

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.10.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210114.1528.023.html\(2021-01-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210114.1528.023.html(2021-01-15))

## 慢性疼痛神经生理机制的研究进展\*

陈华伦<sup>1</sup>,周丽丽<sup>2,3</sup>综述,胡 理<sup>2,3</sup>,郭晓丽<sup>1</sup>,王伍超<sup>1△</sup> 审校

(1. 陆军军医大学大坪医院疼痛科,重庆 400042;2. 中国科学院心理研究所/中国科学院心理健康重点实验室,北京 100101;3. 中国科学院大学心理学系,北京 100049)

**[摘要]** 慢性疼痛是世界范围内主要的身心障碍之一,其会引起患者生理和心理的不适感,并大幅增加医疗费用。本文将以神经病理性疼痛(NP)为例,概述慢性疼痛与神经损伤相关的特异性机制及与慢性化过程中共享的神经生理机制,并进一步阐明下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)轴在疼痛慢性化过程中对中枢神经系统结构和功能重塑的调控。本文旨在促进对疼痛机制的认识,从而有助于监测和预防慢性疼痛的发生和发展,并为基于机制的靶向医疗提供理论参考。

**[关键词]** 慢性疼痛;神经病理性疼痛;外周敏化;中枢敏化;下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴

**[中图分类号]** Q423

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)10-1777-05

## Research progress on neurophysiological mechanism of chronic pain\*

CHEN Hualun<sup>1</sup>, ZHOU Lili<sup>2,3</sup>, HU Li<sup>2,3</sup>, GUO Xiaoli<sup>1</sup>, WANG Wuchao<sup>1△</sup>

(1. Department of Pain, Daping Hospital, Army Military Medical University, Chongqing 40042, China; 2. Institute of psychology, Chinese Academy of Sciences/Key Laboratory of Mental Health, Beijing 100101, China; 3. Faculty of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**[Abstract]** Chronic pain is one of the major physical and mental disorders within the scope of the world, causes the physical and psychological discomfort and significantly increases the medical costs. Taking neuropathic pain (PN) as an example, this article overviews the specific mechanism of chronic pain related to nerve injury and the neurophysiological mechanism shared with the chronic process, and further clarifies the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal cortex (HPA) axis on the remodeling of central nervous system structure and function during the process of chronic pain. The purpose of this paper is to promote the understanding of the pain mechanism, so as to help monitor and prevent the occurrence and development of chronic pain, and to provide the theoretical reference for targeted medicine based on the mechanism.

**[Key words]** chronic pain; neuropathic pain; peripheral sensitization; central sensitization; hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis

长期以来,慢性疼痛是备受关注的公共健康问题之一,影响着世界范围内约 20% 的人群,且 15%~20% 的门诊患者都有慢性疼痛。通常,持续或复发时间超过 3 个月的疼痛被定义为慢性疼痛。由于慢性疼痛的持续时间超过正常恢复时间,故失去了一般生理伤害性感受的警示作用。在国际疾病分类(ICD)-11 中,慢性疼痛被具体划分为以下 7 大类:(1)慢性原发性疼痛;(2)慢性癌性疼痛;(3)慢性术后痛和创伤

后疼痛;(4)慢性神经病理性疼痛(NP);(5)慢性头部和颌面部疼痛;(6)慢性内脏疼痛;(7)慢性骨骼肌疼痛。持续性的疼痛不但会导致患者的食欲、睡眠质量和工作能力下降<sup>[1]</sup>,还会增加各类情感障碍如抑郁、焦虑等的发病率<sup>[2-4]</sup>。毋庸置疑,慢性疼痛给社会和家庭带来了巨大的疾病负担<sup>[5]</sup>,已日益受到科研和临床领域的关注。

NP 是一种常见的慢性疼痛。国际疼痛研究协会

\* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(31471082,31671141);重庆市基础科学与前沿技术研究一般项目(cstc2015jcyjA10056)。作者

