

运动缓解神经性疼痛的疗效和机制研究进展

谢顺 蔺俊斌*

(武汉大学中南医院神经康复科, 武汉 430000)

摘要 神经性疼痛作为最常见的神经性疾病之一, 其持续性的疼痛、情绪障碍和睡眠障碍常对患者的身心产生严重的负面影响。当前, 神经性疼痛的治疗以改善症状为目的, 主要包括药物和神经调节两种方式。目前, 药物治疗虽为临床主要干预手段, 但其镇痛效果有限, 且常伴随一系列不良反应。而神经调控技术因存在治疗成本高昂及潜在并发症等问题, 限制了其广泛应用。鉴于运动疗法具有良好的可及其在多种慢性疾病管理中的积极效应, 近年来其在神经性疼痛干预中的作用日益受到重视, 并已被证实可有效改善相关症状。然而, 其确切的分子机制尚不完全清楚。该文首先介绍了运动治疗神经性疼痛的最新临床前和临床研究进展。继而, 系统综述运动通过调控炎症因子与神经胶质细胞活化、氧化应激水平、神经递质平衡及神经营养因子表达等途径缓解神经性疼痛的分子机制, 旨在为深入理解运动干预的作用机理提供理论支持。

关键词 神经性疼痛; 运动; 疗效; 机制

Advances in the Efficacy and Mechanisms of Exercise in Relieving Neuropathic Pain

XIE Shun, LIN Junbin*

(Department of Neurorehabilitation, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430000, China)

Abstract Neuropathic pain, one of the most common neurological disorders, often causes severe negative effects on patients' physical and mental health due to its persistent pain, emotional disturbances, and sleep disorders. Currently, the treatment of neuropathic pain aims to alleviate symptoms and primarily involves two approaches: medication and neuromodulation. Medication is commonly used, but it is difficult to completely relieve pain and is often accompanied by a range of adverse effects. The high treatment costs and potential side effects of neuromodulation hinder its widespread adoption. Due to the universality of exercise therapy and its demonstrated positive effects in treating other conditions, it has garnered increasing attention and has been proven effective in improving neuropathic pain. However, its exact molecular mechanisms remain unclear. First, the latest preclinical and clinical research progress on exercise therapy for neuropathic pain was reviewed. In addition, the specific molecular mechanisms by which exercise alleviates neuropathic pain were elucidated through a review of five aspects: exercise-induced inflammatory factors, glial cells, oxidative stress, neurotransmitters, and neurotrophic factors. This article aims to provide a theoretical basis for exploring the mechanisms of exercise therapy for neuropathic pain.

Keywords neuropathic pain; exercise; therapeutic effect; mechanism

收稿日期: 2025-04-28

接受日期: 2025-09-30

*通信作者。Tel: 18372554668, E-mail: 1220052140@qq.com

Received: April 28, 2025

Accepted: September 30, 2025

*Corresponding author. Tel: +86-18372554668, E-mail: 1220052140@qq.com

根据国际疼痛研究协会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 的声明, 神经性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是由体感系统的损伤或疾病引起的, 典型特征是自发的麻木、刺痛或灼痛, 严重可导致功能障碍和残疾, 降低患者的生活质量, 并给患者家庭和社会带来巨大的经济负担^[1]。外伤性神经损伤、代谢紊乱 (如糖尿病和化疗)、外周和中枢神经系统紊乱 (如三叉神经痛和中风) 以及肢体截肢均可导致不同程度的 NP^[2]。NP 在世界范围内的发病率相对较高。据估计, 在不同国家的普通人群中, 其患病率约为 6%~10%, 在 60 岁以上的人群中更为常见^[3]。慢性神经性疼痛复杂的治疗和症状负担往往伴随着较高的经济负担。因此, 必须确定低成本和有效的治疗方法来减轻这一负担。

NP 的神经生物学基础通常包括一系列过程^[4], 包括: (i) 皮质和神经回路功能的中枢重组; (ii) 主要通过脊髓和皮质/下皮质通路传递的去抑制; (iii) 由受损或相邻神经元不规则放电动作电位所反映的异位活动; 以及 (iv) 由于未调节的输入导致脊髓内神经元兴奋性增加而产生的中枢敏化。这些过程共同在神经性疼痛的产生和维持中起着关键作用, 从而为神经性疼痛的诊断和治疗的复杂性奠定了基础。除了神经生物学的基础之外, NP 的临床表现通常表现为持续性或间歇性的自发性疼痛, 诸如灼烧感、刺痛感、酸痛感、冻结感或电击样刺痛感以及偶尔出现的间歇性电击样疼痛发作等^[5]。此外, 患者可能会因机械或热刺激而产生诱发痛, 其并被归类为异常疼痛 (即对非疼痛刺激的反应) 或异常痛觉过敏 (即对疼痛刺激的过度敏感反应)。NP 具有复杂的发病机制, 其中包括神经炎症、分子变化和遗传因素^[6]。神经炎症是神经性疼痛发展和维持的关键组成部分, 其形成受神经胶质细胞的激活以及促炎性细胞因子释放的驱动。这些细胞因子水平的升高会导致疼痛敏感度的增加, 并且通常与情绪障碍有关^[7]。专门的促消退介质 (specialized pro-resolving mediator, SPM), 如消退素 D1, 已成为炎症和疼痛消退的关键调节因子。分子、基因表达和遗传因素在 NP 中同样起着重要作用。氧化应激、神经营养因子、离子通道、神经递质受体和信号通路往往会出现失调, 导致机体异常的疼痛处理过程, 进而引起 NP^[6]。

