

神经病理性疼痛中交感神经与胶质细胞活化的相关性研究进展

刘亚彬¹, 韩锡存¹, 陈国武^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院脊柱外科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年5月11日; 录用日期: 2026年6月5日; 发布日期: 2026年6月15日

摘要

神经病理性疼痛, 即由躯体感觉神经系统损伤或功能紊乱所继发的慢性疼痛综合征, 流行病学数据显示其患病率已达7%~10%且呈持续攀升之势。值得注意的是, 该病的病理机制迄今尚未被完全阐明, 而传统干预手段的疗效亦存在明显局限。既往研究多将目光聚焦于神经元的核心地位, 然近年来的证据表明, 非神经元细胞(胶质细胞)和以及异常的交感神经活动, 在NP的发生、演进乃至慢性化进程中均具有重要地位。本文旨在系统梳理交感神经与胶质细胞间的交互作用: 一方面, 交感神经可通过与外周神经异常耦合、调控中枢痛觉环路、以及在皮肤及脊髓内发生神经纤维靶向性发芽等途径, 与感觉神经元建立功能联系, 进而强化痛觉信号的传递; 另一方面, 脊髓胶质细胞在NP状态下可受炎症因子及伤害性信号分子激活, 通过分泌多种生物活性物质、调控突触可塑性等方式参与痛觉敏化。尤为关键的是, 二者借助神经免疫炎症反应及信号通路交叉对话, 构建起双向调控网络, 共同驱动疼痛的慢性化进程。通过对该领域研究进展的整合, 本文为揭示NP发病新机制、推动特异性受体靶向或细胞表型调控类新型治疗策略的开发, 提供必要的理论依据。

关键词

神经病理性疼痛, 交感神经系统, 胶质细胞, 神经免疫

Research Progress on the Correlation between Sympathetic Nerve Activation and Glial Cell Activation in Neuropathic Pain

Yabin Liu¹, Xicun Han¹, Guowu Chen^{2*}

¹Clinical Medical School of Jining Medical University, Jining Shandong

²The Spine Surgery Department of the Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

*通讯作者。

文章引用: 刘亚彬, 韩锡存, 陈国武. 神经病理性疼痛中交感神经与胶质细胞活化的相关性研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(3): 162-170. DOI: 10.12677/jcpm.2026.53195

Abstract

Neuropathic Pain (NP) is a chronic pain syndrome caused by primary injury or dysfunction of the somatosensory nervous system, with a prevalence rate of 7% to 10% in the general healthy population and an increasing trend. Its complex pathological mechanisms have not been fully elucidated, and traditional therapeutic approaches have limited efficacy. Previous studies have mostly focused on the core role of neurons, while recent research has confirmed that non-neuronal cells (glial cells) and abnormal sympathetic nerve activity play crucial roles in the occurrence, development, and chronicization of NP. This article systematically reviews the interaction mechanisms between sympathetic nerves and glial cells (microglia, astrocytes) at the spinal cord level: Sympathetic nerves can form functional connections with sensory neurons through multiple pathways, including abnormal coupling in peripheral nerves, regulation of central pain circuits, and targeted sprouting of nerve fibers in the skin and spinal cord, thereby enhancing pain signal transmission. Spinal glial cells can be activated by inflammatory factors and nociceptive signaling molecules under NP conditions, and participate in pain sensitization by secreting bioactive substances and regulating synaptic plasticity. Through neuroimmune inflammatory responses and cross-talk of signaling pathways, the two form a bidirectional regulatory network that jointly drives the chronicization of pain. This article aims to integrate the research progress in this field, providing a theoretical basis for revealing new pathogenic mechanisms of NP and developing novel therapeutic strategies targeting specific receptors or cell phenotype regulation.

Keywords

Neuropathic Pain, Sympathetic Nervous System, Glial Cells, Neuroimmunity

Copyright © 2026 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

神经病理性疼痛(Neuropathic Pain, 以下简称 NP)系躯体感觉神经系统原发性损伤或功能异常所致的慢性疼痛综合征, 核心临床表型涵盖自发性疼痛、痛觉过敏、痛觉超敏及感觉异常等, 严重损害患者睡眠质量、情绪状态与日常活动能力, 造成生活质量的显著下降。现有流行病学资料表明, 一般健康人群的 NP 患病率为 7%~10%, 且伴随各类原发疾病患者生存期的延长, 其发病率呈持续攀升态势[1]。NP 的起病与神经系统的损伤或器质性病变直接相关, 按病变累及部位可划分为中枢性与周围性两大类, 脊髓损伤、脑卒中、多发性硬化症等中枢神经系统疾病, 与糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、机械性神经损伤等周围神经病变, 均是诱发 NP 的常见病因[2]。NP 具备特征性的痛觉表型, 以自发性灼痛、放射性神经痛为典型症状, 痛感可经机械性或热刺激进一步放大; 其痛觉敏化的累及范围极广, 不仅对压力、高低温等伤害性刺激呈现过度反应, 对轻触、温和温度等非伤害性刺激同样可诱发痛感, 给患者造成长期持续性的病痛折磨[3]。NP 的病理生理过程, 核心在于外周敏化与中枢敏化的协同调控, 而受损神经支配区域的神经炎症级联反应, 正是介导这两种敏化进程的共同病理基础[4]。中枢敏化作为 NP 痛觉调控的核心环节, 特征性病理改变为脊髓与脑内痛觉传导环路的突触可塑性异常。时至今日, NP 的完整发病机制仍未被全面阐释。过往研究中, 胶质细胞仅被简单视作维持神经元网络稳态的支持细胞, 而

