



# 2021 GLOBAL YEAR ABOUT **BACK PAIN** fact sheet

## Neurobiological Mechanisms Contributing to Back Pain

## 背痛的神經生物機制

## 背痛沒有單一的生理病理機轉

本文將討論背痛的各種成因，它們都來自實徵研究，也都與背痛的主要特徵有關，如：疼痛的強度與持續時間，以及疼痛可能造成的相關失能。目前仍有 85 到 95% 的患者，他們的背痛機制尚未明朗，且許多機制會產生相互作用，也就是指基因、後天表徵、個人因素與生活風格會交織在一起，導致慢性背痛生成。確切的背痛成因還有它們之間的相互作用，在每位個案身上都有不同的表現，所以專家應該要正確地辨識患者的背痛成因，並且找到適合的介入方法。本文簡要介紹可能導致背痛的主要與次要中樞神經生物機制。並未涵蓋骨折、感染、自體免疫性疾病、神經根受壓迫等其他因素，因為它們的病理學和治療方法是比較廣為人知的。

背痛患者通常會展現出周邊神經系統的變化

1. 在脊痛的病患還有動物身上，專家發現了脊椎結構發炎、敏感化還有神經支配的改變

即使沒有像是椎間盤突出 (Herniated Disc) 之類的明顯因素，周邊神經系統的改變還是會造成背痛。例如：研究指出背痛患者血清和組織中的肌肉骨骼結構有出現發炎[6; 12; 14]。除此之外，專家也在動物身上發現椎間盤受壓迫可能與疼痛有關，像是：發炎性中介物質 (Inflammatory mediators) 增加、椎間盤感官神經支配增加及周邊和脊髓感覺神經元出現塑性變化[22; 23]。這些改變都可以為我們說明椎間盤退化如何引起疼痛。

背痛患者對於疼痛刺激的敏感度出現變化

2. 患者對於疼痛刺激(尤其是壓力)的敏感程度，可能會隨著下背痛而波動，但似乎與未來的疼痛或失能沒有絕對的關係。

幾乎多數的背痛患者都對壓痛(Pressure pain)感非常敏銳。這個論點反應出，患者在做局部的背部功能檢測時，會呈現出周邊神經敏感；然而在身體遠端進行檢測時，患者可能會顯示出整體的中樞神經敏感化[3]。在多數情況之下，專家也發現到跟沒有背痛的人相比起來，背痛患者的壓痛閾值有縮減的現象[7]，代表他們真的對於疼痛是高度敏感的。而且專家也有證據可以指出，有嚴重或廣大範圍背痛的患者對壓痛是有痛覺過敏(hyperalgesia)的[7]。有研究證實，痛覺過敏會隨著疼



痛的強度波動並會隨著疼痛緩解而回歸正常 (無論緩解是由於介入造成的，或是自然而然發生) [7; 19; 20; 26; 31]。目前沒有證據可以指出疼痛閾值跟預後之間的關聯[16; 18; 25]。因此綜合以上來看，局部跟廣大範圍的壓痛過敏，或是對臨床觸診感覺到的壓痛，可能都沒有辦法讓我們預測患者未來的預後狀況，但是可以幫助我們確認與/或是監控患者在一段時間內的疼痛狀態改變。

3. 背痛的人常常展現出增強的疼痛誘發機制(Pain facilitatory measures; pro-noinceptive mechanisms)，可能是因為痛覺持續所造成的。

透過測量患者的疼痛感知，或是他們對重複呈現的傷害性刺激所產生的自主反應，許多研究團體發現背痛患者對於疼痛的誘發是明顯增加的。也就是說疼痛的總程度在下背痛患者身上通常會被放大，而且跟疼痛嚴重度略有關係 [7; 21]