目前 NP 的治疗以改善症状为目的, 主要选择药物治疗和神经调节治疗。对药物治疗的反应不足使

大多数 NP 患者无法获得预期益处。此外, 药物治疗往往伴有嗜睡、头晕、外周水肿、头痛等副不良反应^[8]。再者, 神经调节包括颅和/或深部脑刺激和鞘内治疗。然而, 高昂的治疗费用、最佳靶点选择和潜在的副作用 (如头痛、皮肤刺激等) 阻碍了神经调节应用的推广^[9]。考虑到干预效果和成本效益, 研究人员将注意力转向以运动疗法为主的非药物治疗。运动是一种安全经济的干预措施, 其改善 NP 症状的有效性已被大量临床和临床前期研究证实^[9-10]。临床研究发现, 规律的运动与 NP 的患病率降低有相关性, 65 岁以下的个体降低 10%~15%, 65 岁及以上的个体降低 20%^[10]。此外, 一项临床前研究的系统综述表明, 有氧运动可以通过改变炎症因子和神经营养因子水平, 有效缓解坐骨神经损伤实验模型中的 NP 相关症状^[11]。尽管运动缓解 NP 的机制已经从炎症因子与神经胶质细胞、氧化应激、神经递质系统以及神经营养因子等多个角度得到解释^[9-10,12]。遗憾的是, 运动在缓解 NP 中的作用机制仍未被完全了解。本研究通过系统地检索并回顾运动缓解 NP 的潜在调控机制, 旨在为探索运动缓解 NP 的分子机制提供理论依据。

1 运动治疗 NP 概述

1.1 运动治疗的优势

饮食和作息等生活方式的调整, 的确可以通过调节氧化应激和炎症反应来缓解疼痛。与运动相比, 这些方法的机制通常更侧重于通过改善体内的环境, 间接地影响机体的整体健康状态^[7]。例如, 合理的饮食可以通过抗氧化食物减轻氧化应激, 而规律的作息能够有效调节免疫系统功能及炎症反应^[13]。这些方法在促进健康的基础上, 可能对疼痛缓解产生一定效果, 但其作用通常较为缓慢, 且需要长期维持。相较于这些方式, 运动作为缓解疼痛的治疗方法, 具有其独特性。运动不仅可以直接调节神经系统的反应, 促进神经生长因子的分泌, 还能够通过增强机体的耐力和适应性, 改善局部血液循环和组织氧合, 进而加速损伤组织的恢复^[14]。因此, 运动在缓解神经性疼痛方面, 可能通过多重机制发挥作用, 并且具有较为显著的即时效果。从临床治疗的角度来看, 运动相较于药物治疗, 可能具有较好的患者依从性。首先, 运动作为一种非药物的治疗方式, 通常副作用较少, 且患者在治疗过程中能够更加主动参与,

从而提升治疗的参与感和满意度。其次,运动不仅是疼痛缓解的手段,还能提升患者的整体健康水平,具有长期的益处^[15]。然而,尽管如此,运动治疗依赖于患者的个人意愿与体力状况,尤其对于那些身体条件较差或者疼痛较为严重的患者,其依从性可能会受到限制。

1.2 运动治疗NP的临床前和临床试验效果

近年来,运动对NP治疗的影响已成为广泛研究的主题,尤其在临床前动物模型和临床观察中均显示出运动在缓解NP方面的潜力。

在临床研究中,运动训练被认为是慢性疼痛管理的重要组成部分。美国疾病控制中心指出,运动应作为慢性疼痛治疗的首选,尤其是在阿片类药物使用之前^[16]。多个荟萃分析表明,运动能够有效缓解纤维肌痛、慢性腰痛及膝关节骨关节炎等常见慢性疼痛^[17-18]。此外,CIPN患者^[19]、SCI患者^[20]和腰椎间盘突出症患者^[21]的疼痛症状同样从长期的运动训练中得到减轻。在DPN的研究中,运动训练,尤其是有氧运动与阻力训练的结合,在缓解NP方面显示出良好的疗效。多项研究表明,有氧运动和抗阻运动可以显著减轻疼痛并改善患者的生活质量^[22-23]。与此同时,针对不同运动方案的效果比较,如高强度间歇训练(high-intensity interval training, HIIT)与中等强度有氧运动,结果显示HIIT在减轻疼痛方面可能优于中等强度训练,尤其在NP评分的改善上显示了更显著的效果^[23]。虽然运动干预显示出显著的疗效,但是运动的治疗效果可能受参与者的健康状况、运动强度及持续时间的影响^[10]。例如,运动对DPN患者的效果可能与运动的持续时间和强度密切相关,而对有严重神经病变或不受控制的其他健康状况的患者,运动的治疗作用可能较为有限^[10]。以下是运动对相关疾病的临床研究效果汇总(表1)。

研究人员通过多种动物模型,包括坐骨神经损伤(sciatic nerve injury, SNI)、糖尿病性神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)、化疗引起的神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)以及脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)模型等评估运动在NP治疗中的效用。研究显示,有氧运动可减少这些测试中的超敏反应。最近一项荟萃分析表明,在SNI、DPN和SCI模型中,相比于对照组,运动训练显著降低了机械和热刺激的过度反应^[35-36]。具体而言,1~6周的跑台运动和6~39天的游泳训练有

效减轻了SNI模型中的NP。7~14周的跑台运动减少了SCI模型中的疼痛反应。尽管DPN和CIPN的研究较少,但4~10周的跑台和游泳训练显示出积极的效果。此外,有研究指出,神经损伤后2周开始跑台运动可能加重机械性疼痛,这需进一步探讨^[37]。值得注意的是,动物模型无法完全反映人类疼痛体验,因此还需评估人体研究中的运动益处。

根据临床前及临床研究结果,运动可作为一种有效的非药物干预手段,用于缓解NP。其作用不仅限于减轻疼痛,还包括改善患者的生活质量,降低疼痛对情绪、睡眠及日常功能的影响。然而,鉴于患者间身体状况与疼痛表现存在差异,制定个体化的运动干预方案仍是未来研究的重点。

