



• 专家述评 •

疼痛科（学）的前沿、热点和思考

樊碧发

（中日友好医院疼痛科/全国疼痛诊疗研究中心，北京 100029）

疼痛是个常议常新的话题。在不同的历史发展时期，人类从未停止过对疼痛的探索与研究。2020年国际疼痛学会 (IASP) 将疼痛定义为：与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情感体验，或与此类似的经历^[1]。新定义扩展了疼痛概念的意义，强调了疼痛的社会属性，引起全球的广泛关注，极大拓宽了研究范畴。疼痛-疼痛医学-疼痛科（学）的演化与发展历程，彰显了医学和人文的重大进步。尽管与传统学科相比疼痛科还是年轻的，但是发展成果令人瞩目。

一、前沿

在疼痛科（学）的前沿研究中，基础与临床研究密切结合，相互促进，极大地推动了学科的发展。尤其是近年来的研究成果为疼痛领域带来了许多重要突破。

基础研究主要聚焦于疼痛机制的研究以及新药研发。通过对神经系统的研究，深入探索了疼痛在机体的产生、传递过程及产生的影响。揭示了疼痛调节的多种关键分子和通路^[2]，如 TRP 通道、炎症介质、神经递质和神经肽等。这些研究不仅提供了疼痛发生和传导的新认识，还为开发新的疼痛治疗靶点和药物提供了理论基础。

另一个重要的研究方向是神经可塑性和疼痛记忆的研究^[3]。研究发现，疼痛刺激可以改变神经元的连接和功能，导致疼痛记忆的形成和加强。近年来在这一领域取得了重要进展，揭示了神经可塑性的分子机制和与疼痛记忆相关的信号通路。这些研究为理解慢性疼痛的发生和持续提供了新的视角。

在疼痛研究中，新兴技术的应用正发挥着重要的作用。神经影像学技术是其中之一，包括功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)、脑电图 (electroencephalogram, EEG) 和脑磁图 (magnetoencephalography, MEG) 等^[4]。这些技术

可以协助观察和分析疼痛信号在大脑中的传递路径和神经活动模式，从而深入了解疼痛的神经机制。另一个新兴技术是光遗传学^[5]，它利用光敏蛋白质的基因工程技术使神经元对光敏感，从而实现神经元的精确操控和调控，通过光刺激控制特定神经元的活动，研究疼痛信号的传递和调控机制。其他新兴技术还包括基因组学、蛋白质组学和单细胞测序技术等，这些技术可用于研究疼痛相关基因和蛋白质的表达变化，以及不同细胞类型在疼痛中的作用。

临床研究方面，最具代表性的疼痛治疗是以脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 为核心的神经调控技术^[6]。SCS 由我中心于 2003 年引入，国内率先开展并积极进行技术推广，目前已成为国内疼痛科核心技术之一。SCS 是在影像引导下将电极植入硬膜外腔，通过有源或无源方式，刺激脊髓背柱影响疼痛传导通路，改善疼痛、神经（组织脏器）功能的神经调控疗法。随着医学工程技术的进步，目前 SCS 已发展出多种先进的刺激模式，包括刺激模式、刺激靶点以及刺激设备的迭代更新，如与传统常频 SCS 不同的 10 kHz 高频 SCS、簇状 SCS、多靶点多路信号 SCS、体位自适应调节 SCS，及以背根神经节为靶点的神经调控技术。同时，SCS 设备的国产化进程也在不断推进，在国家重点研发计划的支持下，着力推动国产 SCS 设备的研发以及应用，目前已有部分产品投入临床使用，对于降低医疗支出、提高 SCS 普及率大有裨益。

针对特定人群的疼痛管理是当前的热点问题之一^[7]。如老年疼痛，随着人口老龄化加剧，这一问题日渐突出，老年人常常伴随着多种慢性疾病和药物治疗，他们对疼痛的感受和处理与年轻人不同^[8,9]。我中心目前承担的一项国家重点研发项目，其中就

