

[文章编号] 1671-587X(2024)03-0872-09

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240335

## 带状疱疹后遗神经痛疼痛矩阵的研究进展

刘秋平<sup>1,2</sup>, 刘涛<sup>1,2</sup>, 张雪竹<sup>1,2</sup>

(1. 天津中医药大学第一附属医院针灸研究所, 天津 300193; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193)

**[摘要]** 带状疱疹后遗神经痛(PHN)是一种典型的慢性神经性疼痛综合征,外周和中枢神经系统作用机制均被认为参与了PHN,但中枢神经系统相关脑网络结构和功能尚未完全阐明,限制了临床镇痛药物及其他干预策略的研究。近年来,疼痛矩阵相关脑网络的研究有助于揭示疼痛的中枢神经系统调节机制,但PHN疼痛矩阵的研究报道较少。现就近年关于PHN疼痛矩阵的研究进行综述,回顾性分析疼痛相关具体脑区的功能及结构变化,旨在为探索高效靶向的镇痛治疗提供新的思路。

**[关键词]** 带状疱疹后遗神经痛;疼痛矩阵;脑区;中枢神经系统;疼痛综合征

**[中图分类号]** R752.12 **[文献标志码]** A

## Research progress in pain matrix of postherpetic neuralgia

LIU Qiuping<sup>1,2</sup>, LIU Tao<sup>1,2</sup>, ZHANG Xuezhu<sup>1,2</sup>

(1. Institute of Acupuncture Research, First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. National Clinical Research Center for Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China)

**ABSTRACT** Postherpetic neuralgia (PHN) is a typical chronic neuropathic pain syndrome. Both peripheral and central nervous system mechanisms are believed to be involved in PHN, but the central nervous system-related brain network structure and function are not yet fully elucidated, limiting the study on the clinical analgesic drugs and other intervention strategies. In recent years, the research on pain matrix-related brain networks has helped to reveal the central nervous system regulation mechanism of pain, but there are few reports on the PHN pain matrix. This review summarizes the recent studies on the PHN pain matrix, retrospectively analyzes the functional and structural changes in specific pain-related brain regions, in order to provide the new insights for exploring the effective targeted analgesic treatments.

**KEYWORDS** Postherpetic neuralgia; Pain matrix; Brain region; Central nervous system; Pain syndrome

带状疱疹后遗神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)是一种典型的神经性疼痛。研究<sup>[1]</sup>显示:PHN可能是由水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)再激活和迁移导致外周及中枢神经元的持续性破坏。神经元损伤后,神经纤维可能对

刺激产生异位冲动,从而造成中枢疼痛信号神经元对低阈值机械感受器输入的反应性增强,即中枢敏化,从而导致异常疼痛的出现。但PHN的中枢神经系统的作用机制尚未完全阐明,临床治疗中也缺乏有效的镇痛手段,给医生和患者带来极大困扰。

[收稿日期] 2022-11-18

[基金项目] 天津市科技局重点研发计划科技支撑重点项目(20YFZCSY00810);河北省科技厅省级科技计划项目(20377712D)

[作者简介] 刘秋平(1991-),女,广西壮族自治区桂林市人,在读博士研究生,主要从事针刺治疗老年性疾病基础和临床方面的研究。

[通信作者] 张雪竹,研究员,博士研究生导师(E-mail: zhangxuezhu1999@126.com)

因此, 尽快明确 PHN 发病的中枢机制成为亟待解决的问题。随着神经影像学迅速发展, 磁共振成像在中枢神经系统和神经性疼痛的研究中发挥重要作用, 已广泛应用于各种神经痛疾病的研究, 其可明确神经系统疾病的解剖学特征。研究<sup>[2-3]</sup>表明: 伤害性刺激可在皮层网络中引起广泛的反应, 包括岛叶、躯体感觉皮层、前扣带回、丘脑、杏仁核、纹状体、小脑和中脑导水管周围灰质, 此网络通常被称为“疼痛矩阵”, 被认为代表了伤害性刺激所引起的感知强度和愉快的活动, 构成大脑中疼痛的“信号”, 从而成为研究疼痛功能障碍的窗口。作为一种神经病理性疼痛, PHN 是躯体和情感疼痛的特征, 其大脑活动的改变不仅限于感觉-辨别区域的丘脑、初级和次级躯体感觉皮层、前扣带回及岛叶, 还包括与情绪、奖赏和惩罚相关的脑区, 如腹侧纹状体和杏仁核等, 以上变化的脑区均属于疼痛矩阵<sup>[4]</sup>。曹琬钰等<sup>[5]</sup>研究发现: PHN 患者异常脑活动与疼痛矩阵相关脑区有关联, 且脑区白质微结构及微循环存在异常。但磁共振成像技术在 PHN 领域的研究较少, 因此无法完全明确 PHN 相关中枢神经系统的作用机制。CHEN 等<sup>[6]</sup>采用弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 技术研究 PHN, 结果显示: 患者岛叶及小脑等脑区白质的各向异性分数 (fraction anisotropy, FA) 及轴向弥散度 (axial diffusion, AD) 明显降低, 提示 PHN 患者存在脑区白质微结构的改变且白质微结构完整性随着病程的持续而恶化。因此, 基于保护脑结构完整性进行的镇痛干预在临床治疗中至关重要。现结合近年来国内外相关研究, 探讨疼痛矩阵在 PHN 中的可塑性变化, 对疼痛矩阵具体脑区的结构和功能进行分析, 以期对 PHN 患者的镇痛治疗提供新的思路。