2 运动治疗NP的作用机制

2.1 运动对炎症因子与神经胶质细胞的调控

神经胶质细胞分为小胶质细胞、星形胶质细胞、少突胶质细胞、卫星胶质细胞和雪旺细胞。这些细胞的激活对于损伤组织修复、恢复神经系统功能失调的环境或支持和调节神经元功能至关重要。在NP处理的背景下,神经胶质细胞被越来越多地认为是起关键作用的影响因素^[38]。神经胶质细胞通过释放调节疼痛通路的炎症因子,显著影响疼痛的体验感和持续时间^[38]。这些细胞与神经元双向相互作用,影响疼痛感知和维持。

小胶质细胞在神经损伤或炎症时被激活,转向促炎表型,释放TNF- α 和IL-1 β 等促炎细胞因子,从而诱导NP^[39]。研究表明,运动能够降低脊髓中疼痛相关的垂体腺苷酸环化酶激活多肽(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP)的mRNA水平,抑制胶质细胞介导的疼痛信号传递^[40],同时抑制促炎基因(如IL-1 β)和凋亡基因(如caspase家族)的表达^[41],进而减少TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子释放,促进抗炎M2型极化(如增加IL-4表达),达到缓解NP的作用^[39]。例如,6周跑台训练能够显著抑制SNI模型小鼠坐骨神经中TNF- α 和IL-1 β 的过量,显示出运动对小胶质细胞的有效调节作用^[42]。运动能够通过增强抗炎细胞因子的表达,促进小胶质细胞的抗炎极化,从而减轻神经炎症和疼痛。LU等^[43]的研究表明,跑台训练7天后增加了大脑中IL-4的表达水平,增强了大脑中抗炎M2型小胶质细胞对M1型小胶质细胞的抑制作用,并通过降低小胶质细胞中促炎因子的水平,减轻

表1 运动对相关疾病的临床研究效果汇总

Table 1 Summary of clinical research on the effects of exercise in related diseases

研究 Study	诊断 Diagnosis	运动类型 Type	运动持续 时间 Time	运动量 Volume	运动强度 Intensity	结果 Result
HAMED 2014 ^[24]	DPN	Aerobic	15 W	Moderate, 3 times/W, 50 min/time; HIIT, 3 times/W, 20 min/time	Moderate, 50%-60% MHR; HIIT, 85%-95% MHR	Pain ↓ : HIIT>moderate
GHOLAMI 2018 ^[25]	DPN	Aerobic	12 W	3 times/W, 60-135 min/W	50%-70% HRR	SNCV ↑
NADI 2019 ^[26]	DPN	Resistance	12 W	3 times/W, 1-3 group/time, 30 s/group	30% 1-RM	MNSI ↓
NADI 2017 ^[27]	DPN	Aerobic and resistance	12 W	3 times/W, 60 min/time	Moderate (aerobic 50- 70% MHR, resistance 3-5RPE) RT 50% 10-RM)	Pain ↓
KLECKNER 2018 ^[28]	CIPN	Aerobic and resistance	6 W	Everyday, resistance 10-14 mission, atmost 4 group, 15 reps/group	Moderate (aerobic 60- 85% MHR, resistance 50% 10-RM)	Pain ↓
ZIMMER 2018 ^[29]	CIPN	Aerobic, re- sistance and balance	8 W	2 times/W, 45 min/time (10 min aerobic, 20 min resistance, 15 min balance)	Moderate (aerobic 60- 70% MHR, resistance 60- 80% 1-RM)	Pain ↓ , ADL ↑
DHAWAN 2019 ^[19]	CIPN	Resistanceand balance	10 W	30 min/day	unknown	Pain ↓ , ADL ↑
KNEIS 2019 ^[30]	CIPN	Aerobic and balance	12 W	2 times/W, 60 min/time (30 min aerobic, 30 min balance)	Moderate aerobic	Pain ↓ , ADL ↑
GINIS 2003 ^[31]	SCI	Aerobic, re- sistance and stretch	12 W	3 times/W, 15-30 min aerobic, 45-60 min resistance, 5 min stretch)	Aerobic 70% MHR; resistance 2 group/time, 10-15 reps/group	Pain ↓
MULROY 2011 ^[32]	SCI	Resistance and stretch	12 W	3 times/W, resistance 3 group/time, 8-15 reps/group	Moderate	Pain ↓ , ADL ↑
NIGHTIN- GALE 2018 ^[33]	SCI	Aerobic	6 W	4 times/W, 45 min/time	60%-65% HRR	Pain ↓ , ADL ↑
CARDENAS 2020 ^[34]	SCI	Resistance and stretch	12 W	3 times/W, resistance 3 group/time, 8-15 reps/group	≥moderate	Pain ↓

DPN: 糖尿病性神经病变; HIIT: 高强度间歇训练; MHR: 最大心率; SNCV: 感觉神经传导速度; HRR: 储备心率; 1-RM: 一次所能完成的最大力量; MNSI: 密歇根神经病变筛选量表; RPE: 自觉用力程度; CIPN: 化疗引起的神经病变; SCI: 脊髓损伤。
DPN: diabetic peripheral neuropathy; HIIT: high-intensity interval training; MHR: maximum heart rate; SNCV: sensory nerve conduction velocity; HRR: heart rate reserve; 1-RM: one-repetition maximum; MNSI: Michigan neuropathy screening instrument; RPE: rating of perceived exertion; CIPN: chemotherapy-induced peripheral neuropathy; SCI: spinal cord injury.

