

- hypertension: a meta-analysis[J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(8):876-881.
- [7] Krepp JM, Lin F, Min JK, et al. Relationship of electrocardiographic left ventricular hypertrophy to the presence of diastolic dysfunction[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2014, 19(6):552-560.
- [8] 邓凯. 原发性高血压患者脉压与左室肥厚关系的临床观察[J]. *河北医学*, 2011, 17(6):813-814.
- [9] Ozawa M, Tamura K, Okano Y, et al. Blood pressure variability as well as blood pressure level is important for left ventricular hypertrophy and brachial-ankle pulse wave velocity in hypertensives[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2009, 31(8):669-679.
- [10] Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, et al. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(11):1165-1173.
- [11] 彭峰, 张廷星, 黄群英, 等. 高血压患者血压和心率昼夜节律变化与左心室肥厚的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(6):537-541.
- [12] Chung CM, Lin YS, Chu CM, et al. Arterial stiffness is the independent factor of left ventricular hypertrophy determined by electrocardiogram[J]. *Am J Med Sci*, 2012, 344(3):190-193.
- [13] Levick SP, Murray DB, Janicki JS, et al. Sympathetic nervous system modulation of inflammation and remodeling in the hypertensive heart[J]. *Hypertension*, 2010, 55(2):U270-129.
- [14] Pouleur AC, Uno H, Prescott MF, et al. Suppression of aldosterone mediates regression of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Sys*, 2011, 12(4):483-490.
- [15] Liu RM, Pravia K. Oxidative stress and glutathione in TGF-beta-mediated fibrogenesis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(1):1-15.
- [16] Li YY. Transforming growth factor beta 1+869T/C gene polymorphism and essential hypertension: a meta-analysis involving 2 708 participants in the Chinese population[J]. *Inter Med*, 2011, 50(10):1089-1092.
- [17] Xue H, Fu ZH, Chen YD, et al. The association of growth differentiation factor-15 with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46534.
- [18] Robador PA, Moreno MU, Beloqui O, et al. Protective effect of the 1 742(C/G) polymorphism of human cardiotrophin-1 against left ventricular hypertrophy in essential hypertension [J]. *J Hypertens*, 2010, 28(11):2219-2226.
- [19] Calabro P, Limongelli G, Riegler L, et al. Novel insights into the role of cardiotrophin-1 in cardiovascular diseases [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(2):142-148.
- [20] Lopez B, Monserrat L, Gonzalez A, et al. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(1):327-328.
- [21] Palomer X, Alvarez-Guardia D, Rodriguez-Calvo R, et al. TNF-alpha reduces PGC-1 alpha expression through NF-kappa B and p38 MAPK leading to increased glucose oxidation in a human cardiac cell model[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(4):703-712.
- [22] 王一锦, 徐彤彤, 王晓珊. 血清白介素 18 与高血压左心室肥厚的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(9):957-959.
- [23] Tang JX, Lin XF, Xie XM, et al. A study of effects of impaired glucose tolerance on ventricular remodeling [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2010, 49(10):841-844.
- [24] 辛颖, 宋晓东, 王虎, 等. NOS3 基因多态性与高血压继发左心室肥厚的关联[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2010, 11(3):152-157.
- [25] Rodriguez CJ, Diez-Roux AV, Moran A, et al. Left ventricular mass and ventricular remodeling among hispanic subgroups compared with non-Hispanic blacks and whites: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(3):234-242.

(收稿日期:2015-02-12 修回日期:2015-07-10)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.22.050

微环境成分对调节性 T 细胞特征的影响研究进展

沈林¹, 张燕¹综述, 王昌敏²审校

(1. 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市第一人民医院 830011;

2. 新疆维吾尔自治区人民医院, 乌鲁木齐 830000)

[关键词] T 淋巴细胞亚群; 细胞因子类; 预后; 综述

[中图分类号] R392.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)22-3146-04

调节性 T 细胞(Treg 细胞)是 CD4⁺ T 细胞中具有抑制功能的细胞亚群, 典型的 Treg 细胞表达转录因子叉头蛋白 3 (FOXP3), 并且 FOXP3 基因座 Treg 细胞特异性脱甲基化区

(TSDR) 出现脱甲基化现象。FOXP3 基因座 TSDR 脱甲基化是 Treg 细胞稳定、高表达 FOXP3 的基础, 对维持 Treg 细胞的抑制功能发挥关键作用。其他的 Treg 细胞标志物包括高亲和

