

幻肢痛病理机制研究进展*

靳晴晴¹ 唐丹丹² 彭微微¹ 胡 理^{1,△}

(¹ 西南大学心理学部, 认知与人格教育部重点实验室, 重庆 400715; ² 遵义师范学院教育科学学院, 遵义 563002)

摘要 幻肢痛即肢幻觉痛, 指主观感觉已被截除的肢体仍然存在, 并且伴有一定程度的疼痛, 这类疼痛多出现在断肢的远端。目前幻肢痛的病理机制尚不明确, 其临床研究主要依赖于患者的主观报告与心理物理测量。本文详述了幻肢痛的可能病理机制, 并系统总结了研究幻肢痛病理机制的方法。总体来说, 本文既能加深我们对幻肢痛病理机制的认识, 也能为科研工作者和医护人员的临床诊断和治疗提供有效的参考依据。

关键词 幻肢痛; 病理机制; 研究进展

中图分类号 R338

The Research Advances of the Pathomechanism of Phantom Limb Pain (PLP) JIN Qing-Qing¹, TANG Dan-Dan², PENG Wei-Wei¹, HU Li^{1,△} (¹Key Laboratory of Cognition and Personality, Ministry of Education and School of Psychology, Southwest University, Chongqing 400715, China; ²School of Education Science, Zunyi Normal College, Zunyi 563002, China)

Abstract Phantom limb pain (PLP) is a hallucination that the patient feels the existence of the limb after its loss and experiences somewhat pain of the missing limb. Such a pain normally appears in the distal end of the missing limb. Currently, the pathomechanism of PLP is still unclear, and the clinical research of PLP mainly relies on the subjective report of the patients and the psychophysical measurements. In this paper, we discuss extensively the pathomechanism of PLP, and summarize comprehensively the advanced methods for studying the pathomechanism of PLP. In short, the paper could deepen our understanding of the pathomechanism of PLP, and could serve as an effective instruction basis for researchers and doctors to diagnose and treat the PLP.

Key words phantom limb pain (PLP); pathomechanism; research advances

幻肢痛(phantom limb pain, PLP) 是主观感觉已被切除的肢体仍然存在, 并伴有不同程度、不同性质的疼痛, 是截肢患者术后最常见的并发症之一^[1]。其临床疼痛特点主要为跳痛、刺痛、钻孔样痛、挤压痛、灼痛或拧痛, 并且疼痛多出现在断肢的远端^[2~4]。值得注意的是, 幻肢痛的发生存在较大的个体差异。有的截肢患者没有幻肢痛, 有的在术后早期出现幻肢痛, 甚至有的患者在术后数月或数年内才出现幻肢痛^[2,4]。

幻肢痛的临床症状主要包括幻肢感、残肢痛、幻肢痛和其它心理症状。幻肢感是指截肢患者感到已截去的肢体依然存在, 并且能在大脑的控制下, 清晰地感到已截去肢体的活动, 甚至能够感觉到其长度、大小和温度的变化。残肢即截肢后留存于身体的游离端。在没有疼痛刺激的情况下, 患者也能感到残

肢的刺痛、瘙痒、痉挛或不自主运动等^[5]。残肢痛表现为残肢的局部性疼痛, 其疼痛程度多与幻肢痛的疼痛程度呈正相关^[6]。幻肢感和残肢痛经常与幻肢痛并存。有 70% 以上的截肢患者会出现幻肢感和残肢痛, 其中出现幻肢痛的概率约为 50% ~ 80%^[3,4]。由于截肢明显影响了个体的身心健康^[7], 所以幻肢痛患者也可能会表现出一些心理症状, 如抑郁、焦虑少言、失眠、强迫症、孤独、自我隔离、自我怜悯、失去信心等, 即“截肢综合征”^[8]。