了炎症反应。此外，运动还通过影响Aβ的积累，进一步减轻NP。研究发现，12周的跑台运动能够激活小鼠大脑中抗淀粉样蛋白生成途径，减少Aβ积累，这可能会抑制小胶质细胞的激活，并降低促炎因子的释放^[44]。在脊髓水平，4周跑台运动同样显示出对小胶质细胞的积极作用，运动可以促进脊髓小胶质细胞向抗炎表型极化，并减轻疼痛^[45]。BAI等^[46]的研究表明，2周的跑台训练能够有效下调小鼠脊髓中的BDNF表达，逆转小胶质细胞的激活。这一逆转的特

征表现为小胶质细胞的抗炎标志物CD206表达水平增加，促炎标志物CD86表达减少，进一步说明运动通过调节小胶质细胞的表型缓解了NP。
星形胶质细胞通过调节突触传递和神经元兴奋性，在疼痛信号传递中起着至关重要的作用。星形胶质细胞功能失调能够促进慢性疼痛状况的发展和持续。COBIANCH等^[47]研究了跑台运动对CCI小鼠功能恢复的影响。研究发现，短时间运动(<5天)显著减少了星形胶质细胞的表达，而长时间运动(>5

天)则导致其持续激活^[47]。此外,短期和长期运动均显著降低了小胶质细胞的表达水平,长期运动引起的小胶质细胞的减少与星形胶质细胞表达的减少呈并行状态,暗示特定星形胶质细胞亚群被激活,有助于减轻NP的初期损伤^[47]。关于运动频率,SUMIZONO等^[48]的研究表明,高频(每周5天)以及低频(每周3天)的跑台运动能调节脊髓背角BDNF和 μ -阿片受体表达情况,同时,星形胶质细胞中BDNF表达的调控与运动诱导的神经再生基因(如NT3 mRNA)上调起协同作用^[12],抑制星形胶质细胞过度激活和促进损伤修复,达到改善NP症状的效果。此外,运动可以降低小胶质细胞标志物CCR2和星形胶质细胞标志物TRAF6的表达水平,从而减轻NP^[48]。5周的跑台运动还能够平衡星形胶质细胞的活动,减少疼痛因子释放,增加神经营养因子的分泌^[49]。

综上所述,运动能够通过调节小胶质细胞和星形胶质细胞的激活状态、表型转变及其释放的细胞因子,从而有效缓解NP。然而,运动缓解NP的效果不仅与运动的类型和强度有关,还与运动的持续时间和频率密切相关。未来的研究应进一步探索不同运动方案对NP的影响,并优化运动干预策略,以期作为NP的治疗提供更加有效的非药物治疗方案。

2.2 运动对氧化应激的调控

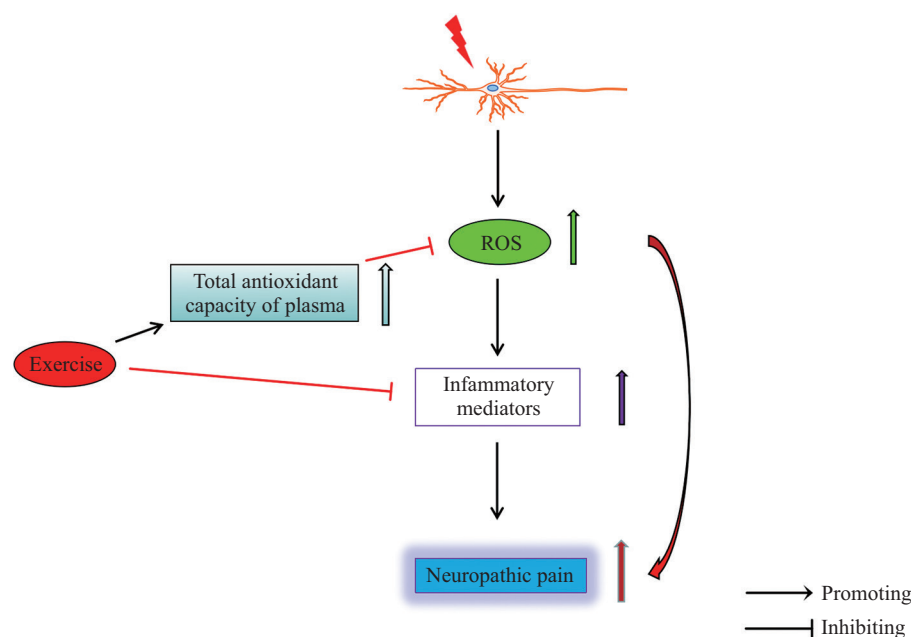
氧化应激在NP的发生中起着重要作用。细胞氧化应激可以激活炎症介质,进而加剧疼痛^[12]。运动通过增强抗氧化酶活性、减少氧化损伤,提高组织对自由基的抵抗力,从而减轻氧化应激。有氧运动可有效抑制脂质过氧化,并提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)和过氧化氢酶(catalase, CAT)等抗氧化酶的活性,缓解氧化应激^[50]。氧化应激降低谷胱甘肽水平,而运动能够显著提高其水平。研究显示,8周的中等强度和高强度跑台运动可能会增加丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,这可能与氧化应激标记物的选择和运动强度有关^[51]。研究发现,患NP的大鼠经过3周跑台运动后,血浆的总抗氧化能力显著提高^[50]。类似地,三叉神经病变引起的GPx下降在2周游泳运动后得到了逆转,运动还显著提高了大鼠肝脏中的谷胱甘肽水平和GPx活性^[12]。急性运动会增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平并加剧疼痛敏感性,而长期规律运动能减少氧化应激相关疾病的发生^[52]。急性运动可能通过增加ROS生成来提高

肌肉损伤感受器的敏感性,而规律运动则能激活M2型巨噬细胞,分泌抗炎因子(如IL-10),并通过上调肌肉中的抗氧化剂(如PGC-1 α 、SOD、CAT、GPx和GSH),减少ROS生成,从而抑制疼痛^[52]。尽管部分临床研究发现短期运动可能增加疼痛敏感性^[53],但另一些研究则表明,短期运动可能会暂时降低疼痛敏感性^[54]。这种差异可能与慢性疼痛的不同生理机制有关。此外,研究表明,长期运动能够显著减轻氧化应激损伤,减少疼痛^[50]。虽然运动对健康有许多益处,但高强度或过度运动可能会导致ROS产生过多,超过抗氧化系统的防御能力,引发氧化应激的负面效应。研究显示,3个月的高强度运动会显著提高年轻男性的血清MDA浓度,剧烈运动可能导致ROS过度积累,超出身体的抗氧化能力,进而损害细胞和组织^[12](图1)。