力白细胞介素 2 受体(IL-2R) α 链(CD25)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4),以及白细胞介素 7 受体(IL-7R) α 链(CD127)等^[1]。CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Treg 细胞可分为两类,即胸腺来源 Treg 细胞(tTreg 细胞)和外周血来源 Treg 细胞(pTreg 细胞)。tTreg 细胞和 pTreg 细胞具有相似的细胞表型,并且二者均具有重要的免疫调节功能。由于 Treg 细胞具有重要的免疫调节功能,因此是多种免疫反应相关疾病的治疗靶点^[2]。Treg 的功能与其所在微环境中细胞因子、代谢产物等成分密切相关。本文就微环境成分对 Treg 细胞生物学特征的影响研究进展综述如下。

1 细胞因子

1.1 细胞因子对 tTreg 的影响

tTreg 细胞在胸腺中的发育与 T 细胞受体(TCR)、CD28 和细胞因子信号转导通路密切相关,其中最为重要的是通过 γ 链传递细胞信号的多种细胞因子。虽然 IL-2 能够为 CD25⁺ FOXP⁻ tTreg 细胞向 CD25⁺ FOXP3⁺ tTreg 细胞分化提供重要的诱导信号,但同时也需要白细胞介素 15(IL-15)的参与^[3]。有研究显示, γ 链细胞因子缺乏时,机体无法产生 Treg 细胞,但 IL-2、IL-15 缺乏小鼠模型体内仍可产生少量的 Treg^[4]。由此可见,能够通过 γ 链传递细胞信号的细胞因子可替代 IL-2、IL-15 诱导 tTreg 细胞的产生。除了 γ 链细胞因子以外,转化生长因子 β (TGF- β)也与 tTreg 细胞的产生密切相关。小鼠模型研究显示,胸腺细胞凋亡后,胸腺巨噬细胞、树突状细胞(DCs)、上皮细胞均可分泌 TGF- β ,诱导 Treg 细胞表达 FOXP3,从而诱导 tTreg 细胞的产生^[5]。然而,上述胸腺细胞凋亡现象仅发生于小鼠出生后。因此,小鼠出生 3 d 后才可从其体内检出 tTreg 细胞。该机制是否参与人体内 tTreg 细胞的产生尚未明确,但有研究证实可从刚出生的新生儿体内检出 tTreg 细胞,说明就人类而言,有可能在胎儿体内已有 tTreg 细胞的产生^[6]。

1.2 细胞因子对 pTreg 的影响

细胞因子对 pTreg 细胞的产生亦有重要作用。小鼠模型研究结果显示,TGF- β 、IL-2 均与 CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ T 细胞分化为 CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ pTreg 细胞密切相关^[7]。然而,TGF- β 在其中发挥的作用可能最为重要。促炎性细胞因子,例如白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6(IL-6)、白细胞介素 21(IL-21)等则可抑制 TGF- β 诱导的 FOXP3 表达,并通过增强维甲酸相关核孤儿受体 γ t(ROR γ t)的表达,促进辅助性 T 细胞 17(Th17)细胞的产生^[8]。

细胞因子具有诱导幼稚 CD4⁺ T 细胞分化为体外 FOXP3⁺ Treg(iTreg 细胞)的作用,因此细胞因子在疾病治疗中的应用日益受到重视。TGF- β 、IL-2 可通过 TCR 信号通路诱导小鼠表达 FOXP3,但人体内的 T 细胞仅瞬时表达 FOXP3,而且,虽然 TGF- β 和 IL-2 可诱导人 CD4⁺ T 细胞表达 FOXP3,但 T 细胞中的 TSDR 仍处于甲基化状态,无法转化为功能稳定的 Treg 细胞^[9]。与此同时,关于经上述方法诱导形成的 Treg 细胞是否具有确切的免疫抑制功能也有不同报道^[10]。尤其需要的是,细胞体外培养基的消耗和细胞杀伤效应可导致非特异性效应,进而难以对 Treg 细胞免疫抑制功能检测实验的结果进行正确的分析。因此,相比功能分析实验,细胞 TSDR 甲基化状态分析更能有效反映 iTreg 细胞的功能状态。TGF- β 对小鼠和人类 pTreg 细胞在体内的分化具有重要作用,但其中必定需要其他相关微环境因素的辅助作用。