## 1 疼痛矩阵的概念

疼痛矩阵最初来源于“神经矩阵”概念, 被认为是代表疼痛感知独特的大脑特征, 并优先参与疼痛的感知, 因此常被用作研究健康和疾病中疼痛的神经机制<sup>[7]</sup>。疼痛是一种复杂的体验, 包括感觉、运动、自主和情感领域, 主要由躯体感觉神经系统的直接损伤引起, 继而产生一种被称为神经病理性疼痛的状态, 同时也将时间作为影响因素而逐渐向慢性化演变。周围神经损伤后可导致中枢神经系统出现可塑性变化, 当中枢神经系统结构对引起疼痛的瞬时伤害性刺激作出反应时, 影像学可发现部分

脑区对伤害性刺激产生反应, 这一结果通常被认为构成了一个疼痛矩阵, 即“介导疼痛体验本身”的皮层区域网络<sup>[8]</sup>。疼痛矩阵的激活与个体内部及个体之间的疼痛感知强度有关, 被认为是疼痛的潜在生物标志物<sup>[9]</sup>。疼痛矩阵包括6个主要区域, 初级和次级躯体感觉皮层、岛叶、丘脑、前扣带回和前额叶皮层及关联区域, 如初级和次级运动区、后顶区、后扣带回、基底神经节、下丘脑、杏仁核、小脑和导水管周围灰质<sup>[6]</sup>。研究<sup>[10-13]</sup>显示: 相关疼痛反应网络与涉及慢性疼痛加工的突出回路重叠, 同时还与疼痛体验如前扣带回、岛叶前部和丘脑, 疼痛预期如岛叶、前扣带回、壳核、丘脑和小脑等及疼痛灾难化如前扣带回、脑岛、丘脑、壳核和顶下小叶等相关脑区有密切关联。研究<sup>[14]</sup>显示: 疼痛的出现并非是由于一个或多个特定脑区激活, 而是由于这些脑区之间“信息的流动和整合”而出现的, 疼痛矩阵中不同结构的激活构成了作为整体疼痛感知的神经基础。研究<sup>[15]</sup>显示: 疼痛的感知强度与疼痛矩阵中神经反射的大小密切相关, 在疼痛矩阵中, 疼痛的调节因素也可以调节神经反射的幅度。疼痛矩阵可作为药物研发的特定生物标记物, 也能够作为最低意识患者的“疼痛感知客观证据”, 甚至可作为“疼痛的客观测量”<sup>[16-18]</sup>。因此, 疼痛矩阵在临床中枢神经系统相关疼痛疾病的研究中较为重要。PHN 是一种典型的慢性神经痛综合征, 基于动脉自旋标记技术的临床研究<sup>[19]</sup>显示: PHN 患者多个脑区功能连通性出现异常, 特别是纹状体、丘脑和岛叶, 其与 PHN 患者的疼痛状态密切相关。基于体素的形态测量学 (voxel-based morphometry, VBM) 分析结果显示: 与健康人群比较, PHN 患者在双侧岛叶、丘脑、纹状体和小脑等多个脑区的灰质体积 (gray matter volume, GMV) 异常<sup>[20]</sup>。疼痛矩阵被定义为对疼痛反应表现激活的区域, 上述激活的脑区与疼痛矩阵相关脑区重叠, 表明 PHN 脑功能和结构变化可能是可逆的。

## 2 疼痛矩阵中激活的主要脑区

**2.1 纹状体** 纹状体包括壳核和尾状核, 是基底神经节的主要输入核团, 参与运动、认知和情绪活动执行相关的神经加工。神经影像学研究<sup>[21]</sup>显示: 基底节区在急性疼痛和慢性疼痛的条件下被激活, 且基底节区在丘脑-皮质-基底节回路中具有独特的作用, 能够整合对疼痛的运动、情绪和认知反应。

研究<sup>[19, 22]</sup>显示:纹状体作为奖赏回路、享乐回路和情绪回路的一部分,主要反映PHN的自发疼痛,并可能作为处理疼痛和情绪信息的中枢,且PHN患者大脑的纹状体还表现出明显的脑血流(cerebral blood flow, CBF)改变,进一步提示CBF值与PHN疼痛强度呈显著正相关关系。研究<sup>[22]</sup>显示:腹侧纹状体的大脑活动能够随着长期治疗而减少,与情感和奖励相关的区域被认为是最能反映PHN疼痛在治疗中变化的区域。壳核是皮层和皮层下基底神经节输入的中枢,富含多巴胺和阿片受体,包含对伤害性刺激有反应的伤害性神经元,并经常被伤害性刺激激活。BORSOOK等<sup>[21]</sup>研究显示:PHN患者壳核GMV损伤可能损害多巴胺受体介导,调控感觉神经传导阈值和疼痛信号的输入,最终导致PHN患者出现皮肤感觉异常。研究<sup>[23]</sup>显示:与带状疱疹(herpes zoster, HZ)患者比较,PHN患者存在尾状核GMV受损,可能损害更多背侧多巴胺D2受体介导的神经传递,并影响涉及减轻疼痛敏感性和调节疼痛回避行为的过程。