简介:陈华伦(1981—),副主任医师,本科,主要从事神经病理痛的研究。△ 通信作者,E-mail:wchao118@126.com。

世界疼痛大会(IASP)曾于 1994 年将 NP 定义为“由神经系统的原发性损伤或功能障碍所引发或导致的疼痛”<sup>[6-7]</sup>。IASP 神经病理性疼痛特别兴趣小组(NeuPSIG)于 2008 年将该定义更新为“由躯体感觉系统损害或疾病导致的疼痛”<sup>[8-9]</sup>,其特征是中枢或外周神经系统受损。在 NP 的中枢致敏机制中,有细胞因子和脊髓胶质细胞释放的趋化因子,但这些机制尚未得到很好的阐明<sup>[10]</sup>。由此可见,因神经损伤所致的慢性疼痛具有某些特异性的内在机制。当神经系统因创伤或疾病发生异常改变时,神经纤维会自发产生放电冲动,投射到神经起源部位,导致持续性或间歇性的疼痛反应<sup>[11]</sup>。尤其是慢性疼痛本身作为一种应激源,通过应激反应中下丘脑-垂体肾上腺皮质(HPA)轴的调控及反馈作用,对中枢神经系统结构和功能的重塑产生了重要的影响。本文将 NP 为例,概述慢性疼痛中与神经损伤相关的特异性机制及共享的神经生理机制,并进一步阐明 HPA 轴在疼痛慢性化过程中对中枢神经系统结构和功能重塑的调控。

### 1 与神经损伤相关的特异性机制

有研究者提出,NP 可被视为病理性神经可塑性的一种表现<sup>[12]</sup>。神经损伤后,失神经区域的疼痛敏感性增加和神经性疼痛的发生,失神经皮肤再神经支配过程中神经支配模式的改变可能有助于神经性疼痛的发生,研究发现神经性疼痛的发生与支配这些区域的背根神经节(DRG)神经元数量的总体减少有关<sup>[13]</sup>。(1)初级感觉神经纤维的损伤,通常产生阴性症状群,是躯体感觉系统受损的第一指征。周围神经的病变,尤其是初级感觉神经元的损伤是导致阴性感觉症状的原因。这可能会产生与感觉信息相关的细胞凋亡或由于感觉神经末梢萎缩、神经元轴突缺失所导致的感觉信号转换、传导问题。由此导致的功能丧失可表现在整个感官范围内(如创伤性神经损伤所致的全肢体麻木)或者某一具体感觉模态,如由于上皮内 C 纤维变性引起的温度觉阈限升高是外周糖尿病性神经病常见的早期表现。(2)神经损伤后的神经元异位放电活动导致阳性症状群的出现。研究表明,周围神经损伤后,炎性介质能够敏化和兴奋伤害性感受器,导致相应的感觉神经元放电阈值得降低并产生异位放电。神经元异位放电活动是大多数自发痛产生的主要的也可能是唯一的驱动力。异位放电不仅在损伤部位发生,并由此形成神经瘤,在更近端的神经元轴突位点甚至未受损的临近神经元也会产生异位放电活动,引起自发痛。这种与受损神经元毗邻的未受损神经元,通过非突触传递的方式被激活的现象称为假突触传递。而假突触传递和(或)受损神经元感受

野扩大是引起触诱发痛的重要原因。

### 2 共享机制

当发生炎症或损伤时,躯体感觉通路被激活。随着时间的推移,外周和中枢发生一系列的复杂神经病理性变化。正如其他慢性疼痛一样,外周敏化和中枢敏化也是 NP 患者痛觉超敏的主要原因。