越来越多的前沿研究证实,神经胶质细胞绝非仅承担神经元支持单元的角色,更在疼痛的发生发展与痛觉调控中发挥着不可替代的作用[5]。在 NP 诱导的病理微环境下,胶质细胞可发生一系列快速且显著的表现型与功能重塑。由此可见,深入解析胶质细胞在 NP 进程中的调控机制,能够为后续 NP 治疗新靶点的发掘与治疗策略的构建提供理论支撑。本文现就近年来 NP 发病机制的相关研究进展展开综述,旨在为 NP 的临床干预提供全新的思路与方向。

2. 交感神经在神经病理性疼痛中的介导作用

疼痛的中枢传导与调控是一个复杂的网络调控过程,其传导通路主要分为 3 个相互独立且协同作用的核心路径,即外侧“痛觉识别”通路、内侧“痛情绪处理”通路及下行疼痛抑制通路,三者共同参与痛觉的感知、情绪加工及强度调控[6]。其中,外侧通路以躯体感觉皮质为核心枢纽,通过精准的神经环路连接,主要负责痛觉的精确定位与性质识别,如区分疼痛是刺痛还是烧灼痛;内侧通路以喙部至背侧前扣带回皮质、脑岛为关键中枢,该通路不仅接收痛觉相关信号,更侧重于对痛觉伴随的情绪成分进行处理,如疼痛引发的焦虑、烦躁等负面情绪均与该通路的激活密切相关;下行疼痛抑制通路则主要由中脑导水管周围灰质、延髓头端腹内侧核群等中枢结构组成,通过释放内啡肽、5-羟色胺等抑制性神经递质,对脊髓背角的痛觉信号传递进行负向调控,进而影响疼痛的持续时间与强度[6]。当机体组织受损或神经发生病变时,各类伤害性刺激(如化学刺激、机械刺激)可特异性激活外周瞬时受体电位(Transient Receptor Potential, TRP)感受器家族成员(TRPV1、TRPA1),导致感受器细胞膜上的阳离子通道开放,钠离子、钙离子等内流,进而产生去极化反应及动作电位[6]。该痛觉信号沿传入感觉纤维(主要为 A δ 纤维和 C 纤维)快速传导至脊髓背角突触前膜,通过释放谷氨酸、P 物质等神经递质,将信号传递至脊髓背角神经元;随后信号经对侧外侧脊髓丘脑束向上投射至丘脑腹后外侧核,再通过丘脑皮质束精准传递至顶叶躯体感觉皮质,完成痛觉的初级感知[7]。上述参与痛觉感知与处理的中枢结构共同构成“疼痛矩阵”,各结构间通过复杂的突触连接形成功能网络,协同完成痛觉的感知、情绪加工及行为反应调控[6]。

2.1. 交感神经通过外周神经系统介导疼痛

交感神经系统作为自主神经系统的重要组成部分,在生理状态下主要参与调节机体的应激反应、代谢平衡等功能,而在复杂性区域疼痛综合征(Complex Regional Pain Syndrome, CRPS)等 NP 相关疾病中,交感神经系统与伤害性感觉神经元之间可形成异常的功能耦合,这一病理改变是介导外周痛敏的重要机制之一[8]。该异常耦合可通过多种途径显著增强交感神经与 A δ 纤维、C 纤维的功能联系,使得伤害性感觉神经元对交感神经释放的去甲肾上腺素敏感性显著升高[8][9]。当交感神经兴奋时,释放的去甲肾上腺素可与 A δ 纤维、C 纤维表面高表达的 α_1 -肾上腺素能受体结合,进一步激活下游信号通路,导致神经元兴奋性增强,痛阈降低[8]。病理状态下,除 A δ 纤维、C 纤维敏感性显著升高外,原本不参与痛觉传导的 β 淀粉样蛋白纤维也可发生功能异常,通过与伤害性感觉神经元形成异常连接或释放神经活性物质,异常参与痛信号传递过程,最终诱发痛觉异常,如轻触、温度变化等非伤害性刺激即可引发剧烈疼痛[9]。上述病理改变相互叠加,共同加剧患者的疼痛症状,且这种疼痛多呈持续性,难以被常规镇痛药物缓解[10]。此外,CRPS 大鼠骨折模型的研究结果也进一步证实了该交感神经-感觉神经异常联系的存在:模型大鼠骨折侧肢体出现明显的痛觉过敏与痛觉异常,同时检测到受损部位交感神经纤维与感觉神经纤维的连接密度显著增加, α 肾上腺素能受体表达上调,而采用交感神经阻滞干预后,大鼠的疼痛症状可得到明显缓解[11],这为交感神经通过外周神经系统介导 NP 的机制提供了直接的实验佐证。

