

腰椎间盘突出症慢性疼痛的脑机制研究进展*

张天龙¹, 赵继荣^{2**}, 陈祁青¹, 赵宁¹, 朱宝¹,
马同¹, 薛旭¹, 杨涛²

(1. 甘肃省中医院 兰州 730030; 2. 甘肃中医药大学中医临床学院 兰州 730050)

摘要:腰椎间盘突出症(lumbar disc herniation, LDH)导致的慢性腰腿痛已经成为影响广大人民群众生活的严重疾患之一,对社会生产和社会经济造成了严重负担,LDH慢性疼痛的诊疗虽然取得了长足发展,但是其病因病理复杂多变,目前仍是世界性的医疗难题之一。近年来,随着细胞生物、分子蛋白、医学物理等技术的快速发展,推动着LDH慢性疼痛的病理机制由病灶局部的研究转向大脑功能与结构区的探索,LDH慢性疼痛引起大脑功能与结构区的异常改变引起了众多学者的关注,这一发现为进一步探索LDH慢性疼痛机制提供了丰富的思路。本文对LDH慢性疼痛的脑机制展开现代医学和中医学的最新综述,深入探讨LDH慢性疼痛的脑机制,以期为临床治疗及研究该病提供科研思路与科学基础。

关键词:腰椎间盘突出症 慢性疼痛 信号通路 脑机制 综述

doi: 10.11842/wst.20210123008 中图分类号: R319 文献标识码: A

1 腰椎间盘突出症慢性疼痛机制

1.1 腰椎间盘突出症慢性疼痛的概述

腰椎间盘突出症(Lumbar Disc Herniation, LDH)引发患者腰腿痛及大小便症状的根本病因是神经根、脊髓及马尾神经受到椎间盘的激惹^[1]。LDH发病年龄多集中于25-55岁青壮年及中年人群^[2-3],伴随着现代社会人们生产生活方式的急剧变化,LDH的患者也越来越年轻化,其患病率和致残率逐年升高。LDH病因病理机制复杂,目前已知的三大机制不能充分阐释该病的病理机制。近年来,学者们对LDH慢性疼痛与大脑的关系产生了浓厚兴趣,试图通过大脑的细化研究阐释LDH复杂的病因病理机制,本文就现代医学与中医学对LDH慢性疼痛与脑结构和脑功能关系的研究展开最新的综述。

1.2 腰椎间盘突出症慢性疼痛的发病机制

1.2.1 机械压迫机制

机械压迫机制学说最早被发现于20世纪30年代^[4],手术切除LDH患者的责任间隙的椎间盘,解除病变椎间盘对神经的压迫,发现患者的慢性腰痛得到了明显缓解,病理状态下,椎间盘与神经存在的压迫关系引发了患者的一系列症状。自此之后,机械性压迫学说掀开了LDH的病理机制;在对尸体解剖、椎间盘影像、动物实验及临床手术等大量的观察中发现^[5-8],神经根在腰椎间盘的压迫下出现充血、水肿等病理改变,椎间盘周围的内环境出现了紊乱,神经递质、蛋白质等营养物质出现转运障碍,神经出现缺血缺氧的病理状态是导致患者神经支配区出现一系列临床症状的原因。学者们根据LDH机械压迫机制研究了诸多手术方式^[9-11],目的就是解除神经根受压状态,恢复解

收稿日期:2021-01-23

修回日期:2021-12-15

* 国家自然科学基金委员会地区项目(81760877):基于RS-fMRI及ERK-CREB-BDNF信号通路杜仲腰痛丸干预腰椎间盘突出症慢性疼痛的脑机制研究,负责人:赵继荣;国家中医药管理局中医药标准化项目(GZY-FJS-2020-213):中医病证诊疗效标准示示范性修订—腰椎间盘突出证,负责人:赵继荣。

** 通讯作者:赵继荣,主任医师,博士/硕士研究生导师,主任医师,主要研究方向:中医药防治脊柱脊髓相关疾病。

剖位置,减轻甚至治愈LDH所致的慢性疼痛。但随着研究的深入^[12],众多学者发现机械压迫并不是致痛的唯一因素,手术解除压迫后或椎间盘并未压迫神经根时,患者腰痛仍然持续存在,这促使学者们对椎间盘局部周围环境不得不进行进一步的分析。