典型的外周敏化往往发生在炎症或损伤之后,包括伤害性感受的阈限降低、对伤害性刺激的反应兴奋性增加。外部机械、热和化学刺激通过离子通道转化为感觉神经元中的电压变化,从而使机体对特定的环境刺激作出反应。神经损伤后所诱导的传感通道激活阈限降低,包括钠、钙、钾离子通道的变化是导致外周敏化发生的重要机制。DRG 表达钠、钙等多种离子通道蛋白。神经元受损后,DRG 神经元细胞膜上的电压依赖性钠离子、钙离子通道会发生一系列功能和密度的改变,使得这一区域产生大量异常动作电位,这是引发 NP 的机制之一。研究表明,神经炎症在 NP 中的关键作用引起了对 miRNA-194 与 NP 关系的思考,其高表达能明显减轻体内神经炎症<sup>[14]</sup>。抗神经生长因子单克隆抗体(Anti-NGF-mAbs)已被报道能明显减轻疼痛,但其作用机制尚未完全阐明,周围神经生长因子参与 NP 的机制,并发现了安全、天然的化合物,靶向神经生长因子,以减轻 NP。徐文华<sup>[15]</sup>研究发现,大鼠三叉神经慢性缩窄环模型中 Nav1.3 表达增加,而 Nav1.8 和 Nav1.9 表达下降;Nav1.3 表达增加的同时伴随着快速复极化现象,这使得 Nav1.3 能迅速从失活状态中恢复并产生持续的异常放电,从而引起 NP。此外,部分钙离子通道(N、T、L 型)和少量钾通道(环核苷酸门控离子通道)的改变也在 NP 的产生中起到了一定的作用。N 型电压敏感性钙离子通道控制着感觉神经末梢递质的释放,而采用相应的离子通道阻断剂能抑制异位电活动和自发性动作电位,从而改善 NP。

中枢敏化是一种由伤害性感受器引发的持久性的背角神经元突触信息传递的增强,进而启动伤害性信息加工过程。在脊髓和脊髓上水平的去抑制是中枢敏化的重要机制之一。脊髓小胶质细胞的极化状态影响 NP 的进展。MiRNA-155 调节小胶质细胞的极化,但其在 NP 中的作用尚未得到很好的研究<sup>[16]</sup>。正常情况下,机体受到伤害性刺激后,初级传入神经纤维末端的  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)和甘氨酸(glycine)的释放会增加,致使脊髓背角的抑制性 GABA 能和甘氨酸能中间神经元活动增强,并通过突触联系降低初级感觉神经元的活动性,同时调节上行传导的二级感觉神经元的活动。而在 NP 的情况中,GABA 的产

生和释放减少,使中间神经元活动性减弱,导致其对伤害性信息的抑制减弱<sup>[17]</sup>。

此外,中间神经元的钠、钾、氯离子通道协同转运蛋白活动增加和(或)降低,使细胞内稳态受损,细胞内氯离子的浓度增加,会引起中间神经元的凋亡。除了脊髓层面的去抑制机制,来自脊髓上结构的下行疼痛调节通路也会出现去抑制现象。在脑中,参与疼痛调节的核团主要有中脑导水管周围灰质(PAG)、蓝斑、延髓头端腹内侧中缝大核(RVM)。其中,PAG和RVM均直接接收来自脊髓背角上行的伤害性传入神经纤维信息,并且参与疼痛的下行抑制和易化调节过程。PAG-RVM参与的下行易化和下行抑制之间存在一种平衡,而这种平衡的打破,即下行易化功能增强,下行抑制功能减弱,亦是NP中枢敏化形成的机制之一。此外,作为脑中合成去甲肾上腺素的主要部位,蓝斑神经元会在应激反应时激活,进而增加去甲肾上腺素的合成和分泌。但脊神经损伤会导致脊髓内去甲肾上腺素浓度升高,而预先给予 $\alpha_2$ 肾上腺素拮抗剂可以增强损伤后的痛觉过敏,说明NP涉及肾上腺素能系统下行抑制功能的减弱。

### 3 HPA轴在疼痛慢性化中对中枢神经系统结构和功能的调控

与神经损伤特异相关的神经元异位放电及继发的外周敏化、中枢敏化是NP乃至绝大多数慢性疼痛成为持久顽固之症的原动力。而慢性疼痛本身作为一种应激源,亦会引起人体一系列的应激反应。应激反应是一种机体非特异性反应,包含了两条通路:快速的交感神经系统激活反应和相对较慢的HPA轴激活反应。其中,当HPA轴被激活时,下丘脑室旁核释放促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)至垂体,从而释放促肾上腺皮质激素(ACTH)。反过来,ACTH刺激肾上腺分泌重要的应激反应成分——糖皮质激素(在人类身体中是皮质醇,在啮齿动物身体中则是皮质酮)。该激素能够自然地穿过血脑屏障进入诸如海马、前额叶、杏仁核等脑区,并与糖皮质激素受体(GR)和盐皮质激素受体(MR)相结合,从而发挥调控作用。应激通过HPA轴的功能反应参与疼痛慢性化的过程。

