

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2022.11.008

脊髓损伤后病理性疼痛发生机制及治疗研究进展*

陈莉 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 脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 导致病人损伤部位及以下出现感觉、运动及其他功能障碍。临床上 SCI 具有高致残率和高致死率, 而作为其常见并发症之一的脊髓损伤后病理性疼痛, 因发生率高、持续时间长、顽固且治疗效果不佳等特点, 已愈发受到基础和临床工作者的关注。目前, 脊髓损伤后病理性疼痛发生机制复杂且治疗方法众多。本文将就脊髓损伤后病理性疼痛机制及相关临床治疗进行综述, 以期 SCI 相关基础研究和临床治疗提供新资料。

关键词 脊髓损伤; 病理性疼痛; 中枢可塑; 痛觉调控

交通事故、高空坠落、暴力作用等多种因素会造成脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI), 病人出现受损伤部位及以下的感觉及运动等功能障碍, 并可引起继发肺部感染、深静脉血栓、尿潴留、压疮、疼痛及心理问题等诸多并发症^[1]。疼痛作为 SCI 常见并发症之一, 具有发生部位广泛、持续存在且顽固等特点。有研究指出 53%~80% 的 SCI 病人长期饱受中度至重度疼痛折磨, 由此极大降低了病人的生活质量, 并增加个人及社会经济负担^[2]。SCI 疼痛多在脊髓损伤后的数日或数月出现。SCI 在 1 年后出现疼痛并伴有面部疼痛, 多提示可能由脊髓空洞症所引起^[3]。SCI 疼痛多见肌肉痛及神经病理性疼痛, 周围神经系统、脊髓和脊髓以上的高位中枢神经系统均参与上述疼痛的发生及维持。SCI 后病理性疼痛通常表现为持续性或间歇性的自发痛和诱发痛, 以下肢最为常见, 夜间疼痛强度常高于白天。其中, 持续性自发痛表现为灼烧样痛或压榨样痛, 而间歇性自发痛表现为电击痛或刺痛等。SCI 诱发痛包括痛觉过敏 (hyperalgesia) 及触诱发痛 (allodynia), 其中后者常由轻触压或非伤害性冷/热刺激所引起。近年来, 国内外众多学者已初步揭示中枢神经系统结构和功能改变、痛觉信号传导及炎症作用等诸多因素均参与 SCI 后病理性疼痛。由于 SCI 致痛机制复杂且尚未完全明确, 目前临床仍缺乏行之有效的治疗方案。本文将对 SCI 后病理性疼痛的相关研究进行回顾, 通过对其致痛的病理生理机制及临床治疗给予综述, 以期为该病的基础研究和临床治疗提供一定参考。

一、SCI 后病理性疼痛发生机制

1. 脑、脊髓结构与功能变化

(1) 脑结构与功能变化

脊髓作为低位中枢神经系统, 其损伤后不仅造成脊髓局部病理性改变, 也会造成大脑结构与功能的变化。SCI 后的脊髓与大脑皮质双向信号传导通路不完整, 感觉传导束与运动传导束受破坏均会导致大脑皮质结构发生可塑性改变, 而这种重塑不但影响病人的感觉与运动功能, 更会影响伤害性信息的调控。SCI 病人早期初级感觉皮质 (primary sensor cortex, S1) 和初级运动皮质 (primary motor cortex, M1) 发生萎缩, 其萎缩程度与损伤严重程度呈正相关^[4]。有学者在完全性颈部 SCI 病人通过功能磁共振成像证实 SCI 后的感觉与运动皮质出现动态重组, 两者区域功能连接均出现下降现象, 揭示了 SCI 后大脑发生的可塑性变化^[5]。SCI 后产生疼痛的病人大脑皮质 S1 区旁中央小叶灰质体积缩小, 感觉传入和传出信息不完整可能导致 S1 区不良性重塑, 进而诱发疼痛。另外, S1 区灰质体积与疼痛程度呈负相关, 体积增加则可能抑制疼痛的发展^[5]。

皮质下的丘脑作为感觉信息传导的接替站, 接受全身各种感觉 (嗅觉除外) 信息, 是感知和调控伤害性传入信息的重要部位, 被认为是痛觉内源性调控的关键部位^[6]。SCI 病人的丘脑结构出现渐进性退变, 且神经元功能发生可塑性变化^[7]。Semino-wicz 等^[8]的研究显示在 SCI 后 7 天, 丘脑腹后外侧核 (ventral posterolateral nucleus, VPL) 与 S1 区之间功能连接下降, 而随后 S1 区与其他伤害性感受