1.2.2 炎症化学刺激机制

在手术治疗过程中学者们发现退变椎间盘对神经根未造成压迫、压迫不严重时或解除压迫后,患者仍然存在慢性腰腿痛,通过解剖发现邻近的神经根与周围组织相互粘连、充血、水肿严重。在对LDH慢性腰腿痛患者给予非甾体抗炎药治疗后,发现患者慢性腰腿痛的症状得到了明显缓解^[13-14],说明炎症因子也是LDH慢性疼痛的致痛机制之一^[15]。在对突出、退变的椎间盘组织进行细胞学研究时发现,突出的椎间盘周围前列腺素E₂ (Prostaglandin E₂, PGE₂)、白细胞介素1 (Interleukin-1, IL-1)、5-羟色胺 (5-Hydroxytryptamine, 5-HT)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、环氧化酶 (Cyclooxygenase, COX)等炎症因子呈高浓度表达,炎症因子影响椎间盘与神经根周围及内部环境的改变,导致血管扩张和通透性增加,使得受损神经元产生变异引发下腰痛症状^[16]。Jason^[17]等人利用无压迫法对大鼠进行LDH造模,分析定量椎间盘周围IL-1 α 、IL-6、IL-10、TNF- α 等炎症因子浓度水平,发现在无机械压迫下这些炎症因子的浓度水平呈现升高趋势。炎症因子水平的变化在LDH神经病理致痛机制中扮演着重要的角色,LDH抗炎药物的有效性也证实了炎症化学刺激机制的重要性不容忽视。

1.2.3 自身免疫反应机制

髓核是全身最大的无血管组织,髓核的营养供给主要靠软骨终板的渗透来滋养,它是一种未能被自身免疫系统所识别的隐蔽抗原。当髓核在病理状态下,髓核自身免疫反应被激活,外周血中T淋巴细胞、B淋巴细胞与通过特定的髓核组织抗原产生相互作用^[18-19],自身免疫反应激活所产生的局部炎性效应能够诱发神经根产生疼痛。Spiliopoulou等^[20]人也发现免疫球蛋白IgG和IgM参与了神经根的病变过程。有学者^[21]在狗的髓核中发现有完整的免疫球蛋白IgG分子参与介导免疫反应和超敏反应,当退变的椎间盘处于突出状态时,免疫球蛋白IgG体内持续存在的抗原及其刺激所产生的抗体形成免疫复合物,刺激中枢神经

系统产生痛觉感应。还有学者^[22]在LDH猪的模型中发现椎间盘有巨噬细胞浸润,突出的椎间盘存在免疫复合物表达。进一步证实突出的椎间盘组织中存在自身免疫应答。段向东等人^[23]通过检测临床患者退变椎间盘组织中IL-9和TNF- α 的表达水平,发现IL-9和TNF- α 参与了椎间盘退变自身免疫反应的全过程。椎间盘自身的免疫反应的激活也是椎间盘突出后引起下腰痛及坐骨神经痛的重要病理基础之一。

1.3 腰椎间盘突出症慢性疼痛的脑机制

1.3.1 静息态功能磁共振下LDH慢性疼痛脑机制的研究

静息态功能磁共振成像(Resting State Function MRI, RS-fMRI)的工作原理是在静息状态下检测大脑组织内部自发产生的血氧水平依赖(Blood Oxygen Level Dependent, BOLD)信号,观察脑区发生神经活动时血氧和血流的变化,在机体病理状态下,大脑各功能与结构区的血氧和血流会发生显著变化^[24]。RS-fMRI目前已被广泛应用于阿尔茨海默病、癫痫及慢性疼痛等多种疾病研究^[25-27]。Baliki等人^[28]最早利用RS-fMRI技术对坐骨神经损伤模型大鼠进行了脑部结构与功能的观察,发现在慢性疼痛刺激下,大脑皮层回路、海马、纹状体等多个脑区发生了异常变化。Huang等人^[29]利用RS-fMRI技术研究了146例LDH慢性疼痛患者,发现LDH慢性疼痛患者的大脑整个功能区的连接都出现了异常。说明腰椎间盘突出会造成大脑形态和功能的重组。国内朱园园等人^[30]通过RS-fMRI技术也证实了LDH所致的慢性疼痛能够引起大脑多个脑区的异常信号活动。RS-fMRI技术推动了LDH慢性疼痛与大脑之间的联系,但是这种联系的介质仍未明确。

