



• 特约综述 •

慢性疼痛合并认知障碍相关机制研究进展 *

徐驷驰^{1,2} 徐淑香³ 黄宇光^{1,2 △}(中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院¹麻醉科; ²转化医学中心, 北京 100730; ³山东大学齐鲁医院麻醉科, 济南 250012)

摘要 慢性疼痛是指持续超过3个月的疼痛, 常合并认知障碍。50%的慢性疼痛病人存在认知障碍现象, 严重影响病人的生活质量。慢性疼痛合并认知障碍的机制可能包括以下方面: 慢性疼痛挤占脑内“认知脑区资源”导致认知障碍的发生; 慢性疼痛引发蓝斑-去甲肾上腺素能系统功能障碍导致认知行为异常; 慢性疼痛引起脑内促炎细胞因子的过度产生与小胶质细胞促炎表型转变, 通过中枢神经炎症反应引起认知障碍。然而, 虽然有关慢性疼痛合并认知障碍的相关研究数目繁多, 但相关研究者以及临床医师对此仍缺乏系统认识。目前, 以慢性疼痛合并认知障碍的相关机制为依据的药物靶点开发已成为未来的研究热点, 但仍缺乏对相关机制的总结。因此, 本文旨在总结慢性疼痛合并认知障碍的相关机制, 为相关研究者以及临床医师提供系统认识, 也为未来开发相关治疗药物靶点、更新增强镇痛效果与改善认知能力的策略提供理论依据。

关键词 慢性疼痛; 认知障碍; 神经炎症反应; 小胶质细胞

Progress on the mechanism of comorbidity between chronic pain and cognitive impairment *

XU Li-chi^{1,2}, XU Shu-xiang³, HUANG Yu-guang^{1,2 △}

(¹Department of Anesthesiology; ²Medical Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; ³Department of Anesthesiology, Qilu Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China)

Abstract Chronic pain refers to pain persisting for more than three months and is often accompanied by cognitive impairment. Approximately 50% of individuals suffering from chronic pain experience cognitive deficits, which significantly diminishes their quality of life. The mechanisms underlying chronic pain combined with cognitive impairment may encompass several factors: chronic pain may deplete the “cognitive brain resources”, resulting in cognitive decline; dysfunction of the locus coeruleus-norepinephrine system induced by chronic pain can lead to abnormalities in cognitive behavior. Additionally, chronic pain can trigger excessive production of pro-inflammatory cytokines within the brain and induce a pro-inflammatory phenotypic transformation in microglia, thereby contributing to cognitive impairment through central nervous system inflammatory responses. Despite numerous studies have addressed the relationship between chronic pain and cognitive impairment, there remains a lack of systematic understanding among researchers and clinicians. Currently, developing pharmacological targets based on the mechanisms linking chronic pain with cognitive deficits has garnered increasing attention as a focal point for future research and comprehensive summaries of these relevant mechanisms are still lacking. Therefore, this paper aims to synthesize existing knowledge regarding the mechanisms connecting chronic pain with cognitive impairment, provide researchers and clinicians with a systematic framework, lay a theoretical foundation for future therapeutic drug target development aimed at enhancing analgesia and improving cognition.

Keywords chronic pain; cognitive impairment; neuroinflammation; microglia

* 基金项目: 国家自然科学基金(82071252)

△ 通信作者 黄宇光 garypumch@163.com



慢性疼痛是指持续超过3个月的疼痛，研究证实，慢性疼痛在社区老年人中的患病率为38.5%，成年人中则为19%，甚至在儿童中仍有6%的患病率^[1]。最新研究表明，慢性疼痛常伴发多种神经精神疾病，如认知障碍、抑郁、情绪异常和社会功能障碍等，且以上伴发疾病在慢性疼痛病人中的发病率远高于急性疼痛病人^[2]。认知障碍为认知正常向痴呆发展的中间阶段，防治认知障碍有助于减少痴呆的发生^[2-4]。慢性疼痛常合并认知障碍，对社区居民和疼痛门诊病人的流行病学分析估计，至少有50%的慢性疼痛病人存在慢性疼痛合并认知障碍现象^[2-4]。慢性疼痛合并认知障碍不但增加认知障碍（包括痴呆）的发病率，认知障碍还会影响慢性疼痛的治疗效果，降低慢性疼痛病人的生活质量。近年来针对慢性疼痛合并认知障碍的相关机制研究已有很多，但各种机制研究尚不能完全解释这一合并症的发病规律，且缺乏系统总结。这严重阻碍了后续临床研究以及药物研发的开展与进行。因此，本文旨在总结探讨慢性疼痛合并认知障碍的相关机制以及最新治疗可能靶点，为开发相关治疗药物、更新镇痛与改善认知的策略方面提供理论依据。