活化的人类 Treg 细胞高表达隐性 TGF- β ,且同时表达隐性相关肽,并与细胞表面跨膜蛋白糖蛋白 A 主导重复序列相结合。因此,Treg 细胞可通过分泌 TGF- β ,不断刺激 pTreg 细

胞的生成,而 Treg 细胞的这一功能可能与存在于动物移植实验模型的“感染性耐受”现象密切相关^[11]。黏膜 DCs 表达整合素 α v β 8,而整合素 α v β 8 可将细胞外的隐性 TGF- β 转化为活性 TGF- β 。因此,黏膜 DCs 可能参与了肠组织 pTreg 细胞的分化,进而对维持肠组织的自身稳态具有重要作用。

在人体内,仅仅依靠 TGF- β 无法诱导功能状态稳定的 Treg 细胞的大量产生,例如全反式维甲酸(ATRA)、雷帕霉素均在诱导 Treg 细胞产生方面具有重要的辅助作用。DCs 可产生大量的 ATRA,可增强 TGF- β 诱导产生 pTreg 的作用^[12]。在 ATRA 和 TGF- β 的联合作用下,输注至人体内的 iTreg 细胞具有免疫抑制功能,但其功能状态与 TSDR 甲基化状态的关系尚未明确。雷帕霉素则不仅可增强 TGF- β 诱导 FOXP3 表达的作用,也可增强 Treg 细胞的体外稳定性^[13]。

1.3 细胞因子对 Treg 细胞自身稳态的影响

IL-2 在维持 Treg 细胞自身稳态方面具有重要作用。IL-2 的刺激上调髓细胞性白血病细胞分化蛋白 1(MCL1)的表达,而 MCL1 作为促存活蛋白,能够中和 FOXP3 诱导产生的促凋亡蛋白,即 Bcl-2 相互作用细胞死亡介导因子(BIM)所具有的诱导细胞凋亡的作用。因此,IL-2 可间接维持 Treg 细胞的存活。IL-2 可增强小鼠体内 Treg 细胞的存活能力,抑制促凋亡蛋白[含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3(Caspase-3)]的表达^[14]。此外,IL-2 也可通过诱导 FOXP3 的表达维持 Treg 细胞的功能。

IL-2 可促进 Treg 分化为具有促炎性反应功能的效应细胞。例如,IL-2 与 Treg 细胞结合后产生的刺激信号可促进 GATA 结合蛋白 3(GATA3)转录因子的表达。虽然 GATA3 被认为是 Th2 细胞的细胞系特异性蛋白,但 GATA3 同样也具有上调 FOXP3 蛋白表达的作用。因此,IL-2 在维持 Treg 细胞功能方面具有重要作用。

虽然尚未明确细胞因子能否通过 γ 链信号通路取代 IL-2 在 pTreg 细胞生成、存活中的作用,但已有研究证实,存在于小鼠皮肤组织的 Treg 细胞和随着时间推移不断增多的 Treg 细胞均依赖于 IL-7 和 IL-15 维持细胞自身稳态^[15]。在 IL-15 的刺激作用下,人 Treg 细胞可不断增殖,但 IL-7 对人 Treg 细胞的作用机制尚未完全明确,因为人 Treg 细胞不表达 IL-7 受体(IL-7R) α 链。

2 代谢产物

机体微环境中的食物代谢产物对 Treg 细胞的分化和功能也有重要的影响。关于食物代谢产物对 Treg 细胞的影响,主要涉及维生素 A 和维生素 D。

2.1 维生素 A

ATRA 是维生素 A 在人体内具有生物活性的主要代谢产物,对 pTreg 细胞的分化具有重要作用。动物实验结果显示,体内的 ATRA 主要由表达 CD103 的黏膜 DCs 产生^[16]。黏膜 DCs 同样也表达整合素 α v β 8,而整合素 α v β 8 诱导隐性 TGF- β 转化为活性 TGF- β 。因此,黏膜 DCs 对 FOXP3⁺ 细胞具有协同诱导作用,可诱导 FOXP3⁺ 细胞表达肠组织归巢标记物,例如 CC 趋化因子受体 9(CCR9)和整合素 α 4 β 7。在人体内,全反式维甲酸(ATRA)可反馈作用于 DCs,使其能够诱导产生具有肠组织归巢活性的 Treg1 细胞和能够分泌白细胞介素 10(IL-10)的 FOXP3-Treg 细胞。经 DCs 诱导产生的 Treg1 细胞具有体外免疫抑制活性,表达肠组织归巢标记物 CCR9 和整合素 α 4 β 7,并具有分泌干扰素 γ (IFN- γ)的功能。