1.3.2 信号通路与LDH慢性疼痛的脑机制关系

(1) MAPK信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)广泛存在于人体内,是属于人体细胞内的一类丝氨酸或苏氨酸蛋白激酶,这种酶可以被细胞外信号激活并介导信号从细胞膜向细胞核内转移,并引起细胞生物学反应(如细胞增殖、分化、凋亡等),调控节人体内生理病理活动。目前在人体内已发现3个MAPK亚族,主要是细胞外信号调节激酶(extra-cellular signal regulated kinase, ERK)、c-Jun氨基末端激酶或应激激活的蛋白激酶(JNK/SAPK)、p38(SAPK 2),

其不同亚族发挥作用不同,参与调节机制复杂^[31]。MAPK家族在背根神经节中激活,在脊髓水平参与中枢敏化的形成和伤害性信号的调制^[32-34],而且广泛分布于中枢神经系统,MAPK能够调节神经元活动和突触可塑性,促使相关蛋白质的合成,参与痛觉信息的整合和调制。在一项针对坐骨神经痛模型大鼠的研究中,针刺大鼠双侧足三里、阳陵泉穴后,发现大鼠海马区Ras/Raf/ERK和p38MAPK表达水平发生变化,说明针刺镇痛效应可能与Ras/Raf/ERK信号通路的活性及p38MAPK的表达有关^[35]。MAPK家族信号通路可能已经是LDH慢性疼痛与大脑联系紧密的介质之一。

(2) CREB信号通路

cAMP应答元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)最初是在学习和记忆研究中发现的^[36],CREB参与了神经元细胞增殖、分化、凋亡活动^[37]。CREB作为重要的中枢神经转录增强因子,是多条细胞信号转导通路的终止与交汇点^[38]。CREB在刺激产生疼痛的信号时,在丝氨酸133处磷酸化并被激活,活化的CREB可以进一步诱导神经元c-fos、神经激肽-1(NK, neurokinin-1),脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)等的活化,这是脑干和脊髓伤害感受途径中神经元活化的重要标志物,进而影响相关蛋白质的合成,调控痛觉信息的整合,在神经突触可塑性的改变中发挥重要作用^[39]。

(3) BDNF信号通路

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)最初被发现于猪脑中,它参与调节神经营养、神经损伤修复。随着研究的深入^[41],在脊髓和肾脏中也检测到高表达的BDNF。BDNF由背根神经节(Dorsal Root Ganglion, DRG)的神经元合成,并顺行的从胞体转运至脊髓末端。BDNF能够与酪氨酸激酶受体(TrkB)受体高亲和力结合^[42],受体结合后并触发其自身磷酸化,二者协同在调节突触可塑性方面发挥重要作用,BDNF信号通路即使在轴突稳定后仍保持激活状态,持续促进神经元的生长^[43]。BDNF水平的升高与慢性疼痛刺激的时间和强度呈正相关^[44],BDNF水平的高低可能是解释慢性疼痛病理生理的关键机制;TU等人^[45]研究了电针镇痛的机制,对神经痛大鼠脊髓BDNF/TrkB蛋白水平进行检测,发现BDNF/TrkB蛋白水平在电针的持续刺激下处于低表达状态,说明BDNF-TrkB信号通路参与了神经痛大鼠的神经损伤

