

神经性疼痛机制在慢性胰腺炎中的作用

廖兴志, 熊源长

廖兴志, 熊源长, 中国人民解放军第二军医大学长海医院麻醉科 上海市 200433

廖兴志, 中国人民解放军第101医院麻醉科 江苏省无锡市 214044

上海市科学技术发展基金资助项目, No. 064119513

作者贡献分布: 本文由廖兴志完成; 熊源长指导。

通讯作者: 熊源长, 教授, 200433, 上海市长海路168号, 中国人民解放军第二军医大学长海医院麻醉科. ychxiong@sina.com

电话: 021-81878485 传真: 021-81878484

收稿日期: 2009-08-28 修回日期: 2009-10-21

接受日期: 2009-10-26 在线出版日期: 2009-11-08

Role of neuropathic pain mechanisms in the pathogenesis of pain in chronic pancreatitis

Xing-Zhi Liao, Yuan-Chang Xiong

Xing-Zhi Liao, Yuan-Chang Xiong, Department of Anesthesiology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Xing-Zhi Liao, Department of Anesthesiology, the 101st Hospital of Chinese PLA, Wuxi 214044, Jiangsu Province, China

Supported by: the Shanghai Science & Technology Development Foundation, No. 064119513.

Correspondence to: Professor Yuan-Chang Xiong, Department of Anesthesiology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China. ychxiong@sina.com

Received: 2009-08-28 Revised: 2009-10-21

Accepted: 2009-10-26 Published online: 2009-11-08

Abstract

Abdominal pain is a major clinical symptom in patients with chronic pancreatitis. Alleviation of abdominal pain is important in the treatment of chronic pancreatitis. More and more studies show that the pain in chronic pancreatitis is similar to neuropathic pain. In this article, we will review the role of neuropathic pain mechanisms in the pathogenesis of pain in chronic pancreatitis by describing the clinical features of the pain, peripheral sensitization, central sensitization and changes in electroencephalogram. Understanding of the mechanisms responsible for pain in chronic pancreatitis may have important implications for the treatment of the disease.

Key Words: Chronicity; Pancreatitis; Pain; Mechanism

Liao XZ, Xiong YC. Role of neuropathic pain mechanisms in the pathogenesis of pain in chronic pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(31): 3229-3232

摘要

腹痛是慢性胰腺炎患者的主要临床症状, 因此缓解腹痛在慢性胰腺炎的治疗中占有重要的地位. 越来越多的文献表明慢性胰腺炎疼痛有类似神经性疼痛的地方. 本文从慢性胰腺炎的腹痛特点、外周敏化、中枢敏化以及脑电图改变等方面阐述了神经性疼痛机制在慢性胰腺炎发病过程中的作用, 以便于提高我们对慢性胰腺炎的疼痛治疗水平.

关键词: 慢性; 胰腺炎; 疼痛; 机制

廖兴志, 熊源长. 神经性疼痛机制在慢性胰腺炎中的作用. 世界华人消化杂志 2009; 17(31): 3229-3232

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3229.asp>

0 引言

腹痛是慢性胰腺炎的主要临床症状, 他不但是患者就诊的主要原因, 而且也严重地影响着患者的生活质量, 因此, 缓解疼痛在慢性胰腺炎的治疗中占有相当重要的地位. 对于一些胰外疾病(如消化系溃疡)和胰内疾病(胰管梗阻或胰腺假囊肿)的患者, 疼痛是能解释的, 而且也有适当的方法可以治疗. 但是, 对于大多数患者来说疼痛的原因仍不清楚, 治疗往往不太理想. 近来, 有关实验表明在慢性胰腺炎的疼痛过程中, 中枢神经系统改变是异常的, 在一些病例中情况与神经性疼痛疾病非常相似^[1-3]. 因此, 本文从以下几个方面着手, 阐述神经性疼痛机制是如何在慢性胰腺炎发病过程中发挥作用的.

1 临床疼痛特点

神经性疼痛被定义为“周围或中枢神经系统原发或继发性损害或功能障碍引起的疼痛”^[4], 其特点包括依赖刺激性疼痛和不依赖刺激性疼痛. 慢性胰腺炎患者具有的餐后痛和自发痛就与这两种情况类似.

背景资料

慢性胰腺炎患者的疼痛治疗一直是一个棘手的问题. 随着对其机制的研究, 发现神经性疼痛机制在慢性胰腺炎疼痛的发生发展过程中起着重要作用, 引起了人们越来越多的关注.