综上,氧化应激在NP中起重要作用,运动通过调节氧化应激过程缓解疼痛。虽然急性运动可能暂时加剧疼痛,但长期运动通过增强抗氧化酶活性和减少氧化损伤,有助于缓解疼痛。运动对氧化应激的影响受强度、频率、持续时间、性别及个体差异等多因素调节,因此评估时需综合考量这些变量。

2.3 运动对神经递质释放的调控

长期以来,阿片系统在减轻NP中的作用被认为是运动导致痛觉减退的机制之一。运动后,阿片系统的激活通常表现为急性反应,且依赖于运动的强度^[12]。在NP和炎症状态下,运动不仅能急性激活内源性阿片释放,还能够使该系统的活性维持更长时间,这表明经常运动可能会引发内源性阿片系统长期的改变^[54]。然而,这一效果在使用阿片受体拮抗剂时会被逆转,表明阿片受体在运动引起的镇痛过程中起着关键作用^[54]。运动诱导的镇痛作用呈剂量依赖性逆转,减少了机械异动,但这一抗异动作用可以被纳洛酮(一种阿片受体拮抗剂)预处理所逆转^[10]。此外,有研究发现,在癌症NP患者中,一次的抗阻训练能够通过释放 β -内啡肽来激活阿片受体,从而发挥天然止痛作用^[55]。其他神经递质亦在NP的调节中发挥重要作用。12周的跑台运动能显著提高NP小鼠脑中血清素水平,同时使血清素转运体的表达减少,血清素受体的数量上调^[10]。运动通过增强自主神经系统的激活,增加去甲肾上腺素的释放,进而降低疼痛感知。运动前给予CB1受体拮抗剂AM 281能够抑制小鼠的运动引起的内源性镇痛反应。此外,



神经损伤后产生的活性氧物质增多, 直接和间接(通过触发炎症介质)会导致神经性疼痛, 而运动通过抑制活性氧物质和炎症介质来预防神经性疼痛。

After nerve injury, the production of ROS increases, which can directly and indirectly (by triggering inflammatory mediators) lead to neuropathic pain. Exercise can prevent neuropathic pain by inhibiting ROS and inflammatory mediators.

图1 运动调节氧化应激缓解疼痛

Fig.1 Exercise relieves pain through modulation of oxidative stress

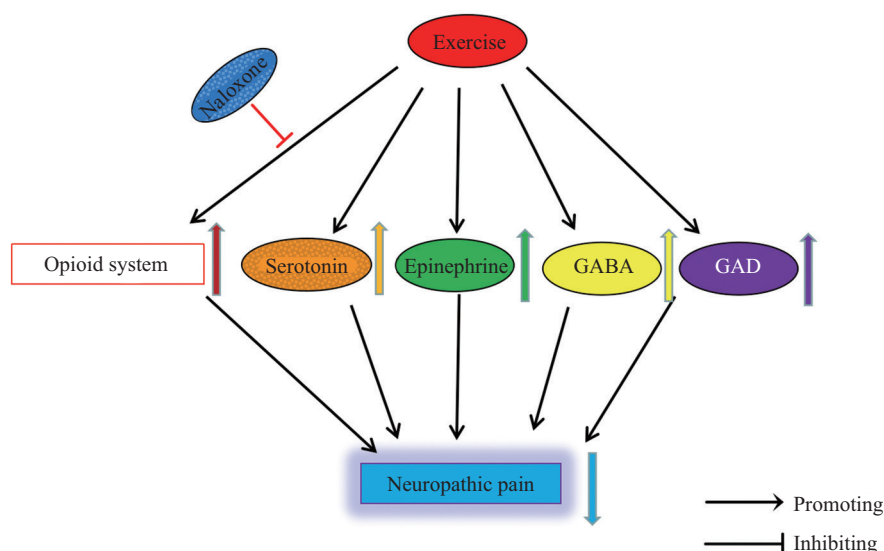
运动还可通过调节伽马氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的浓度和谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)的表达来缓解NP。神经损伤后, GABA浓度的降低和GAD表达的减少导致其抑制功能下降, 从而加重疼痛。4周的跑台运动能够下调背角神经元中*RNF34*基因表达, 增加GABAA受体密度^[56], 维持GABA滞留及GAD65/67表达, 增强抑制性突触传递来抑制神经元兴奋性, 从而减轻NP^[57]。该研究还发现, 跑台运动通过增强GAD65/67的表达, 逆转脊髓背角神经元的兴奋性, 从而缓解疼痛^[57]。此外, NP可通过上调原代神经元中枢末端的钙通道 $\alpha 2\delta$ 亚基引发神经元损伤, 导致 Ca^{2+} 进入及谷氨酸释放增加, 从而产生NP信号^[58]。普瑞巴林通过抑制脑和脊髓的电压依赖性钙通道 $\alpha 2\delta$ 亚基, 减少兴奋性神经递质的释放, 具有GABA的镇痛作用。再者, 跑步运动被发现能够降低*PACAP*基因表达水平(与疼痛多肽相关)^[40], 抑制中枢NMDA受体NR1亚基的磷酸化, 阻断NMDA受体介导的痛觉过敏信号通路^[59], 从而减少疼痛信号的传递, 进一步支持运动通过突触后机制调节疼痛信号的传递^[58](图2)。

综上所述, 运动能够通过激活多种的神经递质

系统(如阿片系统、血清素、去甲肾上腺素和GABA等)调节疼痛信号的传递, 缓解NP。神经胶质细胞(尤以小胶质细胞和星形胶质细胞为主)通过调节神经递质与细胞因子响应运动刺激, 进而影响神经元活动。神经胶质细胞的调节作用不仅促进上述系统的激活, 还协同整合局部及系统性反应, 确保长期神经适应并减轻疼痛感知。神经胶质细胞对运动诱导反应的适应性调控, 提示其可优化运动对神经性疼痛及相关疾病的干预效果。

