



• 特约综述 •

幻肢痛发生机制及临床治疗 *

薛梅梅 雷 静[△] 尤浩军[△]

(延安大学感觉与运动疾病转化医学研究中心, 延安 716000)

摘要 众所周知, 截肢是治疗外伤、血管病及肿瘤等疾病的非常规手段。幻肢痛作为截肢最常见的并发症之一, 由于发生率高、严重程度重, 且通常缺乏行之有效的治疗方法, 已愈发受到基础和临床工作者的重视。近年来随着研究不断地深入, 截肢后的外周及中枢神经系统解剖及功能上的改变, 包括由此引发的心理改变等因素被证明在幻肢痛的发生和发展中起着重要作用。本文将就幻肢痛的发生机制及其相关临床治疗进行综述, 以期为临床医护工作者更好地了解和治疗幻肢痛提供参考资料。

关键词 幻肢痛; 神经病理性疼痛; 神经可塑性变化; 大脑皮质; 丘脑

幻肢痛 (phantom limb pain) 也被称为肢幻觉痛, 是截肢后最常见的并发症之一, 严重影响病人术后残肢功能及康复。幻肢痛最早由法国外科军医 Ambrose Pare 提出, 是指因外伤或疾病等病因截除相关肢体后, 病人时常主观感知到已经被截除的肢体仍然存在 (具体表现为仍能感觉到所截除肢体的形状、位置及相应的冷、热和触感, 甚至还可以自主尝试活动并支配其活动), 且伴随不同性质和程度的疼痛^[1]。幻肢痛在截肢后的发生率为 50%~80%, 通常发生在截肢后的 1 月或 1 年之内, 且多发生在残肢的远端^[2]。其疼痛性质通常表现为绞榨样痛、刀割样痛或钻孔样痛等, 属于慢性神经病理性疼痛^[3]。另外, 幻肢痛不仅发生于四肢, 身体其他部位的切除也可诱发幻肢痛, 例如乳房、牙、舌等^[4]。目前, 幻肢痛发病机制尚不清楚, 外周及中枢神经系统以及心理因素等均发挥着重要作用^[5]。针对幻肢痛的治疗, 目前以传统的手术和药物疗法为主。随着科技的进步, 镜像及虚拟现实 (virtual reality, VR) 技术等新型治疗手段也被用于幻肢痛治疗。本文将对幻肢痛的发生机制及治疗进行综述, 以期为临床有针对性地治疗幻肢痛提供参考资料。

一、幻肢痛发病机制

外周机制是病人在截肢后, 其受损的周围神经系统会发生一系列异常的解剖和功能变化, 包括残端神经瘤体产生、损伤部位异常的伤害性神经信号传入、脊髓背根节神经元及交感神经异常放电等。上述周围神经系统的解剖结构与神经功能的异常变

化可直接诱发幻肢痛^[2,4]。一方面, 神经纤维损伤后所释放的致痛物质, 如 P 物质、组胺、神经生长因子和缓激肽等, 可直接刺激外周伤害性感受器, 导致神经冲动频率显著增强, 诱发幻肢痛。而鉴于大脑对截肢之前的各种感觉 (包括疼痛) 保留有记忆, 上述记忆可能导致截肢后的残存外周神经所发放的感觉信号被大脑识别成损伤前的原位感觉, 并据此认为失去的肢体依旧存在^[6]。另一方面, 截肢后残端神经瘤的异常放电也会持续刺激脊髓背根节神经元, 诱导神经元去极化, 引发幻肢痛^[2,4]。而交感神经的异常放电, 会导致去甲肾上腺素分泌增加, 提高残端神经瘤的电活动水平^[2,4]。中枢机制包括脊髓机制、高位中枢机制、心理机制。

1. 脊髓机制

脊髓作为初级中枢, 在接收外周伤害性传入信息的同时, 会对传入信息给予初步处理和整合。幻肢痛的脊髓机制主要有外周神经损伤后的脊髓背角神经元持续敏化、突触重塑及脊髓中枢的去抑制作用减弱等。研究表明, 截肢病人行脊髓麻醉可以让脊髓局部神经抑制作用减弱, 从而使未出现幻肢痛的病人出现类似幻肢痛症状^[4]。