[△] 通信作者 樊碧发 fbf1616@yeah.net



涉及老年人群的慢性疼痛管理策略。同样随着老龄化的加重,糖尿病性周围神经痛越来越受到人们的重视。国外已有相关基础研究提示 SCS 可能对改善胰岛功能产生有益的作用,我们的前期临床实践中也观察到了 SCS 对血糖产生影响的现象。目前正在通过首都卫生发展科研专项项目重点攻关课题,进一步观察研究 SCS 对糖尿病性周围神经痛以及胰岛功能的治疗效果。

二、热点

神经病理性疼痛和癌痛的研究是当前疼痛科(学)领域的热点问题。神经病理性疼痛机制非常复杂^[2],涉及众多神经递质、细胞因子和神经调节通路。目前针对神经病理性疼痛的新药研发聚焦于离子通道类药物,如针对钙、钠、钾甚至氯离子通道阻滞剂对神经病理性疼痛的临床研究正在进行中。我中心牵头的一项国际多中心药物临床试验,即是观察新型离子通道阻滞剂对带状疱疹后神经痛的治疗作用。

目前癌痛研究也备受关注^[10]。随着癌症病人的生存期延长,癌痛成为影响生活质量的重要因素。目前研究热点聚焦于癌痛的机制,包括肿瘤的神经侵袭、炎症反应和药物治疗的影响等。此外,还包括探索新的药物和治疗方法,以减轻癌痛病人的痛苦。其中,中枢靶控输注镇痛系统植入术已成为癌痛治疗的重要化学神经调控疗法,在癌痛管理中发挥越来越重要的作用。随着人们越来越关注人文关怀,针对癌症疼痛的全程管理也是当前的热点之一,尤其是以疼痛药物、神经调控疗法为中心的安宁疗护,被越来越多的疼痛医学中心所关注。

在疼痛科(学)领域的热点问题中,个体化治疗方案备受关注。每个人对疼痛的感受和反应都可能存在差异,因此制订个体化的治疗方案非常重要。包括疼痛的评估、用药以及非药物治疗等。此外,目前研究热点集中于如何通过遗传学、生物标志物和神经影像学等技术来预测个体对不同治疗方法的反应,从而实现更精准的疼痛管理。

三、思考

不得不承认,中国疼痛科的发展现状仍存在问题,值得我们思考。

首先是疼痛科普普及性不够,尽管早在 2007 年,原国家卫生部就颁布了卫医发[2007]227 号文件,规定在医疗机构中增设“疼痛科”,成为与内外科平行的一级诊疗科目科室。但疼痛科的建设与发展仍需要更多的投入与关注。公众对疼痛科(学)的认识和了解程度有待提高,很多人没有听说过疼痛

科,甚至是很多医学同行们,也并不一定了解疼痛科(学)。因此,加强多学科交流和公众疼痛医学知识的普及,提供相关信息和教育,才能够更好地提升疼痛认知水平。

另外一点思考是疼痛科的可及性不足,主要表现为医疗资源不均衡:当然,我国医疗资源分布不均衡的问题几乎每个学科都有,但是对于疼痛科这个相对年轻的学科,问题尤其突出。国家疼痛专业医疗质量控制中心调查显示,我国的疼痛科分布相对不均衡,主要集中于较发达的省市以及中东部地区;而且不同级别医疗机构的诊疗水平差异较大,同质性较差。许多边远地区疼痛病人获得及时和有效的治疗问题亟须提高。针对这一情况,2016 年在国家卫生健康委员会的鼓励和支持下,中日友好医院率先牵头成立了遍及全国的“国家临床重点专科-中日医院疼痛专科医联体”,旨在利用专科辐射能力,提升国内疼痛诊疗的可及性和同质化水平,对专科医联体的发展起到了良好的示范效应。

此外,疼痛教育体系仍有待完善:疼痛科(学)的基本内容应该纳入本科医学教育中,培养更多的医学生,引起对疼痛问题的认识和关注。基于疼痛教育体系的完善,疼痛科(学)领域的原创性研究成果相对较少的问题也可得到一定改善。进一步完善疼痛科(学)的研究生和继续教育体系,尤其是住院医师规范化培训系统,应当提供更多的疼痛科专业培训和学术交流机会。开展疼痛专科医师培训工作,是保障疼痛学科规范化发展、提升疼痛专科能力的必由之路,需要积极推进。