2.4 运动对神经营养因子的调控

神经营养因子, 如神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF), 在神经元的存活、可塑性和修复过程中起着至关重要的作用。NGF和BDNF通过与外周神经系统和中枢神经系统中的酪氨酸激酶家族受体(如TrkA、TrkB和TrkC)结合, 调节一系列信号通路, 这些通路不仅促进神经元的生长和修复, 还可能引发伤害性敏化^[60]。已知NGF在神经损伤后会增加, 诱导突触末端的表型变化, 并增加BDNF和P物质等前感觉介质的释放, 从而导致疼痛通路的敏化。类似地, 在臂丛撕脱伤的动物模型中,



运动能够通过激活不同的神经递质系统(如阿片系统、血清素、去甲肾上腺素、GABA和GAD)来调节疼痛信号的传递,减轻NP。

Exercise can modulate the transmission of pain signals and alleviate NP by activating various neurotransmitter systems, such as the opioid system, serotonin, norepinephrine, GABA, and GAD.

图2 运动通过调节神经递质的释放缓解疼痛

Fig.2 Exercise relieves pain through modulation of neurotransmitter release

BDNF上调且与TrkB受体结合,造成痛觉异常。而后注射TrkB特异性抗体K-252能有效减轻模型动物的机械性痛觉过敏,表明BDNF-TrkB通路在NP中的关键作用^[61]。因此,由上可知NGF/BDNF-TrkB通路介导伤害性敏化。运动恢复DPN大鼠坐骨神经中连接蛋白基因表达,促进轴突再生^[62],同时,抑制损伤部位NGF/BDNF过度表达,上调BDNF/NT3的mRNA水平^[12],提高坐骨神经BDNF水平,协同神经营养因子介导的神经再生,达到促进神经修复和缓解NP的作用。运动对神经营养因子的调控亦得到了多项研究的证实。系统综述发现,游泳和跑台运动等活动可以减少损伤部位和背根神经节中BDNF和NGF的增加,表明运动通过调节神经营养因子的表达来影响伤害性信号的传递^[63]。COBIANCHI等^[64]发现,在电刺激条件下,5天的跑台运动抑制了大鼠坐骨神经中BDNF和NGF mRNA的表达,突出了运动、神经营养因子表达和疼痛调节之间复杂的相互作用。因此,运动可能通过减少感觉神经元中的这些因子来抑制疼痛。然而,有研究发现,NGF和BDNF可能在某些条件下抑制疼痛。在NP小鼠模型中,5周的有氧运动不仅提高了坐骨神经中BDNF水平,还降低了机械敏感性,表明运动可能通过增加神经营养因子来减轻疼痛^[65]。此外,研究发现,运动能够提高健康个体及慢性疼痛患者的血浆BDNF水平,这一现象通

常与改善情绪和增强心血管健康等有益效果相关,这表明BDNF对疼痛的作用可能因个体的生理状态和环境而有所不同^[66]。最近的RNA测序数据进一步挑战了BDNF在疼痛中的传统作用,发现人类脊髓中的小胶质细胞不表达BDNF,这与早期的研究相矛盾^[67]。该研究结论表明,在阐释BDNF于疼痛调节中的作用时,需考量其兼具促痛觉与抗痛觉的双重活性及环境依赖性调节特征。特定运动参数(如运动类型、强度、持续时间)可显著影响BDNF的表达模式与功能输出。

3 结论和展望

尽管运动在缓解神经性疼痛(NP)中的作用已被广泛认可,但其具体机制仍需通过多维度生物学路径进行系统阐释。首先,运动干预能够调控神经胶质细胞的活动来减轻神经性疼痛。神经胶质细胞在神经性疼痛的发生中扮演关键角色,而运动能够抑制其过度激活状态,减少促炎因子的释放,从而有效降低中枢和外周的炎症反应,缓解疼痛症状。其次,运动可显著降低体内的氧化应激水平。氧化应激作为神经性疼痛发展的核心病理机制之一,会导致神经元膜脂质过氧化、线粒体功能障碍及DNA损伤。运动通过增强抗氧化防御系统的活性,减少活性氧(ROS)的累积,进而保护神经组织免受氧化

损伤,减轻痛觉敏化。此外,运动通过调节神经递质系统的平衡实现镇痛效应。尤其值得注意的是,运动可促进中枢神经系统内源性阿片类物质(如 β -内啡肽)的合成与释放。这些物质通过与 μ -阿片受体结合,抑制脊髓背角痛觉信号向中枢的传递,同时激活脑干下行疼痛调控通路,从而提高个体对疼痛的感知阈值和耐受能力。运动还通过影响神经营养因子的表达,促进受损神经的修复与功能重建。例如,脑源性神经营养因子(BDNF)在运动刺激下表达上调,不仅支持神经元存活与轴突再生,亦参与突触可塑性的调节,在神经损伤后的疼痛调控中发挥双重作用——既促进修复,又可能参与痛觉调制。最后,运动的镇痛效果与基因表达的表现遗传调控密切相关。规律运动可通过调控与疼痛传导、炎症反应及神经可塑性相关的基因表达,实现分子层面的长期镇痛效果。具体而言,运动能够抑制促痛基因的活性,同时激活具有神经保护作用的基因程序,从而缓解疼痛并改善神经功能。总体来看,运动通过多个生物学途径和分子机制的协同作用,发挥其对神经性疼痛的综合干预效果,为临床提供了一种安全有效的非药物治疗策略。这些机制不仅有助于减轻疼痛的生理感受,还可改善伴随疼痛出现的情绪障碍、睡眠质量下降及日常功能受限等问题,进一步提升患者的整体生活质量。