一、慢性疼痛合并认知障碍相关机制

1. 认知资源假说

心理学理论认为，个体在任何给定时间的认知资源都是有限的，因此需要对周围环境中的许多刺激进行选择性和优先排序，以实现注意力、学习和高阶认知的协调一致^[5]。选择关注或学习的刺激可以来自“自下而上”和“自上而下”机制。疼痛作为一种机体对外界有害刺激的反应，通常采用“自下而上”机制。在急性疼痛发生时，机体通过“自下而上”机制，将疼痛在认知资源中优先排序，中断其他认知，这对机体是有利的^[5]。因此，疼痛可以引发机体产生适当的行为以逃避有害威胁。与急性疼痛类似，慢性疼痛也可以通过“自下而上”的机制，占据有限认知资源的很大一部分，而用于认知其他方面（如学习、记忆功能）的认知资源就会减少^[6]。因此，与慢性疼痛相关的认知缺陷可能是由于认知资源有限和疼痛对认知资源的占用造成的。

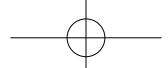
慢性疼痛引起的大脑结构和功能变化可能是认知资源减少的物质基础。功能性磁共振成像显示，慢性疼痛和认知功能的负责脑区存在重叠^[7]。因此，疼痛可能会降低特定脑区和特定神经环路中认知功能的可用性。例如，前扣带皮质（anterior cingulate cortex, ACC）对于疼痛的情感成分和认知控制至关

重要，其中认知控制功能可影响机体的认知功能。在慢性疼痛病人中，其注意力等认知功能与ACC的激活同健康对照组相比存在差异，表现为认知功能下降与ACC激活^[7]。研究表明，慢性疼痛可能导致大脑结构改变，如大脑灰质丢失。虽然慢性疼痛仍不能作为一种神经退行性疾病，但慢性疼痛造成的神经元丢失可能是疼痛与认知障碍共病的机制，特别是与“自上而下”的认知控制相关区域的灰质缺失，如背外侧前额叶皮质（dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC），这种灰质缺失可能导致认知资源的减少^[8]。啮齿动物模型有助于进一步探索慢性疼痛对认知关键脑区的影响。例如，在慢性疼痛的啮齿动物模型中，已发现海马齿状回有神经发生减少。海马体与学习和记忆等认知功能密切相关，海马神经发生受损已被证明可以损害学习、记忆等认知功能^[9]。因此，与疼痛相关的神经发生减少也可能是慢性疼痛合并认知障碍的原因之一。此外，海马神经元长时程增强（long-term potentiation, LTP）是记忆形成的结构基础，其减少与学习记忆等认知障碍相关。在神经病理性疼痛和偏头痛模型中，可发现海马LTP减少，并出现空间学习和记忆缺陷。除了海马区结构的改变，在慢性疼痛的啮齿动物模型中，前额叶皮质（prefrontal cortex, PFC）的形态和功能也发生改变，并与认知能力下降相关。例如，在关节炎疼痛和神经病理性疼痛动物模型中，研究者检测到PFC神经元的兴奋性活动降低，且出现认知障碍，相关机制可能与谷氨酸能突触传递减少有关。在慢性关节炎疼痛模型中，PFC活性降低的部分原因可能是由于杏仁核（amygdala, BLA）过度活跃导致的PFC神经元抑制^[10]。抑制BLA的过度激活可恢复PFC活性，同时，这也改善了慢性疼痛动物模型的认知障碍。因此，以ACC、海马、PFC为代表的脑区在慢性疼痛过程中发生的结构与功能变化，可能是慢性疼痛合并认知障碍的结构基础。

2. 蓝斑-去甲肾上腺素能假说

蓝斑（locus coeruleus, LC）与多种生理功能有关，包括注意力、记忆、情绪、应激反应和疼痛调控^[11]。LC位于脑桥背核中，广泛投射到大脑的大多数区域，特别是额叶皮质和边缘系统，并且是大脑中神经递质去甲肾上腺素（norepinephrine, NE）的主要来源。

