

围术期疼痛产生机制的研究性进展

赵 鹏^{1*}, 于艳慧^{2#}

¹内蒙古民族大学呼伦贝尔临床医学院, 内蒙古 呼伦贝尔

²呼伦贝尔市人民医院麻醉科, 内蒙古 呼伦贝尔

收稿日期: 2024年2月19日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月20日

摘 要

疼痛作为人的主观感受在不同程度上引起生理、心理、行为一系列反应, 包括心率增快、呼吸频率增加、血管收缩、焦虑、恐惧等。对于处在围术期的患者可能导致循环呼吸调节、内分泌调节紊乱和神经功能障碍, 进而影响外科快速康复。本文基于相关文献的研究现状, 对于围术期疼痛产生机制进行归纳总结。

关键词

围术期疼痛, 外周机制, 中枢机制

Investigative Advances in the Mechanisms of Perioperative Pain Generation

Peng Zhao^{1*}, Yanhui Yu^{2#}

¹Hulunbuir Clinical College of Inner Mongolia Minzu University, Hulun Buir Inner Mongolia

²Anesthesiology Department of Hulunbuir People's Hospital, Hulun Buir Inner Mongolia

Received: Feb. 19th, 2024; accepted: Mar. 12th, 2024; published: Mar. 20th, 2024

Abstract

Pain, as a subjective human feeling, causes a series of physiological, psychological, and behavioral responses in different degrees, including increased heart rate, increased respiratory rate, vasoconstriction, anxiety, and fear. For patients in the perioperative period, it may lead to circulatory and respiratory regulation, endocrine regulation disorders and neurological dysfunction, which may affect the rapid recovery of surgery. This paper summarizes the mechanism of perioperative pain generation based on the current status of related literature at home and abroad.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 赵鹏, 于艳慧. 围术期疼痛产生机制的研究性进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 834-839.

DOI: 10.12677/acm.2024.143778

Keywords

Perioperative Pain, Peripheral Mechanisms, Central Mechanisms

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2020 年, 国际疼痛研究协会将疼痛阐述为是与实际的或潜在的组织损伤有关的, 或类似的不愉快的感觉和情感体验[1], 世界卫生组织更是将疼痛列为继脉搏、呼吸、体温、血压之后的第五大生命体征。从神经生物学角度来看, 疼痛分为伤害性疼痛、炎症性疼痛、神经病理性疼痛; 也可以根据病程长短分为急性疼痛和慢性疼痛[2]。探测有害刺激的能力对生物体的生存和健康至关重要。这在对患有先天性畸形的个体的检查中得到了生动的说明, 这些人感觉不到尖锐物体的刺痛、明火的热度, 甚至连与内伤(如骨折)相关的不适也感觉不到[3]。因此, 他们没有采取适当的保护行为来应对这些情况, 其中许多情况可能危及生命。更常见的情况是, 当刺激强烈时, 这些刺激会产生急性疼痛, 在持续性伤害条件下, 痛觉信息传导通路的中枢及外周呈现显著的变化, 引起超敏反应, 从而导致疼痛失去了作为急性预警系统的作用, 变成了慢性的, 使人衰弱。从一定意义上讲, 这可以视为对受损部位的一种保护措施。例如, 晒伤对受影响的区域产生暂时的敏感。因此, 通常无害的刺激如轻触或温暖, 被感知为疼痛(一种称为异位痛觉的现象), 或通常疼痛的刺激引起更强烈的疼痛(称为痛觉过敏)。在极端情况下, 敏化不会解决问题。的确, 患有关节炎、带状疱疹后神经痛或骨癌的人会经历强烈且经常是持续的疼痛, 这不仅会使生理和心理衰弱, 还可能阻碍康复。但无论哪种情况, 解释痛觉产生的外周和中枢机制是正确处理疼痛问题的关键。