修复过程。BDNF-TrkB信号通路可能是神经病理损伤慢性疼痛的调节机制。中枢神经系统是高度可塑性的细胞网络,在整个生命过程中不断调节其功能以适应环境刺激。

2 中医学对LDH慢性疼痛脑机制的研究

中医典籍中并无明确记载“腰椎间盘突出症”这一病名,根据记载本病应属中医典籍中的“腰痛”“腿腿痛”“痹症”等范畴,中医对于腰痛的防治历史悠久,经验丰富,其防治主要从辨证论治与整体论治出发,中医学认为腰痛的病理生理机制与肾、骨、脑等脏器关系密切,以下从经络、生理、病理等三个方面详细阐述腰痛与肾、骨、脑之间的关系。

2.1 经络联系

经络在传统医学中被认为是经脉和络脉的总称,如同网状有规律的遍布周身,是人体结构的重要组成部分、人体功能的调控系统,主要功能是运行全身气血,联络脏腑、形体、官窍,沟通上下内外,感应传导信息。自古至今,经络一直是众多医家看病治病的辨病基础,其中关于“肾、骨、脑”三者的经络联系的深入研究也从未中断过。《灵枢·经脉篇》是目前最早最完全记载了肾、骨、脑”的经络联系,该书记载并说明足少阴肾经与足太阳膀胱经是相互络属的表里经脉,两经脉起止循行密切配合,联络下肢、腰背、脊髓、脑等部位;《素问·骨空论第六十篇》认为督脉源起于小腹内胞宫,从后背走行至上齿正中的龈交穴,中途进一步加强了肾、骨、脑”的经络联系。“肾、骨、脑”的经络联系并不是单一的联系,三者通过经络联系紧密。

2.2 生理联系

传统医学关于人生命本原的认可是,人之形体生命禀受于父母的先天之精所化生,《灵枢·天年》说,人之始生,“以母为基,以父为楨”。这与现代医学的研究一致,生命源自父母结合的受精卵。但传统医学对此有更深刻的认识,《灵枢·经脉》说:精是构成人体和维持人体生命活动的最基本物质;肾藏精,主骨生髓,髓上滋养于脑,脑为髓海、元神之府、清明之府,脑主宰人体的一切生命活动;精化成髓,脑神的充养依赖于精髓的充沛,精髓的化生依赖于肾气的健旺,且精髓能够上达于脑,脑髓也能够下行于肾。“肾、骨、脑”器官能够正常生长发育和发挥功能离不开共同的介质—精髓。精髓的充沛是“肾、骨、脑”共同协调发

展的物质基础。

2.3 病理联系

《灵枢·海论》中岐伯回答黄帝髓海之问:髓海,有余则轻劲,多力自度;髓海不足,则脑转、耳鸣、胫酸、眩冒、目无所见、懈怠、安卧。“肾、骨、脑”三者之间相互制约,共同作用,任何一方出现病变,其他两方也会随之出现病变。肾精不足,骨髓失养,髓化无源,脑神无权;肾气不足,阳运无力,筋无可柔,骨无可正。肾虚精亏,髓衰骨弱,则支撑人体的能力减退,势必出现腰膝酸软无力,不耐久行久立等症。关于腰部与肾、骨、脑三者病理关系的认识展示了中医学对慢性腰痛病理机制复杂程度的认识水平,提醒我们要重视慢性腰腿痛的整体论治。

2.4 中医药治疗本病的优势

肾、骨、脑三者在经络、生理、病理之间存在着密切关联,肾气不足,脑髓不充,会导致骨代谢疾病、脊柱退变性疾病以及脑部疾病,如骨质疏松症、腰椎间盘突出症、阿尔茨海默病和帕金森病等。《灵枢·本神》曰:“志伤……腰脊不可俯仰屈伸”。《灵枢·决气》曰:“液脱者,骨属屈伸不利,色夭,脑髓消,胫酸”。脑颅位居百体之首,摄百肢,管运动,肾与脑的功能失调,势必会引发一系列与之脏器本身相关的疾病等。中医理论认为腰痛病病机之本在肾藏亏虚,血瘀、气滞、水停为标,本病病机实质总属本虚标实。脑神的充养