另外, 幻肢痛的发生与脊髓解剖学的改变也有关系: 截肢后的脊髓背角浅层 (Laminae II 层) 中与感受伤害性刺激的神经元所形成的突触数量减少, 而外周神经损伤等伤害性传入信息会导致进入脊髓背角 III 层和 IV 层的 A 类纤维发出回返侧枝进入到脊髓背角 II 层, 并与其余的神经元形成突触联

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82074564、81860410、81772451、81473752)

△ 通信作者 雷静 jinglei_2000@126.com; 尤浩军 haojunyou@126.com



系, 这将导致脊髓背角感受伤害性冲动的神经元出现持续敏化, 进而加重伤害性反应^[4,5]。

2. 高位中枢机制

(1) 大脑皮质功能重组理论: 大脑皮质功能重组是目前普遍被接受的幻肢痛高位中枢病理生理机制之一。该理论认为大脑某一部位感觉皮质区发生功能损伤后, 邻近的感觉皮质区能最大限度地代偿受损皮质区功能, 产生功能重组^[2,7]。磁共振成像技术研究显示给予臂丛麻醉后, 上肢截肢且伴幻肢痛的病人出现大脑中的面与手的代表区分界线出现明显移位, 疼痛明显得到缓解^[8]。大脑皮质的重组程度和幻肢痛的疼痛程度及病程时间紧密相关; 功能重组程度和范围越大, 幻肢痛愈严重^[2,4]。另有学者认为, 截肢后因为病人的感觉传入缺失而引起大脑最大限度的皮质重组, 而持续性的伤害性信息传入则会促使大脑皮质出现重组^[9]。

此外, 截除上肢的病人经常会出现一种典型的症状: 即当自己或他人触碰到残肢或身体的其他部位时, 会同时引起幻肢上的触摸感, 就像是被截除的手受到了触摸。这种双重感觉既可以发生在幻肢, 也会发生在残肢, 也被称为牵涉性幻肢感。有研究认为, 这种牵涉感觉主要与截肢后大脑躯体感觉皮层的适应性重组有关^[10]。

(2) 丘脑调控: 丘脑被认为是感知嗅觉之外的各种感觉的高位中枢部位。对于痛觉而言, 脊髓接受各种外周伤害性信息的传入, 然后将信息上传至丘脑, 经丘脑换元后, 进一步向不同的大脑皮质区域投射。外周伤害性刺激能兴奋丘脑中的板内核群、中央下核及腹内/外侧核等核团, 还能抑制某些核团(如丘脑网状核)神经元的兴奋。截肢后, 由于在丘脑中代表被截肢区域的核团(如丘脑腹后核)的功能依旧存在, 因此刺激这部分核团可能会发生幻肢感觉, 包括诱发幻肢痛^[11]。

(3) 神经可塑性理论: 很多证据表明, 截除单侧肢体或传入神经阻滞后会改变躯体感觉及运动皮层的结构和功能, 这种改变包括神经可塑性的改变。该理论认为因各种伤害性刺激, 如创伤或者疾病等引起的中枢神经元和胶质细胞在细胞及分子水平的可塑性变化, 会促进大脑皮质功能重组, 进而形成幻肢痛^[6]。

(4) 机体图式理论: 任何肢体在大脑皮质区都有各自的代表区域, 且始终处于动态变化之中。即使身体出现截肢等结构上的变化, 由于大脑皮质功能代表区仍存在, 故大脑仍能感觉到被截除肢体的虚拟存在^[6]。

(5) 本体感觉记忆假说: 基于本体感觉传入理论, 有学者认为截肢病人可能会保留和记忆截肢前最后阶段的躯体和四肢本体感觉传入信息。截肢前, 病人因躯体感觉系统的信号对要被截肢的肢体位置存在记忆。因此, 截肢后病人所能感知的肢体活动位置实际上应是术前肢体位置, 而不是真正存在的位置^[12]。

3. 心理机制

幻肢痛可能也与病人的心理因素及过去的生活经验有关。截肢作为一种不可逆的严重身体创伤, 给病人带来了沉重的精神压力, 而其劳动能力的丧失会进一步加重个人、家庭及社会负担。病人不仅承受了巨大的身心创伤, 而且还可能受到术后多种并发症的困扰和煎熬, 这些因素共同影响着病人的日常生活。有研究显示, 20%~60%的截肢病人会表现出抑郁的临床症状, 而抑郁也会加剧疼痛的严重程度。其次, 当病人缺乏应对截肢后所面临各种问题的策略或对疼痛容易产生恐惧时, 也会促使病人产生恐惧不安等情绪, 诱发幻肢痛^[5]。目前, 尚不完全清楚是幻肢痛诱发心理改变, 还是心理改变诱发幻肢痛。有研究认为, 幻肢痛可能是多种机制共同参与的结果^[13]。