**2.2 前扣带回** 前扣带回作为多感觉整合部位,参与各种形式的感觉刺激、运动、情绪、认知及疼痛信息的评估、加工及整合,在诱发性疼痛、急性疼痛和内脏疼痛出现时被激活。既往研究<sup>[24]</sup>表明:慢性背痛和三叉神经痛等慢性神经痛疾病患者的前扣带回GMV、皮质厚度与慢性疼痛引起的情绪和疼痛管理有关。研究<sup>[25]</sup>显示:PHN患者前扣带回皮质厚度增加,且前扣带回皮质厚度的变化与焦虑和抑郁状态有关。皮质厚度的变化可能与以下因素有关:一类是由病理因素造成,如反复的疼痛刺激,导致大脑某些区域的神经元兴奋性和胶质细胞激活增加,从而导致皮质厚度增加;另一类是由生理因素引起,即皮质厚度的变化受脑灌注等生理因素的影响。既往研究<sup>[24]</sup>显示:PHN患者的前扣带回皮质厚度的增加是一种病理变化,主要由慢性疼痛、焦虑和抑郁等状态导致。研究<sup>[25]</sup>发现:带状疱疹HZ和PHN患者的前扣带回皮质厚度与疾病持续时间呈负相关关系,且皮质厚度的变化影响PHN患者大脑的可塑性过程,表明前扣带回皮层厚薄变化可能是HZ向PHN转化的关键指标。PHN患者前扣带回除皮层厚度的异常外,在调节感知疼痛的情绪和认知方面也发挥重要作用。研究<sup>[26]</sup>显示:前扣带回的结构性损伤可能导致疼痛

体验和评估的整合功能障碍,改变疼痛感知,从而促进疼痛的产生和维持。研究<sup>[27]</sup>表明:PHN患者的GMV减小主要集中在前扣带回,是PHN疼痛体验不断增加的主要原因,也是难愈性PHN疼痛的临床表现,将影响潜在疼痛和有害刺激的回避过程。研究<sup>[28]</sup>显示:前扣带回的血流动力学反应大小可预测疼痛的感知程度,且该区域血流动力学反应的大小与伤害性刺激的强度和疼痛的主观评分有关联。吻侧前扣带回即前扣带回喙部区域可以通过疼痛下行调节通路发挥抑制疼痛的作用,前扣带回喙部能够向中脑导水管周围灰质发出投射纤维,进一步与延髓头端腹内侧区联系,能够直接向脊髓发出投射纤维,从而调节脊髓痛觉,因此该下行通路与镇痛存在密切关联<sup>[29]</sup>。

**2.3 丘脑** 丘脑是除嗅觉外所有感官中最重要的感觉传导中转站,在皮层疼痛信号输入调节和兴奋性控制中起关键作用,是疼痛处理的重要信息整合中心。丘脑还可以通过向前扣带回和岛叶传递痛觉信号,进而参与编码疼痛的反应。长期的持续性疼痛可能会引起大脑形态的改变,与频繁的痛觉感受器的激活有关。研究<sup>[19, 30]</sup>表明:丘脑在结构和功能等方面的改变与神经性疼痛的产生和(或)维持有关。其中,丘脑活动增强表明痛觉感受器的激活可能是在连续伤害性刺激输入后启动的,且丘脑活动增强与疼痛强度表现出显著相关关系<sup>[31]</sup>。PHN患者的自发性疼痛和触痛会显著影响丘脑活动,且持续的慢性疼痛可引起丘脑的萎缩和神经递质水平降低,可能导致丘脑皮层节律失调,进而加剧痛觉输入的抑制,最终诱发与PHN相关的痛觉异常<sup>[30]</sup>。其次,丘脑GMV增大可能反映了疼痛的中枢敏化作用,这是由诸多疼痛信号输入引起的。PHN患者的丘脑GMV增大可能反映了持续的伤害性刺激输入导致的中枢敏化,并可能通过调节痛觉输入和皮层兴奋性与疼痛的运动及心理反应产生关联<sup>[32]</sup>。上述变化均可通过上调痛阈水平以调节疼痛感知,因此丘脑结构重组可能会增强丘脑网状核的兴奋性输入,引起丘脑抑制神经递质水平,从而有效缓解疼痛的程度。功能磁共振成像研究<sup>[33]</sup>结果显示:PHN患者的丘脑CBF与区域同质性(region homogeneity, ReHo)增加有关,且均与疼痛强度有关。研究<sup>[31]</sup>显示:PHN患者丘脑中ReHo和低频波动分数振幅值增加,可能提示丘脑参与了PHN情感反应加工过程的调节。上述结果进一步