2. 疼痛发生的外周机制

疼痛不是一成不变、固定的系统产生的, 而是由高可塑性分子和电路的接触产生的。当热冷、机械或者化学刺激的强度达到伤害范围时, 就会激发伤害性感受器, 在神经介质和离子通道的作用下由生物信号转换为神经系统的语言(电信号)并产生动作电位, 传递到脊髓的二级神经元, 并沿脊髓丘脑束上行投射到中脑和丘脑, 再至大脑皮层, 通过整合后产生痛觉和相应表现。伤害性感受器是外周神经纤维的一个亚群, 其细胞体位于躯体的背根神经节(DRG)和脊髓髓质三叉神经核(TG), 并有外周轴突支和中枢轴突支分别支配其靶器官和脊髓, 有两大类: 第一是介导急性、快痛、定位良好的有髓神经纤维(A δ 类), 与较大直径且对无害性刺激有反应(如轻触)的有髓神经纤维(A β 类)有较大不同; 第二是直径小、慢痛、定位模糊的无髓神经纤维(C 类); 伤害感受器表达独特的转导受体, 例如热敏感传入表达 TRPV1, 冷敏感传入表达 TRPM8, 多模态伤害性感受器表达 TRPA1, 还可表达钾通道、钠通道(NAV1.7 和 NAV1.8) [4]。对热感觉过程的分子认识来自于辣椒素受体的克隆和功能表现, 辣椒素和相关的香兰素化合物通过激活辣椒素受体 TRPV1 来去极化 C 和 A δ 痛觉感受器的特定亚群, 从而产生灼痛。TRPM8 是一个对冷感觉相关的通道, 由低温(<28°C)、和冷却化合物(薄荷醇、桉树醇)等激活, 而对冷感觉过程的识别认识主要来自于薄荷醇和桉树醇, 最近被证实薄荷醇通过激活和致敏 C 类纤维来唤起人类的疼痛[5] [6]。

从皮肤轻触到膀胱壁的扩张, 诸如此类都属于机械刺激, 这些刺激会打开一个机械敏感的阳离子通道引发快速去极化。在相关研究表明中, 已经确定了 DEG/ENaC (退化蛋白(也称 ACCN1)/上皮 Na⁺通道

(ENaC; 也称 SCNN1))、瞬态受体电位(TRP)蛋白和双孔结构域 K^+ (K2P)通道蛋白质在动物体内的机械化过程中起了作用。在植物中也发现了第四个通道细菌蛋白家族, 即大电导类蛋白(MscS)的机械敏感通道[7]。在这些研究的基础上, 发现酸敏感性通道(ASIC)的分子拓扑结构与触觉感受器神经元中表达的 mec4 和 mec10 相似, 参与线虫的神经感觉机械转导。ASIC 蛋白参与哺乳动物的神经感觉机械转导。而在基因敲除小鼠模型中, 缺乏 ASIC 同工型会导致皮肤、胃、结肠、主动脉弓、静脉房交界处和耳蜗等组织的神经感觉机械转导缺陷[8]。一项研究表明, TRPV2 是属于 TRPV 通道家族的一种钙渗透阳离子通道, 在神经元、神经内分泌细胞、与先天免疫有关的免疫细胞, 以及某些类型的癌细胞中有强烈表达, 不仅对热($>52^{\circ}\text{C}$)有反应, 而且还能被渗透刺激激活[9]。

化学伤害性感觉是初级传入神经元检测生理应激所产生的环境刺激和内源性因素的过程。在这里, TRP 通道同样具有突出的作用, 一些研究通过使用 TRPA1 缺乏的小鼠, 证明了这个通道是芥子油和大蒜激活初级传入性神经元产生炎症性疼痛的唯一靶点[10]。在生活中产生的一些环境毒物就是通过 TRPA1 介导, 例如是丙烯醛(2-丙烯), 它存在于催泪瓦斯、汽车尾气或燃烧植被产生的烟雾(如森林火灾和香烟)中, 丙烯醛和其他挥发性刺激物(如次氯酸盐、过氧化氢、福尔马林和异氰酸酯)激活刺激眼睛和呼吸道的感觉神经元, 产生疼痛和炎症, 这一行为可能对那些患有哮喘、慢性咳嗽或其他肺部疾病的人产生特别严重的后果。除此之外, TRPA1 是一些全麻药物(如异氟烷)或化疗药物的代谢副产物(如环磷酰胺)的目标, 这可能是这些药物的一些不良副作用的基础, 包括急性疼痛和强烈的神经炎症。最后, 在组织损伤或生理应激(包括氧化应激)的反应中, 化学刺激物和其他镇痛剂也会内源性产生。这些因素可以单独或联合作用, 使痛觉感受器对热和(或)机械刺激敏感, 从而降低痛觉阈值。这一行为的结果是在受伤后加强防守和保护性反射[11]。

