

从疼痛新定义到针刺干预神经性疼痛机制探讨

娄金鹏, 詹逸珺, 裴建

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

【摘要】 2020 年国际疼痛研究协会(International Association for the Study of Pain, IASP)将疼痛重新定义为“一种与实际或潜在的组织损伤相关, 或类似的令人不愉快的感觉和情绪情感体验”。慢性疼痛尤其是神经病理性疼痛缺乏有效的治疗方法。针刺镇痛是临床应用最广泛、疗效最确切的干预手段之一。检索近 10 年针刺干预神经病理性疼痛的研究文献, 通过分析文献探讨针刺镇痛的作用机制。该文发现针刺主要通过感觉维度、情绪维度、认知维度和社交维度干预神经病理性疼痛。痛情绪、痛认知和痛社交应在针刺镇痛过程中给予更多的关注。贯彻新的疼痛理念, 有效拓展针刺干预神经病理性疼痛的内涵和外展, 必将进一步推动针刺镇痛在临床更科学、更广泛地应用。

【关键词】 针刺疗法; 针刺镇痛; 神经病理性疼痛; 机制; 综述

【中图分类号】 R246.2 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2022.02.0198

疼痛是一种复杂的生理心理活动, 是临床上最常见的症状之一。前美国疼痛学会主席 James Campbell 教授提出将疼痛列为继脉搏、血压、呼吸、体温之后的第五大生命体征^[1]。早在 1979 年, IASP 和世界卫生组织就将疼痛定义为“疼痛是指与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉、情感体验或描述”^[2], 强调组织损伤是疼痛的常见先决条件。有时在无法观测到组织损伤的情况下, 疼痛也会出现。为适应这种发展, 2020 年 IASP 对疼痛定义进行了修改, 将疼痛重新定义为“疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关, 或类似的令人不愉快的感觉和情绪情感体验”^[3]。新定义最大变化是, 增加“与组织损伤类似的情感体验”, 强调疼痛除伤害感受即痛感觉外, 痛情绪、痛认知和痛社交也是评价疼痛的重要维度。

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)是由躯体感觉系统损伤或疾病引起的疼痛, 表现除自发性疼痛、痛觉过敏、异常疼痛外^[4], 常伴随焦虑、抑郁等痛情绪^[5]。据统计, NP 在全球人口的发生率约为 7%~

10%^[6]。针刺治疗神经病理性疼痛有很大优势^[7], 但其作用机制仍存在许多未知。本文从感觉维度、情绪维度、认知维度和社交维度就近年来国内外有关针刺治疗神经病理性疼痛动物实验及临床研究报道进行综述。

1 感觉维度

1.1 促进内源性阿片肽释放

内源性阿片肽是存在于体内的具有阿片样作用的多肽物质。主要包括脑啡肽(enkephalin, ENK)、内啡肽(endorphin, EP)、强啡肽(dynorphin, DYN)等^[8]。早期研究证明, 针刺后中枢神经系统内抑制性神经递质尤其是内源性阿片肽的释放、阿片样物质含量明显增加, 达到了镇痛效果^[9]。在 1996 年, 韩济生^[10]就提出了中枢阿片肽和胆囊收缩素功能活动的消长是决定针刺镇痛有效性的观点。有研究发现针刺可有效减轻中风后肩痛, 提高上肢和肩关节的运动功能, 提高中风患者的日常生活质量, 其镇痛效果可能与血清β-内啡肽(β-endorphin, β-EP)、ENK 和 DYN 水平的

基金项目:上海市科委科研重点项目(16401970300, 18401970500);上海市中医药新兴交叉学科资助计划项目(Shxxjcxk 201709);上海市卫健委海派中医传承工程项目[ZY(2018-2020)-CCCX-1006]

