛的促进通路)。正性情绪抑制杏仁核中疼痛的促进通路^[14]。

一项在啮齿类动物的研究表明,慢性疼痛可以引起与应激相同的海马损坏,包括形态学的改变、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平的降低和神经生成,这能够解释在慢性疼痛病人、癌痛病人、心血管疾病病人中的抑郁样症状。在分子水平,啮齿类疼痛抑郁的海马模型中可见BDNF的表达降低^[12]。

(4) 痛的上行和下行通路

杏仁核、导水管周围灰质、背外侧脑桥被盖(dorsolateral pontine tegmentum, DLPT)、延髓头端腹外侧(rostral ventromedial medulla, RVM)形成疼痛调节回路^[12]。这个回路通过脊髓背角控制疼痛的传输,通过下行的投射控制三叉神经。这个回路被双侧开关(on/off)细胞控制。这些细胞位于RVM,它们的轴突伸向脊髓,在脊髓诱导或抑制背角神经元对疼痛信号的传导。有假设称这个回路可以产生或加强疼痛的感觉强度,它们反过来可能是情绪调节痛觉的生理机制。

(5) 单胺

5-羟色胺和去甲肾上腺素是痛觉下行通路的调节因子。下行痛觉通路的5-羟色胺神经元位于

RVM中缝核,去甲肾上腺素神经元位于DLPT的蓝斑。在正常条件下,它们由下行通路到脊髓背角的投射处于抑制状态,在有疼痛刺激时抑制痛觉的产生。除了下行通路,5-羟色胺和去甲肾上腺素能神经元向不同脑区的投射与情绪、情感、认知和运动的控制有关。这些上行投射的功能障碍可以诱发经典的抑郁症状。中缝核和蓝斑直接与疼痛和抑郁症状有关,它们的功能障碍可能引发疼痛或抑郁。

(6) 神经营养因子

抑制一些神经营养因子的表达与抑郁和疼痛的病理生理学相关。最主要且研究最广泛的是BDNF,它是一种通过酪氨酸激酶偶联受体发挥作用的多肽。大量研究显示,BDNF是海马突触和形态可塑性的调节分子,不仅对神经元的生长、分化、存活及损伤后修复有重要作用,而且与长时程增强、学习、记忆有关^[15]。在成年人中,BDNF最重要的作用是维持神经可塑性,以保证大脑能够改变结构,对刺激做出应答。抑郁症患者BDNF水平下降,严重妨碍了海马神经元的修复和重塑^[15]。人类尸检研究证明,在因抑郁且未接受治疗而自杀的患者中,海马及腹侧PFC中BDNF表达被抑制。与未接受治疗组相比,接受抗抑郁治疗的患者在去世后,海马中BDNF表达升高。抑郁症患者中,血清BDNF水平下降,抗抑郁药治疗可以让其血清水平恢复正常。

与在抑郁患者中观察到的结果相似,在暴露于应激和疼痛的啮齿动物中,海马BDNF表达同样降低。与海马BDNF下调形成对比的是,脊髓背角在疼痛反应中BDNF表达上调,而且BDNF可以促进神经损伤后脊髓去甲肾上腺素能神经的再生^[12]。在病理生理学上与疼痛和抑郁相关的其他神经营养因子还包括:神经生长因子、神经营养蛋白-3和神经激肽-1等。

四、展望

总体看来,抑郁和疼痛的病理生理学在很多方面有重叠。临床上,抑郁和疼痛共病的情况比较普遍。实验证据表明,疼痛与抑郁共同涉及的大脑结构、共享的神经回路以及神经化学物质在疼痛和抑郁的形成中发挥重要的作用。抗抑郁药能够影响大脑网状结构可塑性,慢性疼痛可能由异常的神经元连接所导致,故可应用抗抑郁药治疗慢性疼痛。相似的过程也可能通过其他药理机制启动,这些药理机制即是我们研究新型抗抑郁药的靶点^[9]。