提示, 丘脑在 PHN 的发展中对疼痛调节和情感反应起重要作用。

慢性疼痛患者的异常感觉症状可能是由上行和下行疼痛调节回路受损引起的, 而丘脑作为上行疼痛通路中的一个关键节点, 其可将传入的痛觉信息由痛觉末段传递至与痛觉相关的脑区。丘脑是痛觉通路到大脑皮层的关键通道。研究<sup>[34]</sup>显示: 与健康人群比较, PHN 患者丘脑 GMV 明显减小, 且丘脑体积与疼痛强度呈显著负相关关系, PHN 患者丘脑体积萎缩可能提示上行疼痛调节通路异常。上述研究结果提示, 神经性疼痛与丘脑解剖变化有关联, 而丘脑解剖变化的程度与疼痛强度有关联。研究<sup>[35]</sup>显示: 当丘脑作为感兴趣区 (region of interest, ROI) 进行分析时, 静息态功能磁共振数据显示 PHN 上行疼痛通路的功能连接 (functional connectivity, FC) 异常, 如丘脑与躯体感觉皮层之间的 FC 增加。GEHA 等<sup>[36]</sup>研究显示: 丘脑皮层网络中自发性疼痛的过度输入可以增强丘脑到躯体感觉皮层的 FC, 提示 PHN 患者可能沉浸在慢性疼痛的状态中。因此, 丘脑在神经性疼痛的产生和维持中起重要作用, 丘脑皮层网络的功能障碍可以作为神经性疼痛的一种有应用前景的神经生物学标记<sup>[37]</sup>。

**2.4 小脑** 小脑是重要的运动调节中心, 作为一个多效应整合器参与疼痛加工、运动调节、情绪调节和认知功能等方面, 因此小脑结构和功能异常可能导致单纯神经性疼痛转化为多因素的复杂神经痛, 最终在 HZ 向 PHN 的转变中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。功能磁共振研究<sup>[22]</sup>显示: PHN 患者小脑活动出现异常, 且小脑与精神障碍和抑郁存在密切关联, 这可能是 PHN 出现高风险抑郁症的原因之一, 同时, 在消极情绪的长期影响下, 神经性疼痛更难治愈。基于 DTI 和静息态功能磁共振的研究<sup>[38]</sup>显示: 包括小脑扁桃体、小脑前叶和小脑后叶在内的小脑区域均表现出微结构变化及区域自发性脑活动增加, 且小脑不同部位能够表现出不同功能, 均在疼痛过程中发挥重要作用, 如小脑后叶自发活动的改变可能是由于长期慢性疼痛后躯体感觉输入变化所致<sup>[39]</sup>。与健康人群或 HZ 患者比较, PHN 患者的小脑 GMV、白质完整性和微观结构均发生异常改变, 当 HZ 发展为 PHN 时, 小脑 GMV 明显增大, 提示神经痛的疼痛时间可能影响小脑 GMV<sup>[32, 40]</sup>。上述研究结果显示: 小脑白质的分数 FA 和 AD 明

显降低, 且与 PHN 疼痛持续时间呈显著负相关关系, 提示随着疼痛的持续发展, 小脑白质的完整性会逐渐恶化。大脑结构变化的区域与大脑活动变化的区域一致, 功能变化可能是由结构变化引起的。PHN 患者小脑在结构和功能方面均发生了较大变化, PHN 患者除脑内结构改变外, 脑内功能改变也引起了临床的广泛关注。研究<sup>[6]</sup>显示: 与正常对照组比较, PHN 患者小脑、颞叶和前额叶均出现了异常的 ReHo 和低频波动分数振幅, 且 ReHo 或低频波动幅度均增加。而当 HZ 发展为 PHN 时, PHN 患者小脑的 ReHo 和低频波动分数振幅升高, 表明 PHN 患者的功能改变不仅涉及负责情感过程和情绪活动的区域, 还受到疼痛调节回路的影响<sup>[31]</sup>。研究<sup>[41]</sup>显示: PHN 慢性疼痛患者小脑的脑电图  $\gamma$  频段振荡活动增强, 且增强的  $\gamma$  频段活动与疼痛强度呈正相关关系, 表明  $\gamma$  频段活动增强反映了慢性疼痛的疼痛强度及其症状, 特别是疼痛相关的焦虑症状。疼痛发生时小脑的激活被认为与情绪和运动处理的整合有关, 而  $\gamma$  频段活动被认为是将感觉信息整合成连贯感知的神经基础。上述小脑区  $\gamma$  频段活动的改变也可能表明慢性疼痛存在时小脑对包括情绪和运动在内的疼痛相关因素之间的整合程度更高, 因此痛觉诱导激活的小脑在 PHN 疼痛调节中起重要作用。

**2.5 岛叶** 岛叶是对疼痛等重大事件作出反应和情绪调节的关键区域, 在感觉运动功能、疼痛、情感、认知和决策方面起重要作用。研究<sup>[42]</sup>显示: 岛叶是疼痛相关的典型脑区, 与急性和慢性疼痛有关。扩散峰度成像相关分析研究<sup>[32]</sup>结果显示: PHN 患者岛叶的微结构发生显著变化, 且岛叶的平均峰度值与 PHN 的疼痛强度呈负相关关系, 提示岛叶微结构异常在 PHN 疼痛中具有敏感性。由 HZ 发展至 PHN 的过程中, 双侧岛叶 GMV 显著受损, 提示岛叶在疼痛中起重要作用。近年来, 情绪和认知因素在疼痛发病机制中越来越受到重视, 而岛叶、杏仁核和前额叶皮层是负责情绪及认知因素的主要功能区域。岛叶作为多个感官和认知领域加工的关键部位, 主要涉及社会-情感、感觉运动、嗅觉、味觉及认知功能的融合。研究<sup>[43]</sup>显示: 岛叶不仅能够直接接收痛觉信息并采取行动减轻疼痛, 而且在整合疼痛的多维度信息方面也发挥重要作用, 如接收直接的疼痛感觉信息、调节对疼痛的内感受知觉反应和影响随后的决定及行为。岛叶的