作者简介:娄金鹏(1996—), 男, 2019 级硕士生, Email:18667376863@163.com

通信作者:裴建(1965—), 男, 主任医师, 教授, Email:longhuaacup@aliyun.com

增加有关^[11]。研究证实针灸可增加内源性阿片肽的释放,对治疗中风相关头痛有显著疗效^[12]。研究发现电针通过增加化疗药物相关神经性疼痛模型中的血浆 β -EP,可显著缓解奥沙利铂诱导的冷触痛^[13]。

1.2 抑制内源性致痛物质的产生

伤害感受器是一种化学感受器,在外伤、炎症等伤害刺激作用下,损伤组织局部释放或合成一些致痛物质,这些物质分为外源性物质与内源性物质。后者包括神经递质[兴奋性氨基酸、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、组胺]、炎症介质(缓激肽、前列腺素)和神经生长因子等^[14]。

外周和中枢 5-HT 系统通过其对三叉神经血管伤害性信息传递和中枢敏化的影响在偏头痛病理生理学中发挥重要作用^[15]。研究发现在复发性偏头痛大鼠模型中,延髓内侧髓质和三叉神经尾核区域 5-HT 水平升高,这是降痛调节的重要区域,针刺可使血浆中 5-HT 水平降低^[16]。另有研究证实电针通过抑制下行通路中 5-HT 7 受体水平的增加发挥抗偏头痛作用^[17]。前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE_2)被认为是诱导脊髓神经元中枢敏化和炎症性疼痛敏化的关键介质^[18]。研究发现电针可通过抑制 PGE_2 分泌减轻大鼠疼痛^[19]。

1.3 调节离子通道相关痛觉受体的表达

针刺镇痛涉及的痛觉受体主要有瞬时受体电位香草酸 1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)、嘌呤能受体 P2X 配体门控离子通道 3(purinergic receptor P2X ligand-gated ionchannel 3, P2X3)等,电针对背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)中小直径神经元 TRPV1 和 P2X3 均具有调控作用^[20]。TRPV1 与痛觉传递密切相关,在神经性疼痛的痛觉形成、传递和调节过程中起着重要作用^[21]。有研究证实电针可通过抑制 TRPV1 的上来缓解紫杉醇诱导的大鼠外周神经痛^[22]。P2X3 受体同样在神经性疼痛中发挥重要作用^[23]。电针可通过抑制 DRG 中的 P2X3 受体表达减轻大鼠糖尿病神经病变疼痛^[24]。电针通过选择性降低无损伤 L4 DRG 神经元中 P2X3 受体的表达减轻大鼠神经损伤引起的慢性疼痛^[25]。

1.4 干预脊髓背角神经元的细胞内信号转导通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)是真核生物细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,主要包括 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinases,

p38MAPK)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun nterminal kinase, JNK)及细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)3 个家族,在将细胞外刺激信号转导至细胞内,并引起细胞生物学反应的过程中具有重要作用^[26]。研究发现,MAPK 信号通路的激活在神经病理性疼痛的产生和维持过程中发挥关键作用^[27]。有研究发现电针能提高神经病理性疼痛大鼠的痛阈,其机制可能与降低脊髓背角中 p-p38MAPK 表达有关^[28]。JNK 信号通路在针刺镇痛中扮演重要角色^[29]。有实验证明电针可改善脊髓损伤大鼠的运动功能,这与降低受损伤脊髓中 JNK 蛋白的表达有关^[30]。ERK 是 MAPK 家族参与针刺镇痛的另一重要通路^[31]。强手捻针刺刺激可减轻脊神经结扎大鼠的神经病理性疼痛,这与降低双侧脊髓背角 ERK 表达水平有关^[32]。

