

· 科研简报 ·

# 冷热神经毁损治疗疼痛的研究进展\*

闫井夫<sup>1,2</sup> 刘 静<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>中国科学院理化技术研究所,北京 100080; <sup>2</sup>中国科学院研究生院)

本文基于现有的研究报道,就冷热神经毁损治疗疼痛进行综述。目前,除最常用的药物疗法以外,人们正加紧探索一些安全性高而副作用小的物理疗法,其中冷冻及加热在镇痛方面的应用特别受到重视。围绕冷热疗法的镇痛机制,人们开展了大量的理论和实验研究。

### 一、冷法抑制疼痛的机制

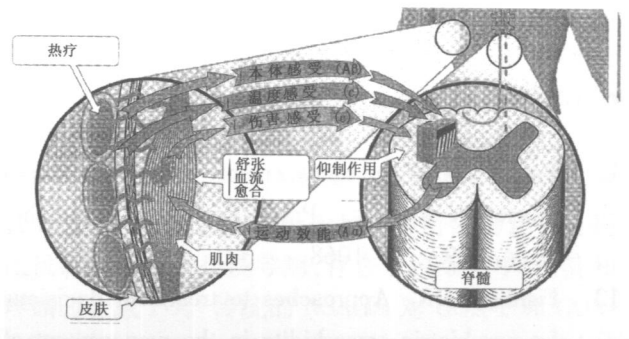
最流行的冷疗缓解疼痛学说当属冰晶学说<sup>[1]</sup>,它认为细胞内外冰晶的增长会在神经组织中产生一系列生化、解剖及物理变化,从而增强了细胞内外的流动强度,破坏了细胞蛋白。水分快速流失而使细胞膜损坏,并导致髓鞘和施旺细胞发生物理性损坏。此外,相关血管的破坏则使血浆和细胞外流体溢出到神经内膜。瓦氏变性与内神经流体压力的升高密切相关,由此导致轴突和髓鞘从冻结末梢点到神经末端逐步退化。随着冷疗抑痛机制的深入研究,人们又在冰晶学说的基础上发展出微循环学说、神经内压增高学说及轴浆流动学说等理论。

在各种冷冻镇痛过程中,神经损伤的大小取决于冷冻的程度、部位及持续时间。神经损伤的病理变化一般可分为如下几级:(1)一级神经损伤:阻断神经功能大约2周。(2)二级神经损伤:轴突与髓鞘均被破坏,止痛可达数月。这也是低温修复神经所必需的。该类损伤中,轴突虽然被损坏,但神经内膜、神经束膜、神经外膜等纤维结构均得以保存。神经自我修复功能最快能以每天1~1.5mm的速度生长,修复过程可以从受损伤点直到完整的轴突末梢。神经组织学保持正常但神经传导速度较慢,大约持续35天,待新的髓鞘完全形成后,传导速度才得以恢复。冷冻修复的速率与程度取决于冷冻探针的尺寸及组织冷冻与解冻的速率。(3)三至五级神经损伤:此种情况下,止痛持续时间更长,但神经组织与基质组织均遭到破坏。神经纤维的破坏会导致神经瘤的形成及神经炎发生,后续并发症所引起的疼痛可能比最初的疼痛更加强烈。五级神经损伤一

般是不可逆的,神经无再生可能。

### 二、热法抑制疼痛的机制

目前,热疗镇痛主要是采用微波、射频、激光等方式作用于神经节、干、根等部位,使蛋白质凝固变性,从而阻滞神经冲动的传导而发挥镇痛作用。在疼痛的加热治疗方面,其镇痛机制还未完全明了,比较成熟的理论还是建立在闸门控制学说的基础上,



附图 热作用镇痛机制

热流能够通过减少脊髓背角A运动神经的活动来达到放松肌肉的目的,这样就缓解了肌肉紧张的程度。同时,热作用使局部血流加快,代谢产热增加,从而有效的调节人体在热作用下的镇痛机制。此外,热流还对多种类型的疼痛有影响,包括发炎、缺血及末梢神经炎。热疗过程还可以使神经组织释放内啡肽,从而阻止疼痛信号的传递。在各种热疗镇痛过程中,神经损伤的大小及程度取决于加热的程度、方式、部位及持续时间。不同加热方式用以缓解疼痛的过程也不尽相同。

1. 微波热疗止痛 微波热疗止痛的原理在于,当微波作用于病变部位时,由于加热后产生的热效应和生物效应等使局部粘膜组织温度升高,动静脉显著扩张,血流速度和血液循环量明显增加从而起到活血化瘀的作用,同时使细胞膜的通透性升高,局