依赖于精髓的充沛,精髓的化生依赖于肾气的健旺,且精髓能够上达于脑,脑髓能够下行于肾。因而治疗上既要考虑到“精不足者,补之以味”,以药、食之厚味来填精益髓,又要兼顾“气血之顺”,中医治疗腰痛病常兼顾二者,从整体观念出发,辨证论治,如治疗腰痛病的经典方剂独活寄生汤、真武汤、六味地黄丸等。研究发现补肾方药能提高衰老大鼠海马组织中BDNF及其靶基因TrkB表达而延缓衰老^[46];行气、活血中药能够明显上调大鼠海马CREB和BDNF表达发挥抗抑郁作用^[47-48]。

3 小结及展望

机械压迫、炎症化学、自身免疫机制的发现为防治LDH做出了重大贡献,但是LDH的生理病理机制复杂,针对三大机制衍生的各种治疗方法仍不能彻底解决LDH所致的慢性疼痛。大脑参与LDH慢性疼痛的病理生理机制是一重大发现,在学术界掀起了研究热潮,然而,关于腰痛的中医理论早在2000多年前就认识到腰痛的病理生理基础与肾、骨、脑有着密切联系,但是基于理论的深奥与复杂性,现代临床推广困难,不能被共识。相信今后,现代医学会涌现出更多关于LDH慢性疼痛与脑功能与结构的内在协调机制的探索,这将可能阐明中医关于此病的先进理论,进一步丰富中医藏象理论。

参考文献

- 1 腰椎间盘突出症诊疗指南. 中华骨科杂志, 2020(8):477-487.
- 2 Carlson B B, Albert T J. Lumbar disc herniation: what has the Spine Patient Outcomes Research Trial taught us?. *Int Orthop*, 2019, 43(4): 853-859.
- 3 Strmqvist F, Strmqvist B, Jansson B, et al. Surgical treatment of lumbar disc herniation in different ages-evaluation of 11.237 patients. *Spine J*, 2017, 17(11):1577-1585.
- 4 Mixter W J, Barr J S. Rupture of the lumbar intervertebral disk: an etiologic factor for so-called "sciatic" pain. *Ann Surg*, 1934, 106(4): 777-787.
- 5 魏晓宁, 王艳, 裴飞. 腰椎间盘突出结构、盘内压力及不同载荷的影响: 生物力学研究进展. 中国组织工程研究, 2015, 19(20):3242-3247.
- 6 Atlas S J, Keller R B, Wu Y A, et al. Long-term outcomes of surgical and nonsurgical management of sciatica secondary to a lumbar disc herniation: 10 year results from the maine lumbar spine study. *Spine*, 2006, 10(2):91-92.
- 7 Weber H. Lumbar disc herniation. A controlled, prospective study with ten years of observation. *Sas J*, 2009, 3(1):30-40.
- 8 李妍玲. LDH神经功能评分与MRI表现相关性研究及电针对模型兔退变腰椎间盘突出Actin、Tubulin表达的影响. 武汉: 湖北中医药大学硕士研究生学位论文, 2018.
- 9 Ong D, Chua N H, Vissers K. Percutaneous disc decompression for lumbar radicular pain: a review article. *Pain Pract*, 2016, 16(1): 111-126.
- 10 Teng I, Han J, Phan K, et al. A meta-analysis comparing ALIF, PLIF, TLIF and LLIF. *J Clin Neurosci*, 2017, 44:S0967586817300607.
- 11 陈文, 赵继荣, 邓强, 等. 微创技术治疗青少年腰椎间盘突出症的临床研究进展. 中国激光医学杂志, 2020, 29(3):167-172.
- 12 田新宇, 牛晓磊. 读“对腰椎间盘突出症传统机械压迫刺激观的质疑与反思”——与黄仕荣等商榷. 第八届世界中医骨科学术交流大会论文集, 2010:2.
- 13 Kennedy D J, Zheng P Z, Smuck M, et al. A minimum of 5-year follow-up after lumbar transforaminal epidural steroid injections in patients with lumbar radicular pain due to intervertebral disc herniation. *Spine*