1.5 抑制神经胶质细胞活化

神经胶质细胞包括小胶质细胞、星形胶质细胞等。小胶质细胞是中枢神经系统固有的免疫效应细胞,在神经损伤或炎症等病理状态下,小胶质细胞被激活,分泌 IL-1 β 、TNF- α 和 PGE_2 等神经调节因子,导致痛觉过敏^[33]。星形胶质细胞有许多重要的功能,如血脑屏障的形成、细胞外离子浓度的调节和突触传递的调节等,神经损伤或炎症可诱导星形胶质细胞上调连接蛋白 43、血栓反应蛋白 4 等,进而维持和促进神经病理性疼痛^[34]。研究证实电针通过抑制脊髓神经胶质细胞的激活提高大鼠痛阈^[35]。有研究发现电针通过抑制脊髓神经胶质细胞活化减轻紫杉醇引起的大鼠神经病理性疼痛^[36]。采用脊神经结扎大鼠模型证明了电针可通过抑制脊髓小胶质细胞活化缓解大鼠神经病理性疼痛^[37]。

2 情绪维度

临床上很大一部分神经病理性疼痛患者也患有抑郁症和焦虑症,这种模式在动物模型中也可以看到^[38]。针灸可以调节神经病理性疼痛患者的负面情绪^[39]。采用坐骨神经慢性缩窄性损伤(chronic constriction injury, CCI)模型诱导大鼠表现出显著的抑郁和焦虑样行为,发现 CCI 大鼠海马 NMDA 受体 1 型(NMDA receptor type 1, NR1)亚基磷酸化水平降低,有趣的是,持续电针治疗后,大鼠行为缺陷改善, pNR1 水平的下降受抑制,这些结果表明电针对神经性疼痛大鼠具有抗抑郁和抗焦虑作用,这可能与恢复海马 NR1 磷酸化有关^[40]。研究证实 100 Hz 电针对神经病理痛诱发焦

虑情绪的改善效果更佳,与其降低大鼠前扣带回皮层(anterior cingulate cortex, ACC)区 p-ERK 水平有关^[41]。电针改善 CCI 诱导的抑郁样行为,显著逆转 CCI 后 ACC 和脊髓中脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和 5-HT 表达的下调;电针还能调节小鼠 ACC 和脊髓中环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的水平,表明其镇痛和抗抑郁作用是通过调节小鼠 ACC 和脊髓内 CREB-5-HT/BDNF 信号通路实现的^[42]。

3 认知维度

痛认知是疼痛新定义的另一维度。动物研究表明慢性神经病理性疼痛与认知功能之间存在因果关系^[43]。针刺可以改善特发性三叉神经痛患者的认知功能和生活质量^[44]。电针可以改善由眼镜蛇毒液引起的慢性三叉神经痛所致的认知功能障碍,其机制可能与电针改善大鼠海马神经元突触传递效率和空泡变性有关^[45]。动物实验证明针刺环跳穴和阳陵泉穴可以改善部分 SNL 诱导的神经性疼痛模型相关的伤害性行为和认知障碍,其机制可能与增强海马内 NR2B、GluR1 的表达水平来增强突触可塑性,增强海马内钙调蛋白激酶 pCaMKII 和 tCaMKII 的表达水平有关^[46]。

4 社交维度

社交是个体的内在需求,有利于个体成长。长期以来,疼痛和社会因素一直显示出相互影响的关系,人际关系和社会环境的方方面面可以通过改变疼痛感觉、情绪状态等来帮助或损害个体对慢性疼痛的适应^[47]。动物实验表明,慢性神经病理性疼痛可能会导致小鼠的社交记忆损伤,并增加社会攻击型行为^[48]。在非人类灵长类动物中,杏仁核永久性损伤后,社交互动会消失,这些社会行为缺陷包括社会地位的丧失、亲密互动的减少等^[49]。在高社交性小鼠中观察到更高的杏仁核中央核功能,揭示了自发和诱发杏仁核中央核活性与社交行为之间的直接联系^[50]。针刺可能通过增强杏仁核中央核活性改善神经病理性疼痛患者社交行为,具体机制有待进一步探讨。