2.2 维生素 D

维生素 D 可结合表达于免疫细胞表面的维生素 D 受体,因此是重要的免疫调节剂。进入人体内的维生素 D 可经代谢作用产生钙三醇,而钙三醇可诱导 FOXP3⁺ Treg 细

胞和 IL-10 分泌性 Treg 细胞的产生,从而抑制 Th17 细胞的产生。此外,钙三醇可诱导 Treg 细胞表达皮肤组织和炎症组织归巢受体,且 TGF- β 可促进钙三醇诱导产生 FOXP3⁺ Treg 细胞的作用^[17]。钙三醇作为维生素 D 的另一种代谢产物,具有促进 DCs 诱导产生抑制性 IL-10、IFN- γ 分泌性 Treg1 细胞的作用。

3 短链脂肪酸(SCFAs)

虽然不同个体间的体内微生物菌群有一定差异,但多数个体肠道中的细菌为拟杆菌门和厚壁菌门细菌。由于人体肠道中具有大量的厌氧菌菌群,且肠道保持低氧浓度水平,因此人体肠道中微生物代谢以发酵作用和厌氧呼吸为主^[18]。食物中的碳水化合物经发酵作用后,生成气体、有机酸,包括 SCFAs 乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐。近侧结肠是发生发酵反应的主要场所,因此此处的 SCFAs 浓度最高,而在外周血中,仅乙酸盐可以保持较高的浓度水平。

SCFAs 可促进结肠组织中 Treg 细胞的分化。有研究显示,无菌小鼠结肠组织中的 Treg 细胞数量较普通小鼠明显减少,而在饮水中加入乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐,可明显提高无菌小鼠结肠固有层中的 Treg 细胞数量,并同时增强 Treg 分泌 IL-10 的能力。

4 多糖 A(PSA)

另一种可增强 Treg 功能的微生物来源物质是由肠道脆弱类杆菌共生菌群产生的 PSA。在经脆弱类杆菌定植处理或经纯化 PSA 处理的无菌小鼠体内,CD4⁺ T 细胞可分泌 IL-10,从而抑制肠道炎症反应。也有研究证实,表达 IL-10 的 CD4⁺ T 细胞为 FOXP3⁺ Treg 细胞,且 PSA 可促进此类 Treg 细胞的增殖及其分泌多种效应分子的能力,包括 IL-10、TGF- β_2 等^[19]。另有研究显示,即使没有抗原递呈细胞的辅助作用,PSA 亦可通过 Toll 样受体 2(TLR2)直接作用于 Treg 细胞,从而发挥上述作用^[20]。

PSA 如何被黏膜免疫系统所识别而发挥作用尚未明确。脆弱类杆菌缺乏抑制的细菌分泌系统编码基因,且 PSA 属于一类较大的荚膜多糖,因此,有学者认为脆弱类杆菌可能是通过外膜囊泡(OMVs)的方式分泌 PSA,并制备了纯化自脆弱类杆菌的含有 PSA 的 OMVs,以口服 OMVs 的方式处理小鼠,结果显示 PSA 能够抑制大肠炎的发生,并且证实表达于 DCs 的 TLR2 与 PSA 促进 Treg 细胞分泌 IL-10 的作用密切相关^[21]。后续有研究证实,经 PSA 处理的类浆细胞 DCs,而不是传统意义的 DCs,能够诱导产生分泌 IL-10 的 Treg 细胞^[22]。因此,虽然纯化的 PSA 能够直接作用于 Treg 细胞,但细胞膜结合性 PSA 诱导产生免疫反应仍需 TLR2⁺ DCs 的参与。与 PSA 相比,其他类型的 TLR2 配体则可抑制 Treg 细胞的功能。

5 小 结

微环境的刺激影响着 Treg 细胞的多种生物学活性,包括细胞发育、分化和功能活性。细胞因子是微环境中对 Treg 细胞生物学活性影响最大的成分。其他主要存在于肠道组织中的影响 Treg 细胞生物学活性的微环境成分主要包括食物及体内微生物的代谢产物。维甲酸作为重要的代谢产物,在维持 Treg 细胞增殖能力方法发挥着较为重要的作用,说明维甲酸在免疫系统相关疾病的治疗方面具有较大的应用前景。关于 Treg 细胞的深入研究将进一步阐明 T 细胞的生物学活性特点,也有助于研究基于 Treg 细胞的疾病治疗方法。