慢性疼痛可导致LC-NE系统功能障碍。坐骨神经慢性缩窄性损伤（chronic constriction injury, CCI）大鼠LC区可观察到酪氨酸羟化酶、多巴胺β-羟化酶、NE转运蛋白表达显著增加，以上会导致更多的NE



释放。LC 功能和可塑性的变化会影响许多大脑区域 NE 的浓度，并且 LC-NE 功能的变化很可能不是均匀的，而是根据下游靶点而变化的。例如，在慢性神经病理性疼痛大鼠中发现 LC-PFC 神经传递异常增加，同时慢性神经病理性疼痛也导致大鼠 PFC 中去甲肾上腺素能神经元兴奋性增加^[11]。另一项研究表明，大鼠脊神经结扎 6 周后（慢性疼痛期），PFC 中 α_2 -肾上腺素受体增强，PFC 的 NE 含量显著增加，并伴有认知受损^[12]。LC 的损伤常伴有认知障碍，在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 病人中，LC 的功能和结构受到破坏，LC 是 AD 发生和进展过程中最早受影响的大脑区域之一，且与 AD 病人的认知障碍相关。与此同时，在与认知缺陷相关的大脑区域（颞中皮质和眶额叶皮质）中发现 NE 浓度降低^[13]。

总体而言，慢性疼痛可导致 LC-NE 系统功能障碍，这一过程与认知障碍相关，且慢性疼痛同样可导致在与认知相关的大脑区域（如 PFC）中 NE 含量的变化。

3. 神经炎症假说

(1) 炎症因子的作用：细胞因子是分子量在 8~30 kDa 之间的蛋白质、肽或糖蛋白，包括肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素 (interleukin, IL)、趋化因子和其他信号分子。根据其免疫功能，细胞因子分为两类：①促炎细胞因子：包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 等；②抗炎细胞因子：包括白细胞介素 10 (interleukin 10, IL-10) 和转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 等。细胞因子最初在外周免疫细胞中被检测到（如淋巴细胞和单核细胞），而新出现的实验证据表明，TNF- α 、IL-1 β 等细胞因子在神经系统中也存在表达，包括背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG)、脊椎背角、海马体等^[14]。临床研究证实，在患有多形式的慢性疼痛病人中可检测到促炎细胞因子的增加，例如慢性原发性腰痛、慢性纤维肌痛、类风湿性关节炎病人的血浆 TNF- α 升高。与此同时，女性慢性偏头痛病人的血浆中除了 TNF- α 升高之外，还检测到 IL-10 降低。

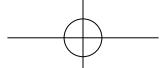
动物实验表明，TNF- α 与 IL-1 β 表达上调见于多种慢性疼痛模型，例如化学性疼痛、糖尿病神经病理性疼痛等^[15,16]。因此，慢性疼痛会导致外周及中枢促炎细胞因子表达增加。促炎细胞因子也与记忆缺陷等认知障碍密切相关^[17]。在坐骨神经分

支选择损伤 (spared nerve injury, SNI) 大鼠模型中，建模数小时内 IL-1 β 在受损的坐骨神经和血浆中上调，然后在脊髓背角及与认知功能密切相关的脑区上调，包括 ACC、PFC、BLA 和海马。SNI 介导的神经病理性疼痛可导致工作记忆和短期记忆障碍，以上认知障碍可通过抑制 TNF 受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 的表达来预防，且脑室或海马内注射 TNF- α 可加重该模型导致的认知障碍。研究证实，SNI 导致认知障碍以及 IL-1 β 上调，敲低 IL 受体 1 (interleukin receptor 1, IL-R1) 表达，可以在很大程度上预防及逆转认知障碍。此外，在 SNI 大鼠血液中测定 IL-1 β 病理浓度，之后给予健康大鼠重复静脉注射 IL-1 β ，使其血液浓度与 SNI 大鼠相同，可在健康大鼠中模拟 SNI 诱导的认知障碍和神经炎症反应^[15]。因此，促炎细胞因子的上调与慢性疼痛合并认知障碍密切相关。

(2) 小胶质细胞的作用：小胶质细胞是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中重要的免疫细胞，其表达多种受体，这些受体可识别外源性或内源性有害刺激并启动免疫应答^[18]。

