

围术期多模式镇痛对中枢敏化与术后慢性疼痛的调控机制与策略

丁肖萌 许银实 (通讯作者)

(延边大学附属医院(延边医院) 吉林延吉 133000)

【摘要】 术后慢性疼痛是影响患者生活质量及医疗资源消耗的重要并发症，其中枢敏化是其形成的核心病理生理机制。传统的单一镇痛模式难以有效阻断外周及中枢神经系统的可塑性改变。围术期多模式镇痛通过联合不同作用靶点的药物与技术，旨在从源头上抑制伤害性信号的传入，调节神经递质释放，从而预防或逆转中枢敏化。本文系统综述了中枢敏化在术后慢性疼痛形成中的分子机制，探讨了多模式镇痛（包括区域阻滞、非甾体抗炎药、NMDA受体拮抗剂、 $\alpha 2$ 受体激动剂等）对该通路的调控作用，并总结了基于机制分层的临床优化策略，以期为临床实践提供理论依据。

【关键词】 围术期镇痛；多模式镇痛；中枢敏化；术后慢性疼痛；神经可塑性

Regulatory Mechanisms and Strategies of Perioperative Multimodal Analgesia for Central Sensitization and Postoperative Chronic Pain

Ding Xiaomeng Xu Yinshi (Corresponding Authors)

(Authors: Yanbian University Affiliated Hospital (Yanbian Hospital) Yanji, Jilin 133000)

[Abstract] Postoperative chronic pain is a significant complication that affects patients' quality of life and consumes medical resources, with central sensitization serving as its core pathophysiological mechanism. Traditional single-mode analgesia fails to effectively inhibit plasticity alterations in both peripheral and central nervous systems. Perioperative multimodal analgesia combines drugs and technologies targeting different mechanisms to suppress nociceptive signal transmission at the source and regulate neurotransmitter release, thereby preventing or reversing central sensitization. This review systematically elucidates the molecular mechanisms of central sensitization in postoperative chronic pain development, examines the regulatory roles of multimodal analgesics (including regional blocks, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NMDA receptor antagonists, and $\alpha 2$ receptor agonists) on this pathway, and summarizes clinically optimized strategies based on mechanistic stratification, aiming to provide theoretical foundations for clinical practice.

[Key words] Perioperative analgesia; Multimodal analgesia; Central sensitization; Postoperative chronic pain; Neural plasticity

1. 引言

本文旨在阐述中枢敏化的分子生物学基础，分析多模式镇痛各组分对该机制的调控作用，并提出个体化策略。

2. 中枢敏化在术后慢性疼痛形成中的核心作用

2.1 中枢敏化的定义与病理生理特征

中枢敏化是指中枢神经系统对正常或阈下刺激的反应性增强的现象。在围术期，组织损伤导致外周伤害性感受器持续激活，释放大炎症介质（如前列腺素、缓激肽、神经生长因子），这些信号经C纤维和A δ 纤维传入脊髓背角。当传入信号达到一定强度和频率时，脊髓背角神经元发生“兴奋性毒性”变化。

其临床特征表现为：① 痛觉过敏：对原有疼痛区域的轻微刺激产生剧烈疼痛；② 触诱发痛：正常情况下无痛的非伤害性刺激（如轻触）引发疼痛；③ 疼痛时间延长：疼痛消退后的自发性持续性疼痛。

2.2 关键分子机制

2.2.1 谷氨酸系统与NMDA受体的激活

谷氨酸是中枢神经系统主要的兴奋性神经递质。组织损伤后，突触前膜释放大谷氨酸，激活突触后膜的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体和N-甲基-D-天冬氨酸受体。在静息状态下，NMDA受体通道被 Mg^{2+} 阻断；当持续的伤害性刺激导致突触后膜去极化时， Mg^{2+} 被移除，NMDA受体开放， Ca^{2+} 大量内流。 Ca^{2+} 作为第二信使，激活下游级联反应，包括钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II、蛋白激酶C及细胞外信号调节激酶。这些激酶通过磷酸化作用增强受体功能，并促进下游转录因子（如cAMP反应元件结合蛋白）的活化，导致即刻早期基因表达上调，形成“长时程增强”现象。