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82074564; 81860410; 81772451; 30770699)

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



处理皮质区域（岛叶、前扣带回皮质）之间连接增加；在损伤后第 14 天 VPL 与对侧丘脑的功能连接增加，丘脑内部和皮质区域之间功能连接增加过程与 SCI 大鼠机械性痛敏发展时间相似，表明 SCI 后痛觉异常可能是丘脑与痛觉感知的皮质区域之间功能连接不同步性所致。

（2）脊髓结构与神经元兴奋性变化

SCI 后的脊髓局部组织缺血、神经营养因子减少使脊髓结构发生萎缩，突触回路改变导致脊髓感觉神经元自发性和继发性过度兴奋，表现为阈电位降低、感受野扩大以及对相同刺激的伤害性感受增强现象。电生理研究表明，SCI 后的脊髓背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 神经元静息膜电位的去极化时间延长，且易出现自发去极化现象，能进一步诱发脊髓背角神经元兴奋，促进疼痛反应敏感化^[9]。

2. 痛觉信号传导学说

SCI 后的脊髓及脊髓以上结构对伤害性信息进行放大，导致出现痛觉中枢敏化，表现为部位广泛的、多特征的感觉缺失和/或慢性疼痛。疼痛不仅存在于损伤节段，也出现在损伤水平以下，且疼痛程度并不随损伤时间延长而减轻。

（1）神经递质作用

中枢神经系统中的谷氨酸 (glutamate, Glu) 参与伤害感受信息传递并产生神经毒性，与神经损伤后疼痛的发生密切相关。研究表明，Glu 浓度在 SCI 后逐渐升高，鞘内注射 Glu 可引起脊髓伤害感受性神经元状态改变，并出现超敏现象^[10]。Bennett 等^[11]在 SCI 大鼠鞘内给予竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体拮抗剂 D-AP5 可剂量依赖性地逆转 SCI 后的机械痛敏。

SCI 后常表现出抑制性神经递质 GABA (γ -aminobutyric acid, GABA) 表达降低，Gwak 等^[12]将 GABA 受体拮抗剂注射到 SCI 后病理性疼痛幼鼠蛛网膜下腔，导致幼鼠产生剂量依赖性的机械性痛觉过敏；而当注射 GABA 受体激动剂时疼痛反应减弱，表明通过激活脊髓 GABA 受体能够减轻 SCI 疼痛，抑制痛觉中枢敏化现象。

5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 作为一种内源性神经递质在中枢和周围神经系统中广泛分布，其不同的受体亚型及在神经系统的不同部位可表现出镇痛与致痛双重作用^[13]。在周围神经系统，5-HT 可直接传递伤害性信息或通过第二信使间接调控离子通道进行信息的整合与传递，组织受损时其表达增加并兴奋伤害性 C 纤维，增强伤害性冲动传导，同时也会增加炎症因子（如前列腺素 E2、缓

激肽）的释放并产生致痛效应。SCI 后的周围神经系统 5-HT 含量增多，通过对传入的伤害性信息的放大，使神经系统传入冲动异常。Sánchez-Brualla 等^[14]通过靶向激活 5-HT_{2A} 受体使钾离子-氯离子共转运体 2 (potassium chloride ion cotransporter 2, KCC2) 上调，显著减轻 SCI 大鼠机械和热痛觉过敏，并缓解痉挛。

（2）胶质细胞激活

SCI 后的脊髓背角浅层和深层的胶质细胞激活，释放生物活性物质及细胞因子等，通过胶质细胞与神经元的互作，增强伤害性传入，引起并维持病理性疼痛^[15]。

星形胶质细胞激活后发生肥大及增殖，能够增强初级感觉神经元在痛觉传导通路中对伤害传入信号的持续反应，并在损伤中心周围形成致密胶质瘢痕阻碍神经修复。Chen 等^[16]研究显示，SCI 小鼠的脊髓星形胶质细胞显著表达连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43)，但在小胶质细胞中无或较少表达；而敲除 Cx43 小鼠 SCI 后的痛阈上调，胶质纤维酸性蛋白在 4~8 周表达量下降，能够抑制持续性痛觉过敏。SCI 后的星形胶质细胞中钙结合蛋白 S100B 表达也增加，而分泌到细胞外的 S100B 可进一步激活星形胶质细胞。Ishiguro 等^[17]在 SCI 大鼠腹腔注射 S100B 抑制剂 (ONO-2506)，损伤后 6 周的大鼠机械刺激足反射阈值和热缩足反射潜伏期均明显升高和延长。