外周敏化更常见的结果是神经纤维化学环境的炎症相关变化, 组织损伤导致炎症介质逐步积累, 再由被激活的伤害感受器或非神经细胞释放, 包括肥大细胞、嗜碱性粒细胞、血小板、巨噬细胞、中性粒细胞、内皮细胞、角质形成细胞和成纤维细胞。炎症因子包括 5-羟色胺、组胺、谷氨酸、ATP、腺苷、P 物质、降钙素基因相关肽(CGRP)、缓激肽、前列腺素、血栓素、白三烯、内源性大麻素、神经生长因子(NGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、细胞外蛋白酶和质子[12]。这些因子通过与一个或多个细胞表面受体结合直接作用于伤害感受器, 相互作用增强神经纤维的兴奋性, 从而提高对温度、机械、化学刺激的敏感性, 这些受体包括 G 蛋白偶联受体(GPCR)、TRP 通道、ASIC 通道、K2P 通道和受体酪氨酸激酶(RTK)。

减少炎症性疼痛的常见方法是抑制炎症因子的合成和积累, 如氟比洛芬酯或布洛芬等非甾体类抗炎药, 通过抑制环氧化酶从而减少前列腺素合成, 来减轻炎症性疼痛和痛觉过敏。而另一种方法则是用中和性抗体阻断炎症因子在伤害性感受器发挥作用, 例如 NGF 直接作用在 C 类神经纤维伤害性感受器, 该感受器表达高亲和力 NGF 受体酪氨酸激酶 TrkA, 以及低亲和力神经营养因子受体 p75, NGF 通过两种不同的时间机制对热和机械刺激产生深刻的超敏反应, 首先, NGF-TrkA 作用激活下游信号通路, 包括磷脂酶 C (PLC)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)。这导致外周痛觉感受器末端靶蛋白的功能增强, 最明显的是 TRPV1, 导致热敏感性的快速变化[13]。除了这些快速作用外, NGF 还可以逆行转运到伤害感受器的核中, 在核中促进促感受蛋白的表达, 包括 P 物质、TRPV1 和 Nav1.8 电压门控钠通道亚基。这些基因表达的改变共同增强了伤害感受器的兴奋性, 并放大了神经源性炎症反应[14]。

3. 疼痛发生的中枢机制

据相关研究表明, 背根神经节具有不同类型的感觉神经元, 将外部椎间盘中的神经纤维连接到脊髓背角的不同分层, I 层和 II 层最背侧脊髓神经元对通过 A δ 和 C 类神经纤维的伤害性刺激有反应, C 类以

II 层中间的神经元为目标, 而表达蛋白激酶 C γ 亚型的 II 层最腹侧兴奋性脊髓神经元则对通过 A β 类神经纤维的无害性刺激有反应, A β 类神经纤维的有害性输入则更多的会聚在 III、IV 层神经元, V 层脊髓神经元会聚 A δ 、A β 神经纤维的输入, 后者也被称为宽动态范围神经元(WDR), 通常 WDR 也可对躯体及内脏的输入进行整合并产生疼痛, 诱发牵涉性疼痛。WDR 和浅层脊髓神经元多位于一些上行通路的起始处, 包括脊髓丘脑和脊髓网状丘脑束, 向丘脑和脑干传递疼痛信息, 而丘脑向体感皮层传递信息, 提供关于疼痛刺激的位置和强度的信息, 其他投射神经元通过脑干(臂旁核)和杏仁核的连接参与扣带回和岛叶皮质, 参与疼痛体验的情感成分。这种上行信息也进入延髓腹侧和中脑导水管周围灰质的神经元, 参与下行反馈系统, 调节脊髓的输出[15] [16]。