2.2. 交感神经通过中枢神经系统介导疼痛

交感神经并非仅通过外周机制参与 NP 调控,其与中枢神经系统的大脑皮质及脑干区域存在广泛且

密切的功能联系,通过调控中枢痛觉传导环路的活性,参与痛觉的中枢加工与调制,其中岛叶皮质、前扣带回皮质及导水管周围灰质是核心调控区域[12]。岛叶皮质作为初级内感受皮质,具有独特的功能定位,可特异性接收并整合来自丘脑的内感受信息与感觉信息,同时通过广泛的神经投射调控交感与副交感神经系统的输出活动,进而调节机体对疼痛的应激反应[12]。解剖学研究证实,岛叶皮质的神经纤维主要投射至下丘脑外侧区,而下丘脑是交感神经中枢调控的核心部位,这种投射连接构成了岛叶皮质-下丘脑-交感神经的调控环路,可通过调节交感神经的兴奋程度,影响痛觉信号的中枢传导[13]。前扣带回皮质与岛叶皮质存在紧密的双向神经连接,其主要接收来自丘脑内侧核的传入信号,不仅参与痛觉感知的形成,更在痛相关情绪的加工、动机调控及目标导向行为的启动中发挥关键作用[14]。例如,当机体受到伤害性刺激时,前扣带回皮质可快速激活,通过调控自主神经反应(如心率加快、血压升高),引发与疼痛相关的逃避行为;同时,该区域还参与疼痛状态下交感神经反应及皮肤传导反应的调节,通过调节皮肤汗腺分泌与血管收缩,影响机体的痛觉敏感性[15]。此外,前扣带回皮质还可通过与中脑导水管周围灰质、延髓等结构的连接,参与下行疼痛调节系统的信号传递,对脊髓背角的痛觉信号传递进行调控,进一步影响疼痛的感知强度[15]。脑干导水管周围灰质是痛觉中枢调控的核心枢纽之一,其内部结构具有明显的功能分区,主要由背内侧区、背外侧区、外侧区及腹外侧区构成,不同区域在痛觉调控中发挥特异性作用[16]。其中外侧区是介导交感神经镇痛效应的关键区域,该区域的神经元可特异性接收来自皮肤的伤害性刺激信号,通过激活内源性阿片肽能神经通路,引发交感神经系统的兴奋,进而产生强效且持久的镇痛效应[16]。研究表明,向导水管周围灰质外侧区注射阿片类受体激动剂,可显著增强交感神经的活动,同时抑制脊髓背角伤害性神经元的活性,从而缓解疼痛,这一机制也为临床阿片类药物的镇痛作用提供了理论支撑[16]。此外,交感神经与脊髓背角之间存在直接的神经投射联系,构成了交感神经-脊髓背角的调控通路:脊髓背角神经元通过脊髓网状通路、脊髓脑干通路等,将外周伤害性感觉信号投射至延髓、脑桥及中脑的多个区域(如延髓头端腹内侧核、中脑导水管周围灰质),为脑干神经元提供精准的伤害性感受及本能感觉输入[17]。接收信号后的脑干神经元则通过两种方式调控交感神经活动:一是通过向脊髓的下行投射,直接调节脊髓背角神经元与交感神经末梢的信号传递;二是通过向前脑的上行投射,间接调控大脑皮质对痛觉的加工;部分脑干神经元还可通过双向投射同时实现上述两种调控作用,最终通过调节交感神经的活动强度,参与痛觉调制过程[17]。例如,延髓头端腹内侧核的神经元可通过释放 5-羟色胺,同时抑制脊髓背角伤害性神经元的活性与交感神经的过度兴奋,从而发挥镇痛作用[17]。

2.3. 皮肤中交感神经与伤害性神经元末梢的化学偶联

皮肤是机体感受外界刺激的重要器官,其内部的神经支配具有严格的空间分布规律,在正常生理状态下,交感神经与伤害性感觉神经元的末梢分布相互独立,无直接交叉联系[18]。具体而言,交感神经纤维主要分布于皮肤的真皮深层及皮下组织,其功能主要是调节皮肤血管的收缩与舒张、汗腺分泌及毛囊活动;而伤害性感觉神经元的末梢则主要分布于真皮浅层及表皮层,此类神经元以小直径的 A δ 纤维和 C 型感觉神经为主,其外周轴突可分化为复杂的末端分支,深入至真皮乳头层及表皮角质形成细胞之间,通过细胞膜表面表达的多种受体(如 TRP 受体、辣椒素受体等),特异性接收疼痛感觉信息,并快速响应外界的机械、热力及化学刺激[18]。这种空间上的分离分布模式,确保了生理状态下交感神经的调节功能与伤害性感觉的传递功能相互独立,避免了不必要的信号干扰[18]。但在慢性疼痛的病理状态下,上述生理平衡被打破,支配真皮层的交感神经可在多种促神经再生因子(如神经生长因子、脑源性神经营养因子)的作用下,发生异常的发芽增生,萌发出大量新的神经分支,这些异常分支可突破原有的分布界限,延伸至真皮浅层乃至表皮层,与伤害性感觉神经元的末梢形成直接的空间接触,从而实现两者之间的直接相互作用[19]-[21]。这种异常的神经重构不仅改变了皮肤神经的分布模式,更通过化学偶联的方式调控痛

