

· 综述 ·

根性神经痛

岳寿伟

根性神经痛 (radicular neuralgia) 是由于脊神经根特别是背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 受到某种伤害性刺激而引起的疼痛^[1], 最常见的伤害性刺激是机械压迫和炎性刺激, 如椎间盘突出对神经根既有突出物的机械压迫又有髓核组织和致炎因子的化学刺激^[2]。根性神经痛的发生与脊神经根和背根神经节其独特的解剖和生理结构特点有密切的关系: ①神经外膜不发达, 缓解外部压力的作用差; ②血-神经屏障同周围神经相比, 缺乏束膜屏障, 而 DRG 内仅有阴离子屏障, 相对薄弱; ③DRG 的血液供应丰富, 几乎每一神经元周围都有毛细血管网, 故易受压迫、炎症刺激的破坏, 出现内膜下水肿; ④DRG 具有疼痛激发特性, 轻微压迫即可刺激神经节细胞发生电位变化^[3]。

压力对脊神经根和 DRG 的刺激

压力对神经可产生直接的机械效应和通过损害神经血液供应而产生间接效应。神经受压产生的机械效应包括神经纤维变形, 郎飞结移位和周围髓鞘剥脱^[2]。DRG 胞膜水肿, 内膜间隙明显充血、水肿, 出现变性、坏死; DRG 胞质内粗面内质网及线粒体等细胞器含量减少, 粗面内质网核糖体脱落, 线粒体肿胀嵴消失, 核膜皱缩^[4]。神经根轻度受压引起的变化是继发于神经营养供应的损害, 当压力达到平均动脉压时, 神经内部血管系统的血流中止, 神经节段发生缺血, 更高的压力即使压迫时间很短, 也会引起神经结构的改变和功能障碍^[5]。压迫时间的长短对神经功能也有明显影响, 同样用中等强度的压力压迫 2 h 与压迫 4 h, 对神经传导功能的影响有明显差异, 压迫 4 h 无论传入还是传出神经纤维, 其功能恢复的能力明显减弱。说明压迫时间越长, 神经功能的损害越重^[6]。可见所造成的神经功能障碍程度与其受压的压力大小有关。

神经根比周围神经对压迫更加敏感, 一定压力作用下, 神经根的动脉血流被阻断, 静脉淤血所致毛细血管逆流是神经根压迫综合征的一个重要病理生理机制^[7]。压迫引起的神经根内毛细血管的血流减少并影响神经根的营养。压力解除后, 神经根水肿仍可持续一定时间, 所以水肿比压迫本身对神经根的影响更大。水肿时间延长还可继发神经内纤维化, 这可能是某些病人压迫解除后功能恢复缓慢的原因。

DRG 胞体与轴突之间通过顺向及逆向的神经轴流向中枢和外周端传递正常的神经信息、调节机体各种伤害性刺激, 建立起十分紧密的联系。一旦机械压迫作用于神经根, 引起轴突损伤, 神经根发生水肿、神经轴浆流运输障碍, 必将通过神经纤维的传导影响胞体的功能^[6], 由于瓦勒变性和逆行性退变, 感觉和运动神经元就可出现损伤反应。

炎症物质对脊神经根和 DRG 的刺激

炎症物质来源于退行性改变的椎间盘中的肿瘤坏死因子^[9]、乳酸、糖蛋白、氢离子 (H^+)、磷脂酶 A_2 (phospholipase A_2 , PLA_2)、IgA 和基质溶素等。来源于神经根周围局部炎症反应组织所释放的内源性化学物质包括缓激肽、血清素、组织胺、乙酰胆碱、前列腺素 E_1 、 E_2 和白三烯等, 均有刺激炎症反应的致病作用^[10-12], 这些物质兴奋可刺激敏感的 C 和 A 类传入纤维。另外, 神经根损伤区周围的炎症介质可刺激神经根或神经根鞘。

正常神经根产生短暂放电, 而发炎受损的神经根则产生持续放电。受损神经产生异位放电的机理可能与轴突膜上大分子物质的重组和钠通道的重新分布有关。正常传入神经的电产生需依赖充分的 Na^+ 通道浓度。神经纤维脱鞘后, Na^+ 通道重新分布和聚集到脱髓鞘部位, 引起该处细胞膜处于对刺激的超敏状态, 甚至会产生自发性重复放电, 引起神经持续性疼痛^[13]。

DRG 炎性损伤后, 脊髓背根组织中谷氨酸、天门冬氨酸含量显著增加, 脊髓背角 c-fos 样免疫反应也显著增加。谷氨酸和天门冬氨酸是背根传入神经的主要兴奋性神经介质, 在背根的无髓鞘纤维和脊髓背角含量较高。在外周神经受到各种刺激时大量释放, 介导脊髓背角兴奋性氨基酸 (excitatory amino acids, EAA) 受体持续性过度激活和异常兴奋, 以及由此而引发的细胞内外的级联反应, 导致神经行为异常改变^[14]。