二、幻肢痛神经系统可塑性变化

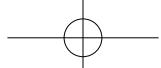
幻肢痛神经系统可塑性变化包括解剖结构和功能上的改变, 也包括生理和代谢水平层面上的改变。

1. 神经系统结构和功能改变

前已述及, 应激状态下的中枢神经系统不同部位(尤其是大脑)的结构和功能会发生可塑性改变^[14]。这种可塑性变化在大脑皮质运动区表现尤为凸显^[9]。截肢病人的肢体功能缺失可直接或间接影响相关脑区, 导致肢体解剖结构与功能的完全或不完全重组, 可能是引起幻肢痛的原因之一。MRI结合弥散张量成像(diffusion tensor image, DTI)技术发现, 病人截肢后大脑初级感觉及初级运动区的活性显著增强, 然而联系大脑双侧感觉运动区的皮质厚度和白质纤维束的完整性却减低, 且这种减低趋势会随着截肢时间的延长而愈发明显, 表明截肢后的灰质和白质均能发生结构可塑性变化^[15]。

2. 神经结构的代谢水平改变

从神经代谢角度, 有研究者探索了丘脑和第二躯体感觉区(secondary somatosensory cortex, SII)在截肢后的可塑性变化, 发现上述区域是截肢后高位中枢神经重塑的重要脑区, 也是引发残肢或者幻肢异常感觉的基础神经结构^[16]。截肢后主要引起对侧丘脑与SII脑区的胆碱与N-乙酰天冬氨酸(N-Acetyl



tyl-L-aspartic acid, NAA) 浓度下降。另外, 外周神经损伤后, 丘脑胶质细胞标志物肌醇 (inositol, InS) 浓度升高及神经元标志物 NAA 浓度降低; InS 浓度升高和 NAA 浓度降低均与神经病理性疼痛的程度有关^[17]。其次, 神经截断后还会引起 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 水平降低; GABA 浓度降低, 导致兴奋性突触之间的连接被激活, 进一步诱发神经突触重塑。神经截断后还会使胆碱乙酰转移酶 (choline acetyltransferase, ChAT) 浓度降低, 乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 的合成受到抑制, 影响中枢胆碱能系统代谢, GABA 的浓度会进一步降低, 这一现象有可能促进幻肢痛^[18,19]。

三、幻肢痛治疗

由于目前对幻肢痛的发生机制尚未完全清楚, 因此幻肢痛还未得到长期且有效的治疗。临床主要以药物和手术治疗为主, 以及一些物理疗法和心理治疗等, 大部分的治疗方案均基于目前对神经病理性疼痛的有限理解和认知。

1. 药物治疗

幻肢痛的药物治疗至今未寻得一个较好的、一劳永逸的药物, 多以阿片类镇痛药、三环类抗抑郁药及抗惊厥药等为主。单独使用药效并不理想, 常需联合使用。

(1) 阿片类镇痛药: 此类药物产生作用的机制在于它们可以作用于脊髓、延髓、中脑和丘脑等痛觉感知和调控区的阿片受体, 借此提高机体的痛阈, 降低疼痛感知。有研究证实, 吗啡对幻肢痛病人有效^[20,21]。但也有研究显示这类药物不能用于治疗幻肢痛^[22]。鉴于吗啡具有不良反应大、耐受性差、且成瘾等缺点, 故此类药物不适合长期使用。

(2) 抗抑郁药: 此类药物镇痛的机制是通过阻断中枢神经系统对各种单胺类物质的摄取, 常常被用于治疗幻肢痛的药物有阿米替林、米那普伦 (选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂)^[23]、度洛西汀和文拉法辛 (5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂)。