觉感知与处理过程：异常发芽的交感神经末梢可释放大鼠肾上腺素、神经肽 Y 等神经活性物质，这些物质可与伤害性感觉神经末梢表面的相应受体结合，激活下游信号通路，增强感觉神经元的兴奋性，降低其痛阈，最终导致痛觉过敏与痛觉异常[19]。Ji 等[22]在坐骨神经切断及远端残端撕脱构建的实验性坐骨神经模型中，也直观地检测到交感神经纤维的异常发芽现象，同时伴随病变部位去甲肾上腺素水平的显著升高；进一步的机制研究发现，抑制交感神经的发芽或阻断去甲肾上腺素的作用后，模型动物的痛觉过敏症状可得到明显改善[22]。该研究结果不仅证实了病理状态下交感神经异常生长的现象，更明确了异常生长的交感神经可通过与周围区域伤害性感觉神经末梢的化学偶联作用，参与痛信号的传递与感知调控，为理解皮肤神经重构在 NP 中的作用提供了重要的实验依据[22]。

2.4. 脊髓周围交感神经与感觉神经元的耦合

脊髓是外周神经系统与中枢神经系统之间信号传递的关键枢纽，具有整合外周感觉信号并向中枢传递的重要功能[23]。当周围神经发生损伤(如神经切断、卡压、炎症侵袭)后，脊髓的微环境会发生显著改变，大量炎症因子(如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β)与神经营养因子被释放，可渗透至脑脊液中，这些因子可诱导交感神经的传出纤维发生显著的发芽现象，并且运输中相应部位以响应神经病理性疼痛[24]。这种异常的神经连接模式，使得交感神经可直接调控感觉神经元的活性，这也是为何在神经性疼痛动物模型中，多数异位放电现象多见于大直径、快速传导的有髓 A 类传入纤维的重要原因[24]。Ji 等[22]的研究进一步证实了这一调控机制：在神经性疼痛模型中，DRG 内发芽的交感神经纤维可通过释放大鼠肾上腺素，特异性作用于大直径神经元表面高表达的 α_2A -肾上腺素能受体；去甲肾上腺素与 α_2A -肾上腺素能受体结合后，可激活细胞膜上的钾离子通道，调节背根神经节(Dorsal Root Ganglion, DRG)神经元的静息电位与动作电位发放频率，进而显著增强 DRG 神经元的兴奋性[22]。兴奋性增强的 DRG 神经元可通过其向脊髓背角的投射纤维，释放更多的兴奋性神经递质(如谷氨酸)，显著增强 DRG 神经元向脊髓背角的信号传导效率放大痛觉信号，最终参与疼痛的调制过程[22]。

3. 神经病理性疼痛中的脊髓胶质细胞活化

3.1. 脊髓胶质细胞的分类及生理功能

成年哺乳动物的脊髓包含神经干细胞和/或前驱细胞，这些细胞在一生中缓慢繁殖，并专门分化为胶质细胞。近期研究强调了成体祖细胞对修复的贡献，显示中枢神经系统受创后细胞广泛增殖和胶质生成[25]。脊髓胶质细胞是脊髓内数量最多的细胞群体，主要包括小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞及室管膜细胞等，其中小胶质细胞和星形胶质细胞是参与 NP 调控的核心亚型[26] [27]。

脊髓作为中枢神经系统连接脑与外周的关键枢纽，其稳态维持依赖胶质细胞的协同调控，这类细胞无电信号传导功能但调控能力多样，占脊髓细胞总量绝大多数，依表型与功能可分为四大核心类群及胶质祖细胞等亚型[28]。星形胶质细胞数量最丰富，成人脊髓中可分为 6 个转录组亚簇、小鼠为 5 个亚簇，种属表达谱差异显著，其通过形成三维支架提供机械支持、参与血-脊髓屏障构成调控物质转运，同时摄取神经元代谢产物与突触间隙神经递质，维持微环境与电活动稳定，其生理状态下以 A2 表型为主，功能异常易诱发胶质瘢痕[26] [27]。少突胶质细胞是脊髓白质主要细胞，核心功能为轴突形成髓鞘以提升神经冲动传导效率，还能分泌神经营养因子调控突触可塑性，其功能损伤会引发运动、感觉障碍，且性别差异可调控其线粒体基因表达[26] [29]-[31]。小胶质细胞作为固有免疫细胞，成人脊髓中含 4 个转录组亚簇，静息态下通过吞噬作用维持组织完整性，分泌抗炎因子与神经营养因子参与神经环路构建，乳酸介导的修饰可发挥神经保护作用，性别特异性基因表达影响雌雄个体生理反应差异[32] [33]。