SCI 损伤后，脊髓小胶质细胞高表达趋化因子 CCL21，可以促进小胶质细胞激活。Honjoh 等^[18]发现 CCL21 缺陷的 SCI 小鼠小胶质细胞减少，且肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ 表达也降低，有效缓解了机械和热刺激痛敏现象。静脉注射 17 β -雌二醇能抑制脊髓背角 I-II 层小胶质细胞激活，并降低小胶质细胞中 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinases, ERK) 活性及白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6 (IL-6)、诱导型-氧化氮合酶和环氧化酶 2 等炎症介质表达，显著缓解大鼠机械性痛敏和热痛敏^[19]。

（3）miRNA 表达改变

微小核糖核酸 (microribonucleic acid, miRNA) 通过抑制靶信使 RNA 转录和翻译或促进其降解来调控基因表达，在病理性疼痛发展过程中起重要作用。SCI 后的 miRNA 参与继发损伤与修复过程，改变病理性疼痛水平。高迁移率族蛋白 B1



(high-mobility group box-1 protein, HMGB1) 是参与 DNA 修复过程的重要核蛋白, 神经损伤后由神经元释放的 HMGB1 在中枢神经系统中作为内源性介质可作用于相邻神经元和胶质细胞。Zhang 等^[20]发现脊髓神经结扎小鼠模型的背根神经节 miRNA-142-3p 表达降低, 疼痛反应增加; 而 miRNA-142-3p 表达增加时会降低 HMGB1 的 miRNA 和蛋白表达水平, 显著抑制小鼠机械性痛敏和热痛敏。Wang 等^[21]发现鞘内给予 miRNA-139-5p 激动剂能够降低 SCI 小鼠机械和热刺激痛觉过敏反应, 并增强 SCI 小鼠运动功能恢复。

3. 炎症学说

神经系统与免疫系统的相互作用可能是 SCI 疼痛发生及发展的原因之一。由 SCI 所触发的免疫反应对机体具有双重作用: 既可加重局部组织损伤, 也能修复神经。

SCI 触发的免疫炎症反应参与神经变性及神经病理性疼痛过程, 其中促炎因子加重局部组织损伤, 抗炎因子修复损伤。SCI 后 T 和 B 淋巴细胞迁移到损伤部位导致多方面的适应性免疫反应, 促炎因子 IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 表达增加向高位中枢神经系统传递伤害性信息, 加剧继发性损伤, 而这些促炎因子亦可通过促进兴奋性氨基酸和 P 物质释放使受损脊髓背角神经元出现敏化, 加重疼痛。Yao 等^[22]发现神经妥乐平 (neurotrophin, NTP) 是一种从接种牛痘病毒的兔皮肤中分离出来的非蛋白提取物, 通过抑制炎症反应和细胞凋亡对 SCI 微环境进行调控, 可以显著下调 IL-1 α 、TNF- α 蛋白表达, 阻碍 T 和 B 淋巴细胞浸润, 抑制免疫系统激活, 进而改善 SCI 后病理性疼痛, 并促进功能恢复。Sun 等^[23]的研究进一步发现 NTP 保护神经可能是通过参与炎症反应的磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt)、Janus 激酶/信号转导与转录激活子 (JAK-STAT) 信号通路促进 SCI 后的功能修复。

IL-10 是机体内源性抗炎因子, Abraham 等^[24]对 SCI 后表达内源性 IL-10 与缺失 IL-10 小鼠不同时间点的脊髓灰质损伤程度和疼痛行为进行了研究, 发现 SCI 后能够正常表达内源性 IL-10 的小鼠灰质损伤与总损伤体积减小, 且小鼠自发性疼痛相关行为出现延迟; 而缺失 IL-10 的小鼠脊髓灰质损伤面积增加、疼痛行为加剧及周围神经系统免疫反应增强, 表明 IL-10 具有神经保护作用, 能够改善 SCI 后疼痛行为且在损伤早期最为显著。