目前研究者对幻肢痛的病因与潜在病理机制都缺乏充分的认识^[1,4], 因此治疗方法存在很多局限。近年来, 科研工作者借助生理记录、脑电(electroen-

* 国家自然科学基金(31200856, 31471082) 资助课题

△ 通讯作者

cephalography, EEG) 和功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI) 等研究技术,挖掘了与疼痛相关联的神经生理指标^[7,8],揭示了疼痛的神经生理心理机制。借鉴这些技术,研究者能在一定程度上评估幻肢痛的严重程度、探讨幻肢痛的病因和病理机制。本文将详细论述幻肢痛的病理机制及其临床研究方法,并针对传统病理机制研究方法的局限性,系统总结了研究幻肢痛病理机制的新方法。

一、幻肢痛的病理机制

幻肢痛是一种神经病理理性疼痛。迄今为止,研究者对幻肢痛病理机制的认识尚不够清楚^[1,3]。与其它神经病理理性疼痛的病因类似,外周和中枢神经的损伤可能是引发幻肢痛的重要原因^[4]。例如,有研究者提出^[1,3],外周神经切断部位的一系列变化首先引起截肢部位的神经损伤,进而导致中枢神经系统内部结构重组及化学变化,从而引发幻肢痛。因此,本文主要从外周机制和中枢机制两个方面探讨幻肢痛的病理机制。

(一) 外周机制 截肢患者的外周神经可能会发生一系列变化,如神经损伤部位或残肢的伤害性信号传入、神经瘤的异常放电、背根神经节的异常放电或交感神经的异常放电等,这些外周神经的变化都可能引发幻肢痛^[1,4]。

神经损伤或残肢部位的伤害性信号传入是引起幻肢痛的重要原因^[4]。截肢后的神经损伤部位或残肢部位的细胞损伤所产生的组胺、缓激肽等化学物质能敏化伤害性感受器,增加疼痛性传入冲动的放电频率,进而引发幻肢痛^[1]。

神经瘤的异常放电也能导致幻肢痛^[1,3]。在外周神经受损甚至切断后,受损的轴突会重新生长。在此过程中,残肢可能会形成神经瘤。神经瘤的无髓鞘 C 纤维和有髓鞘 A δ 纤维可能出现功能紊乱、自发活动增强,这将导致疼痛感受性增加,引发神经瘤疼痛,进而出现幻肢痛^[2,4]。Nyström 和 Hagbarth (1981) 的实验显示,叩击两名截肢患者残肢处的神经瘤能增加 C 纤维传入冲动的放电频率,从而诱发幻肢痛。

背根神经节的异常放电也可能导致幻肢痛^[4]。背根神经节的异常活动能增加残肢神经瘤的放电频率或增强周围神经元的去极化现象^[4],进而引发幻肢痛。Nyström 等(1981) 的研究发现,麻醉神经瘤的背根神经节能够消除刺激残端所引起的自发活动,从而减轻幻肢痛。这说明背根神经节的自发活

动可能是幻肢痛的重要病因之一。

此外,交感神经的异常放电也是产生幻肢痛的原因之一^[4]。交感神经的异常放电能引起患者的情绪困扰,增加肾上腺激素的分泌,从而引发或增加神经瘤的活动性,进而引发幻肢痛^[1,4]。

(二) 中枢机制 中枢机制包括脊髓机制和脑机制,它在幻肢痛的产生和发展过程中起着重要作用。

1. 脊髓机制: 脊髓作为初级中枢不仅接受和传递伤害性信息,而且也对这些信息进行处理。有研究显示^[4],对截肢病人进行脊髓麻醉后,脊髓中枢的抑制作用明显减弱,这使得无幻肢痛的截肢病人出现了幻肢痛症状。所以,脊髓抑制机制的改变可能在幻肢痛的发生、发展过程起到重要作用。具体而言,脊髓抑制机制主要通过下列三种方式起作用。