同行评议者
崔云南, 教授, 哈尔滨医科大学第二附属医院普外一科

相关报道

Drewes *et al*在2008年的《Gut》杂志上从多个角度指出了慢性胰腺炎疼痛和神经性疼痛之间有着非常相似之处,为研究神经性疼痛机制在慢性胰腺炎中的作用打下了基础。

慢性胰腺炎患者进餐后,胰腺将被膨胀的胃挤压,这将影响胰液的分泌,导致胰腺组织压力增加,特别是在胰管狭窄或有结石时,这种情况就更容易出现。胰内压力增加将导致胰内神经受压,出现神经源性炎症,这引起神经递质释放扩散增加,从而影响邻近神经,使得他们更加敏感。而在中枢,随着伤害性感受器的增加,二级神经元中枢兴奋性增加,能在较低的阈值被激活,结果就是产生依赖刺激性疼痛。另外,在脊髓感知触觉的A β 纤维会芽生终止于“接受伤害性信号”的脊髓第2层,与正常情况下传递疼痛的神经元相联系,这种改变也促使了依赖刺激性疼痛的产生^[5]。所谓的不依赖刺激性疼痛也是外周和中枢神经系统改变的结果。在外周神经系统,神经损伤造成钠通道和 α 肾上腺素受体增多,以及初级传入神经元细胞膜改变。这些变化使得轴突自发性发放增加。而在脊髓,神经重塑和胞膜特性的改变导致了次级神经元自发性电活动的发放。另外,下行抑制系统活性会出现下降,脊髓阿片受体数量也会降低。这些变化的出现,导致了自发性疼痛的产生。

2 外周敏化机制

2.1 神经病变 有文献表明在慢性胰腺炎组织标本中观察到增粗的胰内神经数量明显增多^[6]。胰内神经增多增粗及疼痛的严重程度和生长相关蛋白43(growth-associated protein 43, GAP-43)有关^[7]。这些发现表明慢性胰腺炎神经元的改型过程可能与疼痛的产生及维持有关。因此,一些神经营养因子被分析,用来判断在慢性胰腺炎的病理改变中,他们是否与增粗的胰内神经有关,是否影响着疼痛的发生。其中,神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和他的高亲和力受体TrkA,脑衍生神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和artemin近来吸引了大家的关注。在慢性胰腺炎的发病过程中他们都出现了上调。NGF, BDNF和artemin的上调可能是局部对胰内神经、胰内神经节和/或施万氏细胞开始损伤后的一种反应,目的是开始神经再生。这些神经营养因子随后使神经病变恶化,从而加速了胰内神经增粗的形成,并且也降低了疼痛传递的阈值。这个假设被Malin和Elitt的观察所支持^[8-9],即在鼠的后足注射胶质细胞神经营养因子(glial-derived neurotrophic factor, GDNF), artemin和NGF能引起急性周围神经痛觉过敏。这表明他们在伤害性感受器的敏化和炎性痛觉

过敏的产生方面都起着重要作用。

2.2 神经源性炎症 神经及其周围的改变对于疼痛的发病机制是重要的。在慢性胰腺炎,胰内神经的神经束膜频繁的被免疫细胞浸润。由于神经束膜的破裂,神经对有害物质和细胞因子的敏感性增加,其结果就是导致更多的免疫细胞浸润,产生所谓的“神经炎”,从而引起慢性胰腺炎患者严重的疼痛^[10]。

神经肽P物质是一个速激肽,参加感觉神经信息的传递,并能参与局部炎症的形成。他通过和其特异性G蛋白偶联神经激肽受体NK-1R, NK-2R和NK-3R的结合能介导神经系统和免疫系统之间的相互作用。通过NK-1R受体, P物质能增加中性粒细胞的外渗,吸引和激活巨噬细胞,导致嗜中性粒细胞趋化和肥大细胞脱颗粒^[11-12]。在慢性胰腺炎,免疫细胞浸润常能在增粗的神经和神经节周围看到,这些神经和神经节显示出对P物质和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)有着强烈的免疫反应性。这2种肽类通常被认为是介导疼痛的神经递质,因此这就充分证明胰腺神经对于慢性胰腺炎长期的疼痛综合征有着直接联系。