4. 自主神经功能障碍

脊髓 T6 及以上高位节段 SCI 后, 易发生自主

神经反射异常 (autonomic dysreflexia, AD), 且完全性 SCI 较不完全 SCI 病人的发生率及严重程度更高。AD 由交感神经系统对有害刺激过度反应而产生, 而过度的交感神经活动则被认为是维持慢性疼痛状态的重要因素之一^[25]。尽管 SCI 阻断了脊髓部分神经通路, 但仍存在脊髓反射机制, 而脊髓感觉神经元的强烈激活可增强交感神经反射、躯体反射。损伤平面以上缺失交感张力能使外周血管舒张; 损伤平面以下脊神经支配区受到伤害性刺激后, 出现交感神经过度反射。

SCI 后, 外周 C 纤维传入能够使瞬时受体电位香草酸亚型 1 (Transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)、瞬时受体电位锚蛋白 1 (Transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1) 表达增加, 刺激脊髓交感神经通路, 诱发持续性疼痛。全身注射特异性 TRPV1 拮抗剂或鞘内注射 TRPA1 拮抗剂, 能减轻大鼠 SCI 诱导的后肢机械痛敏和热痛敏反应^[26]。此外, SCI 微环境中释放的 Glu 及 ATP 等物质促进脊髓感觉神经元敏感, 而损伤局部的伤害性 C 纤维芽生也会导致交感神经回路重组, 进而促进交感神经反射和/或疼痛^[27]。

二、SCI 后病理性疼痛的临床治疗

1. 西医治疗方法

SCI 病人出现的疼痛具有顽固、多特征性, 且不同病人间临床疗效差异较大, 目前尚未有疗效确切且不良反应少的治疗方案。

(1) 药物治疗

临床上针对 SCI 后病理性疼痛的药物治疗方法多样, 但通常存在部分病人治疗效果不佳或发生严重不良反应现象。临床治疗神经病理性疼痛最常用的是抗惊厥药, 其中加巴喷丁类药物 (普瑞巴林、加巴喷丁) 较为常用, 它不直接作用于 GABA 受体, 而是通过与 N 型电压门控钙离子通道的相互作用或间接作用于 NMDA 受体增加抑制性神经元活性, 同时也能减少 Glu 释放, 抑制伤害性信息传导^[28]。临床应用的三环类抗抑郁药物使中枢神经系统中去甲肾上腺素、5-HT 浓度增加, 抑制伤害性信息传导, 其中阿米替林最为常用, 它对出现明显抑郁症状的 SCI 病人的镇痛疗效较佳^[29]。临床上常用于治疗急/慢性疼痛的强效中枢作用镇痛药物的曲马多, 可通过弱阿片样作用和单胺能机制以及两者协同产生镇痛效应。一项随机双盲对照研究显示: 35 例 SCI 病人应用曲马多 4 周后疼痛强度评分及损伤严重程度降低^[30]。此外, 局部使用外用镇痛剂 (如利多卡因、辣椒素) 也有助于减轻 SCI 疼痛^[31]。



(2) 外科手术

机械性压迫常使 SCI 病人受损脊髓局部微循环障碍, 因此合理的外科手术能够对损伤节段减压、缓解神经压迫、改善缺氧及缺血等症状。前路、后路及前后路联合入路是目前常用的硬膜外减压术式。前路手术因暴露血管和神经、存在较大手术风险且减压不彻底等问题效果不佳; 前后路联合手术能够解除脊髓前后方的压迫, 减压效果更为显著, 但创伤较大导致临床应用局限; 而后入路手术减压能够对硬膜内减压且创伤相对较小, 是目前常见的手术方式^[32]。Dreval' 等^[33]通过采用脊髓后根入髓区切开术治疗 SCI 疼痛, 其早期有效率为 89%, 晚期(长达 4 年)为 63%。由于临床 SCI 病人病情复杂, 应对不同损伤情况进行区分并选择合适的手术时机和方法, 术后联合其他治疗手段也能提高疗效, 改善病人症状。

(3) 物理疗法

电针刺激: 电针 (electro-acupuncture, EA) 作为一种安全有效的治疗手段, 在 SCI 病人中应用较为广泛, 具有良好镇痛效果。Wei 等^[34]表明电针治疗 SCI 可以调节初级躯体感觉皮质神经回路神经元胞内 Ca^{2+} 活性, 抑制兴奋性锥体神经元活动, 进而缓解疼痛。