- J*, 2018, 18(1):29-35.
- 14 Lee J H, Shin K H, Bahk S J, *et al.* Comparison of clinical efficacy of transforaminal and caudal epidural steroid injection in lumbar and lumbosacral disc herniation: A systematic review and meta-analysis. *Spine J*, 2018, 18(12):2343-2353.
 - 15 Rogerson A, Aidlen J, Jenis L G, *et al.* Persistent radiculopathy after surgical treatment for lumbar disc herniation: causes and treatment options. *Int Orthop*, 2019, 43(4):969-973.
 - 16 Fayad F, Lefevre-Colau M M, François R, *et al.* Relation of inflammatory modic changes to intradiscal steroid injection outcome in chronic low back pain. *Eur Spine J*, 2007, 16(7):925-931.
 - 17 Jason M, Cuellar M, Paula K, *et al.* Cytokine expression in the epidural space: a model of noncompressive disc herniation-induced inflammation. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013, 38(1):17-23.
 - 18 Shrestha A, Cohen H W, Tagoe C E. Association of spinal degenerative disc disease with thyroid autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(2):296.
 - 19 温爽, 孙涛. 根性神经痛免疫学研究进展. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(7):483-487.
 - 20 Spiliopoulou I, Korovessis P, Konstantinou D, *et al.* IgG and IgM concentration in the prolapsed human intervertebral disc and sciatica etiology. *Spine*, 1994, 19(12):1320-1323.
 - 21 Pennington C R L, Center S A, Cullen J M, *et al.* ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs. *J Vet Intern Med*, 2019, 33(3):1173-1200.
 - 22 张天宏, 彭筋宸, 李青, 等. 突出的椎间盘组织中巨噬细胞浸润及免疫复合物表达. 中国矫形外科杂志, 2004, 12(2):88-89.
 - 23 段向东. *L-9*在退变椎间盘自身免疫炎症反应中的作用及机制研究. 济南: 山东大学博士研究生学位论文, 2018.
 - 24 Jerome N P, Hekmatyar S K, Kauppinen R A. Blood oxygenation level dependent, blood volume, and blood flow responses to carbogen and hypoxic hypoxia in 9L rat gliomas as measured by MRI. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 39(1):110-119.
 - 25 Shi Y, Liu Z P, Zhang S S, *et al.* Brain network response to acupuncture stimuli in experimental acute low back pain: an fMRI study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:210120.
 - 26 Zhou F Q, Gu L L, Hong S D. Altered low-frequency oscillation amplitude of resting state-fMRI in patients with discogenic low-back and leg pain. *J Pain Res*, 2018, 11:165-176.
 - 27 王军霞, 吴思楚, 张鑫, 等. 迟发型阿尔茨海默病易感基因及其对脑结构和功能影响的研究进展. 磁共振成像, 2019, 10(4):281-287.
 - 28 Baliki M N, Chang P C, Baria A T. CORRIGENDUM: Resting-state functional reorganization of the rat limbic system following neuropathic injury. *Sci Rep*, 2015, 5:7603.
 - 29 Huang S, Wakaizumi K, Wu B. Whole-brain functional network disruption in chronic pain with disk herniation. *Pain*, 2019, 160(12):2829-2840.
 - 30 朱园园, 赵力聪, 赵洪增. 腰椎间盘突出症慢性下腰痛患者脑局部一致性改变研究. 新乡医学院学报, 2020, 37(8):777-782.
 - 31 王晓雷, 许继军, 程建国, 等. 脊髓电刺激治疗慢性疼痛新进展. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(6):452-455.
 - 32 陈建勇, 王聪, 王娟, 等. MAPK 信号通路研究进展. 中国医药科学, 2011, 1(8):32-34.
 - 33 Ji, Li, Jun-Hai, *et al.* Acupuncture treatment of chronic low back pain reverses an abnormal brain default mode network in correlation with clinical pain relief. *Acupunct Med*, 2014, 32(2):102-108.
 - 34 Zhang X, Zhang H, Shao H. ERK MAP kinase activation in spinal cord regulates phosphorylation of Cdk5 at serine 159 and contributes to peripheral inflammation induced pain. *PLoS One*, 2014, 9(1):e87788.
 - 35 王俊英. 电针镇痛的积累效应与海马神经元可塑性及胞内 MAPK/ERK 信号通路活动分析. 北京: 中国中医科学院博士研究生学位论文, 2013:24-25.
 - 36 Andrisani O M. CREB-mediated transcriptional control. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 1999, 9(1):19.
 - 37 Wimmer M E, Cui R, Blackwell J M. CREB is required in excitatory neurons in the forebrain to sustain wakefulness. *Sleep*, 2021, 44(6):zsaa267.
 - 38 Soleimanpour E, Bergado A J R, Landgraf P, *et al.* Regulation of CREB Phosphorylation in nucleus accumbens after relief conditioning. *Cells*, 2021, 10(2). 238-238.
 - 39 Esvald E E, Tuvikene J, Sirp A. CREB family transcription factors are major mediators of BDNF transcriptional autoregulation in cortical neurons. *J Neurosci*, 2020, 40(7):1405-1426.
 - 40 Ortiz J B, Anglin J M, Daas E J. BDNF and TrkB mediate the improvement from chronic stress-induced spatial memory deficits and CA3 dendritic retraction. *Neuroscience*, 2018, 388:330-346.
 - 41 Wayman G A, Farooqi I S. Human BDNF/TrkB variants impair hippocampal synaptogenesis and associate with neurobehavioural abnormalities. *Sci Rep*, 2020, 10(1):9028.
 - 42 甘世明, 金戈. BDNF 信号通路调节学习记忆的研究进展. 中国老年医学杂志, 2019, 39(13):3325-3330.
 - 43 Nagayach A, Singh A, Geller A I. Delivery of different genes into presynaptic and postsynaptic neocortical neurons connected by a BDNF-TrkB synapse. *Brain Res*, 2019, 1712:16-24.
 - 44 Sonoyama T, Stadler L K J, Zhu M. The emerging role of the BDNF-TrkB signaling pathway in the modulation of pain perception. *J Neuroimmunol*, 2020, 349:577406.
 - 45 Tu Y H, Ana O, Randy L. Multivariate resting-state functional connectivity predicts responses to real and sham acupuncture treatment in chronic low back pain. *Neuroimage Clin*, 2019, 24:102105.
 - 46 孙理军, 王兴, 王晓棣, 等. 补肾中药对肾虚质大鼠脑源性神经因子表达的影响. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(10):64-66.
 - 47 郭培尧. 杜仲腰痛丸对 LDH 慢性下肢痛大鼠海马 ERK-CREB-BDNF 信号通路疼痛机制的调控研究. 兰州: 甘肃中医药大学硕士研究生学位论文, 2020.
 - 48 应达时. 舒郁颗粒对抑郁模型大鼠行为学及海马组织内 BDNF、CREB、Bcl-2 表达的影响. 长春: 长春中医药大学博士研究生学位论文, 2015.