其机制包括局部兴奋性和抑制性中间神经元、N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)激活以及脑干下行影响, 脑干下行影响可以是抑制性和兴奋性的。在神经损伤或炎症条件下, 这些调节脊髓兴奋性的兴奋性和抑制性机制可能发生变化, 通常导致背侧神经元对传入信号的反应增强, 并增加向大脑的输出, 这一现象称为中枢敏化。

1) 受体介导的致敏作用。G 蛋白偶联 A3 腺苷受体(A3AR)激动剂在多种疼痛模型的临床前环境中显示出重要的镇痛特性。最近的证据表明, 原型 A3AR 激动剂 CI-IB-MECA 和新型高选择性 A3AR 激动剂 MRS5980 抑制背根神经节中神经元(N 型)电压依赖性 Ca²⁺ 电流, 这是一种已知的疼痛相关机制。其他提出的途径包括减少细胞因子的产生、免疫细胞介导的反应, 以及减少脊髓中的小胶质细胞和星形胶质细胞的激活, 这意味着 A3AR 对伤害性刺激有反应[17]。在强烈刺激或持续损伤后, 活化的 C 和 A δ 伤害感受器向浅表背角 I 层输出神经元释放谷氨酸、P 物质、CGRP 和 ATP 等多种神经递质。因此, 位于突触后神经元的通常沉默的 NMDA 谷氨酸受体现在可以发出信号, 增加细胞内钙, 并激活一系列钙依赖的信号通路和第二信使, 包括蛋白激酶 C (PKC)、蛋白激酶 A (PKA)、MAPK、PI3K 和 Src。这一连串的事件会增加输出神经元的兴奋性, 促进疼痛信息向大脑的传递。脊髓中枢敏化依赖于 NMDA 介导的突触后神经元胞浆 Ca²⁺ 的升高。NMDA 受体起作用的主要机制是当通道被激活时钙离子的大量内流。突触后神经元上代谢性谷氨酸和 P 物质受体的同时激活也可能通过增加胞浆钙而加强痛觉感受器和背角疼痛传递神经元之间的突触连接, 这反过来会加剧对伤害性刺激的反应(即产生痛觉过敏) [18] [19] [20]。

2) 去抑制。正常情况下, 抑制性中间神经元不断释放 γ -氨基丁酸(GABA)和/或甘氨酸(Gly), 降低 I 层输出神经元的兴奋性, 调节疼痛传递。然而, 在受伤的情况下, 这种抑制可能会丧失, 导致痛觉过敏。此外, 去抑制可以使非伤害性有髓鞘 A β 初级传入神经参与疼痛传递回路, 这样通常无害的刺激现在被感知为疼痛。这在一定程度上是通过表达 PKC γ 亚型的 II 层最腹侧兴奋性脊髓神经元去抑制发生的。外周损伤导致浅层背角神经元抑制性突触后电流下降, 由此产生的强直抑制减少会增强投射神经元的去极化和兴奋[21] [22]。