参与应激调节的几个特定脑区也参与了急性疼痛转化为慢性疼痛的过程,这些脑区包括杏仁核、前额叶和海马。因此,一些研究推测,这些脑区,特别是关于情感的皮质边缘系统,作为一个中枢枢纽,连接了疼痛调节和应激调节两大方面。HPA轴可影响上述脑区的激活。如皮质醇水平的升高可有以下作用:(1)可降低持续性伤害性刺激所引起的疼痛不适感,

抑制疼痛相关脑区的激活<sup>[18]</sup>; (2)可降低疼痛阈限,抑制炎症疼痛所诱发的前额叶的过度激活<sup>[19]</sup>; (3)在伤害性刺激的递增模式下可增强海马的激活程度<sup>[20]</sup>。这些研究表明,急性疼痛与急性应激反应相似,所以二者可能也具有相似的脑神经机制,即通过抑制和(或)促进相关脑网络的活动,引起皮质醇水平的增高。虽然这些研究未通过路径分析来验证急性疼痛、应激调节与皮质边缘系统功能改变之间的关系,但可以大胆做出推测:急性疼痛通过皮质醇的升高与杏仁核、前额叶和海马的脑响应的共同作用,引起适应性反应,从而保护机体逃离威胁,进而提高机体的存活率。动物研究也得到了相似的结果。疼痛的动物研究都观察到了一个现象,即皮质边缘系统中出现了急性疼痛相关的功能改变。如伤害性刺激能诱发杏仁核和前额叶神经元的兴奋,但却抑制了海马CA1区神经元的活性。与电生理的结果一致,当对大鼠给予伤害性刺激时,免疫组织化学和功能磁共振成像技术(fMRI)的研究发现这些脑区也出现了相似的激活模式。这些结果证实了急性疼痛对大脑可塑性的作用。总而言之,关于急性疼痛的人类和动物的实证研究表明,急性疼痛类似于急性应激,可促进糖皮质激素的释放。同时,上述讨论的脑区对急性疼痛和应激刺激高度敏感,可通过前额叶和海马调节糖皮质激素的负反馈,表现出了高度的可塑性。

事实上,越来越多的证据表明,慢性疼痛与皮质醇分泌功能障碍有关,但二者之间的关系尚未完全阐明。疼痛慢性化过程中伴随HPA轴慢性应激样改变。从应激调节的角度来看,人类和动物研究均发现,慢性应激源会通过HPA轴的激活,对大脑产生持久的、具有破坏性的影响<sup>[21-23]</sup>。

人类神经影像研究显示,在不同类型慢性疼痛中,患者的大脑灰质密度和皮层厚度均会发生不同程度的改变<sup>[24]</sup>。在不同类型的慢性疼痛群体中,慢性疼痛会导致杏仁核、内侧前额叶及海马的体积缩小。在NP的情况下,除了大脑皮层下结构之外,NP也会对大脑皮层各区域产生影响,如初级体感皮层、初级运动皮层、前额叶皮质、前扣带回、岛叶等。除了形态学上的改变以外,这些脑区的功能也相应地发生了变化。有研究发现,临床患者的基底外侧杏仁核均显示激活,这可能意味着慢性疼痛患者的中枢认知-情感处理加工过程得到了强化<sup>[25]</sup>。慢性疼痛患者的疼痛强度似乎与内侧前额叶和海马的过度激活相关。在临床疼痛存在波动的情况下,内侧前额叶与边缘系统(包括杏仁核和海马)的功能连接性的增加能够预示疼痛慢性化的发生。慢性疼痛可使皮质边缘系统的



结构发生变化,长期的交感神经疼痛不仅能引起啮齿类动物杏仁核的体积增大,而且还能使杏仁核的神经元活性增高和树突分支增加。同时,长期的 NP 也会使大鼠前额叶的体积缩小。此外,大鼠 NP 模型还显示海马神经元的新生受到抑制,这可能也是导致疼痛慢性化的机制之一。有研究发现,反复经颅磁刺激(rTMS)运动皮层,对慢性疼痛综合征患者运动皮层具有长期镇痛作用<sup>[26]</sup>,然而,关于应激调节在慢性疼痛条件下对大脑变化的影响目前仍然知之甚少。