尽管研究人员已经在理解疼痛机制及制定有效的缓解策略方面取得了显著进展,但完全恢复的目标仍未达成,两者之间仍存在一定差距。目前已知运动能够减轻疼痛,但导致这一效果的具体机制仍不明确。虽然已有多个机制被提出为运动诱导痛觉减退的潜在原因,但关键启动机制尚不明确,且每种机制在痛觉减退过程中的具体作用仍未厘清。此外,尚不确定所有机制是否在所有个体中均发挥作用,抑或其参与程度依赖于受试者状态、疼痛类型、损伤部位及严重程度等因素。同时,现有研究未能明确界定受伤后多少天开始运动才能获得最大的益处,亦不清楚动物实验中运动启动的时间点能否有效转化至人类临床实践,此转化关系亟待深入探究。值得注意的是,实验动物模型的运动时长是否等同于人类的运动量,或应基于其生命周期进行比例换算,目前尚无定论。上述问题构成了当前研究的重要空白领域,亟需系统阐明,并应作为未来研究的重点方向。最后,在分析运动对神经损伤的疗效时,必须考虑多个关键参数,

如运动类型、强度、持续时间,以及实验对象的性别、心理状态、生活方式等因素,这些因素均可能显著影响研究结果。因此,未来研究应致力于整合临床前动物模型的发现与临床人群的实际特征,以优化基于运动的神经性疼痛管理策略。

参考文献 (References)

- [1] 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): 1976-82.
- [2] NIJS J, DE BAETS L, HODGES P. Phenotyping nociceptive, neuropathic, and nociplastic pain: who, how, & why [J]? *Braz J Phys Ther*, 2023, 27(4): 100537.
- [3] BOUHASSIRA D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology [J]. *Rev Neurol*, 2019, 175(1/2): 16-25.
- [4] FORSTENPOINTNER J, SENDEL M, BARON R. Central and peripheral mechanisms of neuropathic pain [J]. *Neurol Clin*, 2025, 43(3): 467-84.
- [5] ANITUA E, MILANI I, MARTINEZ A, et al. Plasma rich in growth factors (PRGF) in the treatment of patients with chronic cervical and lumbar pain: a prospective observational clinical study [J]. *Pain Physician*, 2023, 26(6): E725-e36.
- [6] KHADKA S. R, KARANI P, GOGINEI N, et al. Advances in neurological pain management: bridging scientific innovations and clinical practice [J]. *Cureus*, 2025, 17(3): e80447.
- [7] GUO B, ZHANG M, HAO W, et al. Neuroinflammation mechanisms of neuromodulation therapies for anxiety and depression [J]. *Transl Psychiat*, 2023, 13(1): 5.
- [8] THOUAYE M, YALCIN I. Neuropathic pain: from actual pharmacological treatments to new therapeutic horizons [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 251(3): 108546.
- [9] ZHU C C, ZHENG Y. L, GONG C, et al. Role of exercise on neuropathic pain in preclinical models: perspectives for neuroglia [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(3): 3684-96.
- [10] LEITZELAR B N, KOLTYN K F. Exercise and neuropathic pain: a general overview of preclinical and clinical research [J]. *Sports Med Open*, 2021, 7(1): 21.
- [11] MATESANZ-GARCIA L, BILLEROT C, FUNDAUN J, et al. Effect of type and dose of exercise on neuropathic pain after experimental sciatic nerve injury: a preclinical systematic review and meta-analysis [J]. *J Pain*, 2023, 24(6): 921-38.
- [12] GHANBARI A. Beneficial effects of exercise in neuropathic pain: an overview of the mechanisms involved [J]. *Pain Res Manag*, 2025, 2025(2): 3432659.
- [13] SERRANO AFONSO A, CARNAVAL T, VIDELA CES S. Combination therapy for neuropathic pain: a review of recent evidence [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(16): 3533.
- [14] ZHANG Y, LI H, YANG J, et al. Physical activity and neuroinflammation: a bibliometric analysis of research progress and future perspectives [J]. *Front Aging Neurosci*, 2025, 17(4): 1602724.
- [15] LIU S, ZHANG R, HALLAJZADEH J. Role of exercise on ncRNAs and exosomal ncRNAs in preventing neurodegenerative diseases: a narrative review [J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 51.