长时程增强被认为是中枢敏化的突触模型，它使神经元在初始刺激结束后仍保持长时间的高兴奋性。

2.2.2 胶质细胞的活化与神经炎症

过去认为中枢敏化仅由神经元介导，但近年研究表明，小胶质细胞和星形胶质细胞的活化至关重要。手术创伤释放的基质蛋白、高迁移率族蛋白B1等内源性危险信号，通过Toll样受体激活脊髓小胶质细胞。活化的小胶质细胞释

放白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 及脑源性神经生长因子。BDNF通过结合神经元上的酪氨酸激酶受体B,改变神经元膜上氯离子转运体KCC2的表达,导致细胞内Cl⁻浓度升高,使原本抑制性的 γ -氨基丁酸信号转变为兴奋性信号,进一步加剧了神经元的异常放电。

2.2.3 下行抑制与下行易化系统的失衡

正常情况下,脑干(中脑导水管周围灰质、延髓头端腹内侧区)通过下行抑制通路(如血清素能、去甲肾上腺素能通路)调控脊髓传入信号。慢性疼痛状态下,下行抑制系统功能减弱,而下行易化系统(通过胆囊收缩素等)占主导地位,形成“自上而下”的疼痛放大效应。

2.3 中枢敏化与术后慢性疼痛的临床关联

临床证据显示,术后早期(术后24-48小时)疼痛评分高的患者,术后6个月发展为慢性疼痛的风险显著增加。功能性磁共振成像研究证实,术后出现持续性疼痛的患者,其丘脑、前扣带回皮层及岛叶等疼痛矩阵区域的静息态功能连接增强,提示中枢敏化已涉及高级中枢的重塑。

3. 围术期多模式镇痛的构成与演变

3.1 多模式镇痛的理论基础

多模式镇痛基于“平衡镇痛”原则。单一镇痛药物作用于单一的受体或离子通道,存在封顶效应且往往带来剂量相关不良反应。联合用药通过作用于外周伤害性感受器、外周神经轴突、脊髓背角及上行/下行传导通路的多个靶点,产生协同或相加作用。

从预防中枢敏化的角度出发,多模式镇痛的核心理念在于:在伤害性信号传入中枢并触发可塑性改变之前,进行“预先抑制”或“早期干预”。

3.2 药物与非药物干预的分类

3.2.1 区域阻滞与局部麻醉药

区域阻滞(包括外周神经阻滞、椎管内阻滞及切口局部浸润)是多模式镇痛的基石。局部麻醉药通过阻断电压门控钠通道,阻止动作电位的产生与传导,从物理上切断伤害性信号向中枢的传入。

近年来,连续外周神经阻滞通过置管持续输注局麻药,不仅提供了超越术后急性期的镇痛,还避免了反复爆发性疼痛对中枢的反复冲击。基础研究表明,在脊髓背角,持续阻断传入信号可显著抑制NMDA受体的磷酸化水平,阻止小胶质细胞的早期活化。

3.2.2 非甾体抗炎药与对乙酰氨基酚

非甾体抗炎药通过抑制环氧合酶,减少外周和中枢的前列腺素合成。前列腺素不仅降低外周伤害性感受器的阈值,还作用于脊髓背角,增强谷氨酸的释放。因此,NSAIDs在脊髓层面具有直接抑制中枢敏化的作用。对乙酰氨基酚的机制尚不完全明确,但被认为涉及大麻素系统及脊髓5-羟色胺能通路,作为基础镇痛组分广泛用于多模式方案。

3.2.3 NMDA受体拮抗剂

氯胺酮是目前研究最广泛的NMDA受体拮抗剂。亚麻醉剂量的氯胺酮(术中持续输注0.1-0.5 mg/kg/h或术后小剂量推注)已被多项Meta分析证实能有效降低术后慢性疼痛的发生率,特别是在胸科、乳腺及骨科大手术中。氯胺酮通过阻断NMDA受体介导的Ca²⁺内流,抑制长时程增强的形成。值得注意的是,氯胺酮还能抑制小胶质细胞的活化,具有抗神经炎症作用。