虽然有研究提出应激反应中 HPA 轴调节和疼痛慢性化在脑结构和功能上具有相似的调节机制,但仍不清楚应激调节究竟能使慢性疼痛患者的大脑产生怎样的变化。一项临床研究考察了不良适应性的应激反应对患者疼痛状态的影响,结果发现,皮质醇水平的升高与疼痛程度的加重及海马的体积缩小和激活增加有关<sup>[27]</sup>,这项研究为应激反应的不良适应性在急性疼痛转化为慢性疼痛中的作用提供了有力的证据。HPA 轴在疼痛慢性化早期通常处于过度激活状态;当长期过度激活后,应激反应系统会进入疲劳状态,从而导致 HPA 轴活性减退。尽管这种解释仍需要进一步的研究加以验证,但仍有理由相信,HPA 轴的确参与了疼痛慢性化的过程。

#### 4 展 望

神经损伤及其所致的神经元异位放电是慢性 NP 发生、发展的特有的神经生理机制;而外周敏化和中枢敏化是 NP 及其他类型的慢性疼痛共享的内在神经机制,维持着疼痛的持久性。慢性疼痛作为应激源又受到应激反应中 HPA 轴的激活程度的影响。HPA 轴功能活性在疼痛慢性化中的差异调控着中枢神经系统的重塑性,尤其是皮质边缘系统的结构和功能的变化。这些生理反应可能会帮助身体恢复健康,又或者促使疼痛状态继续持续下去,而持续性疼痛反过来又会加速神经系统重塑,最终发展为慢性疼痛状态。因此,探讨 NP 形成与维持过程中应激对脑机制的作用,并且在未来的研究可以将 HPA 轴的激活和皮质边缘系统的变化作为特异性生物标志物,这将有助于监测和预防慢性 NP 的发生和发展<sup>[28]</sup>。此外,有研究发现,不同类型的慢性疼痛患者的中枢神经系统结构和功能重塑也表现出差异,不同类型的 NP 患者大脑灰质密度改变不同<sup>[29]</sup>,这表明影像学研究发现的中枢神经系统的改变可能反映了不同的个体疼痛表型。将个体疼痛反应与个体脑影像信号关联可能有助于将疼痛表型与疼痛基因型联系起来,为今后的靶向治疗提供理论依据。有研究发现,Anti-NGF-mAbs 已被报道能明显减轻疼痛,但其作用机制尚未完全阐

明,并发现了安全、天然的化合物,靶向神经生长因子,能减轻 NP<sup>[30]</sup>。

#### 参考文献

- [1] BONVANIE I J, OLDEHINKEL A J, ROSMAL ENJ G, et al. Sleep problems and pain: a longitudinal cohort study in emerging adults [J]. *Pain*, 2016, 157(4): 957-963.
- [2] AUVINEN J, ESKOLA P J, OHTONEN H R, et al. Long-term adolescent multi-site musculoskeletal pain is associated with psychological distress and anxiety [J]. *J Psychosom Res*, 2011, 28(11): 1111-1117.
- [3] DESCALZI G, MITSU V, PURUSHOTHAMAN I, et al. Neuropathic pain promotes adaptive changes in gene expression in brain networks involved in stress and depression [J]. *Sci Signal*, 2017, 10(471): eaaj1549.
- [4] MALFLIET A, COPPIETERS I, VAN WILGEN P, et al. Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: a systematic review [J]. *Eur J Pain*, 2017, 21(5): 769-786.
- [5] HOGAN M E, TADDIO A, KATZ J, et al. Health utilities in people with chronic pain using a population-level survey and linked health care administrative data [J]. *Pain*, 2017, 158(3): 408-416.
- [6] KIM Y C, CASTAÑEDA A M, LEE C S, et al. Efficacy and safety of lidocaine infusion treatment for neuropathic pain: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2018, 43(4): 415-424.
- [7] CAMPBELL J N, MEYER R A. Mechanisms of neuropathic pain [J]. *Neuron*, 2006, 52(1): 77-92.
- [8] FINNERUP N B, HAROUTOUNIAN S, KAMERMAN P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice [J]. *Pain*, 2016, 157(8): 1599-1606.
- [9] MAIJA H, NADINE A, MIROSLAV B, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment [J]. *Pain*, 2011, 152(1): 14-27.
- [10] MORAES T R, ELISEI L S, MALTA I H, et al. Participation of CXCL1 in the glial cells during neuropathic pain [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 87(5): 1730-1739.