(4) 神经调控治疗

重复经颅磁刺激治疗: 非侵入性的重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 调控技术具有无创、无痛及安全可靠等特点。吴勤峰等^[35]通过刺激强度为静息运动阈值的 90%, 连续对 18 例 SCI 病人治疗 6 周, 病人疼痛明显改善, 且抑郁及焦虑情绪有所好转。然而, rTMS 治疗 SCI 疼痛的相关研究还处于早期阶段, 其刺激靶点和参数选择, 或联合不同刺激靶点是否会增强疗效等问题在未来仍需给予深入研究。

脊髓电刺激: 传统脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 技术是通过在脊柱椎管内硬膜外腔植入电极, 采用 30 Hz~60 Hz 低频脉冲刺激低阈值的传入纤维, 通过激活脊髓抑制性中间神经元, 达到减弱伤害性传入的目的。SCS 在改善不完全性脊髓损伤病人疼痛水平方面较完全性损伤病人效果更好, 这可能取决于损伤部位与植入的 SCS 电极的距离远近和残余完整神经纤维数量^[36]。SCS 治疗过程中病人可能会产生感觉异常现象, 部分病人难以忍受, 疗效也会逐年降低。

爆发式 SCS 对完全截瘫 SCI 病人疼痛有效。与传统 SCS 相比, 爆发式 SCS 由 40 Hz 的脉冲复

合体组成, 每个脉冲复合体包含 5 个波宽 1 ms, 频率 500 Hz 的尖波脉冲, 能够显著减少异常感觉的产生并提高治疗有效性。研究表明, 爆发式 SCS 能抑制完全截瘫病人损伤节段以下的疼痛, 包括显著缓解下肢和足部剧烈疼痛的发生频率和强度, 且治疗效果能持续 3 个月以上^[37]。

(5) 其他方式

鞘内镇痛: Kumru 等^[38]采用随机、双盲方法对 11 例伴有神经性疼痛的 SCI 病人进行研究, 发现鞘内注射巴氯芬 (临床上唯一使用的 GABA 受体激动剂) 显著改善病人 24 h 内疼痛评分和持续疼痛症状。

心理辅助干预: SCI 后出现的疼痛症状极易引起病人出现焦虑、不安及抑郁等情绪问题, 同时这些负面情绪亦可促进病人病理性疼痛的维持和发展。朱海娜等^[39]的研究表明, 综合心理干预治疗能够显著改善 SCI 病人心理健康水平, 缓解 SCI 带来的焦虑、不安和抑郁等情绪, 对于 SCI 后病理性疼痛的治疗具有重要价值。

2. 中医疗法

祖国医学认为 SCI 属“体惰”和“痿证”范畴, 病机为督脉受损。中医辨证论治以“活血化瘀、通络复髓”为要点。川芎嗪能改善脊髓供血循环并减轻脊髓水肿, 可抑制急性 SCI 大鼠受损组织中的核转录因子 NF- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 生成, 同时增强抑制性 kappa 蛋白 (inhibitor kappa B, I- κ B) 表达, 对脊髓功能进行一定的修复^[40]。

三、小结

病理性疼痛作为 SCI 常见并发症之一, 具有发生率高且难以治愈的特点, 且其致痛机制复杂。尽管 SCI 治疗方法多样, 但面对不同病情的病人应制订合理的方案, 通过多方法联合治疗以期达到最佳效果。未来 SCI 后病理性疼痛作为医学难点及热点之一, 亟待进一步探索疗效显著且不良反应小的治疗方案。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Ge L, Arul K, Ikpeze T, et al. Traumatic and nontraumatic spinal cord injuries[J]. World Neurosur, 2018, 111:e142-e148.
- [2] Burke D, Fullen BM, Stokes D, et al. Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Pain, 2017, 21(1):29-44.
- [3] Attal N, Bouhassira D. Pain in syringomyelia/bulbia[J]. Handb Clin Neurol, 2006, 81:705-713.