镁离子作为内源性的NMDA受体非竞争性拮抗剂,围术期补充镁剂也被证实具有一定的辅助镇痛及抗敏化作用。

3.2.4 $\alpha 2$ 受体激动剂

右美托咪定是高选择性 $\alpha 2$ 受体激动剂,通过作用于脊髓背角及蓝斑核的 $\alpha 2$ 受体,抑制去甲肾上腺素的释放,产生镇静、抗焦虑和镇痛作用。临床研究显示,围术期应用右美托咪定可显著减少阿片类药物消耗,并降低术后6个月慢性疼痛的发生率。其抗中枢敏化机制与抑制脊髓背角谷氨酸释放及下调胶质细胞活化有关。

3.2.5 加巴喷丁类

加巴喷丁和普瑞巴林作为钙通道 $\alpha 2 \delta$ 亚基配体,通过抑制电压门控钙通道,减少突触前膜谷氨酸、P物质等兴奋性递质的释放。尽管早期研究表明它们能减少术后阿片用量,但近期大型前瞻性研究对于其预防慢性疼痛的效果存在争议,部分研究指出其在非神经损伤性手术中获益有限,且伴有头晕、嗜睡等不良反应,限制了其广泛围术期应用。

3.2.6 其他辅助药物

静脉注射利多卡因(系统给药)除了具有抗心律失常作用外,在腹部手术中显示出了显著的抗炎和镇痛效应,能缩短肠麻痹时间并降低慢性疼痛风险。其机制涉及阻断钠通道、抑制中性粒细胞活化及抑制NMDA受体通路。此外,糖皮质激素(如地塞米松)通过强大的抗炎作用,抑制外周和中枢的前列腺素及细胞因子合成,近年来也被纳入多模式镇痛组合中。

4. 多模式镇痛调控中枢敏化的机制整合

4.1 外周传入端的阻断:第一道防线

在手术切口形成前,预先实施区域阻滞或局部浸润(超前镇痛),可以防止外周伤害性信号向脊髓的“上载”。如果能在中枢神经系统发生可塑性改变之前建立起有效的镇痛屏障,即便术后撤除镇痛药物,中枢的兴奋性也能维持正常水平。临床实践中,椎管内麻醉相比全身麻醉,显著降低了截肢术后幻肢痛的发生率,证实了从源头阻断传入的重要性。

4.2 脊髓背角的协同抑制:第二道防线

当伤害性信号不可避免地传入脊髓时,多模式镇痛通过多重机制抑制二级神经元的活化,NSAIDs减少前列腺素E₂介导的谷氨酸释放增强,NMDA拮抗剂直接阻断谷氨酸引发

的 Ca^{2+} 超载和长时程增强。 $\alpha 2$ 激动剂增加钾离子通道开放,超极化神经元,降低兴奋性。系统利多卡因抑制异位放电,减少背景噪声。

这种多靶点的联合,能够通过“多药理学”协同,在低于单一药物有效剂量的情况下,实现对 NMDA 受体-PKC-CREB 信号轴的有效抑制。

4.3 胶质细胞-神经元互作的调节:第三道防线

近年来的转化医学研究提示,预防慢性疼痛不仅在于抑制神经元敏化,还在于阻断神经炎症循环。右美托咪定、氯胺酮以及选择性 COX-2 抑制剂均被证实可抑制手术应激诱导的脊髓小胶质细胞活化,减少 IL-1 β 和 TNF- α 的释放。这种对胶质细胞的“免疫调节”作用,可能是多模式镇痛在术后长期(数月)随访中仍能降低慢性疼痛发生率的重要原因。

4.4 避免阿片诱导的痛觉过敏

高剂量阿片类药物不仅通过 μ 受体镇痛,还通过激活 NMDA 受体及脊髓强啡肽系统,诱发“阿片诱导的痛觉过敏”,这与中枢敏化的表现高度重叠。多模式镇痛通过非阿片类药物的替代与节俭作用,降低了围术期阿片总用量,从而避免了对中枢敏化的叠加效应。

5. 基于机制分层的临床策略

5.1 术前风险评估与预防性镇痛

术前识别慢性疼痛高危因素(术前存在严重疼痛、年轻、女性、焦虑抑郁、手术方式为开胸/截肢/乳腺)至关重要。对于高危患者,单纯术中镇痛不足,需要启动“预防性镇痛”,即在手术切口前即开始多模式镇痛,并延续至术后足够长时间。例如,术前口服普瑞巴林(需权衡平衡)或术中给予氯胺酮基础输注。