参考文献

- [1] Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM. FOXP3(+) regulatory T cells in the human immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7):490-500.
- [2] Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 27(1):1-7.
- [3] Marshall D, Sinclair C, Tung S, et al. Differential requirement for IL-2 and IL-15 during bifurcated development of thymic regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2014, 193(11):5525-5533.
- [4] Bayer AL, Jy L, de la barrera A, et al. A function for IL-7R for CD4+CD25+Foxp3+ T regulatory cells[J]. *J Immunol*, 2008, 181(1):225-234.
- [5] Konkel JE, Jin W, Abbatiello B, et al. Thymocyte apoptosis drives the intrathymic generation of regulatory T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(4):E465-473.
- [6] Ndure J, Flanagan KL. Targeting regulatory T cells to improve vaccine immunogenicity in early Life[J]. *Front Microbiol*, 2014, 5(3):477.
- [7] Chen W, Tgf-Beta KT. Foxp3(+) regulatory T cells[J]. *J Mol Cell Biol*, 2010, 2(1):30-36.
- [8] Sakaguchi S, Vignali DA, Rudensky AY, et al. The plasticity and stability of regulatory T cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(6):461-467.
- [9] Rossetti M, Spreafico R, Saidin S, et al. Ex vivo-expanded but not in vitro-induced human regulatory T cells are candidates for cell therapy in autoimmune diseases thanks to stable demethylation of the FOXP3 regulatory T cell-specific demethylated region[J]. *J Immunol*, 2014, 194(1):112-124.
- [10] Hippen KL, Merkel SC, Schirm DK, et al. Massive ex vivo expansion of human natural regulatory T cells (Tregs) with minimal loss of in vivo functional activity[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(3):83-92.
- [11] Kendal AR, Chen Y, Regateiro FS, et al. Sustained suppression by Foxp3⁺ regulatory T cells is vital for infectious transplantation tolerance[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(18):2043-2053.
- [12] Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid[J]. *Science*, 2007, 317(5835):256-260.
- [13] Hippen KL, Merkel SC, Schirm DK, et al. Generation and large-scale expansion of human inducible regulatory T cells that suppress graft-versus-host disease[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(6):1148-1157.
- [14] Amado IF, Berges J, Luther RJ, et al. IL-2 coordinates IL-2-producing and regulatory T cell interplay[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(12):2707-2720.
- [15] Gratz IK, Truong HA, Yang SH, et al. Cutting edge: memory regulatory t cells require IL-7 and not IL-2 for their maintenance in peripheral tissues[J]. *J Immunol*, 2013, 190(9):4483-4487.
- [16] Klebanoff CA, Spencer SP, Torabi-Parizi P, et al. Retinoic

acid controls the homeostasis of pre-cDC-derived splenic and intestinal dendritic cells[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(10):1961-1976.

[17] Chambers ES, Suwannasaen D, Mann EH, et al. $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D3 in combination with transforming growth factor- β increases the frequency of Foxp3⁺ regulatory T cells through preferential expansion and usage of interleukin-2[J]. *Immunology*, 2014, 143(1):52-60.

[18] Sieber JR, Mcinerney MJ, Gunsalus RP. Genomic insights into syntrophy: the paradigm for anaerobic metabolic cooperation[J]. *Annu Rev Microbiol*, 2012, 66(3):429-452.

[19] Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3⁺ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(27):12204-12209.

[20] Round JL, Lee SM, Li J, et al. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota[J]. *Science*, 2011, 332(632):974-977.

[21] Shen YE, Torchia ML, Lawson GW, et al. Outer membrane vesicles of a human commensal mediate immune regulation and disease protection[J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(4):509-520.

[22] Dasgupta S, Erturk-Hasdemir D, Ochoa-Reparaz J, et al. Plasmacytoid dendritic cells mediate anti-inflammatory responses to a gut commensal molecule via both innate and adaptive mechanisms[J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(4):413-423.