小胶质细胞活化现在被定义为表型改变，包括促炎表型 (microglia type 1, M1) 改变和抗炎表型 (microglia type 2, M2) 改变^[19]。小胶质细胞促炎表型改变往往伴随促炎细胞因子的释放，这一过程可促进神经精神疾病（如认知障碍、抑郁）的发生^[20]。慢性疼痛引起的小胶质细胞向 M1 改变可能在疼痛的发生和维持中起关键作用。事实上，小胶质细胞表型改变是损伤后神经免疫应答的起始因素，能够推动急性疼痛向慢性疼痛的转变。在慢性疼痛状态下，小胶质细胞向 M1 转变并释放促炎细胞因子可导致大脑神经炎症反应^[21]。这种神经炎症反应可导致突触重塑、神经元突触连接和网络功能的变化，进而产生慢性疼痛与一系列神经精神疾病共病的现象。

慢性疼痛导致的小胶质细胞表型改变和神经炎症在病人和动物模型中都有报道。一项使用 PET-MRI 的研究发现，慢性腰痛病人丘脑小胶质细胞和星形胶质细胞活化增加，易位蛋白（小胶质细胞和星形胶质细胞的标志物）的信号升高证明了这一点^[22]。另一项研究中，使用 [¹¹C]PBR28 PET 发现，小胶质细胞激活信号在纤维肌痛病人的某些皮质区域广泛升高，该种疾病以慢性神经病理性疼痛为特征。在不同种类的慢性疼痛动物模型中，可检测到 PFC、海马、ACC、BLA、伏隔核、丘脑和感觉皮质小胶质细胞 M1 改变^[23]。例如，SNI 大鼠在 PFC 中表现出小胶质细胞 M1 改变；脊神经结扎大鼠在 PFC 中



表现出小胶质细胞 M1 改变；慢性缩窄损伤小鼠在 PFC、海马和 BLA 中出现小胶质细胞 M1 改变。

多项研究报告了小胶质细胞 M1 改变在炎症和病理条件下对学习和记忆中的负面作用。在 AD、抑郁症、癫痫、毒物中毒、脓毒症模型中均观察到小胶质细胞 M1 表型改变与认知障碍，且抑制小胶质细胞 M1 表型改变可逆转其引发的认知障碍。总之，慢性疼痛与小胶质细胞 M1 表型转变有关，而这一过程可能介导了慢性疼痛合并认知障碍。

二、慢性疼痛合并认知障碍治疗新进展

1. 认知行为疗法

当疼痛变成慢性时，可以通过建立新的无痛记忆来消除疼痛的记忆。认知行为疗法 (cognitive behavioral therapy, CBT) 和正念疗法可促进对慢性疼痛的重新认知，从而对疼痛产生一种不同的、不那么厌恶的认知体验，这已被证明可在短期内缓解疼痛^[24]。CBT 可以通过“自上而下”的认知过程将认知资源从疼痛中转移出来，进而缓解慢性疼痛带来的认知障碍^[24]。CBT 可减少有害刺激处理相关的神经环路连接并且增加 PFC 和顶叶皮质的灰质，这两者有助于脑内认知资源的恢复。接受和承诺疗法 (acceptance and commitment therapy, ACT) 是指引导病人“接受”疼痛而不是极力在认知上避免疼痛，因此个体可以将注意力从疼痛中转移出来，然后专注于其他认知对象，进而改善认知功能。ACT 可缩短骨科手术后疼痛的持续时间，并改善病人认知^[25]。以上认知行为疗法可能会降低疼痛对认知资源的占用，从而改善疼痛与认知障碍共病。

2. 神经炎症的正常化是治疗慢性疼痛合并认知障碍的有效策略

如上所述，促炎细胞因子的过度产生与小胶质细胞激活可引起慢性疼痛合并认知障碍。然而，细胞因子和小胶质细胞也具有许多重要的生理功能，如抗感染、促进组织修复、调节神经元功能等^[14,18]。因此，适度炎症反应对于有害物质清除、维持神经系统的结构和功能至关重要。然而，神经病理性疼痛、AD、抑郁症等疾病常导致促炎细胞因子的持续过度产生和小胶质细胞的过度激活，上述过程带来的过度神经炎症反应常反过来加重疼痛、认知损害和抑郁等。因此，促进神经炎症正常化成为治疗上述疾病的新策略，调控神经炎症反应被认为是治疗慢性疼痛合并认知障碍的有效靶点。