室管膜细胞单层排列于脊髓中央管腔面，借助纤毛调控脑脊液生成与循环，为脊髓提供营养供给与

外力缓冲, 且具备增殖分化潜能, 可作为神经干细胞样细胞库参与损伤修复, 功能异常与脑脊液循环障碍疾病相关: 胶质祖细胞可分化为星形胶质细胞与少突胶质细胞, 参与脊髓发育及成年后胶质细胞更新, 星形胶质细胞和小胶质细胞则通过神经-胶质相互作用调控感觉信息传递, 与星形胶质细胞在神经病理性疼痛中存在功能协同与差异[34]。脊髓胶质细胞各类群通过分子信号网络形成功能共同体, 参与发育、稳态维持、信号传导及免疫防御等核心生理过程, 其功能异质性及种属、性别差异为生理调控机制研究提供重要线索, 而单细胞与空间组学技术的应用, 进一步明晰了其亚型分类与功能机制, 其功能异常与脊髓损伤、神经退行性疾病的关联, 也为靶向治疗提供了新思路[33]。

3.2. 脊髓胶质细胞的活化机制

脊髓胶质细胞其活化过程可被多种信号分子触发。外周神经损伤后, 受损神经末梢释放的伤害性信号分子(如三磷酸腺苷(ATP)、氢离子(H^+)、P物质等)经背根神经节传导至脊髓背角, 与小胶质细胞表面相应受体(如嘌呤能受体 P2X4、P2X7, 神经肽受体 NK1 等)特异性结合, 启动下游信号通路, 最终诱导小胶质细胞活化。同时, 外周神经损伤引发的局部炎症反应中, 炎症因子(如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1β (IL- 1β))可通过血-脊髓屏障浸润至脊髓组织, 进一步放大小胶质细胞的活化效应[35]。

星形胶质细胞与小胶质细胞活化的典型形态学特征表现为胞体肥大、突起增粗及增殖能力增强。体外实验证实, 促炎细胞因子(如 IL- 1β 、TNF- α)及趋化因子(如 CXCL2、CCL2 等)的分泌水平上调, 是评估星形胶质细胞与小胶质细胞活化状态的可靠生物学指标[36]。脊髓胶质细胞对多种化学性及机械性损伤具有高度敏感性, 创伤、炎症、缺血、辐射及兴奋性毒性等刺激均可诱导其活化[37]-[39]。活化后的胶质细胞大量分泌各类生物活性物质, 通过调控突触回路中的病理性神经生理及神经解剖学改变, 干扰正常感觉信号传递, 进而引发胶质细胞病(gliopathy) [40]-[43]。胶质细胞与交感神经的相互作用还涉及神经递质与细胞因子的交叉调控。例如, 星形胶质细胞释放的干扰素 α (IFN- α)可通过作用于初级传入神经元的 IFN- α/β 受体, 抑制兴奋性突触传递及伤害性信号传导[44]。在神经病理性疼痛模型中, 脊髓胶质细胞活化可通过释放谷氨酸激活神经元的 NMDA 受体, 而神经元释放的 ATP 又可通过 P2X 受体进一步激活胶质细胞[45]。此外, 在脊髓损伤后, 胶质细胞之间的相互作用(如微胶质细胞与星形胶质细胞的 crosstalk)可通过 CADM1-CADM1、NRP1-VEGFA 等信号通路调节髓鞘损伤及神经再生[46]。在胶原诱导关节炎(CIA)模型中, 交感神经激活可促进 CD4⁺ T 细胞浸润脊髓背角, 激活胶质细胞, 导致疼痛行为[47]。抑制 CRMP2 磷酸化可减少 CD4⁺ T 细胞浸润及胶质细胞活化, 缓解关节炎疼痛[47]。胶质细胞介导突触信号调控的新机制已逐渐成为研究热点。神经元与胶质细胞表达相似的受体、离子通道及转运体, 且共享保守的细胞内信号级联激活通路, 为二者的功能交互奠定了基础。胶质细胞可通过紧密连接[49]及突触结构[50][51]与邻近神经元建立主动通讯, 参与中枢神经系统信号传递网络的构建。在中枢神经系统中, 胶质细胞的活化并非单一因素诱导的简单过程, 而是 NP 中多种神经化学及神经生理变化协同作用的结果。脊髓背角内神经元与胶质细胞(星形胶质细胞、小胶质细胞)呈高度有序排列, 且存在典型突触结构, 提示二者间存在双向突触传递作用。后续细胞及分子水平研究进一步证实, NP 可显著诱导脊髓背角胶质细胞活化, 而活化的胶质细胞通过上述信号通路及结构关联, 参与 NP 后感觉异常的病理生理过程。

4. 小结

神经病理性疼痛的病理机制极为繁复, 牵涉中枢与外周神经系统多层面的调控失序, 传统的神经元中心论已难以对其发病过程作出完整解释。通过对近年研究的系统梳理, 本文明确了脊髓及外周层面交感神经与胶质细胞的活化, 以及二者间的相互作用, 在 NP 慢性化进程中占据关键位置。具体而言, 交感神经可通过外周 $\alpha 1$ -肾上腺素能受体表达上调、中枢痛觉矩阵区域的功能重塑、以及皮肤与脊髓内靶向性