NGF在慢性胰腺炎神经源性炎症的发生中也起着重要作用,他能激活炎症区域内感觉神经和交感神经表达的其高亲和力受体TrkA。研究显示NGF和TrkA mRNA的表达与疼痛强度相关联^[13]。而且,这种敏化能诱导神经肽P物质和CGRP在脊髓背角的释放增加。在外周出现炎症情况后,其他神经营养因子如BDNF以及artemin的表达都是增加的^[14-15]。另外,大麻酸受体1的表达在急性胰腺炎时也是增加的,同时伴有内源性大麻酸的增加^[16]。

以上结果表明在慢性胰腺炎时,炎症细胞、神经纤维、神经肽及其受体之间相互作用,导致外周神经系统出现敏化。

2.3 瞬时受体电位香草酸亚型1 瞬时受体电位香草酸亚型1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)是一个非选择性的阳离子通道,可以允许如钠离子和钙离子这样的阳离子进入细胞内。阳离子的流入使表达TRPV1的神经元去极化,从而刺激神经递质如P物质和CGRP从神经末梢释放^[17]。通过这种激活, TRPV1可能参与了: (1)急性伤害性感受; (2)神经源性炎症; (3)外周感觉神经元的激活^[18]。对慢性胰腺炎大鼠模型的研究发现,胰腺相关的背根神经节内TRPV1表达上调,从而增强内向电流,与大鼠的疼痛反应

有一定的相关性^[19]. Hartel *et al*^[20]的研究证实了在人类的慢性胰腺炎和胰腺癌也有同样的结论. 因此, 他们认为在慢性胰腺炎, TRPV1的上调和敏化促进了痛觉过敏.

3 中枢敏化机制

3.1 长时程增强效应 对于大多数有慢性疼痛或神经性疼痛的疾病而言, 神经系统的敏化是一个主要特点. 这种敏化导致脊髓水平及脊髓上水平的神经元出现可塑性变化. 已经有研究证明在脊髓背角这种神经元的可塑性变化和“长时程增强”效应机制有关^[21]. 长时程增强效应能引起突触传递效能增加, 产生更多电生理活动, 传递更多感觉信息, 最终导致中枢神经系统的自发状态: 没有外周刺激也会产生疼痛信号^[22]. 这种功能性改变会造成中枢重塑和“疼痛记忆”. 在慢性疼痛状态下, 中枢系统的这种持续性改变要比原发病存在的时间还长. 因此, 当外周刺激消退时, 被敏化的二级神经元仍能持续放电, 仍能被阈下刺激所激活, 产生痛感.

3.2 下行抑制系统 兴奋系统和抑制系统之间的平衡是最终决定疼痛产生的主要因素, 而大脑控制疼痛感知主要是通过脑干发出的下行抑制^[23]. 在持续性胰腺疼痛的动物模型上, Vera-Portocarrero *et al*^[24]发现在胰腺疼痛的维持上延髓头端腹内侧的下行易化系统起着关键作用. 另一方面, 有器官疾病的患者下行抑制系统可能会被充分激活, 这将阻止病损组织疼痛信号传入增多所带来的痛觉过敏. 因此, 在食管炎病和消化性溃疡病的患者, 给予试验性内脏刺激常常会出现痛觉减退^[25-26]. 慢性胰腺炎患者也可能激活了下行抑制系统, 从而平衡从胰腺传导的伤害性神经信号. 但是, 激活的下行控制系统可能广泛的影响脊髓, 导致对身体其他部位的刺激出现广泛性的痛觉减退.

3.3 中枢皮层重组 慢性疼痛与大脑皮层的功能性重组有关. 近期对慢性胰腺炎患者的研究显示, 刺激他们的上消化道能引起大脑岛叶的功能性重组^[2]. 大脑岛叶和边缘系统在内脏感觉和运动功能的整合上起着非常重要的作用, 他们与运动皮层以及神经基底节的联系都比较紧密. 因此, 慢性胰腺炎患者岛叶的改变会引起严重的内脏疼痛感觉过程的紊乱. 这些发现说明慢性胰腺炎疼痛能导致伤害性信号传导系统皮层投射的变化, 这进一步支持了胰腺疼痛机制中神经病理成分的存在.