值得欣喜的是,国家对于疼痛科发展的鼎力支持。2023 年 1 月,国家卫生健康委办公厅、国家中医药管理局综合司联合颁布了《疼痛综合管理试点工作实施方案》,其中提出,2022~2025 年在全国范围内遴选一定数量的医院开展疼痛综合管理试点工作。疼痛科在医疗机构疼痛综合管理试点工作中发挥着平台与枢纽作用,通过试点医院的示范、带动作用,以点带面,逐步推广疼痛综合管理。建立健全医院疼痛综合管理制度,规范疼痛综合管理流程,提升疼痛诊疗能力和相关技术水平,力争实现试点医院门诊、急诊和住院病人及时获得疼痛诊疗服务,不断提高人民群众就医满意度。

建立全生命周期的疼痛医学关怀体系,是新时期我国疼痛医学界的重大使命,现在我们正值疼痛科建设发展的最好时期,愿同仁们抓住机遇,乘势而为,在聚力推动学科高质量发展中赢得未来。

参 考 文 献

- [1] 宋学军, 樊碧发, 万有, 等. 国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(9): 641-644.
- [2] Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1):259-301.
- [3] Császár N, Scholkmann F, Bókkon I. Implications on hypnotherapy: neuroplasticity, epigenetics and pain[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 131:755-764.
- [4] Davis KD, Moayed M. Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, 8(3):518-534.
- [5] Seath CP, Burton AJ, Sun X, *et al.* Tracking chromatin state changes using nanoscale photo-proximity labeling[J]. *Nature*, 2023, 616(7957):574-580.
- [6] Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, *et al.* Neuromodulation for chronic pain[J]. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2111-2124.
- [7] Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances[J]. *Lancet*, 2021, 397(10289):2082-2097.
- [8] 韩俊萍, 田如新, 覃旺军. 特殊人群的疼痛药物治疗管理——老年人的疼痛用药 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(2):85-90.
- [9] 北京市疼痛治疗质量控制和改进中心, 中国药师协会治疗药物监测药师分会. 老年人疼痛治疗临床药学服务专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(6):401-409.
- [10] Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, *et al.* Adult cancer pain, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(8):977-1007.

• 国际译文 •

睡眠不足引起痛觉敏化的机制-去甲肾上腺素能通路

睡眠不足与许多生理障碍有关（包括疼痛敏化等），影响人们的生活。已有研究表明，机体在经历被动睡眠剥夺与主动睡眠剥夺（active sleep deprivation, ASD）时，出现痛觉敏化。本研究探讨 ASD 后痛觉敏化的神经环路机制。主要结果如下：（1）与对照组小鼠相比，接受 ASD 的小鼠表现出显著的痛觉敏化。9 h-ASD 诱导的痛觉敏化在小鼠中持续至少 15 h，并在 24 h 时恢复到基线阈值；（2）在 ASD 模型小鼠，初级感觉皮层后肢区的谷氨酸能神经元（S1HL^{Glu}）的活性增强，且 S1HL^{Glu} 神经元活性的增加是疼痛阈值下降所必需的；（3）通过病毒示踪等技术，发现蓝斑去甲肾上腺素能神经元（LC^{NA}）向 S1HL^{Glu} 神经元发出功能性单突触传入，即 LC^{NA} → S1HL^{Glu} 通路；（4）通过 c-Fos 染色和在体多通道电极记录，发现 ASD 模型小鼠 LC^{NA} 神经元的活性增强。并且，LC^{NA} 神经元活性的增加对于 ASD 小鼠痛觉敏化是必要的；（5）抑制 LC^{NA} → S1HL^{Glu} 通路活性可以消除 ASD 引起的痛觉敏化。激活 LC^{NA} → S1HL^{Glu} 通路可以引起痛觉敏化。结论：睡眠不足激活 LC^{NA} → S1HL^{Glu} 通路，引起痛觉敏化。该研究拓展了我们对疼痛处理中多系统相互作用的理解，为睡眠不足引起的痛觉敏化治疗提供新思路和新方法。

（Lou Q, Wei HR, Chen D, *et al.* A noradrenergic pathway for the induction of pain by sleep loss. *Curr Biol*, 2024, May 21:S0960-9822(24)00603-1. doi: 10.1016/j.cub.2024.05.005. 北京大学神经科学研究所，邓敏智 译，刘风雨 校）