(1) 脊髓背角内传入神经末梢的异常分布和突触重塑: 外周神经损伤会触发一系列和突触重塑密切相关的变化,这将导致脊髓背角中枢感受伤害性冲动的神经元持续敏化(long-term sensitization),进而导致这部分神经元对非伤害刺激做出疼痛反应^[4]。例如,末梢神经横断可导致脊髓后角第 II 层的传入 C 纤维发生实质性变化,从而使得脊髓后角第 II 层内正常情况下应答伤害性刺激与二级神经元接触的突触数量减少。随后,本应进入脊髓后角第 III 层和第 IV 层的低阈值 A β 纤维传入到脊髓后角第 II 层,与感受伤害性刺激的二级神经元形成突触联系,最终导致触诱发痛(allodynia)^[1,2]。

(2) 脊髓背角神经元的中枢敏化: 外周神经损伤会激活外周伤害性感受器,导致脊髓背角突触结构的改变和神经元的敏化,进而造成脊髓神经元过度兴奋、神经元感受野扩张和脊髓下行抑制的功能减弱^[4]。此时,即使短暂的非伤害性刺激也能导致长时间的突触后膜兴奋,进而引发幻肢痛。

(3) 脊髓中枢去抑制作用: 外周神经损伤后,初级传入神经末梢和脊髓背角神经元抑制性受体的下调将使神经元敏感性增强,N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体和蛋白激酶系统激活,并进一步引起氨基丁酸(gamma amino acid butyric acid, GABA) 受体的磷酸化。这一系列过程最终导致中枢抑制性中间神经元对伤害性信息的抑制作用减弱,从而产生痛觉过敏^[1,4],引发幻肢痛。

2. 脑机制

(1) 大脑皮质功能重组: 目前,皮层功能重组是幻肢痛广为接受的病理机制。皮层功能重组是指在

躯体感觉传入部位被切除后,其在感觉和运动皮层所代表的区域被临近的功能代表区域取代,使得大脑皮层发生重组的现象^[1,10]。

动物和人的脑功能代表区可因学习、发育及病变等因素的变化而导致脑结构和功能的改变。例如,成年猴子截肢后,其初级躯体感觉皮层(primary somatosensory cortex, S1)的结构和功能都可能发生改变^[1]。另有研究发现^[11],在猴子的脊神经后跟切断 12 年后,与损伤同侧大脑相比,对侧大脑皮质躯体感觉区内面部与手代表区的分界线向正中中线移动了 10 ~ 14 mm。基础研究和临床观察发现,截肢患者“大脑皮质功能重组”与幻肢痛的形成有直接关系^[2,4,10]。例如,幻肢痛患者的唇部运动会激活正常人手臂所代表的脑功能区^[1]。另有研究发现,成年人截肢后,其对侧大脑皮质躯体感觉区内面部代表区明显扩大,并向中线方向深入到被截掉手的代表区(Ramachandran 等. 1992, Birbaumer 等. 1997)。这些皮层功能代表区的变化和幻肢痛有密切关系,皮层重组的范围越大,幻肢痛可能越严重^[1,2,4]。

又如,Elbelt 等(1994)认为,幻肢痛是由皮层功能重组引起的。患者截肢后,截肢部位被截之前的皮层代表区将被邻近的皮层代表区入侵。Flor 等人对幻肢痛病人进行了臂丛麻醉,他们发现病人的皮质功能重组程度变小,疼痛减轻。这表明,幻肢痛的严重程度与皮层重组范围可能呈正相关^[1,4]。Meyer 等^[12]对两例下肢截肢的患者进行运动想象训练,并采用 fMRI 记录训练前后其大脑活动的变化。结果发现,训练后患者的脑区激活区域发生了转移,且患者的幻肢疼痛程度减轻。该结果一方面说明运动想象训练可以导致大脑可塑性的改变,另一方面也为临床上幻肢痛的治疗提供了新方法,如镜像疗法、运动想象等。