神经发芽等多重途径，与感觉神经元建立异常的功能耦合，从而强化痛觉信号的传递；与此同时，脊髓胶质细胞可被损伤信号及炎症因子触发活化，无论是星形胶质细胞还是少突胶质细胞，均可通过分泌炎症因子、调控突触微环境等方式参与痛觉敏化，而各类胶质细胞在功能上的异质性与协同作用，则进一步加剧了疼痛调控机制的复杂属性。关键在于，二者经由神经免疫炎症网络及信号通路的交叉对话，构建起“交感神经-胶质细胞-感觉神经元”这一调控环路，共同驱动 NP 的慢性进展。展望未来，研究需进一步厘清二者相互作用的关键分子靶点及其时空特异性规律，为开发更精准的 NP 治疗方案指明了方向。

参考文献

- [1] Li, X., Liu, Y., Jing, Z., Fan, B., Pan, W., Mao, S., *et al.* (2023) Effects of Acupuncture Therapy in Diabetic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, **78**, Article ID: 102992. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2023.102992>
- [2] 赵佳丽, 李海英, 岳全, 李琼芬, 施蓉蓉, 吴海菁. 糖尿病周围神经病理性疼痛管理策略的研究进展[J]. 中国医药指南, 2025, 23(6): 56-58.
- [3] Ko, H., Chun, H., Han, S. and Kaang, B. (2023) Role of Spinal Astrocytes through the Perisynaptic Astrocytic Process in Pathological Pain. *Molecular Brain*, **16**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/s13041-023-01069-z>
- [4] Simonetti, M. and Mauceri, D. (2023) Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Pain Chronicity. *Cells*, **12**, Article No. 1126. <https://doi.org/10.3390/cells12081126>
- [5] Mulvey, M.R., Paley, C.A., Schuberth, A., King, N., Page, A. and Neoh, K. (2024) Neuropathic Pain in Cancer: What Are the Current Guidelines? *Current Treatment Options in Oncology*, **25**, 1193-1202. <https://doi.org/10.1007/s11864-024-01248-7>
- [6] De Ridder, D., Adhia, D. and Vanneste, S. (2021) The Anatomy of Pain and Suffering in the Brain and Its Clinical Implications. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **130**, 125-146. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.08.013>
- [7] Petroianu, G.A., Aloum, L. and Adem, A. (2023) Neuropathic Pain: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **11**, Article ID: 1072629. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1072629>
- [8] Rezaee, L., Manaheji, H. and Haghparast, A. (2019) Role of Spinal Glial Cells in Excitability of Wide Dynamic Range Neurons and the Development of Neuropathic Pain with the L5 Spinal Nerve Transection in the Rats: Behavioral and Electrophysiological Study. *Physiology & Behavior*, **209**, Article ID: 112597. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112597>
- [9] Galosi, E., Di Pietro, G., La Cesa, S., Di Stefano, G., Leone, C., Fasolino, A., *et al.* (2021) Differential Involvement of Myelinated and Unmyelinated Nerve Fibers in Painful Diabetic Polyneuropathy. *Muscle & Nerve*, **63**, 68-74. <https://doi.org/10.1002/mus.27080>
- [10] Jänig, W. and Baron, R. (2003) Complex Regional Pain Syndrome: Mystery Explained? *The Lancet Neurology*, **2**, 687-697. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00557-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00557-x)
- [11] Birklein, F., Drummond, P.D., Li, W., Schlereth, T., Albrecht, N., Finch, P.M., *et al.* (2014) Activation of Cutaneous Immune Responses in Complex Regional Pain Syndrome. *The Journal of Pain*, **15**, 485-495. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.01.490>
- [12] Mo, J., Huang, L., Peng, J., Ocak, U., Zhang, J. and Zhang, J.H. (2019) Autonomic Disturbances in Acute Cerebrovascular Disease. *Neuroscience Bulletin*, **35**, 133-144. <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0299-2>
- [13] Lu, C., Yang, T., Zhao, H., Zhang, M., Meng, F., Fu, H., *et al.* (2016) Insular Cortex Is Critical for the Perception, Modulation, and Chronification of Pain. *Neuroscience Bulletin*, **32**, 191-201. <https://doi.org/10.1007/s12264-016-0016-y>
- [14] Xiao, X. and Zhang, Y. (2018) A New Perspective on the Anterior Cingulate Cortex and Affective Pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **90**, 200-211. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.022>
- [15] Auvichayapat, P., Keeratitanont, K., Janyacharoen, T. and Auvichayapat, N. (2018) The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Metabolite Changes at the Anterior Cingulate Cortex in Neuropathic Pain: A Pilot Study. *Journal of Pain Research*, **11**, 2301-2309. <https://doi.org/10.2147/jpr.s172920>
- [16] 杜宜楠, 马宁, 张海波, 等. 导水管周围灰质在痛觉调控过程中作用的研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2019, 35(6): 675-679.
- [17] Li, Y., Li, W., Wang, S., Gong, Y., Dou, B., Lyu, Z., *et al.* (2022) The Autonomic Nervous System: A Potential Link to