\* 国家自然科学基金(50325622)资助课题

部的代谢及营养状态得以改善,提高再生能力,促使局部炎症消退,从而达到止痛的疗效。

对于微波热疗止痛技术<sup>[2~5]</sup>,在对犬的坐骨神经进行 60 min 热疗后发现,神经传导速率和神经电位均有大幅下降,尤其加热到 45 时,效果最为明显。实验表明,当温度超过 44 时,末梢神经损伤较为严重,恢复期也较长。此外,从组织病态学和组织形态学的研究表明,在进行 45 维持 60 min 的热疗三周后,轴突和髓磷脂消失而神经内膜纤维组织增加,12 个月后统计发现轴突、髓磷脂和一些小血管在神经组织中所占比例明显下降,相反神经内膜和神经组织则明显增加。

2 射频热疗止痛 存在两类不同直径的周围感觉神经纤维,第一类是有髓鞘的 A 纤维和无髓鞘的 C 纤维,对热的耐受性差,当温度高于 60 时易受破坏;第二类是 A<sub>1</sub> 纤维,对热耐受性较强,即使温度高达 75~80 仍能保持其传导功能。射频热凝损毁术的机理是当将神经组织局部加热至 70~75 时,其中传导痛觉的 A 和 C 纤维遭破坏,而传导触觉的 A<sub>1</sub> 纤维功能保存,即既能缓解疼痛又能保留触觉。射频仪在工作时,通过调节射频输出功率的大小,可使局部达到所需温度,在组织内形成一定范围的蛋白凝固灶,影响痛觉信号的传导,从而达到消除疼痛的目的。

对于射频热疗止痛技术,目前常采用脉冲和连续两种方式<sup>[6~8]</sup>。Podhajsky 等人采用射频技术,对大鼠背根神经节及坐骨神经进行了神经病理学研究,表明无论是采用何种方式,将神经组织加热到 40 时,没有明显的病理学变化产生,但存在亚临床变化包括由血液神经屏障功能改变引起的神经内膜浮肿,纤维原细胞的活化和胶原沉淀的产生。7 天后坐骨神经组织恢复正常,20 天后背根神经节组织恢复正常。将神经组织加热到 80 时,则会产生不可逆的热损伤,典型的特征表现为神经纤维瓦氏变性。

3 激光热疗止痛 除微波、射频外,激光的止痛机理也得到了重视。研究表明,激光可用以改变神经的兴奋、传导和修复功能,但有时也会出现例外。目前采用最多的治疗方式是低功率激光治疗,对组织会产生多种效应,包括使神经细胞产生内啡肽物质;阻断神经纤维向大脑传递痛信号;增加 ATP 依赖性钠钾离子泵的活性,同时增加跨膜电势,使静息电位提升,高于激发阈值,从而减少神经末梢的敏感度。此外,激光还可以使某些器官(脑、肾上腺等)

产生高浓度的止痛物质(如内啡肽、脑啡肽),从而达到镇痛效果。

对于激光热疗止痛技术<sup>[9,10]</sup>,神经传导速率和远端潜伏期还没有一致的研究结果。1 mW 的 He-Ne 激光照射可减轻疼痛、抑制阵挛和诱发动作电位,He-Ne 激光延长了桡浅神经的远侧潜伏期。另有报道则称 1 mW 的 He-Ne 激光照射未见桡浅神经的远侧潜伏期延长,也未见出现动作电位。若改用较高功率的红外二极管激光,沿神经走向照射后,少数动物出现持续 30 min 或更长时间的神经传导速率或远端潜伏期的改变。由于神经组织具有光敏组分,在激光照射下会产生生物刺激阻塞反应。此外,有研究表明激光热疗还可以加快神经物理损伤的修复速度,改善受损末梢神经与中枢神经系统的功能。

### 三、冷热治疗疼痛中的热学问题剖析

临床研究表明,人体出现疼痛后,若无适当的治疗,会引起交感神经兴奋,外周血管收缩,心输出量增加,造成血压上升,代谢率及耗氧量增加,形成身体的潜在性压力。此时若能建立合理的氧传输模型,同时考虑降温或升温对氧传输和代谢率的影响,则可以直观准确的将冷热疗法运用于疼痛治疗中,发挥较好的效果。

此外,在癌痛中,血淤是一个非常关键的影响因素。如何疏通血淤并打通循环通道对于减轻癌痛十分重要。热疗可以使病灶处的局部温度升高,改善血液循环,提高营养代谢,有利血淤吸收,促进组织修复,并可通过神经反射调节机体功能。而冷冻法则又可在局部将神经麻痹,起到很好的止痛效果。目前,针对冷热变化引起的抑制神经疼痛的工程学研究几乎未有开展,尤其是温度与疼痛之间关系的量化,温度改变对于神经末梢中离子浓度的变化及传输速率的影响都还不清楚,可供参考的组织神经热物性参数也相当有限。