(2) 神经矩阵(neuromatrix)功能紊乱: Melzack(1978)最早发现一些病人在截肢或者肢体传入神经阻滞后会出现幻肢感甚至幻肢痛。Melzack 和 Loeser(1978)的实验发现,在病人做了脊髓切断手术后,即使没有外周信号输入至大脑,患者也会感受到幻肢痛。所以他们认为,幻肢痛的病因应该源于大脑。Melzack 等(1999)认为,由于病人的幻肢感与正常感觉极其相似,并且这些感觉本应该在身体的中枢神经系统中产生,所以幻肢痛可能与中枢神经系统的功能紊乱有关。该理论的提出基于 Melzack 等(1990)的 4 个假设。

第一,幻肢体验具有正常感觉的特点,因为它和

正常感觉的产生具有相同的神经过程。病人在幻肢体上一个明确的位置报告感觉,如在肩膀以下都被截肢后,病人也能报告幻肢拇指上的刺痛。

第二,大脑的神经组织具有产生躯体感知觉所必需的所有特征。传入神经可以引发或者调解这些感知觉活动,但不是感觉存在的必需条件。截肢后,虽然被截肢体不存在,但负责感知这部分肢体的知觉的大脑神经仍然存在。这些神经组织的传入神经过度活跃,可能在大脑中引发幻肢感甚至幻肢痛。

第三,身体图示是我们对自己身体产生一个完整实体的感觉体验。这个图示确保我们把身体感知为属于自己的整体。因此,身体意象表征具有中枢神经来源,并不依赖于传入神经的活动。

第四,负责身体图示的神经网络既由基因决定也受感觉经验调节。这个假定得到了临床观察的支持。如单侧先天肢体残缺的孩子长大后也可能出现幻肢感,他们感到这一幻肢与正常肢体的特征相似。

基于这些假设,Melzack(1999)提出,脑岛(insula)、S1、网状结构(reticulate structure)、边缘系统(limbic system)和后顶叶皮层(posterior parietal cortex, PPC)的共同活动构成了一个神经网络,即神经矩阵。它既由基因决定又受后天经验影响。该理论为我们认识大脑感知觉功能提供了新视角,也为解释幻肢痛和身体疼痛体验提出了新见解。因此,它在疼痛研究领域占据着重要地位。

二、幻肢痛病理机制的研究方法

目前,幻肢痛病理机制的研究普遍依赖患者的主观报告和心理物理测量。然而,这种方法具有很强的主观性。近年来,疼痛基础研究的发展或许能为幻肢痛病理机制的研究提供理论和技术支持。研究者已采用生理指标、神经电生理指标和脑成像指标来客观量化疼痛。那么,对于幻肢痛病理机制的研究,科研工作者和医务工作者可以在主观评定的基础上,综合运用这些方法来研究幻肢痛。

(一) 心理物理学方法 现阶段,幻肢痛的诊断研究多采用各种量表,其中包含麦吉尔疼痛问卷(McGill pain questionnaire, MPQ)、视觉类比量表(visual analogue scale, VAS)和面部疼痛表情量表(faces pain scale, FPS)等。另外,由于患者的心理状态和人格特质会影响其疼痛敏感性和耐受性,所以研究者也辅以心理量表。如,贝克抑郁自评量表(Beck depression inventory, BDI)、贝克焦虑量表(Beck anxiety inventory, BAI)和艾森克人格问卷(Eysenck personality questionnaire, EPQ)等。这些

诊断方法简单易操作。然而,它们主要关注疼痛本身,很少关注幻肢痛的潜在病理机制。由于幻肢痛的产生机制不同,治疗方法就应不同。因此,研究幻肢痛的病理机制至关重要。

(二) 基于疼痛神经生理学的研究方法 由于传统的心理物理诊断方法具有很强的主观性,所以研究者今后可以借鉴疼痛基础研究中的生理方法、神经电生理方法和脑成像方法对幻肢痛的病理机制进行评估。