结构改变可能会降低 PHN 患者区分自我产生和外部信息的能力,影响认知功能并产生疼痛幻觉,且 PHN 患者岛叶的过度活跃可能为消极情绪的过度处理<sup>[44]</sup>。除脑结构与功能的相互影响,脑的代谢异常也会对脑结构和功能产生影响。研究<sup>[40, 45]</sup>显示:PHN 患者岛叶 GMV 损伤可能会影响胆碱的神经传递和 M2 受体的表达,导致机械性痛觉异常,而岛叶活动增强与疼痛强度呈正相关关系,岛叶中表达的 M2 毒蕈碱受体激活参与缓解疼痛的超敏反应。神经性疼痛能够引起岛叶内多巴胺受体和毒蕈碱受体的异常改变,因此,岛叶 GMV 降低所引起的痛觉刺激感知异常可能是痛觉异常的重要机制<sup>[45]</sup>。上述研究结果提示,岛叶 GMV 的变化可能与疼痛的进展有关,岛叶结构损伤越严重,疼痛持续时间越长。岛叶皮质厚度的减少在疼痛相关疾病中发挥重要作用,在 HZ 和 PHN 患者中,岛叶皮质厚度与疾病持续时间呈负相关关系,提示岛叶皮质厚度的降低可能与 PHN 的发展有关联,岛叶皮质厚度可能是 HZ 向 PHN 转化的重要指标<sup>[25]</sup>。岛叶异常可能是 PHN 情绪和认知障碍的中枢神经机制之一,在 PHN 生理调节过程、注意力集中和疼痛处理方面起重要作用。

**2.6 前额叶皮层** 前额叶皮层是额叶皮层结构的一部分,在疼痛的预测和控制中发挥重要作用,主要参与注意力和疼痛体验相关的认知加工,是负责情绪调节、决策和执行等高级认知功能及调节慢性疼痛的重要的大脑结构之一。急性和慢性疼痛期间,前额叶皮层的神经递质、基因表达、胶质细胞和神经炎症发生变化可能导致其结构、活动及连接的变化。研究<sup>[46]</sup>显示:前额叶皮层在慢性疼痛条件下经历了结构和功能的变化。前额叶皮层的脑电图  $\gamma$  频段振荡活动增强是慢性神经性疼痛患者的特征性标志,增强的  $\gamma$  频段振荡活动与疼痛强度呈正相关关系<sup>[41]</sup>。PHN 患者前额叶皮层子区域之间及前额叶皮层与其他脑区之间的功能连通性发生改变,其相互间的功能连接强度与疼痛强度有关联,且前额叶皮层 ReHo 与疼痛呈负相关关系,即疼痛强度越强,前额叶和顶叶区之间的功能连通性越弱,提示前额叶皮层的活动受 PHN 患者疼痛强度的调节,而这种调节可能是慢性疼痛引起的皮质可塑性改变的结果<sup>[19]</sup>。据此,有研究者<sup>[47]</sup>认为:增强前额叶皮层的基础神经元活动可能增强其对痛觉的调节。背侧前额叶皮层作为前额叶皮层的子区

域,能够通过参与高级认知和情绪功能等多个疼痛相关的神经过程,在功能上与下行疼痛调节系统和自上而下的疼痛抑制有关,在内源性疼痛调节和镇痛中发挥重要作用。研究<sup>[48]</sup>表明:下行疼痛调节系统的紊乱与慢性疼痛的发生有关,因此背外侧前额叶皮层能够通过影响下行疼痛调节系统参与疼痛抑制。背侧前额叶皮层的激活,尤其是额中回与包括疼痛评估和执行控制的认知决策及情绪调节有关。研究<sup>[49]</sup>显示:背侧前额叶皮层可以通过自上而下的抑制途径控制眶额回活动,从而限制疼痛感知的幅度。在急性和慢性疼痛状态下,接受经颅背侧前额叶皮层刺激的患者在疼痛强度和消极情绪方面均有所缓解,进一步表明背侧前额叶皮层与镇痛和情绪调节存在密切关联。因此,背侧前额叶皮层结构和功能的改变,包括 GMV 损伤、FC 的减少和活动异常,可能有助于对 PHN 疼痛调节的认识。

**2.7 初级和次级躯体感觉皮层** 躯体感觉皮层分为初级躯体感觉皮层 S I 区域和次级躯体感觉皮层 S II 区域。躯体感觉皮层的各亚区之间及其与大脑其他区域之间均紧密相连,因此体感皮层具备多种功能,且对诸多生理过程至关重要,如感觉运动整合、疼痛刺激的加工和情绪的产生及调节等。神经损伤后,中枢神经系统可能发生躯体感觉加工的异常变化,如疼痛刺激后躯体感觉皮层的活动增加<sup>[50]</sup>。研究<sup>[51]</sup>显示:躯体感觉皮层的活动随着伤害性刺激强度和主观疼痛评分的增加而增加,S I 和 S II 区域对疼痛刺激的反应不同,S I 区域可能参与了对疼痛强度的感知,其活性随着刺激强度的增加而增加。与 S I 区域不同,当刺激强度较低时,S II 区域中的活动最小,但当刺激强度较高时,S II 区域中的活动迅速增加,S II 区域的作用可能与识别伤害性刺激和引导注意疼痛有关。S I 区域主要或完全由身体的对侧接收刺激,即初级躯体感觉皮层主要代表和处理对侧刺激,而次级躯体感觉皮层则具有密集的双侧传入投射<sup>[52]</sup>。因此,对侧初级躯体感觉皮层负责处理和编码感觉输入,而双侧次级躯体感觉皮层执行更高级的功能,包括感觉运动整合、身体两侧的信息整合、学习、记忆和注意。PHN 相关疼痛包括自发性疼痛和动态机械痛觉超敏,且经常表现出外周和中枢神经病变的多种体征和多个脑区的脑改变,其中包括 S I 区域<sup>[22]</sup>。研究<sup>[53]</sup>显示:与健康对照组比较,PHN 患者双侧