- [4] Hou JM, Yan RB, Xiang ZM, *et al.* Brain sensorimotor system atrophy during the early stage of spinal cord injury in humans[J]. *Neuroscience*, 2014, 266:208-215.
- [5] Oni-Orisan A, Kaushal M, Li W, *et al.* Alterations in cortical sensorimotor connectivity following complete cervical spinal cord injury: a prospective resting-state fMRI study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0150351.
- [6] You HJ, Lei J, Pertovaara A. Thalamus: the 'promoter' of endogenous modulation of pain and potential therapeutic target in pathological pain[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 139:104745.
- [7] Anderson WS, O'Hara S, Lawson HC, *et al.* Plasticity of pain-related neuronal activity in the human thalamus[J]. *Prog Brain Res*, 2006, 157:353-364.
- [8] Seminowicz DA, Jiang L, Ji Y, *et al.* Thalamocortical asynchrony in conditions of spinal cord injury pain in rats[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(45):15843-15848.
- [9] Odem MA, Bavencoffe AG, Cassidy RM, *et al.* Isolated nociceptors reveal multiple specializations for generating irregular ongoing activity associated with ongoing pain[J]. *Pain*, 2018, 159(11):2347-2362.
- [10] Dougherty PM, Palecek J, Paleckova V, *et al.* The role of NMDA and non-NMDA excitatory amino acid receptors in the excitation of primate spinothalamic tract neurons by mechanical, chemical, thermal, and electrical stimuli[J]. *J Neurosci*, 1992, 12(8):3025-3041.
- [11] Bennett AD, Everhart AW, Hulsebosch CE. Intrathecal administration of an NMDA or a non-NMDA receptor antagonist reduces mechanical but not thermal allodynia in a rodent model of chronic central pain after spinal cord injury[J]. *Brain Res*, 2000, 859(1):72-82.
- [12] Gwak YS, Hulsebosch CE. GABA and central neuropathic pain following spinal cord injury[J]. *Neuropharmacology*, 2011, 60(5):799-808.
- [13] You HJ, Colpaert FC, Arendt-Nielsen L. The novel analgesic and high-efficacy 5-HT_{1A} receptor agonist F 13640 inhibits nociceptive responses, wind-up, and after-discharges in spinal neurons and withdrawal reflexes[J]. *Exp Neurol*, 2005, 191(1):174-183.
- [14] 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.
- [15] Gwak YS, Hulsebosch CE, Leem JW. Neuronal-glial interactions maintain chronic neuropathic pain after spinal cord injury[J]. *Neural Plast*, 2017, 2017: 2480689.
- [16] Chen MJ, Kress B, Han X, *et al.* Astrocytic CX₄₃ hemichannels and gap junctions play a crucial role in development of chronic neuropathic pain following spinal cord injury[J]. *Glia*, 2012, 60(11):1660-1670.
- [17] Ishiguro H, Kaito T, Hashimoto K, *et al.* Administration of ONO-2506 suppresses neuropathic pain after spinal cord injury by inhibition of astrocytic activation[J]. *Spine J*, 2019, 19(8):1434-1442.
- [18] 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.
- [19] Lee JY, Choi HY, Ju BG, *et al.* Estrogen alleviates neuropathic pain induced after spinal cord injury by inhibiting microglia and astrocyte activation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(7):2472-2480.
- [20] Zhang Y, Mou J, Cao L, *et al.* MicroRNA-142-3p relieves neuropathic pain by targeting high mobility group box 1[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(1):501-510.
- [21] 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.
- [22] Yao X, Sun C, Fan BY, *et al.* Neurotrophin exerts neuroprotective effects after spinal cord injury by inhibiting apoptosis and modulating cytokines[J]. *J Orthop Translat*, 2020, 26:74-83.
- [23] Sun C, Li B, Duan HQ, *et al.* Cytokine expressions of spinal cord injury treated by neurotrophin and nafamostat mesylate[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(6):489.
- [24] Abraham KE, McMillen D, Brewer KL. The effects of endogenous interleukin-10 on gray matter damage and the development of pain behaviors following excitotoxic spinal cord injury in the mouse[J]. *Neuroscience*, 2004, 124(4):945-952.
- [25] Walters ET. How is chronic pain related to sympathetic dysfunction and autonomic dysreflexia following spinal cord injury?[J]. *Auton Neurosci*, 2018, 209:79-89.
- [26] Wu Z, Yang Q, Crook RJ, *et al.* TRPV1 channels make major contributions to behavioral hypersensitivity and spontaneous activity in nociceptors after spinal cord injury[J]. *Pain*, 2013, 154(10):2130-2141.
- [27] Shinder V, Govrin-Lippmann R, Cohen S, *et al.* Structural basis of sympathetic-sensory coupling in rat and human dorsal root ganglia following peripheral nerve injury[J]. *J Neurocytol*, 1999, 28(9):743-761.
- [28] Kumar N, Laferriere A, Yu JS, *et al.* Evidence that pregabalin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate[J]. *J Neurochem*, 2010, 113(2):552-561.
- [29] Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, *et al.* Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2007, 88(12):547-560.