(3) 抗惊厥药: 通过抑制感觉与运动神经元的过度异常放电来缓解或治疗幻肢痛。以卡马西平、普瑞巴林、加巴喷丁、苯妥英钠和酰胺噪等药物为主^[24,25]。

(4) 钠通道神经阻断剂: 其作用机制主要是阻断神经动作电位传导, 使神经元所接受支配区域的感觉传入暂时消失。通常以局部麻醉镇痛药物为主 (如利多卡因和罗哌卡因等), 对于镇痛具有较好的疗效。Battista 等^[26] 研究显示下肢截肢后, 0.5% 罗哌卡因用于病人外周神经阻滞可以较好地缓解截

肢后引起的幻肢痛。另外, 对于钠通道的阻滞效果, 氨溴索大约是利多卡因的 40 倍, 且与表达伤害性信息的 $\text{Na}_v1.8$ 受体有较高的亲和力, 通过阻碍表达致痛因子与 $\text{Na}_v1.8$ 受体的结合, 进而发挥镇痛作用^[27]。研究结果证明, 使用氨溴索乳剂可以有效达到镇痛治疗目的, 较其他口服/注射药物而言, 该药物更容易被病人接受。

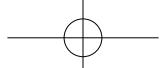
除了以上药物外, 也有研究显示给病人使用鼻喷降钙素可以治疗幻肢痛^[28]。临床使用肉毒素来缓解疼痛, 目前其镇痛机制尚未清楚, 这可能与肉毒素抑制疼痛递质的释放且降低伤害感受性受体的活性有关^[29]。有资料显示, 抗心律失常的美西律对幻肢痛也有一定治疗效果^[30]。

2. 手术及介入治疗

临幊上对于有幻肢痛病人, 若发现残端下肢有明显病变可行下肢瘢痕组织瘤的切除, 切除残端的下肢神经瘤并通过修整等外科手术来缓解疼痛。另外, 对截肢断端处及残端的痛性瘤和神经组织瘤注射无水乙醇或射频热凝毁损亦有效^[31]。但上述两种手术治疗方法均可能存在手术创伤大、操作较复杂、复发率相对较高、并发症多等不良问题, 应在实施手术时严格把握。还可使用神经阻滞的治疗方法, 例如对于患有下肢痛症的病人可以同时行腰交感神经节阻滞。脊髓电刺激、深部脑刺激以及运动区电刺激等多种神经介入疗法亦可以达到有效减轻幻肢痛的目的。也有研究发现脊髓后根入髓区毁损术对幻肢痛具有疗效, 不仅能消除疼痛, 也能去除幻肢感觉^[32]。

3. 行为心理治疗

镜像视觉治疗也被称为镜像视觉反馈, 属于一种行为心理治疗法, 由 Ramachandran 等^[33] 最早提出, 被用于幻肢痛治疗。该疗法主要是将病人的健侧和患侧两个肢体分别同时置于镜子的两侧, 活动健侧的肢体, 让病人能够在镜中清楚地看到健侧肢体活动的影像, 利用健侧视错觉“诱导”大脑活动使其认为这是患侧在进行相同的运动, 病人通过一种视觉上的想象使其感觉所看到的是患侧和健侧在一起进行同样的肢体动作, 这种动作可以使患肢对应的大脑皮质区发生功能重塑^[34]。该方法的机制可能是借助中枢神经系统的高度可塑性和大脑视觉信息反馈的高度有效性, 通过视觉激活大脑中的镜像神经元、易化运动神经通路和减轻习得性废用 (learned non-use) 来促进残存肢体的功能康复。该方法具有简单有效, 安全易操作和低成本等优点, 但也存在一定局限性, 要求病人必须是单侧肢体截肢



且有一定的认知能力去执行口令。该疗法同时也是一种行为心理治疗法,与病人的心理因素密切相关。

除此之外,安慰剂、催眠疗法以及假肢的使用也都会对幻肢痛有一定治疗效果。

4. 其他疗法

中医治疗:近年来针刺治疗幻肢痛显示出其独特的优势^[35]。截肢后经脉损伤,导致身体气血运行不畅,淤阻不通而痛。幻肢痛病人常表现为气弱贫血,脉道血流不畅及筋肉失养,并常伴心情低落和抑郁寡欢等消极情绪。针刺主要是通过治疗经脉,达到疏通经络,通经镇痛之作用。除了针刺,还可通过中药按摩推拿等方法来缓解幻肢痛。