S I 区域功能连接减弱, 且功能连接程度与自发性疼痛呈负相关关系, 而自发性疼痛与 S I 区域增加的 CBF 直接相关。S I 和 S II 区域均可投射并接受来自丘脑腹后核的投射, 也可接受来自丘脑的痛觉和躯体感觉的伤害刺激输入, 当初级躯体感觉皮层和丘脑的 FA 及 AD 降低时, 可能反映躯体感觉或痛觉输入的异常调节<sup>[54]</sup>。研究<sup>[55]</sup>显示: PHN 患者 S I 区域脑血流明显增加、皮层厚度增加和脑活动增强, 且该脑区各向异性值和平均弥散率均出现异常改变, 表明 S I 区域的微结构被破坏, 提示 PHN 的长期慢性病理性疼痛导致 S I 区域激活, 可能是 PHN 人群出现痛觉超敏的原因之一。躯体感觉皮层在疼痛的感知、定位和调节中起重要作用。

**2.8 导水管周围灰质和杏仁核** 导水管周围灰质指位于中脑顶盖和被盖之间和环绕中脑导水管的小神经细胞群所形成的灰质样结构, 是疼痛抑制系统的重要组成部分, 在中枢镇痛过程中发挥重要作用。上行和下行疼痛调节回路受损可以引起慢性疼痛患者的异常感觉症状, 同时下行疼痛调节系统又提供了一种皮层和皮层下区域影响疼痛的机制, 该系统 FC 的改变在各种慢性疼痛中被发现。导水管周围灰质作为接收来自大脑高级中枢的输入, 是诸多高级痛觉中枢下行传递至脑干的交汇点, 能够接收下行的痛觉调节信号, 从而传送到延髓和脊髓, 因此被认为是下行疼痛调节的主要控制中心。研究<sup>[53]</sup>显示: 当导水管周围灰质作为种子点进行观察时, PHN 下行疼痛通路的 FC 出现异常, 如导水管周围灰质与额叶皮层之间的 FC 减少, 而且导水管周围灰质 FC 强度与当前疼痛指数和贝克抑郁量表的主观评分均呈负相关关系, 表明下行疼痛调节通路存在缺陷, 与 PHN 的慢性疼痛强度及其情绪并发症高度相关。

杏仁核是情绪-情感疼痛反应和疼痛调节的关键区域, 在整合感觉体验、情绪唤醒和调节负性情绪方面发挥重要作用。研究<sup>[55]</sup>显示: 杏仁核可以通过介导阿片类药物依赖途径缓解痛觉过敏引发的负面情绪。大脑结构异常对疼痛的慢性化有显著影响。PHN 杏仁核白质纤维束的 FA 降低, 且与疼痛持续时间呈负相关关系, 杏仁核功能性连接的变化与杏仁核体积、杏仁核传出和传入通路白质 FA 显著相关, 提示杏仁核的白质损伤可能会破坏功能连接网络的完整性, 降低其控制下行抑制的能力, 从

而形成加剧疼痛体验和负面的情绪反应。因此, PHN 杏仁核功能连接的中断可能会影响其有价值的决策选择、避免风险选择及指导目标导向行为的能力。GILBERTSON 等<sup>[56]</sup>研究显示: 杏仁核体积的减少与负性情感障碍有关联, 并能够预测疼痛的慢性化。研究<sup>[57]</sup>显示: 与健康人群比较, PHN 杏仁核的 CBF 明显增加, 杏仁核相关回路, 如前额-杏仁核的失调与焦虑和抑郁的出现有关联, 且持续疼痛可导致包括决策能力受损等认知缺陷的形成, 这可能与杏仁核驱动的前额叶皮层失活有关联。

### 3 小结

综上所述, PHN 在涉及疼痛矩阵相关脑区的结构和功能上均发生了改变, 为 HZ 转变为 PHN 的持续疼痛提供了可能的神经病理机制, 强调了使用疼痛矩阵反应进行诊断或药物发现的必要性。阐明疼痛矩阵对 PHN 中枢病理机制及其在痛觉传递和调节中的作用, 有助于深入了解 PHN 患者中枢神经系统痛觉调控机制, 对研制高效和安全镇痛药物提供帮助。

近年来, 影像学在中枢神经系统相关疾病的应用越来越受到关注, 但是对于 PHN 患者疼痛矩阵的研究尚处于起步阶段, 可能限制了目前相关药物或其他干预方法的开发。本研究从疼痛矩阵相关脑区的结构和功能等方面进行了详尽回顾性分析, 为未来相关的研究提供理论依据。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