4 脑电图改变

不同种类的神经性疼痛患者中都会出现脑电图 δ 波的改变. 近来, Sarnthein *et al*^[27]指出神经性疼痛疾病的患者静止脑电图会出现高频的 δ 波, 在成功治疗后会好转. 因此, 有人提出了 δ 波可能反映中枢认知功能紊乱的假设. Drewes *et al*^[28]在最近的试验中对慢性胰腺炎患者进行食管刺激, 并记录脑电图. 和对照组相比, 慢性胰腺炎组 δ 波活动频率明显增加, 这也支持了胰腺疼痛中包含神经性疼痛这个假设.

5 慢性胰腺炎疼痛治疗

慢性胰腺炎的治疗包括多种方法, 如假囊肿、胰管梗阻可以通过内窥镜或者体外冲击波碎石术予以治疗, 外科手术可以做局部病灶清除, 神经松解术和神经阻滞术等. 然而, 对于大多数患者而言, 药物治疗还是占主要地位^[22,29]. 慢性胰腺炎的疼痛治疗是困难的, 因此我们往往需要使用强效的阿片类药物. 而神经性疼痛治疗的基石是依靠多功能性药物, 能作用于中枢的不同靶点, 例如三环类抗抑郁药, 加巴喷丁或普瑞巴林, 曲马多, 及最终选择-阿片类药物. 有研究显示对神经性疼痛治疗有效的药物好像对慢性胰腺炎也是行之有效的, 如Drewes *et al*^[26]证明, 三环类抗抑郁药和普瑞巴林对于疼痛难以缓解的患者是有价值的, 能作为镇痛的辅助用药. 另外, Simley *et al*^[30]指出加巴喷丁可以增强胰腺炎动物模型上吗啡的药效. 因此, 将来慢性胰腺炎的疼痛药物治疗应该多考虑联合用药.

6 结论

神经性疼痛机制在慢性胰腺炎患者的疼痛发生发展过程中应该起到了一定作用, 这可能也是为何慢性胰腺炎患者疼痛难以治疗的原因之一. 因此, 在对于慢性胰腺炎患者进行疼痛治疗时, 我们应该注意联合用药, 作用于中枢的不同靶点, 从而更好的缓解疼痛. 希望将来通过不断的深入研究, 能进一步了解慢性胰腺炎的疼痛机制, 为患者的临床治疗提供确切的治疗靶点和有效的理论依据.

7 参考文献

- 1 Staahl C, Dimcevski G, Andersen SD, Thorsgaard N, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 383-390
- 2 Dimcevski G, Sami SA, Funch-Jensen P, Le Pera D, Valeriani M, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Pain

创新盘点

本文从基础到临床, 从中枢到外周探讨了神经性疼痛机制在慢性胰腺炎中的作用, 不但有助于增加临床工作者对慢性胰腺炎腹痛的认识, 同时也指出了该研究重要的临床意义.