1. 生理方法: 疼痛相关的基础研究发现,皮肤电、皮温、心率、眼动和肌电 (electromyography, EMG) 等生理指标能在一定程度上揭示疼痛相关的自主神经系统响应特征和神经肌肉电活动^[3,14]。例如,心率、皮肤电水平的变化都与刺激强度和主观疼痛强度有关^[5]。这些发现说明,心率、皮肤电、瞳孔直径^[4,15]等自主神经系统响应可以在一定程度上揭示疼痛的生理机制。所以这些生理指标可以应用于幻肢痛的病理机制研究中。由于交感神经的异常放电是产生幻肢痛的外周机制之一^[1],并且交感神经的异常会伴有心率、皮肤电、瞳孔直径等生理指标的变化,所以,这些生理指标的改变可以用来评估幻肢痛患者的外周机制病变。

2. 神经电生理方法: 激光诱发电位 (laser-evoked potentials, LEPs) 现已经被广泛用于研究伤害性感觉输入的外周和中枢机制^[6,17]。由于幻肢痛可能涉及到外周或中枢神经系统的病变,所以 LEPs 可以作为研究幻肢痛病理机制的神经电生理指标。

在时域上,N2-P2 复合成分的峰值和潜伏期可用于评估疼痛强度。其峰值大约出现在刺激后 200 ~ 350 ms,在 Cz 电极处最大^[18]。这一复合成分可能源于双侧次级躯体感觉皮层 (second somatosensory cortex, S2)、双侧脑岛以及前部/中部扣带回 (anterior/mid-cingulate cortex, ACC/MCC) 等皮层的电生理活动^[6,19]。

对外周神经系统和中枢神经系统疾病的研究发现,病人的 N2-P2 可能会缺失、波幅减弱或潜伏期延长^[14]。Truini 等^[20]用电刺激器和激光刺激器分别刺激眼部带状疱疹后遗神经痛患者的眼部,结果发现患者的 LEPs 缺失。他们对腕管综合征病人进行的实验也证实了这一结果^[21]。Pozzessere 等^[22]对糖尿病患者和正常人的手部施加激光刺激时,患者与正常人的 P2 峰潜伏期无显著差异;当对患者与正常人进行足刺激时,患者比正常人的 P2 峰潜伏期明显更长。在这两种情况下,研究者都未发现 N2 峰

值和潜伏期的组间差异。又有研究发现^[23],急性期延髓背外侧综合征患者的 N2-P2 可能会缺失、振幅明显减弱或潜伏期延长;而在恢复期,病人的 N2-P2 波幅明显增加、潜伏期明显缩短,并且它们都与临床症状的改善程度呈正相关。在针对三叉神经痛、多发性神经病、周围血管损伤、偏头疼和纤维肌痛等病人的研究中,研究者也发现病人的 N2-P2 可能完全缺失、振幅减弱或峰潜伏期延迟^[14]。另外,运用 LEPs 也能对脊髓损伤进行精确定位。例如,Iannetti 等^[24]对两例脊髓损伤病人进行了研究。结果发现,刺激损伤节段以上区域时,病人的 LEPs 正常;刺激损伤节段以下区域时,病人的 LEPs 缺失。所以,N2-P2 波幅和潜伏期可以用来研究中枢和外周系统的神经功能及其变化。作为一种典型的神经病理性疼痛,幻肢痛也伴有中枢或外周神经系统的功能异常,所以 LEPs 可以作为研究幻肢痛患者中枢或外周神经功能及其变化的手段,探讨幻肢痛的病理机制。即 LEPs 的完全缺失、振幅减弱或峰潜伏期延迟,可能预示着患者伤害性传导通路中的外周、脊柱或脑干的损伤。

人体皮肤中存在着传导躯体触觉信息的大髓鞘低阈限 A β 神经纤维^[25]。它被低强度的躯体感觉刺激 (如电刺激) 激活。神经冲动经过复杂传导通路后,最终在大脑皮层产生体感诱发电位 (somatosensory-evoked potentials, SEPs)。研究发现,在刺激上肢正中神经 (median nerve) 和下肢胫神经 (tibial nerve) 后,在时域上能提取到早期的 SEPs,即起源于对侧 S1 的 N20-P27-P45 和 P39-N50-P60^[26]。这些早期成分可能反映了大脑对躯体感觉信息的辨别加工^[24]。所以,临床上通常运用 SEPs 检测躯体感觉通路 (躯体感觉信息从外周感觉神经传递到大脑感觉区域) 的完整性^[23]。