4. 下背痛患者的內源性疼痛抑制機制 (特別是對抗感覺接收性疼痛的機制) 是受損的。

許多心理物理學研究都曾探討疼痛的調節，像是針對有、無背痛的受試者進行內源性疼痛抑制功能比較，在實驗情境中，受試者必需在有另一種強直性疼痛刺激出現的情況之下，壓抑他們本來正在承受的痛覺刺激。學者進行文獻回顧時，發現有背痛的受試者疼痛抑制能力是受損的，而且受損程度與下背痛的嚴重度有關[7; 21]。功能性磁振造影研究也指出，背痛患者的前額葉與導水管周圍灰質之間的聯結性降低[38]，而導水管周圍灰質對於促進大腦皮質對疼痛的抑制有著重要的作用，所以這樣的功能受損可以解釋為什麼背痛患者的大腦皮質抑制疼痛的能力會衰減。目前還沒有辦法釐清，在神經損傷的人類或動物身上，已下降的抑制疼痛能力是否會隨著時間的推移而增加，或者反而更容易導致疼痛。以頸痛為例，有些研究初步表示，內源性疼痛抑製作用減弱的現象，其出現時間應該早於頸痛發作[30]，但這項論述還是有待更多的相關研究才能證明。

5. 已經發現頸部疼痛患者對冷刺激的敏感性增加，這可能與預後有關，但是這種關係可能是由心理因素介導的。

許多頸部揮鞭症患者對「冷」的感覺過於敏感[33]，這是可以用來預測嚴重症狀的因素[27]。研究也發現冷痛閾值跟心理因素之間的關聯，像是：壓力或對疼痛的災難化思考也可用來預測不佳的預後。

#### 背痛患者的大腦皮質結構、激發程度與聯結，都有所改變

6. 專家觀察到，背痛患者的灰質體積減少了

©Copyright 2021 International Association for the Study of Pain. 版權所有.

IASP 匯集了科學家、臨床工作者、健康照護工作者、以及政策制定人員，共同促進並支持疼痛相關研究，且致力於將知識應用在改善全世界的疼痛狀況



已有數篇研究指出，慢性背痛患者的背外側前額葉皮質與視丘的灰質體積縮減[2; 4]。在這些研究當中，具有神經疼痛或失能較嚴重的患者，灰質減少的情形更為明顯。這些減少的區域涉及了疼痛相關資訊的調節與處理，而且灰質減少也或多或少是跟疼痛時間長短有關，所以學者解釋說慢性背痛患者的灰質體積減少可能是因為這區塊太常過度活化了。研究中也發現這樣的灰質體積變化是可逆的[29]。然而灰質體積與疼痛的相關或是對疼痛的影響，還是有待釐清的。

7. 疼痛患者的身體肌肉出現大腦皮質變化的表徵。

研究指出，跟沒有背痛的人相比起來，背痛患者的運動皮質會出現一些「雜訊 (Smudging)」，這樣的變化跟背痛強度有些關係[28]。意思就是當專家觀察患者因運動皮質受刺激所產生的肌肉活化情形時，在我們已知的腦區中，只有較少的區域產生運動活化模式或是給肌肉製造反應。這可能是患者的姿勢行為改變有關[35]，因為他們現在能夠用來預防疼痛的動作變化變少的。未來的專家還需要更多實驗才可以理解這種「雜訊」是否真的與疼痛病程進展有關[11]，而目前有關於此的研究尚未定論。

8. 背痛患者的皮質恆定狀態反應(Cortical homeostatic responses)是有所改變的

當實驗者連續給受試者進行兩次目的在於抑制皮質興奮度的腦部刺激時，沒有疼痛的健康受試者通常會表現出恆定狀態。這代表說，儘管他們通常對疼痛具有抑制反應，但在第二次刺激後還是可以讓實驗者觀察到神經的興奮反應，這是一種將神經興奮度保持在安全範圍內的身體恆定機制。然而在下背痛患者中，這種機制可能是受損的，會導致患者適應疼痛的可塑性變得不是很好或是疼痛慢性化[34]。

9. 背痛患者的腦區聯結可能有所改變。

越來越多的研究表示，下背痛患者特定腦區間的功能聯結與沒有背痛的人不同。此外，在從急性疼痛轉成慢性疼痛的過程中，這些聯結的模式從感覺區辨網路到情感處理相關網絡，也都一直在變化[36; 37; 39]。這類變化給患者帶來的影響尚有待釐清。