同行评价
本文立意新颖, 有助于提高国内学者对慢性胰腺炎疼痛机制的了解, 具有较好的参考价值。

- in chronic pancreatitis: the role of reorganization in the central nervous system. *Gastroenterology* 2007; 132: 1546-1556
- 3 Dimcevski G, Staahl C, Andersen SD, Thorsgaard N, Funch-Jensen P, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Assessment of experimental pain from skin, muscle, and esophagus in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2007; 35: 22-29
- 4 Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 95-106
- 5 Hughes DI, Scott DT, Todd AJ, Riddell JS. Lack of evidence for sprouting of Abeta afferents into the superficial laminae of the spinal cord dorsal horn after nerve section. *J Neurosci* 2003; 23: 9491-9499
- 6 Friess H, Shrikhande S, Shrikhande M, Martignoni M, Kulli C, Zimmermann A, Kappeler A, Ramesh H, Büchler M. Neural alterations in surgical stage chronic pancreatitis are independent of the underlying aetiology. *Gut* 2002; 50: 682-686
- 7 Di Sebastiano P, Fink T, Weihe E, Friess H, Innocenti P, Beger HG, Büchler MW. Immune cell infiltration and growth-associated protein 43 expression correlate with pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1648-1655
- 8 Elitt CM, McIlwrath SL, Lawson JJ, Malin SA, Molliver DC, Cornuet PK, Koerber HR, Davis BM, Albers KM. Artemin overexpression in skin enhances expression of TRPV1 and TRPA1 in cutaneous sensory neurons and leads to behavioral sensitivity to heat and cold. *J Neurosci* 2006; 26: 8578-8587
- 9 Malin SA, Molliver DC, Koerber HR, Cornuet P, Frye R, Albers KM, Davis BM. Glial cell line-derived neurotrophic factor family members sensitize nociceptors in vitro and produce thermal hyperalgesia in vivo. *J Neurosci* 2006; 26: 8588-8599
- 10 Di Sebastiano P, di Mola FF, Buchler MW, Friess H. Pathogenesis of pain in chronic pancreatitis. *Dig Dis* 2004; 22: 267-272
- 11 Joos GF, Pauwels RA. Pro-inflammatory effects of substance P: new perspectives for the treatment of airway diseases? *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 131-133
- 12 Bhatia M, Brady M, Shokuhi S, Christmas S, Neoptolemos JP, Slavin J. Inflammatory mediators in acute pancreatitis. *J Pathol* 2000; 190: 117-125
- 13 Friess H, Zhu ZW, di Mola FF, Kulli C, Graber HU, Andren-Sandberg A, Zimmermann A, Korc M, Reinshagen M, Büchler MW. Nerve growth factor and its high-affinity receptor in chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1999; 230: 615-624
- 14 Cho HJ, Kim SY, Park MJ, Kim DS, Kim JK, Chu MY. Expression of mRNA for brain-derived neurotrophic factor in the dorsal root ganglion following peripheral inflammation. *Brain Res* 1997; 749: 358-362
- 15 Ceyhan GO, Bergmann F, Kadihasanoglu M, Erkan M, Park W, Hinz U, Giese T, Müller MW, Büchler MW, Giese NA, Friess H. The neurotrophic factor artemin influences the extent of neural damage and growth in chronic pancreatitis. *Gut* 2007; 56: 534-544
- 16 Michalski CW, Laukert T, Sauliunaite D, Pacher P, Bergmann F, Agarwal N, Su Y, Giese T, Giese NA, Bátkai S, Friess H, Kuner R. Cannabinoids ameliorate pain and reduce disease pathology in cerulein-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1968-1978
- 17 Liddle RA. The role of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) channels in pancreatitis. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772: 869-878
- 18 Immke DC, Gavva NR. The TRPV1 receptor and nociception. *Semin Cell Dev Biol* 2006; 17: 582-591
- 19 Xu GY, Winston JH, Shenoy M, Yin H, Pendyala S, Pasricha PJ. Transient receptor potential vanilloid 1 mediates hyperalgesia and is up-regulated in rats with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 133: 1282-1292
- 20 Hartel M, di Mola FF, Selvaggi F, Mascetta G, Wente MN, Felix K, Giese NA, Hinz U, Di Sebastiano P, Büchler MW, Friess H. Vanilloids in pancreatic cancer: potential for chemotherapy and pain management. *Gut* 2006; 55: 519-528
- 21 Liu XG, Sandkuhler J. Activation of spinal N-methyl-D-aspartate or neurokinin receptors induces long-term potentiation of spinal C-fibre-evoked potentials. *Neuroscience* 1998; 86: 1209-1216
- 22 van Esch AA, Wilder-Smith OH, Jansen JB, van Goor H, Drenth JP. Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 518-526
- 23 Giamberardino MA. Recent and forgotten aspects of visceral pain. *Eur J Pain* 1999; 3: 77-92
- 24 Vera-Portocarrero LP, Xie JY, Kowal J, Ossipov MH, King T, Porreca F. Descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains visceral pain in rats with experimental pancreatitis. *Gastroenterology* 2006; 130: 2155-2164
- 25 Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998; 42: 814-822
- 26 Drewes AM, Reddy H, Pedersen J, Funch-Jensen P, Gregersen H, Arendt-Nielsen L. Multimodal pain stimulations in patients with grade B oesophagitis. *Gut* 2006; 55: 926-932
- 27 Sarnthein J, Stern J, Aufenberg C, Rousson V, Jeanmonod D. Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain. *Brain* 2006; 129: 55-64
- 28 Drewes AM, Krarup AL, Detlefsen S, Malmström ML, Dimcevski G, Funch-Jensen P. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms. *Gut* 2008; 57: 1616-1627
- 29 Andren-Sandberg A, Hoem D, Gislason H. Pain management in chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 957-970
- 30 Smiley MM, Lu Y, Vera-Portocarrero LP, Zidan A, Westlund KN. Intrathecal gabapentin enhances the analgesic effects of subtherapeutic dose morphine in a rat experimental pancreatitis model. *Anesthesiology* 2004; 101: 759-765

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