3) 细胞活化。神经胶质细胞与神经元之间的相互作用是导致慢性疼痛的重要因素。在中枢神经系统(CNS)中, 主要有两大胶质细胞类型: 星形胶质细胞和小胶质细胞。当周围神经损伤促进小胶质细胞激活, 释放 ATP、IL-1 等细胞因子, 一些研究表明小胶质细胞衍生的 IL-1 β 大鼠能够通过增强兴奋性 AMPA 和 NMDA 介导的突触传递并同时抑制背侧脊髓表层的 GABA 能和甘氨酸能神经传递来产生疼痛[23]。而 ATP 诱发的 P2X4 受体激活会诱导小胶质细胞释放脑源性神经营养因子(BDNF), 从而通过破坏细胞内 Cl⁻ 稳态来导致伤害性背角神经元去抑制。小胶质细胞神经元信号传导的去抑制增强了背角的兴奋性突触传递, 在对伤害性和无害性刺激(即痛觉过敏和异位疼痛)的反应中, 促进兴奋性的增加和疼痛的增强[24]。星形胶质细胞的激活通常是延迟的, 并且持续的时间更长, 在神经损伤后持续至少 5 个月及脊髓损伤后 9 个月, 一个可能性是星形胶质细胞对疼痛维持更重要, 而不是对中枢敏化和持续疼痛的诱导。星形胶质细胞选择性地表达间隙连接蛋白-43 (CX43), 允许在平衡状态下在邻近细胞之间交换离子、水和小分子。

CX43 间隙连接通道直接相互对立, 以允许细胞在固定环境下进行交流, 在神经损伤后 CX43 以无对立的半细胞形式存在, 允许释放小的伤害性介质, 如收缩蛋白、谷氨酸盐和化学物质(CCL2、CXCL1)进入细胞外空间, 在那里他们可以直接激活伤害性神经元。此外, CX43 诱导的 ATP 释放还可以作为星形胶质细胞和小胶质细胞之间的相互影响的一种手段[25]。外周损伤不仅激活脊髓中的神经胶质细胞, 也激活脑干中的神经胶质细胞, 神经胶质细胞在脊髓中促进脊髓上的疼痛信息处理, 这一现象被称为下行促进作用。这种易化作用在损伤中尤为突出, 似乎可以抵消来自脑干不同部位的反馈抑制控制。除此之外, 外周巨噬细胞与小胶质细胞一样, 释放大量趋化因子和细胞因子, 如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和其他有助于中枢致敏的因子, 并做出反应助中枢敏化[26]。

上述这些持续疼痛的机制仍在研究中, 研究人员正在通过临床、神经学和神经影像学特征寻找外周和中枢敏化的证据。

参考文献

- [1] Raja, S.N., Carr, D.B., Cohen, M., *et al.* (2020) The Revised International Association for the Study of Pain Definition of Pain: Concepts, Challenges, and Compromises. *Pain*, **161**, 1976-1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- [2] Orr, P.M., Shank, B.C. and Black, A.C. (2017) The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, **29**, 407-418. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2017.08.002>
- [3] Weisman, A., Quintner, J. and Masharawi, Y. (2019) Congenital Insensitivity to Pain: A Misnomer. *The Journal of Pain*, **20**, 1011-1014. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.01.331>
- [4] Middleton, S.J., Barry, A.M., Comini, M., *et al.* (2021) Studying Human Nociceptors: From Fundamentals to Clinic. *Brain*, **144**, 1312-1335. <https://doi.org/10.1093/brain/awab048>
- [5] Green, D., Ruparel, S., Gao, X., *et al.* (2016) Central Activation of TRPV1 and TRPA1 by Novel Endogenous Agonists Contributes to Mechanical Allodynia and Thermal Hyperalgesia after Burn Injury. *Molecular Pain*, **12**, 1-9. <https://doi.org/10.1177/1744806916661725>
- [6] McKemy, D.D. (2007) TRPM8: The Cold and Menthol Receptor. In: Liedtke, W.B. and Heller, S., Eds., *TRP Ion Channel Function in Sensory Transduction and Cellular Signaling Cascades*, CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton, 177-188.
- [7] Chalfie, M. (2009) Neurosensory Mechanotransduction. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **10**, 44-52. <https://doi.org/10.1038/nrm2595>
- [8] Chen, C.C. and Wong, C.W. (2013) Neurosensory Mechanotransduction through Acid-Sensing Ion Channels. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **17**, 337-349. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12025>
- [9] Kojima, I. and Nagasawa, M. (2014) TRPV2. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 222, Springer, Berlin, 247-272.
- [10] Bautista, D.M., Jordt, S.E., Nikai, T., *et al.* (2006) TRPA1 Mediates the Inflammatory Actions of Environmental Irritants and Proalgesic Agents. *Cell*, **124**, 1269-1282. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.023>
- [11] Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G., *et al.* (2009) Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, **139**, 267-284. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>
- [12] Pinto, E.M., Neves, J.R., Laranjeira, M., *et al.* (2023) The Importance of Inflammatory Biomarkers in Non-Specific Acute and Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *European Spine Journal*, **32**, 3230-3244. <https://doi.org/10.1007/s00586-023-07717-1>
- [13] Hirose, M., Kuroda, Y. and Murata, E. (2016) NGF/TrkA Signaling as a Therapeutic Target for Pain. *Pain Practice*, **16**, 175-182. <https://doi.org/10.1111/papr.12342>
- [14] Ibáñez, C.F. and Ernfors, P. (2007) Hierarchical Control of Sensory Neuron Development by Neurotrophic Factors. *Neuron*, **54**, 673-675. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.05.023>
- [15] West, S.J., Bannister, K., Dickenson, A.H., *et al.* (2015) Circuitry and Plasticity of the Dorsal Horn—Toward a Better Understanding of Neuropathic Pain. *Neuroscience*, **300**, 254-275. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.020>
- [16] Todd, A.J. (2002) Anatomy of Primary Afferents and Projection Neurones in the Rat Spinal Dorsal Horn with Particular Emphasis on Substance P and the Neurokinin 1 Receptor. *Experimental Physiology*, **87**, 245-249. <https://doi.org/10.1113/eph8702351>