电痉挛疗法:有研究通过电痉挛治疗幻肢痛^[36]。尽管报道了疗效佳且创伤小,但鉴于样本量偏少,其机制和疗效仍需进一步探索和确认。

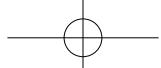
VR技术疗法:VR技术是一种广泛用于创建和自主体验虚拟现实世界的新型计算机自动仿真模拟系统,它能够模拟包括视、听、触等多种虚拟感觉。有学者研究发现使用VR技术疗法,使病人身体沉浸于虚拟世界中,通过增强病人的触觉感来分散病人的注意力,进而减轻在真实环境中感受到的消极和痛苦感的体验,达到降低疼痛的目的^[37]。

四、结论

综上所述,幻肢痛作为一种慢性神经病理性疼痛严重影响病人的身心健康。幻肢痛的疼痛程度与多种因素显著相关,包括外周神经损伤、感觉神经传导通路上不同层次的病理改变,以及高位中枢的解剖和功能的可塑性变化等。针对幻肢痛治疗,目前除了基于传统的手术和药物联合的疗法外,其他技术手段(如镜像治疗和VR技术介入治疗)也被用于治疗幻肢痛。尽管上述疗法可取得一定的疗效,但仍建议临幊上采用多方法联合缓解顽固性幻肢痛。

参 考 文 献

- [1] Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JHB, et al. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study[J]. Pain, 2000, 87:33-41.
- [2] Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity[J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7:873-881.
- [3] 李牧月, 芮靖琳, 黎柳娇, 等. 幻肢痛的发病机制与针刺治疗概况及思考[J]. 中医药导报, 2019, 25:46-48.
- [4] Flor H. Phantom-limb pain: Characteristics, causes, and treatment[J]. Lancet Neurol, 2002, 1:182-189.
- [5] Niraj S, Niraj G. Phantom limb pain and its psychological management: a critical review[J]. Pain Manag Nurs, 2014, 15:349-364.
- [6] 田中义, 郝涌刚, 刘新伟. 幻肢痛发病机制研究及临床治疗新进展[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31:110-114.
- [7] Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention[J]. Lancet, 2006, 367:1618-1625.
- [8] Karanikolas M, Aretha D, Tsolakis I, et al. Optimized perioperative analgesia reduces chronic phantom limb pain intensity, prevalence, and frequency: a prospective, randomized, clinical trial[J]. Anesthesiology, 2011, 114:1144-1154.
- [9] May A. Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain[J]. Trends Cogn Sci, 2011, 15:475-482.
- [10] Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D. Phantom limbs and neural plasticity Arch[J]. Neurol, 2000, 57:317-320.
- [11] Davis KD, Kiss ZH, Luo L, et al. Phantom sensations generated by thalamic microstimulation[J]. Nature, 1998, 391:385-387.
- [12] Gentili ME, Verton C, Kinirons B, et al. Clinical perception of phantom limb sensation in patients with brachial plexus block[J]. Eur J Anaesthesiol, 2002, 19:105-108.
- [13] Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: Mechanisms and treatment approaches[J]. Pain Res Treat, 2011, 2011:864605.
- [14] Lui S, Chen L, Yao L, et al. Brain structural plasticity in survivors of a major earthquake[J]. J Psychiatry Neurosci, 2013, 38:381-387.
- [15] 蒋光耀. 截肢后脑可塑性的磁共振成像研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2016:1-58.
- [16] Grüßer SM, Winter C, Mühlnickel W, et al. The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees[J]. Neuroscience, 2001, 102:263-272.
- [17] Pattany PM, Yezierski RP, Widerström-Noga EG, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the thalamus in patients with chronic neuropathic pain after spinal cord injury[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2002, 23:901-905.
- [18] Herrera-Rincon C, Panetsos F. Substitution of natural sensory input by artificial neurostimulation of an amputated trigeminal nerve does not prevent the degeneration of basal forebrain cholinergic circuits projecting to the somatosensory cortex[J]. Front Cell Neurosci, 2014, 8:385.
- [19] Avendaño C, Umbriaco D, Dykes RW, et al. Decrease