有研究表明, 炎症刺激后, DRG 内基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 于损伤 1 周表达最为明显, 此时实验大鼠痛觉过敏。MMP-9 在炎症、肿瘤的浸润和转移、创伤愈合以及神经痛的发生中起重要作用。MMP-9 的表达增加, 破坏血-神经屏障, 增加毛细血管的通透性, 导致神经节和神经根内的水肿。MMP-9 和 TNF- α 用交错的分子通道来控制神经内环境, 诱发神经损伤^[15]。

神经根损伤后 DRG 结构和功能的变化

早期胞质内粗面内质网及线粒体数量减少, 粗面内质网核糖体脱落, 线粒体肿胀; 晚期胞质内溶酶体与滑面内质网含量增多, 线粒体肿胀、嵴消失。线粒体的主要功能是为细胞活动提供能量, 线粒体嵴上有电子传递系统和氧化磷酸化系统, N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体激活造成的细胞内的 Ca^{2+} 超载, 将影响线粒体的功能, 所以, 出现线粒体的肿胀^[16]。溶酶体的作用是降解衰老的膜和细胞器, 晚期溶酶体的增多是细胞功能受损的标志。神经损伤后相应神经元可发生溃变、死亡, 死亡的方式有坏死和凋亡两种。细胞缺血、缺氧及某些化学、物理刺激均可诱发细胞凋亡。我们的研究发现神经根慢性损伤后, 背根神经节感觉神经元和脊髓前角运动神经元可同时发生细胞凋亡, 而对照组中未能检测到凋亡细胞^[17]。产生的原因可能与损伤使逆向轴流运输障碍, 神经元获得靶组织产生的神经营养因子的量显著减少有关。从结果分析, DRG 感觉

神经元和脊髓前角运动神经元凋亡的原因可能是神经细胞缺血缺氧后钾离子通道的功能发生改变,细胞膜电位进行性降低,导致神经末梢释放谷氨酸,通过兴奋谷氨酸受体打开神经细胞膜上的钙离子通道,使细胞内游离钙的浓度升高,激活 NOS 的活性,使 NO 大量生成,而 NO 既可作用于线粒体影响能量代谢,又可介导神经毒性反应,使 DNA 链断裂,促进多聚 ADP-核糖合酶活性,加剧能量耗竭,从而影响 DNA 的修复,导致神经元凋亡。

我们的研究还发现,神经根损伤后背根神经节中 nNOS 和 NMDA 受体表达增加多发生在中、小神经元细胞中^[18]。众所周知 DRG 内中、小型神经元主要发出传递痛温觉的薄髓和无髓细纤维(C、Aδ 纤维),所以神经根损伤后痛觉过敏可能与 DRG 细胞膜 NMDA 受体的激活有关。NMDA 受体参与兴奋性突触传递、神经递质的释放、突触长时程增强等电活动,其过度激活也参与了病理性疼痛过程^[19]。DRG 中 NMDA 受体和 nNOS 表达上调的机制可能是由 NMDA 受体-Ca²⁺/GaM-NO 通路引起,即神经根受到机械压迫和炎症刺激损伤作用后,刺激 C 纤维高频/持续放电,使初级传入纤维去极化,释放兴奋性氨基酸,作用于 NMDA 受体,使 Ca²⁺内流,触发一系列级联反应,激活多种蛋白激酶,通过钙调蛋白敏感点,激活 nNOS,大量合成 NO,释放的 NO 激活鸟苷酸环化酶,使细胞内 cGMP 含量增加,增强神经元的突触传递。同时 DRG 内的神经元通过中枢突止于脊髓背角,使脊髓背角投射神经元的兴奋性也增加,引起中枢诱导改变,从而产生痛觉过敏。

Ca²⁺参与细胞内外信息传递、神经递质的合成和释放、激活酶促反应等,是神经细胞信息传递重要的细胞内第二信使^[20]。腰神经根损伤后,各种离子通道的共同作用所致的大量 Ca²⁺内流以及细胞内钙库动员的增加可导致细胞内 Ca²⁺浓度升高, Ca²⁺作为细胞内重要的第二信使又参与神经损伤和神经痛的形成。DRG 神经元损伤后细胞内 Ca²⁺浓度呈现不同程度增高,引发一系列细胞内生化反应^[21]。在对 NMDA 受体活性调控的因素中,各种蛋白激酶对 NMDA 受体 c-末端的磷酸化的调节是其活性调节的主要方式。c-末端的磷酸化解除 Mg²⁺对 NMDA 受体的阻断,促进 Ca²⁺通过 NMDA 受体通道内流, Ca²⁺超载对感觉神经元的损害作用主要有以下几方面:①干扰神经细胞蛋白质代谢;②脂质核酸代谢异常,增加自由基形成;③胞浆内游离 Ca²⁺浓度升高,刺激 NOS 形成,从而导致 NO 生成最终形成过氧化氮自由基,进一步加重细胞损害。