Research Progress on the Brain Mechanism of Chronic Pain in Lumbar Disc Herniation

Zhang Tianlong¹, Zhao Jirong², Chen Qiqing¹, Zhao Ning¹, Zhu Bao¹, Ma Tong¹, Xue Xu¹, Yang Tao²

(1. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China ;2. School of Clinical Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

Abstract: Chronic low back and leg pain caused by lumbar disc herniation (LDH) has become one of the serious diseases affecting the lives of the general public, causing a serious burden on social production and social economy. Although the diagnosis and treatment of chronic pain in LDH has made great progress. Its etiology and pathology are complex and changeable, and it is still one of the world's medical problems. In recent years, with the advancement of molecular, cellular, imaging and other technologies, the pathological mechanism of chronic pain in LDH has shifted from the study of local lesions to the exploration of brain function and structure. Chronic pain caused by LDH causes abnormal changes in brain function and structure. It has attracted the attention of many scholars, and this finding provides a wealth of ideas for further exploring the mechanism of chronic pain in LDH. In this paper, the latest review of modern medicine and traditional Chinese medicine was carried out on the brain mechanism of chronic pain in LDH, and the brain mechanism of chronic pain in LDH was discussed in depth, in order to provide scientific research ideas and scientific basis for clinical treatment and research of the disease.

Keywords: Lumbar disc herniation, Chronic pain, Signal pathway, Brain mechanism, Review

(责任编辑: 周阿剑、刘玥辰, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)