5 总结与展望

神经病理性疼痛的治疗方法有限,且发病机制仍存在许多未知,尚缺乏深入的基础及临床试验研究。近

40 年的研究已取得令人信服的证据支持针灸可有效治疗神经病理性疼痛。本文从感觉维度、情绪维度、认知维度和社交维度探讨针刺对神经病理性疼痛的干预机制。针刺对痛感觉、痛情绪、痛认知和痛社交的全面调控是其独特的优势。针刺在治神、调控情志、感觉、情绪等方面的论述古已有之,《灵枢·本神》中提及“是故用针者,察观病人之态,以知神魂魄之存亡得失之意”。《针灸甲乙经》中记载针灸可治疗“心如悬,哀而乱,善恐,啞内肿,心惕恓恐”以及“惊,善悲不乐”,证明治疗郁证等情志病是针灸临证的重要部分。现代研究表明,针刺可通过恢复海马 NR1 磷酸化、降低 ACC 内 p-ERK 水平、调节小鼠 ACC 和脊髓内 CREB-5-HT/BDNF 信号通路等调节痛情绪;针刺可通过增强海马内 NR2B、GluR1 的表达水平来增强突触可塑性,增强海马内钙调蛋白激酶 pCaMKII 和 tCaMKII 的表达水平等调节痛认知;针刺可能通过增强杏仁核中央核活性改善神经病理性疼痛患者社交行为,但其具体机制仍待进一步探讨。

疼痛是一种多维度的复杂的生理心理活动。痛情绪、痛认知、痛社交应在针刺镇痛中给予更多的关注,贯彻新的疼痛理念,有效拓展针刺干预神经病理性疼痛的内涵和外展,必将进一步推动针刺镇痛在临床更科学、更广泛地应用。

参考文献

- [1] CAMPBELL J N. The fifth vital sign revisited[J]. *Pain*, 2016, 157 (1) :3-4.
- [2] Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy[J]. *Pain*, 1986, (Suppl 3) : S1-S226.
- [3] RAJA S N, CARR D B, COHEN M, *et al*. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises[J]. *Pain*, 2020, 161 (9) :1976-1982.
- [4] JENSEN T S, BARON R, HAANPÄÄ M, *et al*. A new definition of neuropathic pain[J]. *Pain*, 2011, 152 (10) : 2204-2205.
- [5] KHAN W U, MICHELINI G, BATTAGLIA M. Twin studies of the covariation of pain with depression and