无论是从大脑结构还是从神经回路或与神经相关的化学物质来看,疼痛和抑郁之间存在紧密的联

系,慢性疼痛可以导致抑郁,而抑郁也可以加剧疼痛。对于疼痛与抑郁的共病关系的研究,可以促进新的镇痛或抗抑郁药物的研发,使患者早日摆脱慢性疼痛或抑郁症的折磨。

参 考 文 献

- 1 马玲,倪家骧.慢性疼痛与抑郁症状的研究进展.中国康复医学杂志,2008,23:1053~1056.
- 2 刘义,高静芳.抑郁与慢性疼痛相关的神经生物学共同机制研究进展.精神医学杂志,2010,23:155-1~57.
- 3 张文祥,倪家骧.慢性疼痛与抑郁焦虑关系的研究进展.疑难病杂志,2009,8:764~766.
- 4 王红妹,朱雯,张扬,等.神经阻滞技术治疗慢性疼痛在浙江省农村推广的适宜性评估.中华医院管理杂志,2008,24:534~537.
- 5 Yang PF, Chen DY, Hu JW, et al. Functional tracing of medial nociceptive pathways using activity-dependent manganese-enhanced MRI. Pain, 2011, 152: 194~203.
- 6 Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain. Behavioral effects and neural mechanisms. NeuroImage, 2009, 47: 987~994.
- 7 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. Pain, 2007, 129: 332~342.
- 8 Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. Nat Neurosci, 2007, 10: 1110~1115.
- 9 Castrén E. Is mood chemistry? Nat Rev Neurosci, 2005, 6: 241~246.
- 10 Alschuler KN, Theisen-Goodvich ME, Haig AJ, et al. A comparison of the relationship between depression, perceived disability, and physical performance in persons with chronic pain. Eur J Pain, 2008, 12: 757~764.
- 11 Berna C, Leknes S, Emily A. Holmes, et al. Induction of depressed mood disrupts emotion regulation neurocircuitry and enhances pain unpleasantness. Biol Psychiatry, 2010, 67: 1083~1090.
- 12 Robinson MJ, Edwards, SE, Iyengar S, et al. Depression and pain. Front Biosci, 2009, 14: 5031~5051.
- 13 Munn M, Alexopoulos J, Nishino T, et al. Amygdala volume analysis in female twins with major depression. Biol Psychiatry, 2007, 62: 415~422.
- 14 Neugebauer V, Li WD, Bird G, et al. The amygdala and persistent pain. Neuroscientist, 2004, 10: 221~234.
- 15 白战生,赵汉清,高志勤,等.抑郁发作自杀未遂患者脑源性神经营养因子水平及其相关因素研究.中华精神科杂志,2009,42:81~84.

两种脊髓损伤模型中NMDA受体NR2B亚基拮抗剂抑制神经病理痛

脊髓损伤导致损伤平面以下运动功能的丧失,大约一半的患者会发生神经病理痛。中枢性神经病理痛对常规镇痛治疗具有抵抗性,不仅治疗时间长,并且疗效不佳。科学家们迫切需要在神经病理痛的发病机制的基础上,制定合理有效的治疗方案。研究表明,N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartate, NMDA)受体参与中枢敏化,在神经病理痛的形成中起重要作用。NMDA受体的拮抗剂可以有效的缓解神经病理痛,但严重的副作用阻碍其临床应用。因此,开发亚基特异性的阻断剂,减少副作用,迫在眉睫。NMDA受体由NR1和NR2两种亚基组成。NR1是结构亚基, NR2分为NR2A、NR2B、NR2C和NR2D四种亚型。NR2B中枢分布特异(主要分布在前脑和脊髓浅层),表明NR2B拮抗剂有望成为神经病理痛的治疗药物。Kim Y等采用两种脊髓损伤模型(撞击伤和半横断损伤模型),观察鞘内给予NR2B拮抗剂(ifenprodil和Ro25-6981)对神经病理痛的作用。在两种脊髓损伤模型中, ifenprodil (100-1000 nmol)能够增加机械缩足阈值,但在高剂量(500 nmol)时轻微的抑制运动。Ro25-6981 (20-200 nmol)能够剂量依赖性的增加机械缩足阈值,但不影响运动功能。以上结果表明,鞘内给予NMDA受体NR2B亚基的拮抗剂不仅抑制机械痛敏,并且无明显的运动抑制。因此, NMDA受体的NR2B亚基,将成为神经病理痛治疗的新靶点。

(Kim Y, et al. Pain, 2012, 153: 1022-1029. 陈肖龙译, 刘风雨校)