- [30] Norrbrink C, Lundeberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clin J Pain, 2009, 25(3):177-184.
- [31] Crul TC, Stolwijk-Swüste JM, Kopsky DJ, *et al.* Neuropathic pain in spinal cord injury: topical analgesics as a possible treatment[J]. Spinal Cord Ser Cases, 2020, 6(1):73.
- [32] Zhang B, Zhang Y, Ma B, *et al.* Does surgical treatment increase the progression of spinal cord injury in patients with ossification of posterior longitudinal ligament of cervical spine? A systematic review and meta-analysis[J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2021, 29(1):2309499020981782.
- [33] Dreval' ON, Chernykh IA, Baskov AV, *et al.* The specific features of clinical manifestations and surgical treatment of spastic and pain syndromes after injury to the vertebral column and spinal cord[J]. Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko, 2007, 3:16-21; discussion 21-2.
- [34] Wei JA, Hu X, Zhang B, *et al.* Electroacupuncture activates inhibitory neural circuits in the somatosensory cortex to relieve neuropathic pain[J]. iScience, 2021, 24(2):102066.
- [35] 吴勤峰, 施加加, 李向哲, 等. 重复经颅磁刺激治疗外伤性 SCI 后神经病理性疼痛的疗效观察 [J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(3):333-336.
- [36] Huang Q, Duan W, Sivanesan E, *et al.* Spinal cord stimulation for pain treatment after spinal cord injury[J]. Neurosci Bull, 2019, 35(3):527-539.
- [37] Reck TA, Landmann G. Successful spinal cord stimulation for neuropathic below-level spinal cord injury pain following complete paraplegia: a case report[J]. Spinal Cord Ser Cases, 2017, 3:17049.
- [38] Kumru H, Benito-Penalva J, Kofler M, *et al.* Analgesic effect of intrathecal baclofen bolus on neuropathic pain in spinal cord injury patients[J]. Brain Res Bull, 2018, 140:205-211.
- [39] 朱海娜, 杜宁, 陈巧灵, 等. 综合心理干预对脊髓损伤后神经病理性疼痛的疗效 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(3):189-193.
- [40] 肖志满, 胡建中, 吕红斌, 等. 川芎嗪对大鼠急性脊髓损伤模型 NF- κ B 及 I- κ B α 表达的影响 [J]. 基础医学与临床, 2012, 32(4):407-412.

• 消 息 •

2022 年《中国疼痛医学杂志》征稿与征订

《中国疼痛医学杂志》是由中华人民共和国教育部主管，北京大学和中华医学会疼痛学分会共同主办的专业性学术期刊。报道有关疼痛基础研究和临床诊疗的综合性学术刊物。现已被中文核心期刊（北京大学图书馆），中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库 (CSCD) 来源期刊、世界期刊影响力指数 (WJCI) 报告（2021 科技版）等国内权威的文献检索系统收录。《中国疼痛医学杂志》诚邀您投稿、订阅。

投稿：来稿可在杂志官网在线投稿 <http://casp.ijournals.cn>，请署真实姓名、工作单位、职称，附单位介绍信（信中须注明未“一稿两投”、署名无争议、对文章内容的真实性负责、无泄密内容）。投稿时请注明通信作者、提供伦理审查批号及证明、基金资助信息，以及详细的通信地址、邮编、联系电话、E-mail 等。衷心希望《中国疼痛医学杂志》成为您了解疼痛医学发展和发表科研成果的平台之一。

订购：邮发代号：82-832，本刊为月刊，大 16 开本，80 页，每册定价 32.00 元，全年 12 期，共 384.00 元。欢迎在当地邮局订阅或直接联系编辑部订阅。

编辑部地址：北京海淀区学院路 38 号，北京大学医学部《中国疼痛医学杂志》编辑部

杂志官网：<http://casp.ijournals.cn>

联系电话：010-82801712；010-82801705

电子邮箱：pain1712@126.com

联系人：赵磊