10. 背痛患者可能有各種內在體感缺陷。

有些研究指出，以兩點區辨(Two-point discrimination)、圖形感覺(Graphesthesia)等能力來說，背痛患者與無疼痛者比起來，他們的表現是異常的[1; 10; 13; 17]，這種異常與體感皮質的結構改變有關[13]。此外，下背痛患者對自己身體的形像以及對背部外觀和功能的感知也可能是扭曲的，可



# 2021 GLOBAL YEAR ABOUT **BACK PAIN** fact sheet

能多少與患者的觸覺敏銳度和臨床特徵有關[24; 32]。這些發現都代表患者的身體感覺處理正在產生變化，可能需要透過感覺回饋相關的訓練來進行介入。

如本文所述，許多不同的神經生物機制都對背痛的發展與持續扮演著病理上的關鍵角色。然而背痛的確切因素在每位患者或是每個子群體身上，都還是有相當多元的呈現，因此是有待澄清的。

## REFERENCES 參考文獻

- [1] Adamczyk WM, Saulicz O, Saulicz E, Luedtke K. Tactile acuity (dys)function in acute nociceptive low back pain: a double-blind experiment. *Pain* 2018;159(3):427-436.
- [2] Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004;24(46):10410-10415.
- [3] Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, Wells C, Bouhassira D, Mohr Drewes A. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2018;22(2):216-241.
- [4] Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV. Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One* 2011;6(10):e26010.
- [5] Bannister K, Patel R, Goncalves L, Townson L, Dickenson AH. Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *Pain* 2015;156(9):1803-1811.
- [6] Chen X, Hodges PW, James G, Diwan AD. Do Markers of Inflammation and/or Muscle Regeneration in Lumbar Multifidus Muscle and Fat Differ between Individuals with Good or Poor Outcome Following Microdiscectomy for Lumbar Disc Herniation? *Spine (Phila Pa 1976)* 2020.
- [7] den Bandt HL, Paulis WD, Beckwee D, Ickmans K, Nijs J, Voogt L. Pain Mechanisms in Low Back Pain: A Systematic Review With Meta-analysis of Mechanical Quantitative Sensory Testing Outcomes in People With Nonspecific Low Back Pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 2019;49(10):698-715.
- [8] Elgueta-Cancino E, Marinovic W, Jull G, Hodges PW. Motor cortex representation of deep and superficial neck flexor muscles in individuals with and without neck pain. *Hum Brain Mapp* 2019;40(9):2759-2770.
- [9] Gagne M, Cote I, Boulet M, Jutzeler CR, Kramer JLK, Mercier C. Conditioned Pain Modulation Decreases Over Time in Patients With Neuropathic Pain Following a Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2020;34(11):997-1008.
- [10] Harvie DS, Edmond-Hank G, Smith AD. Tactile acuity is reduced in people with chronic neck pain. *Musculoskelet Sci Pract* 2018;33:61-66.
- [11] Jenkins L, Chang WJ, Buscemi V, Cunningham C, Cashin A, McAuley JH, Liston M, Schabrun SM. Is there a causal relationship between acute stage sensorimotor cortex activity and the development of chronic low back pain? a protocol and statistical analysis plan. *BMJ Open* 2019;9(12):e035792.
- [12] Khan AN, Jacobsen HE, Khan J, Filippi CG, Levine M, Lehman RA, Jr., Riew KD, Lenke LG, Chahine NO. Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2017;1410(1):68-84.
- [13] Kim H, Mawla I, Lee J, Gerber J, Walker K, Kim J, Ortiz A, Chan ST, Loggia ML, Wasan AD, Edwards RR, Kong J, Kaptchuk TJ, Gollub RL, Rosen BR, Napadow V. Reduced tactile acuity in chronic low back pain is linked with structural neuroplasticity in primary somatosensory cortex and is modulated by acupuncture therapy. *Neuroimage* 2020;217:116899.
- [14] Krock E, Rosenzweig DH, Chabot-Dore AJ, Jarzem P, Weber MH, Ouellet JA, Stone LS, Haglund L. Painful, degenerating intervertebral discs up-regulate neurite sprouting and CGRP through nociceptive factors. *J Cell Mol Med* 2014;18(6):1213-1225.
- [15] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10(9):895-926.
- [16] LeResche L, Turner JA, Saunders K, Shortreed SM, Von Korff M. Psychophysical tests as predictors of back pain chronicity in primary care. *J Pain* 2013;14(12):1663-1670.
- [17] Luomajoki H, Moseley GL. Tactile acuity and lumbopelvic motor control in patients with back pain and healthy controls. *Br J Sports Med* 2011;45(5):437-440.
- [18] Marcuzzi A, Dean CM, Wrigley PJ, Chakiath RJ, Hush JM. Prognostic value of quantitative sensory testing in low back pain: a systematic review of the literature. *J Pain Res* 2016;9:599-607.