- the Efficacy of Acupuncture. *Frontiers in Neuroscience*, **16**, Article ID: 1038945. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1038945>
- [18] Peng, Y., Lu, J., Lu, S., Zou, J., Fu, T., Jiang, L., *et al.* (2023) Paradoxical Changes of Cutaneous Microcirculation and Sympathetic Fibers of Rat Hind Limbs after Sciatic Nerve Compression. *Plastic & Reconstructive Surgery*, **151**, 245-254. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000009842>
- [19] Hu, G., Huang, K., Hu, Y., Du, G., Xue, Z., Zhu, X., *et al.* (2016) Single-Cell RNA-Seq Reveals Distinct Injury Responses in Different Types of DRG Sensory Neurons. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 31851. <https://doi.org/10.1038/srep31851>
- [20] Fitzcharles, M., Cohen, S.P., Clauw, D.J., Littlejohn, G., Usui, C. and Häuser, W. (2021) Nociceptive Pain: Towards an Understanding of Prevalent Pain Conditions. *The Lancet*, **397**, 2098-2110. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00392-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00392-5)
- [21] Avraham, O., Feng, R., Ewan, E.E., Rustenhoven, J., Zhao, G. and Cavalli, V. (2021) Profiling Sensory Neuron Micro-environment after Peripheral and Central Axon Injury Reveals Key Pathways for Neural Repair. *eLife*, **10**, e68457. <https://doi.org/10.7554/elife.68457>
- [22] Ji, Y., Shi, W., Yang, J., Ma, B., Jin, T., Cao, B., *et al.* (2022) Effect of Sympathetic Sprouting on the Excitability of Dorsal Root Ganglion Neurons and Afferents in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **587**, 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.11.096>
- [23] Gierthmühlen, J., Binder, A. and Baron, R. (2014) Mechanism-Based Treatment in Complex Regional Pain Syndromes. *Nature Reviews Neurology*, **10**, 518-528. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.140>
- [24] Tian, T., Moore, A.M., Ghareeb, P.A., Boullis, N.M. and Ward, P.J. (2024) A Perspective on Electrical Stimulation and Sympathetic Regeneration in Peripheral Nerve Injuries. *Neurotrauma Reports*, **5**, 172-180. <https://doi.org/10.1089/neur.2023.0133>
- [25] Horky, L.L., Galimi, F., Gage, F.H. and Horner, P.J. (2006) Fate of Endogenous Stem/Progenitor Cells Following Spinal Cord Injury. *Journal of Comparative Neurology*, **498**, 525-538. <https://doi.org/10.1002/cne.21065>
- [26] Bhatt, M., Sharma, M. and Das, B. (2024) The Role of Inflammatory Cascade and Reactive Astroglia in Glial Scar Formation Post-Spinal Cord Injury. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **44**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1007/s10571-024-01519-9>
- [27] Ogaki, A., Ikegaya, Y. and Koyama, R. (2021) Extracellular Vesicles Taken up by Astrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 10553. <https://doi.org/10.3390/ijms221910553>
- [28] Chen, Y., Wei, Y., Liu, J., Zhu, T., Zhou, C. and Zhang, D. (2025) Spatial Transcriptomics Combined with Single-Nucleus RNA Sequencing Reveals Glial Cell Heterogeneity in the Human Spinal Cord. *Neural Regeneration Research*, **20**, 3302-3316. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-23-01876>
- [29] E. Hirbec, H., Noristani, H.N. and Perrin, F.E. (2017) Microglia Responses in Acute and Chronic Neurological Diseases: What Microglia-Specific Transcriptomic Studies Taught (and Did Not Teach) Us. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **9**, Article No. 227. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00227>
- [30] Moore, S., Meschkat, M., Ruhwedel, T., Trevisiol, A., Tzvetanova, I.D., Battefeld, A., *et al.* (2020) A Role of Oligodendrocytes in Information Processing. *Nature Communications*, **11**, Article No. 5497. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19152-7>
- [31] Malta, I., Moraes, T., Rodrigues, G., Franco, P. and Galdino, G. (2019) The Role of Oligodendrocytes in Chronic Pain: Cellular and Molecular Mechanisms. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **70**.
- [32] Deng, J., Meng, F., Zhang, K., Gao, J., Liu, Z., Li, M., *et al.* (2022) Emerging Roles of Microglia Depletion in the Treatment of Spinal Cord Injury. *Cells*, **11**, Article No. 1871. <https://doi.org/10.3390/cells11121871>
- [33] Ahuja, C.S., Nori, S., Tetreault, L., Wilson, J., Kwon, B., Harrop, J., *et al.* (2017) Traumatic Spinal Cord Injury—Repair and Regeneration. *Neurosurgery*, **80**, S9-S22. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyw080>
- [34] Matrongolo, M.J., Ang, P.S., Wu, J., *et al.* (2023) Piezo1 Agonist Restores Meningeal Lymphatic Vessels, Drainage, and Brain-CSF Perfusion in Craniosynostosis and Aged Mice.
- [35] Gwak, Y.S., Kang, J., Unabia, G.C. and Hulsebosch, C.E. (2012) Spatial and Temporal Activation of Spinal Glial Cells: Role of Gliopathy in Central Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury in Rats. *Experimental Neurology*, **234**, 362-372. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.10.010>
- [36] Tziastoudi, M., Chronopoulou, I., Pissas, G., Cholevas, C., Eleftheriadis, T. and Stefanidis, I. (2023) Tumor Necrosis Factor- α G-308A Polymorphism and Sporadic IgA Nephropathy: A Meta-Analysis Using a Genetic Model-Free Approach. *Genes (Basel)*, **14**, Article No. 1488. <https://doi.org/10.3390/genes14071488>
- [37] Fitch, M.T., Doller, C., Combs, C.K., Landreth, G.E. and Silver, J. (1999) Cellular and Molecular Mechanisms of Glial Scarring and Progressive Cavitation: *In Vivo* and *In Vitro* Analysis of Inflammation-Induced Secondary Injury after CNS