5.2 手术类型导向的镇痛组合

骨科大手术(关节置换、脊柱融合),神经轴麻醉+连续

外周神经阻滞+NSAIDs+对乙酰氨基酚,高危患者加用氯胺酮。该组合能显著降低术后持续性关节痛的发生率。胸科与乳腺手术,区域阻滞(椎旁阻滞或竖脊肌平面阻滞)是核心,联合静脉利多卡因输注、氯胺酮及地塞米松。由于此类手术神经损伤风险高,抗神经炎症及抗中枢敏化尤为关键。腹部手术,硬膜外镇痛或腹横肌平面阻滞联合 NSAIDs 与对乙酰氨基酚,静脉利多卡因可同时改善镇痛与促进肠功能恢复。

5.3 术后急性期向慢性期的过渡

中枢敏化的形成不仅限于术中及术后 24 小时。动物实验表明,脊髓的突触重塑可持续数周。因此,多模式镇痛不应局限于住院期间,对于高危患者,建议采用“过渡期疼痛服务”。这包括出院后继续使用口服加巴喷丁类药物(如有指征)、持续外周神经阻滞居家镇痛,以及非药物疗法(如认知行为疗法、物理治疗)。这种连续的、多模式的干预能阻断术后早期疼痛向慢性疼痛的“记忆转化”。

6 结语

术后慢性疼痛是一个涉及外周敏化、中枢敏化及心理社会因素交互作用的复杂综合征。中枢敏化作为急性疼痛向慢性转化的核心环节,其形成依赖于 NMDA 受体介导的突触可塑性、胶质细胞介导的神经炎症以及下行通路的失衡。围术期多模式镇痛通过时间上“超前-持续-过渡”的连续干预,空间上“外周-脊髓-脊髓上”的多靶点协同,不仅优化了镇痛效果,更重要的是从病理生理层面抑制了中枢敏化的启动与维持。

临床实践中,应摒弃单一药物或单一技术解决所有疼痛的思维定式,建立基于手术类型、患者风险分层及机制导向的多模式镇痛策略。随着疼痛神经生物学研究的深入及新型镇痛药物的涌现,通过围术期精准调控中枢敏化,实现“零”术后慢性疼痛的目标将不再遥不可及。

参考文献:

- [1]郭仁滨,林冠文,高伟,等.艾司氯胺酮在围术期多模式镇痛中的研究进展[J].临床麻醉学杂志,2026,42(1):98-102.
- [2]周周杰,刘元渊,黄天文.脑桥巴林顿核 CRH 神经元介导的下行镇痛通路机制研究[J].中华神经科杂志,2025,58(4):312-318.
- [3]王艳,张宏.亚麻醉剂量氯胺酮调控脊髓胶质细胞活化的围术期镇痛应用[J].中华麻醉学杂志,2024,44(6):678-682.
- [4]李娜,赵平,陈明.右美托咪定联合区域阻滞对骨科大手术术后慢性疼痛的预防作用[J].临床骨科杂志,2024,27(3):389-392.
- [5]张莉,王琛,刘军.围术期多模式镇痛对胸科手术患者中枢敏化相关指标 BDNF 的影响[J].中国胸心血管外科临床杂志,2023,30(8):1021-1025.
- [6]陈涛,李刚,杨静.静脉利多卡因联合腹横肌平面阻滞在腹部手术多模式镇痛中的应用[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(5):478-483.
- [7]刘敏,张伟,王丽.基于机制分层的多模式镇痛策略在乳腺手术中的临床研究[J].中国肿瘤临床,2023,50(12):623-627.
- [8]赵宇,孙莉,周峰.镁剂联合非甾体抗炎药对术后中枢敏化的抑制效果[J].临床麻醉学杂志,2022,38(9):897-900.
- [9]黄丽,吴明毅,郝浩.过渡期疼痛服务在手术患者术后慢性疼痛预防中的应用[J].中华护理杂志,2022,57(7):821-826.
- [10]方明,罗勇,孟刚.定量感觉测试指导个体化多模式镇痛的临床应用研究[J].中华实验外科杂志,2022,39(4):756-759.