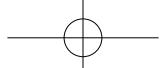
(1) 已知可能通过神经炎症正常化治疗慢性疼痛合并认知障碍的靶点：临床研究显示，镁离子 (Mg^{2+}) 缺乏与许多慢性疾病有关，如高血压、卒中、

代谢综合征等。在神经系统中，一项临床研究表明，口服 L-苏糖酸镁 (L-Magnesium threonate, L-TAMS, MgT) 可以提高老年人的认知功能水平^[26]。最新研究证实 Mg^{2+} 具有镇痛作用，补充 Mg^{2+} 可有效缓解疼痛以及减少镇痛药消耗。在实验研究中，L-TAMS 在多种疾病的动物模型中展现出防治慢性疼痛与认知障碍共病的功能，包括 AD、衰老等；幼年大鼠长期应用 L-TAMS 补充 Mg^{2+} 可改善空间学习能力。目前 Mg^{2+} 治疗慢性疼痛合并认知障碍的机制仍在争论中^[27]。对于 Mg^{2+} 的镇痛作用，研究表明 Mg^{2+} 可阻断脊髓背角中的 NMDA 受体，进而抑制脊髓背角 C 纤维突触的神经元超敏反应和 LTP；应用 L-TAMS 提高大脑 Mg^{2+} 可改善记忆功能，这一过程是通过上调幼年大鼠海马中 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA) 受体的 NR2B 亚基来增强 NMDA 受体活性来实现的^[27]。

易位蛋白 (translocation protein, TSPO) 与肝脏 X 受体 (liver X receptors, LXRs) 也可能是神经炎症反应正常化的靶点。TSPO 主要位于线粒体外膜中，功能是将胆固醇转运到线粒体中，参与细胞内类固醇的合成^[28]。在 CNS 中，TSPO 主要在小胶质细胞和星形胶质细胞中表达，并在损伤、炎症后表达上调。TSPO 的激活是通过增强神经类固醇的生成来控制神经炎症反应，从而改善神经和精神疾病。在神经病理性疼痛模型中，脊髓背角星形胶质细胞 TSPO 表达上调；鞘内注射特异性 TSPO 激动剂可逆转神经病理性疼痛导致的机械痛阈和热痛阈的降低^[29]。在认知相关疾病领域，已有研究证实，激活 TSPO 可以通过修复细胞损伤和防止神经元进一步变性来改善学习、记忆等认知功能^[30]。而 TSPO 配体治疗慢性疼痛合并认知障碍，目前证据仍不充足。

LXRs 包括 LXR- α 和 LXR- β 两个亚型，属于可被配体激活的转录因子。在 SNI 模型中，单次鞘内注射特异性 LXRs 激动剂可逆转大鼠和小鼠的机械痛阈降低。LXRs 受体激活的下游作用机制也是促进神经类固醇的合成^[31]。因此，LXRs 的激活通过促进神经类固醇合成使神经炎症正常化来抑制神经病理性疼痛。在大脑中，条件性敲除 mPFC 星形胶质细胞中的 LXR- β 可诱导焦虑样行为^[32]。同时，激活 LXRs 可治疗由慢性应激或脂多糖引起认知障碍，其机制为 LXRs 的激活减轻了慢性应激及脂多糖对神经元突触可塑性的损害，抑制炎症因子的上调，并下调上述两种模型中 NF- κ B 通路和抑制小胶质细胞 M1 转变^[33]。

综上所述， Mg^{2+} 、TSPO 和 LXRs 均可能通过



促进神经炎症反应正常化来治疗慢性疼痛与认知障碍共病的靶点，其相关机制研究也是近年的研究热点。

(2) 内源性大麻素系统 (endocannabinoid system, ECS) 可能成为神经炎症正常化的理想靶点：ECS 包括大麻素 1 型受体 (cannabinoid type 1 receptor, CB1R) 和大麻素 2 型受体 (cannabinoid type 2 receptor, CB2R)、内源性配体花生四烯酸乙醇胺 (ethanolamine arachidonic acid, AEA) 和 2-花生四烯基甘油 (2-arachidonic glycerol, 2-AG)，以及调节其产生的酶 [包括 2-AG 与 AEA 的水解酶单酰基甘油脂肪酶 (monoacylglycerol lipase, MAGL)、脂肪酸酰胺水解酶 (fatty acid amide hydrolase, FAAH) 和 α/β -水解酶结构域 (α/β -hydrolase domain 6, ABHD6)/12 (ABHD12)]^[34]。ECS 在神经炎症、神经损伤和神经退行性疾病的发生机制中起着至关重要的作用。