- Trauma. *The Journal of Neuroscience*, **19**, 8182-8198. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.19-19-08182.1999>
- [38] Kyrkanides, S., Olschowka, J.A., Williams, J.P., Hansen, J.T. and O'Banion, M.K. (1999) TNF alpha and IL-1 β Mediate Intercellular Adhesion Molecule-1 Induction via Microglia-Astrocyte Interaction in CNS Radiation Injury. *Journal of Neuroimmunology*, **95**, 95-106. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(98\)00270-7](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(98)00270-7)
- [39] Tikka, T.M. and Koistinaho, J.E. (2001) Minocycline Provides Neuroprotection against *n*-Methyl-d-Aspartate Neurotoxicity by Inhibiting Microglia. *The Journal of Immunology*, **166**, 7527-7533. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.12.7527>
- [40] Crown, E.D., Gwak, Y.S., Ye, Z., Johnson, K.M. and Hulsebosch, C.E. (2008) Activation of p38 MAP Kinase Is Involved in Central Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury. *Experimental Neurology*, **213**, 257-267. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.05.025>
- [41] Hulsebosch, C.E. (2008) Gliopathy Ensures Persistent Inflammation and Chronic Pain after Spinal Cord Injury. *Experimental Neurology*, **214**, 6-9. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.07.016>
- [42] Gwak, Y.S. and Hulsebosch, C.E. (2009) Remote Astrocytic and Microglial Activation Modulates Neuronal Hyperexcitability and Below-Level Neuropathic Pain after Spinal Injury in Rat. *Neuroscience*, **161**, 895-903. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.03.055>
- [43] Hulsebosch, C.E., Hains, B.C., Crown, E.D. and Carlton, S.M. (2009) Mechanisms of Chronic Central Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury. *Brain Research Reviews*, **60**, 202-213. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.010>
- [44] Liu, C., Gao, Y., Luo, H., Berta, T., Xu, Z., Ji, R., *et al.* (2016) Interferon Alpha Inhibits Spinal Cord Synaptic and Nociceptive Transmission via Neuronal-Glial Interactions. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 34356. <https://doi.org/10.1038/srep34356>
- [45] Nie, H., Zhang, H. and Weng, H. (2010) Bidirectional Neuron-Glia Interactions Triggered by Deficiency of Glutamate Uptake at Spinal Sensory Synapses. *Journal of Neurophysiology*, **104**, 713-725. <https://doi.org/10.1152/jn.00282.2010>
- [46] Li, D., Yang, K., Li, J., Xu, X., Gong, L., Yue, S., *et al.* (2024) Single-Cell Sequencing Reveals Glial Cell Involvement in Development of Neuropathic Pain via Myelin Sheath Lesion Formation in the Spinal Cord. *Journal of Neuroinflammation*, **21**, Article No. 213. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03207-3>
- [47] Jiang, Y., Wen, J., Ma, X., Yuan, C., Zhou, F., Zheng, M., *et al.* (2025) CRMP2 Phosphorylation Regulates Polarization and Spinal Infiltration of CD4⁺ T Lymphocytes, Inhibits Spinal Glial Activation, and Arthritic Pain. *Pain*, **166**, 2162-2180. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003599>
- [48] Xu, M., Yang, L., Hong, L., Zhao, X. and Zhang, H. (2012) Direct Protection of Neurons and Astrocytes by Matrine via Inhibition of the NF- κ B Signaling Pathway Contributes to Neuroprotection against Focal Cerebral Ischemia. *Brain Research*, **1454**, 48-64. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.03.020>
- [49] Zündorf, G., Kahlert, S. and Reiser, G. (2007) Gap-Junction Blocker Carbenoxolone Differentially Enhances NMDA-Induced Cell Death in Hippocampal Neurons and Astrocytes in Co-Culture. *Journal of Neurochemistry*, **102**, 508-521. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04509.x>
- [50] Haber, M., Zhou, L. and Murai, K.K. (2006) Cooperative Astrocyte and Dendritic Spine Dynamics at Hippocampal Excitatory Synapses. *The Journal of Neuroscience*, **26**, 8881-8891. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1302-06.2006>
- [51] Oliet, S., Panatier, A., Piet, R., Mothet, J., Poulain, D. and Theodosis, D. (2008) Neuron-Glia Interactions in the Rat Supraoptic Nucleus. In: *Progress in Brain Research*, Elsevier, 109-117. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)00410-x](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)00410-x)