例如,Restuccia 等^[27]的研究记录了不同程度脊髓损伤患者的 SEPs。结果发现,完全截瘫患者的 SEPs 消失,部分截瘫患者的 SEPs 潜伏期延长、波幅降低或消失。所以,SEPs 可以用于检查幻肢痛患者脊髓触觉通路的完整性,探讨可能存在的脊髓机制,确定病灶所在区域,从而为后续治疗和预后提供依据。

3. fMRI 方法: 采用 fMRI 技术能够直接评估幻肢痛患者的大脑皮质功能重组状态,其研究结果也能为神经矩阵理论提供实验证据。fMRI 研究发现^[7],与疼痛加工有关的脑区包括 S1、S2、脑岛、初级运动皮层和 ACC 等。这些脑区的活动变化可以

用来评估幻肢痛患者的中枢神经功能。如, Meyer 等^[12]记录了两名下肢截肢患者接受想象共鸣训练(imaginative resonance training)前后的 fMRI 数据。结果发现,训练后患者的幻肢疼痛治愈,并且患者的本体感受恢复,感觉运动皮层的活动恢复正常。另外, Diers 等^[8]分别考察了幻肢痛患者、无幻肢痛的截肢患者和正常被试在运动执行、镜像运动和运动想象三种条件下的脑区活动变化。结果发现,在运动执行条件下,无幻肢痛的截肢患者和正常被试的双侧感觉运动皮层均得到显著激活,而幻肢痛患者只出现了截肢对侧感觉运动皮层的明显激活;在镜像运动条件下,无幻肢痛的截肢患者和正常被试的镜像对侧感觉运动皮层出现了明显激活,而幻肢痛患者在此区域无显著激活;在运动想象的条件下,三组被试的辅助运动区(supplementary motor area, SMA)都有明显激活,但只有无幻肢痛的截肢患者和正常被试的对侧初级感觉运动皮层被激活。这些研究共同表明,感觉运动皮层的活动与幻肢痛密切相关,可能是评估幻肢痛的有效指标。因此, fMRI 技术可以为幻肢痛的大脑皮层功能重组和神经矩阵功能紊乱提供可行的检测手段,也能用于治疗幻肢痛的疗效评估。

然而,目前神经生理学研究方法的测量精度还不够高,且很难找到疼痛特异性的神经生理指标^[28,29]。所以在幻肢痛病理机制的研究过程中,神经生理学方法还无法完全取代传统的心理物理学方法。相反,神经生理学方法可作为传统心理物理学方法的有效补充,在外周、脊髓和大脑皮层水平上对幻肢痛的病理机制进行全面评估,为幻肢痛的治疗提供科学指导。

三、展望

通过本文,我们对幻肢痛的病理机制和临床研究方法有了更深入的认识,这将推进幻肢痛的基础研究和临床治疗。

在基础研究方面,将来的研究应该在传统评估方法的基础上,采用客观精确的研究方法,并通过综合运用这些方法以进一步探明幻肢痛的病理机制。例如,将来的研究可以采用与疼痛相关的生理指标(如,皮肤电、皮温、心率、眼动和 EMG 等)的变化来研究幻肢痛的可能病理机制;也能以 SEPs 和 LEPs 为指标检测患者触觉和痛觉神经通路的完整性,并且评估幻肢痛患者的中枢神经功能变化;同时,采用 fMRI 技术探测疼痛相关脑区的异常变化,进而以这些脑区的活动改变为指标来量化疼痛强度并确定脑