ECS 可通过调节细胞因子的产生调节神经炎症反应。例如，2-AG 被证明可以在小鼠中改善 SO₂ 诱发的中枢神经炎症反应以及 TNF- α 、IL-1 β 和 iNOS 的过表达^[35]。降低内源性配体水解酶 MAGL 的表达可导致 2-AG 水平升高，这一过程可降低脂多糖给药后的小鼠血浆促炎细胞因子水平^[36]。在神经病理性疼痛小鼠模型中，给予水解酶 ABHD6 的选择性抑制剂可减少 ECS 配体的降解，进而减少促炎细胞因子和趋化因子的产生；给予 MAGL 抑制剂 CPD-4645 可显著降低脂多糖引发的脑 IL-1 β 和 IL-6 细胞因子水平升高。FAAH 抑制剂 URB597 降低了老年小鼠海马体中 TNF- α 和 IL-1 β 水平，并降低了乙醇暴露大鼠模型海马中 TNF- α 、IL-6 和单核细胞化学诱导蛋白-1 水平^[35]。在受体水平，直接激动 CB2R 已被证明可以减轻脂多糖、脑出血、手术创伤以及帕金森病引发的神经炎症反应，并降低大脑促炎细胞因子水平^[36]。这些发现表明，激活 ECS 对神经炎症反应相关疾病可能具有治疗价值。

小胶质细胞是神经炎症反应期间 AEA 和 2-AG 的重要来源^[37]。当受到组织受损后释放的三磷酸腺苷刺激时，小胶质细胞可自身产生 2-AG。研究发现，CB2R 在小胶质细胞受到促炎细胞因子刺激后表达上调，表明小胶质细胞 CB2R 对神经炎症反应的产生具有调控作用。与此同时，2-AG 和 AEA 可通过激动 CB2R 受体影响小胶质细胞功能，降低海马病变更后受损神经元的数量。CB2R 激动剂 AM1241 也被证明可以通过降低诱导性一氧化氮合酶的表达并促进小胶质细胞 M2 转变来抑制神经炎症反应。在多种慢性疼痛动物模型中，CB2R 激动剂可降低疼痛敏感性，并可减少小胶质细胞 M1 转变和星形胶

质细胞激活^[38]。CB2R 激动剂可减轻术后疼痛模型、SNI 模型、福尔马林致炎性疼痛模型的疼痛反应与小胶质细胞 M1 转变。

激活 ECS 对认知的影响目前仍不明确，但已有大量研究证实，激活 ECS 在脑损伤与神经退行性疾病中可发挥保护作用。MAGL 和 FAAH 抑制剂可间接增加内源性大麻素水平，进而在 AD 模型中发挥抗炎作用，并减少淀粉样蛋白 β 沉积，而这一过程可改善 AD 导致的认知障碍。动物实验证实，外源性 AEA 和 2-AG 联合给药可减少脑局灶性缺血大鼠梗死面积^[39]。其他研究还报告了外源性 AEA 和 2-AG 在创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 中的神经保护作用。另外，还有实验和临床研究记录了激活 ECS 在 TBI、脊髓损伤、疼痛、脑缺血、帕金森病和 AD 中的积极作用^[40]。虽然激活 ECS 对认知的作用尚无直接研究证实，但以上认知相关疾病的研究充分证明了 ESC 可能在中枢神经系统中发挥脑保护作用。

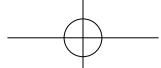
三、小结

本文总结了慢性疼痛合并认知障碍的相关机制及基于这些机制的治疗新靶点。慢性疼痛可能通过挤占脑内“认知资源”，“自下而上”地引发认知障碍，且伴有相应脑区微观结构改变。通过认知行为疗法恢复“认知资源”，进而治疗慢性疼痛合并认知障碍已获得较好的治疗效果。LC-NE 系统功能失调已在包括 AD 在内的多种认知障碍疾病中发挥重要作用，慢性疼痛也可以引起 LC-NE 系统功能失调，进而引发认知障碍。但目前尚缺乏针对此靶点的治疗策略。神经炎症反应作为许多神经疾病的相关机制，近年来为慢性疼痛合并认知障碍的研究热点，其主要机制是促炎细胞因子的过度产生与神经胶质细胞的表型转变。由于炎症相关细胞因子和神经胶质细胞都具有许多生理功能，因此使神经炎症反应正常化而不是简单地抑制神经炎症反应是治疗慢性疼痛合并认知障碍的正确策略。随着近年来神经免疫学的发展，调控中枢神经系统免疫稳态已成为治疗各种神经-精神疾病的有效策略，通过神经免疫稳态治疗慢性疼痛合并认知障碍可能会成为未来防治该类疾病的最有效的方式。