- anxiety: A systematic review and re-evaluation of critical needs[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 111: 135-148.
- [6] COLLOCA L, LUDMAN T, BOUHASSIRA D, *et al.* Neuropathic pain[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17002.
- [7] DIMITROVA A, MURCHISON C, OKEN B. Acupuncture for the treatment of peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Altern Complement Med*, 2017, 23(3): 164-179.
- [8] POMORSKA D K, GACH K, JANECKA A. Immunomodulatory effects of endogenous and synthetic peptides activating opioid receptors[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2014, 14(14): 1148-1155.
- [9] 韩济生. 针刺机理研究的最新进展[J]. 针刺研究, 1988, 13(1): 36-38.
- [10] 韩济生. 中枢阿片肽和胆囊收缩素功能活动的消长是决定针刺镇痛有效性的的重要因素[J]. 北京医科大学学报, 1996, 28(5): 321-326.
- [11] 王漫, 张智龙, 王栩, 等. “调神止痛针法”治疗中风后肩痛的临床研究[J]. 针刺研究, 2019, 44(8): 605-609, 619.
- [12] 李绍康, 廖伟东, 赵洁, 等. 针刺对卒中恢复期相关性头痛患者血浆内源性阿片肽的影响[J]. 针刺研究, 2020, 45(12): 995-999.
- [13] MOON H J, LIM B S, LEE D I, *et al.* Effects of electroacupuncture on oxaliplatin-induced neuropathic cold hypersensitivity in rats[J]. *J Physiol Sci*, 2014, 64(2): 151-156.
- [14] JULIUS D, BASBAUM A I. Molecular mechanisms of nociception[J]. *Nature*, 2001, 413(6852): 203-210.
- [15] HAMEL E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications[J]. *Cephalalgia*, 2007, 27(11): 1293-1300.
- [16] LIU L, PEI P, ZHAO LP, *et al.* Electroacupuncture pretreatment at gb20 exerts antinociceptive effects via peripheral and central serotonin mechanism in conscious migraine rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 1846296.
- [17] PEI P, LIU L, ZHAO LP, *et al.* Electroacupuncture exerts an anti-migraine effect via modulation of the 5-HT7 receptor in the conscious rat[J]. *Acupunct Med*, 2019, 37(1): 47-54.
- [18] HÖSL K, REINOLD H, HARVEY R J, *et al.* Spinal prostaglandin E receptors of the EP₂ subtype and the glycine receptor alpha3 subunit, which mediate central inflammatory hyperalgesia, do not contribute to pain after peripheral nerve injury or formalin injection[J]. *Pain*, 2006, 126(1-3): 46-53.
- [19] JIANG H, YU X, REN X, *et al.* Electroacupuncture alters pain-related behaviors and expression of spinal prostaglandin E2 in a rat model of neuropathic pain[J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(1): 85-91.
- [20] FANG J Q, DU J Y, FANG J F, *et al.* Parameter-specific analgesic effects of electroacupuncture mediated by degree of regulation TRPV1 and P2X3 in inflammatory pain in rats[J]. *Life Sci*, 2018, 200: 69-80.
- [21] PALAZZO E, LUONGO L, DE NOVELLIS V, *et al.* Moving towards supraspinal TRPV1 receptors for chronic pain relief[J]. *Mol Pain*, 2010, 6: 66.
- [22] LI Y, YIN C, LI X, *et al.* Electroacupuncture alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain in rats via suppressing TLR4 signaling and TRPV1 upregulation in sensory neurons[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 5917.
- [23] LU Z J, MIAO X R, WU J X, *et al.* Acute PAR2 activation reduces alpha, beta-MeATP sensitive currents in rat dorsal root ganglion neurons[J]. *Neuroreport*, 2010, 21(3): 227-232.
- [24] FEI X, HE X, TAI Z, *et al.* Electroacupuncture alleviates diabetic neuropathic pain in rats by suppressing P2X3 receptor expression in dorsal root ganglia[J]. *Purinergic Signal*, 2020, 16(4): 491-502.
- [25] LIANG Y, GU Y, SHI R, *et al.* Electroacupuncture downregulates P2X3 receptor expression in dorsal root ganglia of the spinal nerve-ligated rat[J]. *Mol Pain*, 2019, 15: 1744806919847810.
- [26] CARGNELLO M, ROUX PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2011, 75(1): 50-83.
- [27] 沈甜, 李忠仁. 针灸与 MAPK 信号转导通路研究进展[J]. 中国针灸, 2012, 32(3): 284-288.
- [28] 周晔, 吴巧云, 屠文展, 等. 电针对神经病理性疼痛大鼠损伤处脊髓背角形态及 p38MAPK 蛋白表达的影响[J].