根性疼痛的发生与神经根特别是脊神经节许多的病理分子变化有关,神经根受损后,神经元细胞膜离子通道的变化可能是疼痛发生的基础,所以,探讨膜蛋白和离子通道的变化,是揭示根性疼痛的关键。

参 考 文 献

- Govind J. Lumbar radicular pain. Aust Fam Physician, 2004,33:409-412.
- Kobayashi S, Yoshizawa H, Yamada S. Pathology of lumbar nerve root compression. Part 2: morphological and immunohistochemical changes of dorsal root ganglion. J Orthop Res, 2004,22:180-188.
- Kobayashi S, Yoshizawa H. Effect of mechanical compression on the vascular permeability of the dorsal root ganglion. J Orthop Res, 2002, 20:730-739.
- 岳寿伟,张纛,吴宗耀. 兔腰神经慢性压迫和炎症刺激后背根神经节的形态学变化研究. 中华物理医学与康复杂志,2003,25:577-580.
- Sekiguchi M, Kikuchi S, Myers RR. Experimental spinal stenosis: relationship between degree of cauda equina compression, neuropathology, and pain. Spine, 2004,29:1105-1111.
- Yoshizawa H, Kobayashi S, Morita T. Chronic nerve root compression. Pathophysiologic mechanism of nerve root dysfunction. Spine, 1995, 20: 397-407.
- Yao H, Donnelly DF, Ma C, et al. Upregulation of the hyperpolarization-activated cation current after chronic compression of the dorsal root ganglion. J Neurosci, 2003, 23: 2069-2074.
- Liu B, Li H, Brull SJ, et al. Increased sensitivity of sensory neurons to tumor necrosis factor alpha in rats with chronic compression of the lumbar ganglia. J Neurophysiol, 2002, 88: 1393-1399.
- Homma Y, Brull SJ, Zhang JM. A comparison of chronic pain behavior following local application of tumor necrosis factor alpha to the normal and mechanically compressed lumbar ganglia in the rat. Pain, 2002,95: 239-246.
- Hu SJ, Song XJ, Greenquist KW, et al. Protein kinase A modulates spontaneous activity in chronically compressed dorsal root ganglion neurons in the rat. Pain, 2001,94:39-46.
- Diem R, Meyer R, Weishaupt JH, et al. Reduction of potassium currents and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent AKt phosphorylation by tumor necrosis factor-(alpha) rescues axotomized retinal ganglion cells from retrograde cell death in vivo. J Neurosci,2001, 21: 2058-2066.
- Sawada M, Hara N, Maeno T. Extracellular tumor necrosis factor induces a decreased K⁺ conductance in an identified neuron of Aplysia kurodai. Neurosci Lett, 1990,115: 219-225.
- Shembalkar PK, Till S, Boettger MK, et al. Increased sodium channel SNS/PN3 immunoreactivity in a causalgic finger. Eur J Pain,2001,5: 319- 323.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science, 2000, 288:1765-1769.
- 曹国永,周跃,周瑜,等. 根性神经痛与脊神经节、神经根基质蛋白酶-9表达的关系. 中国临床康复, 2004,8:4791-4793.
- Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. Proc Natl Acad Sci USA, 1999,96:7723-7730.
- 岳寿伟,张纛,吴宗耀. 兔腰神经根慢性损伤后背根神经节内神经元的细胞凋亡. 颈腰痛杂志,2003,24:342-344.
- 张纛,岳寿伟,吴宗耀,等. 超短波影响神经源性疼痛时 nNOS 和 NMDA 受体表达的实验研究. 中国康复医学杂志,2004,19:87-90.
- Marvizon JC, McRoberts JA, Ennes HS, et al. Two N-methyl-D-aspartate receptors in rat dorsal root ganglia with different subunit composition and localization. J Comp Neurol, 2002,446: 325-341.
- 陆建华,党健,黎海蒂,等. 严重烫伤大鼠海马与 NMDA 受体活性变化的机制研究. 第三军医大学学报,2003,25:222-225.
- 鄢淑燕,岳寿伟,潘博,等. 腰神经根慢性损伤后背根神经节电生理与细胞内钙离子浓度变化的研究. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26:705-707.

(修回日期:2004-12-30)

(本文编辑:阮仕衡)