(收稿日期:2015-02-08 修回日期:2015-07-10)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.22.051

慢性疼痛在儿童和青少年中的研究进展

胡艳君¹综述, 陈理红¹, 魏安宁^{2△}审校

(1. 重庆市第九人民医院麻醉科 400700; 2. 重庆医科大学第二附属医院疼痛科, 重庆 400010)

[关键词] 儿童; 青少年; 慢性疼痛; 诊断; 治疗

[中图分类号] R726.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)22-3149-03

疼痛是一种令人不愉快的感觉和情绪上的感受, 伴随现存或潜在的组织损伤, 并被确认为继体温、呼吸、脉搏和血压后的“人类第五大生命体征”。当疼痛持续时间超过 3 个月或超出组织损伤预期治愈时间而持续存在时即定义为慢性疼痛。慢性疼痛在成人中普遍存在, 在儿童和青少年中的患病率也非常高。本文就慢性疼痛在儿童和青少年中的研究进展进行综述。

1 慢性疼痛在儿童和青少年中的发生状况及危害

King 等^[1]对有关儿童和青少年慢性疼痛研究的 185 篇文章进行系统回顾分析后, 发现与确切疾病无关的慢性和复发性疼痛在该人群中相当普遍, 并得到各种疼痛的患病率: 头痛 8.0%~82.9%, 腹痛 3.8%~53.4%, 背痛 13.5%~24.0%, 肌肉骨骼/肢体痛 3.9%~40.0%, 复合多处痛 3.6%~48.8%, 其他疼痛 5.0%~88.0%。Straube 等^[2]通过 PubMed 数据库分析得到 66%~71% 的 12~15 岁儿童及青少年至少每 3 个月犯 1 次头痛, 8 岁后头痛患病率逐渐增高。Swain 等^[3]对 28 个国家在校学生[平均年龄(13.6±1.7)岁]慢性疼痛数据分析发现头痛患病率为 54.1%, 腹痛 49.8%, 背痛 37.0%。在患有头痛的学生中 31.0% 合并腹痛, 12.1% 合并背痛, 35.7% 同时合并腹痛和背痛。以上研究结果表明慢性疼痛在该人群中的患病率是相当高的, 不容忽视。

目前世界上治疗疼痛的费用相当惊人。以英国为例, 每个慢性疼痛患儿每年花费约 8 000 英镑, 全年用于该人群的医疗费用高达 38 亿英镑左右, 与成人相差无几^[4-5]。自过去几十年来该人群慢性疼痛患病率正在逐年增加^[6]。

慢性疼痛可导致神经生理系统、认知功能、行为、文化和社交能力等方面出现紊乱, 在儿童和青少年中可同时伴随睡眠障碍、休学、焦虑和抑郁等。此外, 还会造成家长心理压抑, 甚至

影响工作及加重家庭经济负担^[7]。如果慢性疼痛在儿童和青少年时期没得到有效控制可能会持续到成年阶段^[8]。Hassett 等^[9]对 1 045 名患有慢性疼痛的成年人进行问卷调查得到 17% 患者在儿童或青少年时期就有慢性疼痛病史, 其中 80% 患者的慢性疼痛从儿童或青少年时期一直持续到现在, 且女性占多数(68%)。

2 慢性疼痛在儿童和青少年中的患病特点

2.1 多项研究结果显示, 慢性疼痛在该人群中患病率随年龄增长而增高, 可能还与肥胖相关。回顾性研究认为头痛、腹痛、肌肉骨骼/肢体痛(膝关节疼痛)的患病率是随着年龄增长而增高的^[1,3]。Ramchandani 等^[10]发现 2 岁儿童患病率为 4%、3 岁为 7%、6 岁高达 12%。肥胖患儿更易患肌肉骨骼痛(如膝关节疼痛), 相对于非肥胖患儿他们的疼痛评分显著性偏高($P < 0.01$)^[11]。

2.2 多种疼痛在女孩中的患病率高于男孩, 多项研究得到相似结论^[1,3,12,13]。Rathleff 等^[14]对 2 953 名 12~19 岁青少年进行问卷调查, 发现女孩更易出现每日疼痛和全身多处疼痛(OR:1.35~1.44)。造成性别差异的原因和机制并不完全清楚, 可能与性激素(可影响多种神经递质和疼痛相关受体表达与活性)、疼痛相关受体和递质(NMDA 受体、5 羟色胺、多巴胺系统)、阿片类镇痛系统、大脑结构和功能, 性染色体, 以及社会生理因素(女性更关注自身且愿意述说)等有关^[15]。Hashmi 等^[16]认为女性疼痛阈值低, 与男性相比女性对多种感觉更加敏感。

3 慢性疼痛在儿童和青少年中的评估方法

因受情绪和认知能力影响, 儿童和青少年对疼痛进行准确描述存在困难, 因此需要适合不同年龄、可重复且简单易行的