©Copyright 2021 International Association for the Study of Pain. 版權所有。

IASP 匯集了科學家、臨床工作者、健康照護工作者、以及政策制定人員，共同促進並支持疼痛相關研究，且致力於將知識應用在改善全世界的疼痛狀況



# 2021 GLOBAL YEAR ABOUT **BACK PAIN** fact sheet

- [19] Marcuzzi A, Wrigley PJ, Dean CM, Graham PL, Hush JM. From acute to persistent low back pain: a longitudinal investigation of somatosensory changes using quantitative sensory testing—an exploratory study. *Pain Rep* 2018;3(2):e641.
- [20] McPhee ME, Graven-Nielsen T. Recurrent low back pain patients demonstrate facilitated pronociceptive mechanisms when in pain, and impaired antinociceptive mechanisms with and without pain. *Pain* 2019;160(12):2866-2876.
- [21] McPhee ME, Vaegter HB, Graven-Nielsen T. Alterations in pronociceptive and antinociceptive mechanisms in patients with low back pain: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2020;161(3):464-475.
- [22] Miyagi M, Ishikawa T, Kamoda H, Suzuki M, Murakami K, Shibayama M, Orita S, Eguchi Y, Arai G, Sakuma Y, Kubota G, Oikawa Y, Ozawa T, Aoki Y, Toyone T, Takahashi K, Inoue G, Kawakami M, Ohtori S. ISSLS prize winner: disc dynamic compression in rats produces long-lasting increases in inflammatory mediators in discs and induces long-lasting nerve injury and regeneration of the afferent fibers innervating discs: a pathomechanism for chronic discogenic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37(21):1810-1818.
- [23] Miyagi M, Millecamp M, Danco AT, Ohtori S, Takahashi K, Stone LS. ISSLS Prize winner: Increased innervation and sensory nervous system plasticity in a mouse model of low back pain due to intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39(17):1345-1354.
- [24] Moseley GL. I can't find it! Distorted body image and tactile dysfunction in patients with chronic back pain. *Pain* 2008;140(1):239-243.
- [25] Muller M, Curatolo M, Limacher A, Neziri AY, Treichel F, Battaglia M, Arendt-Nielsen L, Juni P. Predicting transition from acute to chronic low back pain with quantitative sensory tests-A prospective cohort study in the primary care setting. *Eur J Pain* 2019;23(5):894-907.
- [26] O'Neill S, Kjaer P, Graven-Nielsen T, Manniche C, Arendt-Nielsen L. Low pressure pain thresholds are associated with, but does not predispose for, low back pain. *Eur Spine J* 2011;20(12):2120-2125.
- [27] Ritchie C, Hendrikz J, Kenardy J, Sterling M. Derivation of a clinical prediction rule to identify both chronic moderate/severe disability and full recovery following whiplash injury. *Pain* 2013;154(10):2198-2206.
- [28] Schabrun SM, Elgueta-Cancino EL, Hodges PW. Smudging of the Motor Cortex Is Related to the Severity of Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017;42(15):1172-1178.
- [29] Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, Hatami-Khoroushahi Z, Fallatah S, Ware MA, Jarzem P, Bushnell MC, Shir Y, Ouellet JA, Stone LS. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci* 2011;31(20):7540-7550.
- [30] Shahidi B, Curran-Everett D, Maluf KS. Psychosocial, Physical, and Neurophysiological Risk Factors for Chronic Neck Pain: A Prospective Inception Cohort Study. *J Pain* 2015;16(12):1288-1299.
- [31] Slade GD, Sanders AE, Ohrbach R, Fillingim RB, Dubner R, Gracely RH, Bair E, Maixner W, Greenspan JD. Pressure pain thresholds fluctuate with, but do not usefully predict, the clinical course of painful temporomandibular disorder. *Pain* 2014;155(10):2134-2143.
- [32] Stanton TR, Moseley GL, Wong AYL, Kawchuk GN. Feeling stiffness in the back: a protective perceptual inference in chronic back pain. *Sci Rep* 2017;7(1):9681.
- [33] Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J, Darnell R. Physical and psychological factors predict outcome following whiplash injury. *Pain* 2005;114(1-2):141-148.
- [34] Thapa T, Graven-Nielsen T, Chipchase LS, Schabrun SM. Disruption of cortical synaptic homeostasis in individuals with chronic low back pain. *Clin Neurophysiol* 2018;129(5):1090-1096.
- [35] Tsao H, Galea MP, Hodges PW. Reorganization of the motor cortex is associated with postural control deficits in recurrent low back pain. *Brain* 2008;131(Pt 8):2161-2171.
- [36] Tu Y, Fu Z, Mao C, Falahpour M, Gollub RL, Park J, Wilson G, Napadow V, Gerber J, Chan ST, Edwards RR, Kaptchuk TJ, Liu T, Calhoun V, Rosen B, Kong J. Distinct thalamocortical network dynamics are associated with the pathophysiology of chronic low back pain. *Nat Commun* 2020;11(1):3948.
- [37] Tu Y, Jung M, Gollub RL, Napadow V, Gerber J, Ortiz A, Lang C, Mawla I, Shen W, Chan ST, Wasan AD, Edwards RR, Kaptchuk TJ, Rosen B, Kong J. Abnormal medial prefrontal cortex functional connectivity and its association with clinical symptoms in chronic low back pain. *Pain* 2019;160(6):1308-1318.
- [38] Yu R, Gollub RL, Spaeth R, Napadow V, Wasan A, Kong J. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain. *Neuroimage Clin* 2014;6:100-108.
- [39] Yu S, Li W, Shen W, Edwards RR, Gollub RL, Wilson G, Park J, Ortiz A, Cao J, Gerber J, Mawla I, Chan ST, Lee J, Wasan AD, Napadow V, Kaptchuk TJ, Rosen B, Kong J. Impaired mesocorticolimbic connectivity underlies increased pain sensitivity in chronic low back pain. *Neuroimage* 2020;218:116969.