- [11] EWAN S J S. Advances in understanding nociception and neuropathic pain [J]. *J Neurol*, 2018, 265(2): 231-238.
- [12] 李媚慧, 白文芳, 许伟成, 等. 重复经颅磁刺激对神经可塑性的研究进展 [J]. *心血管病防治知识(学术版)*, 2018(5): 94-96.
- [13] LEIBOVICH H, BUZAGLO N, TSURIEL S, et al. Abnormal reinnervation of denervated areas following nerve injury facilitates neuropathic pain [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 1007
- [14] ZHANG X, CHEN Q Q, SHEN J, et al. miR-194 relieve neuropathic pain and prevent neuroinflammation via targeting FOXA1 [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(5/6): 3278-3285.
- [15] 徐文华. 大鼠三叉神经痛慢性缩窄环模型中 Na<sub>v</sub>1.3、Na<sub>v</sub>1.7、Na<sub>v</sub>1.8 和 Na<sub>v</sub>1.9 的表达及意义 [D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [16] ZHANG Y X, CHEN Q, NAI Y, et al. Suppression of miR-155 attenuates neuropathic pain by inducing an M1 to M2 switch in microglia [J]. *Folia Neuropathol*, 2020, 58(1): 70-82.
- [17] DIXON C L, ZHANG Y, LYNCH J W. Generation of functional inhibitory synapses incorporating defined combinations of GABA (A) or glycine receptor subunits [J]. *Front Mol Neurosci*, 2015, 8: 80.
- [18] ANTIOCH I, CIOBICA A, PAULET M, et al. Pain manifestations in schizophrenia- clinical and experimental aspects in human patients and animal models [J]. *Psychiatr Danub*, 2015, 27(2): 142-152.
- [19] BENSON S, REBERNIK L, WEGNER A, et al. Neural circuitry mediating inflammation-induced central pain amplification in human experimental endotoxemia [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 48(8): 222-231.
- [20] CHOI J C, KIM J, KANG E, et al. Step-up noxious stimulation; differential effects on pain perception and patterns of brain activation [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2016, 60(1): 117-127.
- [21] KIM J S, HAN S Y, IREMONGER K J. Stress experience and hormone feedback tune distinct components of hypothalamic CRH neuron activity [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5696.
- [22] KINLEIN S A, KARATSOREOS I N. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a substrate for stress resilience: interactions with the circadian clock [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2020, 56: 100819.
- [23] DEMORROW S. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 986.
- [24] 张明, 王渊, 刘海, 等. 小脑参与痛觉调节的 fMRI 研究 [J]. *中国医学影像技术*, 2006, 22(1): 27-30.
- [25] VACHON-PRESSEAU E, TETREAULT P, PETRE B, et al. Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 7): 1958-1970.
- [26] HODAJ H, PAYEN J F, HODAJ E, et al. Long-term treatment of chronic orofacial, pudendal, and central neuropathic limb pain with repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex [J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(7): 1423-1432.
- [27] ETIENNE V P, MATHIEU R, MARC-OLIVIER M, et al. The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 3): 815-827.
- [28] PENG W W, GUO X L, JIN Q Q, et al. Biological mechanism of post-herpetic neuralgia: Evidence from multiple patho-physiological measures [J]. *Eur J Pain*, 2017, 21(5): 827-842.
- [29] BALIKI M N, SCHNITZER T J, BAUER W R, et al. Brain morphological signatures for chronic pain [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26010.
- [30] DAI W L, YAN B, BAO Y N, et al. Suppression of peripheral NGF attenuates neuropathic pain induced by chronic constriction injury through the TAK1-MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 66.