众所周知,人体是一个复杂系统,各部分的组织及结构极不相同,由于癌痛在全身各个部位都有可能发生,这就需要根据病灶的位置采取不同强度和途径的冷热治疗,由此必然涉及到人体工程学、生物传热学、神经学等多学科,同时还需要精密可靠的测试技术予以支持。值得注意的是,疼痛是一个复杂的综合性生理过程,并伴随复杂的生化和物化过程。当患者感到疼痛时,若通过分析某些生理参数的变化,甚至体表温度场的变化,能够建立起相应的理论模型,并将其与病灶源的位置与致痛机制对应起来,就有可能实施成功的冷、热镇痛治疗。

针对疼痛的局部和全身性问题,也许还可从局部热疗和全身热疗着手来实现镇痛。此外,神经病理痛的无创或微创治疗也正成为人们关注的焦点。随着微/纳米医学技术的发展,一些新的止痛技术初露端倪,并可能会发挥重要作用,如微泵灌注镇痛疗法、纳米激光照射治疗、微型电极植入或经皮刺激疗法、局部或全身软组织物理热疗等。但这些方法所涉及的生理、生化机制,尤其是热电作用、微结构物质的输运过程还不清楚,有待于进一步探索。

无论冷冻还是加热镇痛,均需要对手术中非靶区组织予以足够保护,否则会导致一些重要神经出现不可逆毁坏,患者即使疼痛得到成功缓解或治愈,其生活质量也大大降低。如,在近期颇受争议的消除吸毒者毒瘾的手术疗法,手术在损毁靶区神经的同时也对正常的功能造成破坏。该问题引起众多关注。显然,针对冷热疗过程中的选择性杀伤问题,也存在诸多的生物传热传质及神经生物物理问题。

#### 四、总结

综上所述,冷或热镇痛疗法作为一门新兴的学科,无论基础研究还是临床实践均不成熟。冷热治疗疼痛尽管已展示出诸多优点,但由于对相应机理的研究还远未得到深入,生理参数的准确测定还不够完善,精密可控的仪器装备还比较缺乏,加之受到一定影像监测技术的限制,影响了其进一步的发展。随着更深入的研究,人们对疼痛的认识会越来越深入,冷热法镇痛无论作为主要还是辅助治疗措施,今后都将发挥重要的作用。

#### 参 考 文 献

- 1 Evans PID, Lloyd JW, Green CJ. Cryoanalgesia: the response to alterations in freeze cycle and temperature. *Br J Anaesth*, 1981, 53◇1121~1127.
- 2 Vujaskovic Z, Gillette SM, Powers BE, et al. Effects of intraoperative hyperthermia on canine sciatic nerve: histopathologic and morphometric studies. *Int J Hyperthermia*, 1994, 10◇845~855.
- 3 Vujaskovic Z, Gillette SM, Powers BE, et al. Effects of intraoperative hyperthermia on peripheral nerves: neurobiological and electrophysiological studies. *Int J Hyperthermia*, 1994, 10◇41~49.
- 4 Haveman J, Van Der Zee J, Wondergen J, et al. Effects of hyperthermia on the peripheral nervous system: a review. *Int J Hyperthermia*, 2004, 20◇371~391.
- 5 Sminia P, Van Der Zee J, Wondergen J, et al. Effect of hyperthermia on the central nervous system: a review. *Int J Hyperthermia*, 1994, 10◇1~30.
- 6 Podhajsky RJ, Sekiguchi Y, Kikuchi S, et al. The histologic effects of pulsed and continuous radiofrequency lesions at 42 degrees C to rat dorsal root ganglion and sciatic nerve. *Spine*, 2005, 30◇1008~1013.
- 7 Munglani R. The longer term effect of pulsed radiofrequency for neuropathic pain. *Pain*, 1999, 80◇437~439.
- 8 Leclaire R, Fortin L, Lambert R, et al. Radiofrequency facet joint denervation in the treatment of low back pain. *Spine*, 2001, 26◇1411~1417.
- 9 Baxter GD, Allen JM, Bell AJ, et al. Effects of low intensity infrared laser irradiation upon conduction in the human median nerve in vivo. *Exp Physiol*, 1994, 79◇227~234.
- 10 Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Mense S. Thermosensitivity of muscle: high-intensity thermal stimulation of muscle tissue induces muscle pain in humans. *J Physiol*, 2002, 540◇647~656.

## 关于开展 2006年世界疼痛日活动的通知

IASP主席 4月 18日致信 CASP,正式通知 2006年世界疼痛日定于 10月 16日开始举行,今年的主题为“关注老年人的疼痛”。

CASP号召全国各地疼痛学会会员在 2006年 10月 16日、以及 16日开始的一周,围绕该主题进行多种活动,广泛宣传慢性疼痛是一种疾病,要求对慢性疼痛及时诊疗是患者的一种权利。目前在全国各大医院先后成立的疼痛诊疗科(中心)应该对慢性疼痛患者、特别是老年患者提出的要求作出及时的反应,在为民除痛方面作出积极的贡献。

中华医学会疼痛学分会,中国疼痛医学杂志