#### 作者贡献声明:

刘秋平和刘涛参与论文选题、撰写和文献检索及整理, 张雪竹参与论文审校和修改。

#### [参考文献]

- [1] FELLER L, KHAMMISSA R A G, FOURIE J, et al. Postherpetic neuralgia and trigeminal neuralgia[J]. Pain Res Treat, 2017, 2017: 1681765.
- [2] HASAN M A, VUCKOVIC A, QAZI S A, et al. Immediate effect of neurofeedback training on the pain matrix and cortical areas involved in processing neuropsychological functions[J]. Neurol Sci, 2021, 42(11): 4551-4561.
- [3] RAJA S N, CARR D B, COHEN M, et al. The revised International Association for the Study of Pain

- definition of pain: concepts, challenges, and compromises[J]. *Pain*, 2020, 161(9): 1976-1982.
- [4] CAO S, SONG G J, ZHANG Y, et al. Abnormal local brain activity beyond the pain matrix in postherpetic neuralgia patients: a resting-state functional MRI study[J]. *Pain Physician*, 2017, 20(2): E303-E314.
- [5] 曹琬钰, 关丽明. 多模态磁共振成像在带状疱疹后神经痛的研究进展[J]. *磁共振成像*, 2019, 10(2): 157-160.
- [6] CHEN F X, CHEN F Y, SHANG Z F, et al. White matter microstructure degenerates in patients with postherpetic neuralgia [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 656: 152-157.
- [7] GARCIA-LARREA L, BASTUJI H. Pain and consciousness [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 87(Pt B): 193-199.
- [8] MOISSET X, BOUHASSIRA D. Brain imaging of neuropathic pain[J]. *Neuroimage*, 2007, 37(Suppl 1): S80-S88.
- [9] WAGER T D, ATLAS L Y, LINDQUIST M A, et al. An fMRI-based neurologic signature of physical pain[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(15): 1388-1397.
- [10] KANO M, GRINSVALL C, RAN Q, et al. Resting state functional connectivity of the pain matrix and default mode network in irritable bowel syndrome: a graph theoretical analysis[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11015.
- [11] BANTICK S J, WISE R G, PLOGHAUS A, et al. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI[J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 2): 310-319.
- [12] KOYAMA T, MCHAFFIE J G, LAURIENTI P J, et al. The subjective experience of pain: where expectations become reality[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(36): 12950-12955.
- [13] SEMINOWICZ D A, DAVIS K D. Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing[J]. *Pain*, 2006, 120(3): 297-306.
- [14] GOADSBY P J, HOLLAND P R, MARTINS-OLIVEIRA M, et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(2): 553-622.
- [15] IANNETTI G D, ZAMBREANU L, CRUCCU G, et al. Operculoinsular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans [J]. *Neuroscience*, 2005, 131(1): 199-208.
- [16] SCHWEINHARDT P, BOUNTRA C, TRACEY I. Pharmacological FMRI in the development of new analgesic compounds[J]. *NMR Biomed*, 2006, 19(6): 702-711.
- [17] BOLY M, FAYMONVILLE M E, SCHNAKERS C, et al. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(11): 1013-1020.
- [18] MILLER G. Neuroscience. Brain scans of pain raise questions for the law[J]. *Science*, 2009, 323(5911): 195.
- [19] LIU J, HAO Y, DU M Y, et al. Quantitative cerebral blood flow mapping and functional connectivity of postherpetic neuralgia pain: a perfusion fMRI study[J]. *Pain*, 2013, 154(1): 110-118.
- [20] TANG Y, REN C H, WANG M H, et al. Altered gray matter volume and functional connectivity in patients with herpes zoster and postherpetic neuralgia [J]. *Brain Res*, 2021, 1769: 147608.
- [21] BORSOOK D, UPADHYAY J, CHUDLER E H, et al. A key role of the basal Ganglia in pain and analgesia: insights gained through human functional imaging[J]. *Mol Pain*, 2010, 6: 27.
- [22] GEHA P Y, BALIKI M N, CHIALVO D R, et al. Brain activity for spontaneous pain of postherpetic neuralgia and its modulation by lidocaine patch therapy[J]. *Pain*, 2007, 128(1/2): 88-100.
- [23] SCOTT D J, HEITZEG M M, KOEPPE R A, et al. Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal Ganglia dopamine activity[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(42): 10789-10795.
- [24] FRITZ H C, MCAULEY J H, WITTFELD K, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and anterior insular gray matter: results from a population-based cohort study[J]. *J Pain*, 2016, 17(1): 111-118.
- [25] LIU X, GU L L, LIU J Q, et al. MRI study of cerebral cortical thickness in patients with herpes zoster and postherpetic neuralgia [J]. *J Pain Res*, 2022, 15: 623-632.
- [26] SCHMIDT-WILCKE T, HIERLMEIER S, LEINISCH E. Altered regional brain morphology in patients with chronic facial pain[J]. *Headache*, 2010, 50(8): 1278-1285.
- [27] MOON H C, PARK C A, JEON Y J, et al. 7 Tesla magnetic resonance imaging of caudal anterior cingulate and posterior cingulate cortex atrophy in patients with trigeminal neuralgia [J]. *Magn Reson Imaging*, 2018, 51: 144-150.
- [28] BORNHÖVD K, QUANTE M, GLAUCHE V, et al. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and