- 针刺研究, 2020, 45(5):368-372, 378.
- [29] 刘宪彤, 陶星, 马铁明, 等. 电针“环跳”穴不同组织对坐骨神经损伤大鼠脊髓 JNK、c-jun 磷酸化表达的影响[J]. 针刺研究, 2015, 40(5):373-377.
- [30] 吕威, 李冰, 景泉凯, 等. 电针“大椎”“命门”对脊髓损伤大鼠神经元细胞凋亡及 JNK 信号通路相关蛋白表达的影响[J]. 针刺研究, 2017, 42(1):14-19.
- [31] WANG J Y, CHEN R, CHEN S P, *et al.* Electroacupuncture reduces the effects of acute noxious stimulation on the electrical activity of pain-related neurons in the hippocampus of control and neuropathic pain rats[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016:6521026.
- [32] 沈醉, 邵晓梅, 方芳, 等. 不同强度针刺对神经病理性镜像痛大鼠痛阈和脊髓背角磷酸化细胞外信号调节激酶表达的影响[J]. 针刺研究, 2014, 39(2):106-111.
- [33] CHEN T, ZHANG W W, CHU Y X, *et al.* Acupuncture for pain management: molecular mechanisms of action[J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(4):793-811.
- [34] JI R R, CHAMESSIAN A, ZHANG Y Q. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation[J]. *Science*, 2016, 354(6312):572-577.
- [35] 李思思, 谷鹏鹏, 屠文展, 等. 电针对神经病理性疼痛大鼠脊髓小胶质细胞活化的影响[J]. 中国针灸, 2017, 37(4):411-416.
- [36] ZHAO Y X, YAO M J, LIU Q, *et al.* Electroacupuncture treatment attenuates paclitaxel-induced neuropathic pain in rats via inhibiting spinal glia and the TLR4/NF- κ B pathway[J]. *J Pain Res*, 2020, 13:239-250.
- [37] WU Q, YUE J, LIN L, *et al.* Electroacupuncture may alleviate neuropathic pain via suppressing P2X7R expression[J]. *Mol Pain*, 2021, 17:1744806921997654.
- [38] DESCALZI G, MITSI 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):eaa1549.
- [39] PEI W, ZENG J, LU L, *et al.* Is acupuncture an effective postherpetic neuralgia treatment? A systematic review and meta-analysis[J]. *J Pain Res*, 2019, 12:2155-2165.
- [40] LI Q, YUE N, LIU S B, *et al.* Effects of chronic electroacupuncture on depression- and anxiety-like behaviors in rats with chronic neuropathic pain[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014:158987.
- [41] 寿升芸, 邵晓梅, 沈醉, 等. 不同频率电针对神经病理性疼痛诱发焦虑大鼠 ACC 区磷酸化 ERK 水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(7):840-846.
- [42] CONG W, PENG Y, MENG B, *et al.* The effect of electroacupuncture on regulating pain and depression-like behaviors induced by chronic neuropathic pain[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(1):104-113.
- [43] LOW L A, MILLECAMPS M, SEMINOWICZ D A, *et al.* Nerve injury causes long-term attentional deficits in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 529(2):103-107.
- [44] GAO J, ZHAO C, JIANG W, *et al.* Effect of acupuncture on cognitive function and quality of life in patients with idiopathic trigeminal neuralgia[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2019, 207(3):171-174.
- [45] CHEN R W, LIU H, AN J X, *et al.* Cognitive effects of electro-acupuncture and pregabalin in a trigeminal neuralgia rat model induced by cobra venom[J]. *J Pain Res*, 2017, 10:1887-1897.
- [46] JANG J H, KIM Y K, JUNG W M, *et al.* Acupuncture improves comorbid cognitive impairments induced by neuropathic pain in mice[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:995.
- [47] STURGEON J A, ZAUTRA A J. Social pain and physical pain: shared paths to resilience[J]. *Pain Manag*, 2016, 6(1):63-74.
- [48] KHOSRAVI H, KHALILZADEH E, VAFAEI SAIHAH G. Pain-induced aggression and changes in social behavior in mice[J]. *Aggress Behav*, 2021, 47(1):89-98.
- [49] KALIN N H, SHELTON S E, DAVIDSON R J. The role of the central nucleus of the amygdala in mediating fear and anxiety in the primate[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(24):5506-5515.
- [50] MARTÍNEZ-NAVARRO M, LARA-MAYORGA I M, NEGRETE R, *et al.* Influence of behavioral traits in the inter-individual variability of nociceptive, emotional and cognitive manifestations of neuropathic pain[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 148:291-304.