区功能变化的部位。更重要的是,综合运用这些方法能提高对幻肢痛病理机制评估的有效性和准确性。

在临床实践方面,医生可以结合主观(如临床经验)和客观(如神经电生理和脑成像)的诊断方法以提高诊断的精确性。同时,加强医护人员对患者术前、术中和术后的护理,减少引起幻肢痛的潜在因素。并且,通过改良药物(增加长效成分等)和明确各种神经性疼痛药物的疗效,都可能提高幻肢痛的治疗效果。最后,医护人员在药物干预的前提下,也要重视对患者的非药物治疗,如心理干预等。

参 考 文 献

- 1 Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol*, 2002, 1 : 182 ~ 189.
- 2 Angarita MAM, Villa SC, Ribero OFG, et al. Pathophysiology and treatment of phantom limb pain. *Rev Colomb Anestesiol*, 2014, 42 : 40 ~ 46.
- 3 Hsiao AF, York R, Hsiao I, et al. A randomized controlled study to evaluate the efficacy of noninvasive limb cover for chronic phantom limb pain among veteran amputees. *Arch Phys Med Rehab*, 2012, 93 : 617 ~ 622.
- 4 Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7 : 873 ~ 881.
- 5 Bosanquet DC, Glasbey JC, Stimpson A, et al. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Perineural Local Anaesthetic Catheters after Major Lower Limb Amputation. *Eur J Vasc Endovasc*, 2015, 50 : 241 ~ 249.
- 6 Niraj S, Niraj G. Phantom limb pain and its psychologic management: a critical review. *Pain Manag Nurs*, 2014, 15 : 349 ~ 364.
- 7 Valentini E, Hu L, Chakrabarti B, et al. The primary somatosensory cortex largely contributes to the early part of the cortical response elicited by nociceptive stimuli. *Neuroimage*, 2012, 59 : 1571 ~ 1581.
- 8 Diers M, Christmann C, Koeppel C, et al. Mirrored, imagined and executed movements differentially activate sensorimotor cortex in amputees with and without phantom limb pain. *Pain*, 2010, 149 : 296 ~ 304.
- 9 Vaso A, Adahan HM, Gjika A, et al. Peripheral nervous system origin of phantom limb pain. *Pain*, 2014, 155 : 1384 ~ 1391.
- 10 Flor H. Maladaptive plasticity, memory for pain and phantom limb pain: review and suggestions for new therapies. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8 : 809 ~ 818.
- 11 Pons TP, Garrahy PE, Ommaya AK, et al. Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*, 1991, 252 : 1857 ~ 1860.
- 12 Meyer P, Matthes C, Kusche KE, et al. Imaginative resonance training (IRT) achieves elimination of amputees'

