

# 疼痛的重要病理變化： 中樞敏感化

## ■ 及早控制疼痛，避免中樞敏感化造成難以治療的疼痛

中樞神經敏感化指的是脊髓神經的過度興奮現象（**hyperexcitability**）。組織受傷或神經受傷都有可能造成此現象，且需周邊正有持續輸入的傷害性訊號方能維持。

在神經傳遞訊號時，當動作電位（**action potential**）抵達神經末梢，突觸前神經元的細胞膜呈現去極化（**depolarization**），此去極化現象會打開鈣離子通道，使鈣離子流入突觸前的神經末梢，而促使其釋放神經傳導物質。神經傳導物質作用於突觸後神經元上的受體，使突觸後神經元產生神經脈衝，而使訊號繼續傳遞。

在典型的情況下，周邊神經反覆受到C型神經纖維傳遞強度的刺激，則每一次刺激都會造成脊髓神經元對傳入訊號的反應逐漸變大，此對於重複刺激的反應增加之現象即稱為「**wind up**」。Wind up現象僅維持短暫時間，在刺激消失後可能只維持數秒鐘到數分鐘。其作用在於受到反覆的有害刺激時，訊號會被逐漸放大。其機轉可能並非來自突觸前神經元釋放的神經傳導物質增加，而是突觸後神經元的變化。例如NMDA（**N-methyl D-aspartate**）受體之活化可能在過程中扮演重要的角色。

強大、持久的刺激會使NMDA受體活化，並增加鈣離子濃度，進一步活化細胞內的酵素和轉錄因子，促使即刻早期基因（**immediate early gene, IEG**）表現，而使新的受體生成。其於臨床上的表現是：面臨重複的刺激時，由於受體數目增多，因此疼痛的感覺會變得較為強烈。如果不即時加以遏止，此一強化的疼痛感覺會再度使受體向上調節，而向上調節的受體數目將會使神經細胞對傷害性訊息更加敏感。如此惡性循環下去，神經細胞內將累積大量的鈣離子，並改變細胞的塑性。疼痛訊息最終將無法被下行抑制路徑所調節，同時逐漸脫離原本造成刺激的事件而獨立持久存在。

C型傷害刺激受器重覆或長時間輸入訊號，會持久性地提高脊髓DH神經元的興奮性（**excitability**）和反應性（**responsiveness**）；而可能使原本為時數分鐘的刺激，擴大為數小時的疼痛訊號。中樞神經敏感化牽涉到中樞抑制機能的減弱、自發性的脊髓DH神經元活性、將一般只對微弱刺激有反應的神經元之訊號納入疼痛訊號，以及脊髓DH神經元接受傳入訊號的範圍擴大等變化。在临床上，這些變化可能以下列型式呈現：

1. 增加對傷害性刺激的反應
2. 對原本非傷害性刺激亦產生疼痛反應（**allodynia**）
3. 短暫刺激後產生持久性的疼痛（**persistent pain**）
4. 疼痛感擴展至未受到傷害的組織（**referred pain**）

中樞神經敏感化牽涉到活化 (activation)、調節 (modulation)，及修正 (modification)。脊髓DH神經元的修正指的是受體、神經傳導物質的改變、結構上的重整，及減少對DH傷害感受器的抑制。許多慢性疼痛即因為中樞神經敏感化而使問題更形複雜。大部分的慢性疼痛就是因為中樞神經敏感化而造成的，因此疼痛的範圍和持續時間會超出原本誘發疼痛的刺激；同時這類的疼痛一旦形成，也比急性疼痛更難以抑制。

### 中樞神經敏感化的研究

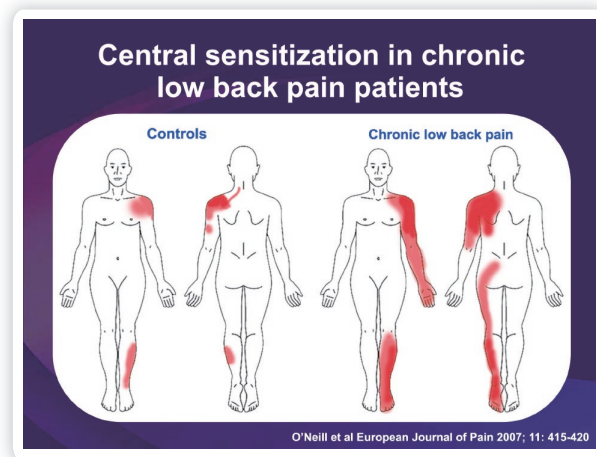
O'Neill S等人於2007年發表一份研究，納入12位經由核磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 影像確診為腰部椎間盤突出 (lumbar intervertebral disc herniation) 之病患，以及12位年齡和性別相當的對照組。操作時藉由施加機械性壓力，以及注射高滲透壓的生理食鹽水來誘發疼痛。結果發現原本有慢性下背痛的病患，在接受相同程度的刺激後，感受疼痛的強度和範圍都比對照組來得大。

另一項研究的對象為骨關節炎 (osteoarthritis, OA) 病患。以6%的生理食鹽水肌肉注射於OA病患和對照組的脛前肌 (tibialis anterior muscle) 來誘發疼痛。結果同樣發現OA病患產生疼痛的範圍明顯較對照組為大。這些研究結果顯示這類病患普遍存在深層組織的過度痛感，意謂著這類慢性疼痛狀態除了傷害刺激受器輸入的大量訊息外，還可能伴隨神經塑性的改變。

ULTRACET為Tramadol 37.5mg與Acetaminophen 325mg特殊比例的複方製

劑，一次阻斷三個疼痛傳導路徑，藉由互補的機轉產生加乘的止痛效果。

fl ! c d]c ]X` f YWd hc f `V]b X]b [ mechanism, 5 HT & NE reuptake inhibition mechanism and NO production inhibition)



ULTRACET單獨使用快速止痛，效果優於Tramadol及NSAIDs，onset只需17分鐘；此外，ULTRACET的作用機轉不同於傳統NSAIDs，不會造成NSAIDs相關的副作用，例如：胃腸道出血或胃潰瘍、腎毒性及誘發心血管疾病。

Multimodal Approach是最有效的疼痛控制策略之一；ULTRACET具有多種止痛作用機轉，不論急、慢性疼痛，皆能夠提供快速有效的疼痛減緩。

/疼痛的重要病理變化：中樞敏感化

#### Reference:

1. Sandkuhler J. Pain Memory: Development, Prevention and Extinction. Deutsches Arzteblatt 2001;42:A2725-30.
2. Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments. Section I: Background and Significance. APS 2008.
3. O'Neill S, et al. Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain. Eur J Pain 2007;11:415-20.
4. Bajaj P, et al. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. Pain 2001;93:107-14.