## AUTHORS 作者

©Copyright 2021 International Association for the Study of Pain. 版權所有。

IASP 匯集了科學家、臨床工作者、健康照護工作者、以及政策制定人員，共同促進並支持疼痛相關研究，且致力於將知識應用在改善全世界的疼痛狀況



2021 GLOBAL YEAR ABOUT

**BACK PAIN**

fact sheet

Megan McPhee, MSc

Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP)

Aalborg University, Denmark

Michele Curatolo, MD, PhD

Department of Anesthesiology and Pain Medicine

University of Washington, USA

Thomas Graven-Nielsen, DMSc, PhD

Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP)

Aalborg University, Denmark

#### **REVIEWERS 審稿者**

Petra Schweinhardt, MD

Head, Chiropractic Research

Balgrist University Hospital, Switzerland

Laura S. Stone, PhD

Professor, Department of Anesthesiology

University of Minnesota, USA

#### **TRANSLATORS 譯者**

Wen-Hsuan Chou, Graduate student

Department of Psychology,

Chung Shan Medical University

Taichung, Taiwan

周玟萱 碩士班學生

中山醫學大學心理系

©Copyright 2021 International Association for the Study of Pain. 版權所有。

IASP 匯集了科學家、臨床工作者、健康照護工作者、以及政策制定人員，共同促進並支持疼痛相關研究，且致力於將知識應用在改善全世界的疼痛狀況