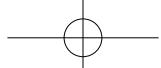
利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Chen J, Wang X, Xu Z. The relationship between chronic pain and cognitive impairment in the elderly: a



- review of current evidence[J]. *J Pain Res*, 2023, 16(1): 2309-2319.
- [2] Allen-Brady K, Fyer AJ, Weissman M. The multi-generational familial aggregation of interstitial cystitis, other chronic nociceptive pain disorders, depression, and panic disorder[J]. *Psychol Med*, 2023, 53(16):7847-7856.
- [3] 盛海燕, 张玉秋. 慢性痛引起的认知和情感变化 [J]. 中国疼痛医学杂志 , 2019, 25(12):885-889.
- [4] 常晓丽, 张海燕, 张丽丽, 等. 慢性内脏痛及诱发负性情绪的神经回路研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志 , 2024, 30(1):57-62.
- [5] Fisher JT, Keene JR, Huskey R, et al. The limited capacity model of motivated mediated message processing: taking stock of the past[J]. *Ann Int Com Ass*, 2018, 42(4):270-290.
- [6] Phelps CE, Navratilova E, Porreca F. Cognition in the chronic pain experience: preclinical insights[J]. *Trends Cogn Sci*, 2021, 25(5):365-376.
- [7] Lin R, Kos A, Lopez J P, et al. SNORD90 induces glutamatergic signaling following treatment with monoaminergic antidepressants[J]. *eLife*, 2023, 12(1): e85316.
- [8] Fritz HC, McAuley JH, Wittfeld K, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and anterior insular gray matter: results from a population-based cohort study[J]. *J Pain*, 2016, 17(1):111-118.
- [9] Šutulović N, Vesković M, Puškaš N, et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome induces depression-like behavior and learning-memory impairment: a possible link with decreased hippocampal neurogenesis and astrocyte activation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023(1):3199988.
- [10] Zhang M, Liu Y, Hu G, et al. Cognitive impairment in a classical rat model of chronic migraine may be due to alterations in hippocampal synaptic plasticity and N-methyl-D-aspartate receptor subunits[J]. *Mol Pain*, 2020, 16(1):1744806920959582.
- [11] Cordeiro Matos S, Zamfir M, Longo G, et al. Noradrenergic fiber sprouting and altered transduction in neuropathic prefrontal cortex[J]. *Brain Struct Funct*, 2018, 223(3):1149-1164.
- [12] Suto T, Eisenach JC, Hayashida K. Peripheral nerve injury and gabapentin, but not their combination, impair attentional behavior via direct effects on noradrenergic signaling in the brain[J]. *Pain*, 2014, 155(10):1935-1942.
- [13] Šimić G, Babić Leko M, Wray S, et al. Monoaminergic neuropathology in Alzheimer's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 151(1):101-138.
- [14] Zipp F, Bittner S, Schafer DP. Cytokines as emerging regulators of central nervous system synapses[J]. *Immunity*, 2023, 56(5):914-925.
- [15] Liu XG. Normalization of neuroinflammation: a new strategy for treatment of persistent pain and Memory/Emotional deficits in chronic pain[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15(1):5201-5233.
- [16] 杨济宇. 前额叶皮质长期恐惧记忆印迹细胞介导疼痛长久化 [J]. 中国疼痛医学杂志 , 2023, 29(8):635.
- [17] Muscat SM, Barrientos RM. The perfect cytokine storm: how peripheral immune challenges impact brain plasticity & memory function in aging[J]. *Brain Plas*, 2021, 7(1):47-60.
- [18] Chen X, He X, Xu F, et al. Fractalkine enhances hematoma resolution and improves neurological function via CX3CR1/AMPK/PPAR γ pathway after GMH[J]. *Stroke*, 2023, 54(9):2420-2433.
- [19] Yang X, Li T, Liu J, et al. Effects of minocycline on dendrites, dendritic spines, and microglia in immature mouse brains after kainic acid-induced status epilepticus[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 30(2):e14352.
- [20] Yu X, Wang S, Wu W, et al. Exploring new mechanism of depression from the effects of virus on nerve cells[J]. *Cells*, 2023, 12(13):1767.
- [21] Zhang T, Liang W, Zhang M, et al. Daphnetin improves neuropathic pain by inhibiting the expression of chemokines and inflammatory factors in the spinal cord and interfering with glial cell polarization[J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(2):243.
- [22] Albrecht DS, Forsberg A, Sandström A, et al. Brain glial activation in fibromyalgia-A multi-site positron emission tomography investigation[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 75(1):72-83.
- [23] Cao S, Fisher DW, Yu T, et al. The link between chronic pain and Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflamm*, 2019, 16(1):204.
- [24] Adamczyk AK, Ligeza TS, Wyczesany M. The dynamics of pain reappraisal: the joint contribution of cognitive change and mental load[J]. *Cogn Affect Behav Ne*, 2020, 20(2):276-293.
- [25] Feliu-Soler A, Montesinos F, Gutiérrez-Martínez O, et al. Current status of acceptance and commitment therapy for chronic pain: a narrative review[J]. *J Pain Res*, 2018, 11(1):2145-2159.
- [26] Nielsen FH. Dietary magnesium and chronic disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2018, 25(3):230-235.
- [27] Morel V, Pickering ME, Goubyon J, et al. Magnesium for pain treatment in 2021? State of the art[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5):1397.
- [28] Syed AU, Liang C, Patel KK, et al. Comparison of monoamine oxidase-A, A β plaques, tau, and translocator protein levels in postmortem human Alzheimer's disease brain[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13):10808.
- [29] Cavaliere C, Tramontano L, Fiorenza D, et al. Gliosis and neurodegenerative diseases: the role of PET and MR imaging[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14(1):75.