- somatosensory cortex: a single-trial fMRI study [J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 6): 1326-1336.
- [29] BINGEL U, LORENZ J, SCHOELL E, et al. Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network[J]. *Pain*, 2006, 120(1/2): 8-15.
- [30] GUSTIN S M, WRIGLEY P J, YOUSSEF A M, et al. Thalamic activity and biochemical changes in individuals with neuropathic pain after spinal cord injury[J]. *Pain*, 2014, 155(5): 1027-1036.
- [31] CAO S, LI Y, DENG W W, et al. Local brain activity differences between herpes zoster and postherpetic neuralgia patients: a resting-state functional MRI study[J]. *Pain Physician*, 2017, 20(5): E687-E699.
- [32] CAO S, QIN B Y, ZHANG Y, et al. Herpes zoster chronification to postherpetic neuralgia induces brain activity and grey matter volume change[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(1): 184-199.
- [33] 梁豪文, 肖礼祖, 秋云海, 等. 带状疱疹不同阶段局部一致性脑功能磁共振对比研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(10): 717-721.
- [34] GIESECKE T, GRACEY R H, GRANT M A, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(2): 613-623.
- [35] LI H, LI X Y, FENG Y, et al. Deficits in ascending and descending pain modulation pathways in patients with postherpetic neuralgia [J]. *Neuroimage*, 2020, 221: 117186.
- [36] GEHA P Y, BALIKI M N, WANG X, et al. Brain dynamics for perception of tactile allodynia (touch-induced pain) in postherpetic neuralgia[J]. *Pain*, 2008, 138(3): 641-656.
- [37] PATEL R, DICKENSON A H. Neuronal hyperexcitability in the ventral posterior thalamus of neuropathic rats: modality selective effects of pregabalin[J]. *J Neurophysiol*, 2016, 116(1): 159-170.
- [38] DAI H, JIANG C C, WU G Z, et al. A combined DTI and resting state functional MRI study in patients with postherpetic neuralgia[J]. *Jpn J Radiol*, 2020, 38(5): 440-450.
- [39] RESTUCCIA D, DELLA MARCA G, VALERIANI M, et al. Cerebellar damage impairs detection of somatosensory input changes. A somatosensory mismatch-negativity study[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 1): 276-287.
- [40] LIU J Q, GU L L, HUANG Q, et al. Altered gray matter volume in patients with herpes zoster and postherpetic neuralgia [J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 605-616.
- [41] ZHOU R, WANG J, QI W J, et al. Elevated resting state gamma oscillatory activities in electroencephalogram of patients with post-herpetic neuralgia[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 750.
- [42] ZHANG Y, YU T, QIN B Y, et al. Microstructural abnormalities in gray matter of patients with postherpetic neuralgia: a diffusional kurtosis imaging study[J]. *Pain Physician*, 2016, 19(4): E601-E611.
- [43] BROOKS J C, TRACEY I. The insula: a multidimensional integration site for pain [J]. *Pain*, 2007, 128(1/2): 1-2.
- [44] MENON V, UDDIN L Q. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function[J]. *Brain Struct Funct*, 2010, 214(5/6): 655-667.
- [45] FERRIER J, BAYET-ROBERT M, DALMANN R, et al. Cholinergic neurotransmission in the posterior insular cortex is altered in preclinical models of neuropathic pain: key role of muscarinic M2 receptors in donepezil-induced antinociception[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(50): 16418-16430.
- [46] WU X B, LIANG B, GAO Y J. The increase of intrinsic excitability of layer V pyramidal cells in the prelimbic medial prefrontal cortex of adult mice after peripheral inflammation[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 611: 40-45.
- [47] CARLSSON K, ANDERSSON J, PETROVIC P, et al. Predictability modulates the affective and sensory-discriminative neural processing of pain [J]. *Neuro Image*, 2006, 32(4): 1804-1814.
- [48] OSSIPOV M H, MORIMURA K, PORRECA F. Descending pain modulation and chronification of pain[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2014, 8(2): 143-151.
- [49] SCHOENBAUM G, ROESCH M. Orbitofrontal cortex, associative learning, and expectancies [J]. *Neuron*, 2005, 47(5): 633-636.
- [50] 余佳琦, 苏山春, 柯昌斌. 外侧缰核在疼痛及其相关情绪调控中的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(2): 174-176.
- [51] TIMMERMANN L, PLONER M, HAUCKE K, et al. Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex[J]. *J Neurophysiol*, 2001, 86(3): 1499-1503.
- [52] LIN Y Y, FORSS N. Functional characterization of human second somatosensory cortex by magnetoencephalography [J]. *Behav Brain Res*, 2002,

- 135(1/2): 141-145.
- [53] LIU P, WANG G, LIU Y, et al. Disrupted intrinsic connectivity of the periaqueductal gray in patients with functional dyspepsia: a resting-state fMRI study [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29(8): e13060.
- [54] LIEBERMAN G, SHPANER M, WATTS R, et al. White matter involvement in chronic musculoskeletal pain[J]. *J Pain*, 2014, 15(11): 1110-1119.
- [55] TRACEY I. A vulnerability to chronic pain and its interrelationship with resistance to analgesia [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 7): 1869-1872.
- [56] GILBERTSON M W, SHENTON M E, CISZEWSKI A, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma[J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5(11): 1242-1247.
- [57] APKARIAN A V, SOSA Y, KRAUSS B R, et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task[J]. *Pain*, 2004, 108(1/2): 129-136.