-
- [17] Coppi, E., Cherchi, F., Lucarini, E., *et al.* (2021) Uncovering the Mechanisms of Adenosine Receptor-Mediated Pain Control: Focus on the A₃ Receptor Subtype. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 7952. <https://doi.org/10.3390/ijms22157952>
- [18] Kreutzwiser, D. and Tawfic, Q.A. (2019) Expanding Role of NMDA Receptor Antagonists in the Management of Pain. *CNS Drugs*, **33**, 347-374. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00618-2>
- [19] Latremoliere, A. and Woolf, C.J. (2009) Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain*, **10**, 895-926. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>
- [20] Khan, A., Khan, S. and Kim, Y.S. (2019) Insight into Pain Modulation: Nociceptors Sensitization and Therapeutic Targets. *Current Drug Targets*, **20**, 775-788. <https://doi.org/10.2174/1389450120666190131114244>
- [21] Benke, D. (2022) GABA_B Receptors and Pain. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, **52**, 213-239. https://doi.org/10.1007/7854_2020_130
- [22] Lu, J., Fan, S., Zou, G., *et al.* (2018) Involvement of Glycine Receptor $\alpha 1$ Subunits in Cannabinoid-Induced Analgesia. *Neuropharmacology*, **133**, 224-232. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.01.041>
- [23] Kawasaki, Y., Zhang, L., Cheng, J.K., *et al.* (2008) Cytokine Mechanisms of Central Sensitization: Distinct and Overlapping Role of Interleukin-1 β , Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor- α in Regulating Synaptic and Neuronal Activity in the Superficial Spinal Cord. *Journal of Neuroscience*, **28**, 5189-5194. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3338-07.2008>
- [24] Trang, T., Beggs, S. and Salter, M.W. (2012) ATP Receptors Gate Microglia Signaling in Neuropathic Pain. *Experimental Neurology*, **234**, 354-361. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.11.012>
- [25] Donnelly, C.R., Andriessen, A.S., Chen, G., *et al.* (2020) Central Nervous System Targets: Glial Cell Mechanisms in Chronic Pain. *Neurotherapeutics*, **17**, 846-860. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00905-7>
- [26] Chen, O., Donnelly, C.R. and Ji, R.R. (2020) Regulation of Pain by Neuro-Immune Interactions between Macrophages and Nociceptor Sensory Neurons. *Current Opinion in Neurobiology*, **62**, 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.11.006>