- and long-term recovery of choline acetyltransferase immunoreactivity in adult cat somatosensory cortex after peripheral nerve transections[J]. *J Comp Neurol*, 1995, 354:321-332.
- [20] Wu CL, Agarwal S, Tella PK, et al. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial[J]. *Anesthesiology*, 2008, 109:289-296.
- [21] Kumar V, Garg R, Bharati SJ, et al. Long-term high-dose oral morphine in phantom limb pain with no addiction risk[J]. *Indian J Palliat Care*, 2015, 21:85-87.
- [22] Mitra S, Kazal S. Oral ketamine for phantom limb pain: an option for challenging cases[J]. *Indian J Anaesth*, 2015, 59:446-448.
- [23] Nagoshi Y, Watanabe A, Inoue S, et al. Usefulness of milnacipran in treating phantom limb pain[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2012, 8:549-553.
- [24] Bone M, Critchley P, Buggy D. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2002, 27:481-486.
- [25] Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain[J]. *J Rehabil Res Dev*, 2005, 42:645-654.
- [26] Battista B, D'Addabbo M, White PF, et al. Effect of continuous peripheral nerve block after lower extremity amputation: Effect on symptoms of phantom limb syndrome[J]. *Anesth Analg*, 2010, 111:1308-1315.
- [27] 王磊, 孙海玉. 幻肢痛临床治疗新进展 [J]. 中国民康医学, 2018, 4:73-95.
- [28] Viana R, Payne MW. Use of calcitonin in recalcitrant phantom limb pain complicated by heterotopic ossification[J]. *Pain Res Manag*, 2015, 20:229-233.
- [29] Moon Y, Choi JH, Park HJ, et al. Ultrasound-Guided nerve block with botulinum toxin type A for intractable neuropathic pain[J]. *Toxins (Basel)*, 2016, 8:18.
- [30] Haley MA, Ehde DM, Campbell KM, et al. Self-reported treatments used for lower-limb phantom pain: Descriptive findings[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2006, 87:270-277.
- [31] Lim KB, Kim YS, Kim JA. Sonographically guided alcohol injection in painful stump neuroma[J]. *Ann Rehabil Med*, 2012, 36:404-408.
- [32] 胡永生, 李勇杰, 张晓华. 脊髓后根入髓区毁损术对幻肢痛的治疗作用初探 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2005, 11:201-202.
- [33] Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Cobb S. Touching the phantom limb[J]. *Nature*, 1995, 377:489-490.
- [34] 李宁宁, 勾丽洁, 王凯旋. 镜像神经元系统的基础研究与临床应用现状 [J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34:243-247.
- [35] 张大富, 吴银义, 曲建蕊, 等. 针灸联合康复治疗截肢后幻肢痛疗效分析 [J]. 河南中医, 2014, 34:867-868.
- [36] Rasmussen KG, Rummans TA. Electroconvulsive therapy for phantom limb pain[J]. *Pain*, 2000, 85:297-299.
- [37] Snow PW, Sedki I, Sinisi M, et al. Robotic therapy for phantom limb pain in upper limb amputees[J]. *IEEE Int Conf Rehabil Robot*, 2017, 17:1019-1024.

(上接第 882 页)

的, 即它们选择性地对疼痛和/或瘙痒刺激作出不同程度的反应。有证据表明, 传递痛觉和痒觉信息的投射神经元在分布、投射靶标、形态学和电生理特性上呈现多样性。该研究表明, 投射神经元亚群存在分子和功能异质性, 可以通过其在脊髓背角和TNC中的基因表达、空间位置以及对疼痛或瘙痒刺激的反应性来进行区分。

综上所述, 该研究首次对投射神经元亚群的分子标签和功能特性进行了系统研究。首先对投射神经元进行RNA测序, 获得投射神经元候选标记基因的数据集, 接下来结合逆行追踪和多色原位杂交鉴定出一些新的标记基因。最后, 采用TRAP2小鼠进行了功能研究, 评估疼痛和瘙痒刺激下投射神

经元的反应程度, 并阐明了分子多样性的投射神经元类群亦具有功能异质性。该研究报道了疼痛和痒觉信息在表达NK1R和不表达NK1R的不同投射神经元亚群中的信息汇聚。这与痛觉和痒觉信息处理的群体编码模型相吻合, 然而在痛觉和痒觉的产生过程中, 如何整合专一线路(a labeled line)与使用群体编码的投射神经元的输出以及大脑如何解读这些信息, 仍有待进一步探究。

(Werberger R, et al. Pain and itch processing by subpopulations of molecularly diverse spinal and trigeminal projection neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(28):e2105732118. 南通大学特种医学研究院, 许文静 王若蒙 周国坤 译, 刘通校)