- phantom pain (PLP) coupled with a spontaneous in-depth proprioception of a restored limb as a marker for permanence and supported by pre-post functional magnetic resonance imaging (fMRI) . *Psychiat Res*, 2012, 202 : 175 ~ 179.
- 13 Colloca L, Benedetti F, Pollo A. Repeatability of autonomic responses to pain anticipation and pain stimulation. *Eur J Pain*, 2006, 10 : 659 ~ 665.
 - 14 Donaldson GW, Chapman CR, Nakamura Y, et al. Pain and the defense response: structural equation modeling reveals a coordinated psychophysiological response to increasing painful stimulation. *Pain*, 2003, 102 : 97 ~ 108.
 - 15 Loggia ML, Juneau M, Bushnell MC. Autonomic responses to heat pain: Heart rate, skin conductance, and their relation to verbal ratings and stimulus intensity. *Pain*, 2011, 152 : 592 ~ 598.
 - 16 Valeriani M, Pazzaglia C, Cruccu G, et al. Clinical usefulness of laser evoked potentials. *Neurophysiol Clin/Clin Neurophysiol*, 2012, 42 : 345 ~ 353.
 - 17 Iannetti GD, Truini A, Romaniello A, et al. Evidence of a specific spinal pathway for the sense of warmth in humans. *J Neurophysiol*, 2003, 89 : 562 ~ 570.
 - 18 Hu L, Mouraux A, Hu Y, et al. A novel approach for enhancing the signal-to-noise ratio and detecting automatically event-related potentials (ERPs) in single trials. *Neuroimage*, 2010, 50 : 99 ~ 111.
 - 19 Iannetti GD, Zambreanu L, Cruccu G, et al. Operculoin-sular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans. *Neuroscience*, 2005, 131 : 199 ~ 208.
 - 20 Truini A, Galeotti F, Haanpaa M, et al. Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: a clinical and neurophysiological study. *Pain*, 2008, 140 : 405 ~ 410.
 - 21 Truini A, Padua L, Biasiotta A, et al. Differential involvement of A-delta and A-beta fibres in neuropathic pain related to carpal tunnel syndrome. *Pain*, 2009, 145 : 105 ~ 109.
 - 22 Pozzessere G, Rossi P, Gabriele A, et al. Early Detection of Small-Fiber Neuropathy in Diabetes A laser-induced pain somatosensory-evoked potentials and pupillometric study. *Diabetes Care*, 2002, 25 : 2355 ~ 2358.
 - 23 Veciana M, Valls-Solé J, Rubio F, et al. Laser evoked potentials and prepulse inhibition of the blink reflex in patients with Wallenberg's syndrome. *Pain*, 2005, 117 : 443 ~ 449.
 - 24 Iannetti GD, Truini A, Galeotti F, et al. Usefulness of dorsal laser evoked potentials in patients with spinal cord damage: report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 71 : 792 ~ 794.
 - 25 Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119 : 1705 ~ 1719.
 - 26 Hu L, Zhang Z, Hu Y. A time-varying source connectivity approach to reveal human somatosensory information processing. *Neuroimage*, 2012, 62 : 217 ~ 228.
 - 27 Restuccia D, Insola A, Valeriani M, et al. Somatosensory evoked potentials after multisegmental lower limb stimulation in focal lesions of the lumbosacral spinal cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69 : 91 ~ 95.
 - 28 Iannetti GD, Hughes NP, Lee MC, et al. Determinants of laser-evoked EEG responses: pain perception or stimulus saliency? *J Neurophysiol*, 2008, 100 : 815 ~ 828.
 - 29 Mouraux A, Iannetti GD. Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *J Neurophysiol*, 2009, 101 : 3258 ~ 3269.

羊毛甾醇可以减轻白内障

白内障(cataract) 是由于人眼晶状体(lens) 出现混浊,使视力发生障碍,影响成像质量的疾病,是目前全球第一大致盲性眼病。手术摘除混浊的晶状体是目前唯一可以治愈白内障,使患者重获光明的治疗手段。长期以来,开发可以治疗白内障的眼药水是眼科医生的梦想。

晶状体内的(crystallin) 对于保持晶状体的透明性至关重要,白内障的发生主要由晶状体蛋白的聚集引起。前人研究发现,晶状体内的羊毛甾醇(lanosterol) 由羊毛甾醇合酶(lanosterol synthase, LSS) 催化合成, LSS 基因突变导致羊毛甾醇合成异常,可引起实验大鼠发生白内障。近日,由四川大学、中山大学、清华大学和加州大学圣迭戈分校等的中国研究者在英国《自然》杂志上报道,羊毛甾醇可以逆转晶状体内蛋白质的聚集,有望成为治疗白内障的药物。

体外实验发现,在 crystallin 基因突变或 LSS 基因突变的细胞系中使用羊毛甾醇可以减轻晶状体蛋白的聚集,在离体的白内障实验兔混浊晶状体中使用该物质可以提高晶状体的清晰度。在实验狗中进行的体内实验发现,局部使用羊毛甾醇可以减轻其白内障的严重程度,提高晶状体的清晰度。实验结果结合羊毛甾醇作为两性分子的特性,该物质有望成为未来治疗白内障的新型药物。

(Zhao et al. , *Nature*, 2015, 523 : 607 ~ 611) (宋 伟)