- [30] Jung ME. A protective role of translocator protein in Alzheimer's disease brain[J]. Curr Alzheimer Res, 2020, 17(1):3-15.
- [31] Martens N, Zhan N, Voortman G, et al. Activation of liver X receptors and peroxisome proliferator-activated receptors by lipid extracts of brown seaweeds: a potential application in Alzheimer's Disease?[J]. Nutrients, 2023, 15(13):3004.
- [32] Li X, Zhong H, Wang Z, et al. Loss of liver X receptor β in astrocytes leads to anxiety-like behaviors via regulating synaptic transmission in the medial prefrontal cortex in mice[J]. Mol Psychiatr, 2021, 26(11):6380-6393.
- [33] Xu X, Xiao X, Yan Y, et al. Activation of liver X receptors prevents emotional and cognitive dysfunction by suppressing microglial M1-polarization and restoring synaptic plasticity in the hippocampus of mice[J]. Brain Behav Immun, 2021, 94(1):111-124.
- [34] Bhat V, Onaivi ES, Sharma V. Endocannabinoid system components as potential neuroimmune therapeutic targets in tinnitus[J]. Front Neurol, 2023, 14(1):1148327.
- [35] Li B, Chen M, Guo L, et al. Endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol protects inflammatory insults from sulfur dioxide inhalation via cannabinoid receptors in the brain[J]. J Environ Sci (China), 2017, 51(1):265-274.
- [36] Grabner GF, Eichmann TO, Wagner B, et al. Deletion of monoglyceride lipase in astrocytes attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation[J]. J Biol Chem, 2016, 291(2):913-923.
- [37] Standoli S, Rapino C, Di Meo C, et al. Sphingosine kinases at the intersection of pro-inflammatory LPS and anti-inflammatory endocannabinoid signaling in BV2 mouse microglia cells[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(10):8508.
- [38] Hohmann U, Pelzer M, Kleine J, et al. Opposite effects of neuroprotective cannabinoids, palmitoylethanolamide, and 2-arachidonoylglycerol on function and morphology of microglia[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 1180.
- [39] Lowe H, Toyang N, Steele B, et al. The endocannabinoid system: a potential target for the treatment of various diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17):9472.
- [40] Kasatkina LA, Rittchen S, Sturm EM. Neuroprotective and immunomodulatory action of the endocannabinoid system under neuroinflammation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11):5431.

· 消息 ·

2025 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。报道有关疼痛学科领域基础研究和临床诊疗具有原创性和前沿性重要研究成果的综合性学术刊物。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）报告等文献检索系统收录。《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：北京市海淀区学院路38号，《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