- [16] DOWELL D, RAGAN K R, JONES C M, et al. CDC clinical practice guideline for prescribing opioids for pain—United States, 2022 [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2022, 71(3): 1-95.
- [17] ZHANG Y, WU B, QIN P, et al. Alternative therapies in chronic non-cancer pain management: a scoping review of randomized controlled trials [J]. *Complement Ther Med*, 2025, 90(2): 103154.
- [18] DU M, HOU X, LU S, et al. Effectiveness of traditional Chinese exercise in patients with fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Int J Rheum Dis*, 2023, 26(12): 2380-9.
- [19] DHAWAN S, ANDREWS R, KUMAR L, et al. A randomized controlled trial to assess the effectiveness of muscle strengthening and balancing exercises on chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain and quality of life among cancer patients [J]. *Cancer Nurs*, 2020, 43(4): 269-80.
- [20] TODD K R, VAN DER SCHEER J W, WALSH J J, et al. The impact of sub-maximal exercise on neuropathic pain, inflammation, and affect among adults with spinal cord injury: a pilot study [J]. *Front Rehabil Sci*, 2021, 2(2): 700780.
- [21] YILDIRIM P, GULTEKIN A. The effect of a stretch and strength-based yoga exercise program on patients with neuropathic pain due to lumbar disc herniation [J]. *Spine*, 2022, 47(10): 711-9.
- [22] STUBBS E B, J R, FISHER M A, MILLER C M, et al. Randomized controlled trial of physical exercise in diabetic veterans with length-dependent distal symmetric polyneuropathy [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13(3): 51.
- [23] COX E R, GAJANAND T, BURTON N W, et al. Effect of different exercise training intensities on musculoskeletal and neuropathic pain in inactive individuals with type 2 diabetes—preliminary randomised controlled trial [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 164(6): 108168.
- [24] HAMED NASHWA SAYED, RAOOF NALA. Effect of high intensity interval training on diabetic obese women with polyneuropathy: a randomized controlled clinical trial [J]. *Phys Ther Rehabil*, 2014, 1(4): 1-8.
- [25] GHOLAMI F, NIKOOKHESLAT S, SALEKZAMANI Y, et al. Effect of aerobic training on nerve conduction in men with type 2 diabetes and peripheral neuropathy: a randomized controlled trial [J]. *Neurophysiol Clin*, 2018, 48(4): 195-202.
- [26] NADI M, BAMBAEICHI E, MARANDI S M. Comparison of the effect of two therapeutic exercises on the inflammatory and physiological conditions and complications of diabetic neuropathy in female patients [J]. *Diabet Metab Syndr Ob*, 2019, 20(1): 1493-501.
- [27] NADI M, MARANDI S M, ESFARJANI F, et al. The comparison between effects of 12 weeks combined training and vitamin D supplement on improvement of sensory-motor neuropathy in type 2 diabetic women [J]. *Adv Biomed Res*, 2017, 6(3): 55.
- [28] KLECKNER I R, KAMEN C, GEWANDTER J S, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial [J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(4): 1019-28.
- [29] ZIMMER P, TREBING S, TIMMERS-TREBING U, et al. Eight-week, multimodal exercise counteracts a progress of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and improves balance and strength in metastasized colorectal cancer patients: a randomized controlled trial [J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(2): 615-24.
- [30] KNEIS S, WEHRLE A, MULLER J, et al. It's never too late—balance and endurance training improves functional performance, quality of life, and alleviates neuropathic symptoms in cancer survivors suffering from chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized controlled trial [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 414.
- [31] GINIS KATHLEEN A MARTIN, LATIMER AMY E, MCKECHNIE KYLE, et al. Using exercise to enhance subjective well-being among people with spinal cord injury: the mediating influences of stress and pain [J]. *Rehabil Psychol*, 2003, 48(3): 157.
- [32] MULROY S J, THOMPSON L, KEMP B, et al. Strengthening and optimal movements for painful shoulders (STOMPS) in chronic spinal cord injury: a randomized controlled trial [J]. *Phys Ther*, 2011, 91(3): 305-24.
- [33] NIGHTINGALE T E, ROUSE P C, WALSH J P, et al. Home-based exercise enhances health-related quality of life in persons with spinal cord injury: a randomized controlled trial [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2018, 99(10): 1998-2006, e1991.
- [34] CARDENAS D D, FELIX E R, COWAN R, et al. Effects of home exercises on shoulder pain and pathology in chronic spinal cord injury: a randomized controlled trial [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2020, 99(6): 504-13.
- [35] LIU S, LI Q, WANG H, et al. Exercise as a promising alternative for sciatic nerve injury pain relief: a meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2024, 15(2): 1424050.
- [36] PALANDI J, BOBINSKI F, DE OLIVEIRA G M, et al. Neuropathic pain after spinal cord injury and physical exercise in animal models: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 108(1): 781-95.
- [37] DETLOFF M R, QUIROS-MOLINA D, JAVIA A S, et al. Delayed exercise is ineffective at reversing aberrant nociceptive afferent plasticity or neuropathic pain after spinal cord injury in rats [J]. *Neurorehab Neural Re*, 2016, 30(7): 685-700.
- [38] VIEIRA W F, REAL C C, MARTINS D O, et al. The role of exercise on glial cell activity in neuropathic pain management [J]. *Cells*, 2025, 14(7): 487.
- [39] HE W C, HOU S L, WANG K B, et al. Treadmill running on neuropathic pain: via modulation of neuroinflammation [J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17(2): 1345864.
- [40] YAMAOKA S, OSHIMA Y, HORIUCHI H, et al. Altered gene expression of RNF34 and PACAP possibly involved in mechanism of exercise-induced analgesia for neuropathic pain in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1962.
- [41] FUCCIO C, LUONGO C, CAPODANNO P, et al. A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbitofrontal cortex of neuropathic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 603(1/2/3): 42-9.
- [42] CHEN Y W, LI Y T, CHEN Y C, et al. Exercise training attenuates neuropathic pain and cytokine expression after chronic constriction injury of rat sciatic nerve [J]. *Anesth Analg*, 2012, 114(6): 1330-7.
- [43] LU J, WANG J, YU L, et al. Treadmill exercise attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by promoting activation of M2 microglia via upregulation of interleukin-4 [J]. *Front Cardiovasc*

- Med, 2021, 8(4): 735485.
- [44] MU L, XIA D, CAI J, et al. Treadmill exercise reduces neuroinflammation, glial cell activation and improves synaptic transmission in the prefrontal cortex in 3× Tg-AD mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12655.
- [45] GONG X, CHEN Y, FU B, et al. Infant nerve injury induces delayed microglial polarization to the M1 phenotype, and exercise reduces delayed neuropathic pain by modulating microglial activity [J]. *Neuroscience*, 2017, 349(3): 76-86.
- [46] BAI J, GENG B, WANG X, et al. Exercise facilitates the M1-to-M2 polarization of microglia by enhancing autophagy via the BDNF/AKT/mTOR pathway in neuropathic pain [J]. *Pain Physician*, 2022, 25(7): E1137-51.
- [47] COBIANCHI S, MARINELLI S, FLORENZANO F, et al. Short-but not long-lasting treadmill running reduces allodynia and improves functional recovery after peripheral nerve injury [J]. *Neuroscience*, 2010, 168(1): 273-87.
- [48] SUMIZONO M, SAKAKIMA H, OTSUKA S, et al. The effect of exercise frequency on neuropathic pain and pain-related cellular reactions in the spinal cord and midbrain in a rat sciatic nerve injury model [J]. *J Pain Res*, 2018, 11(1): 281-91.
- [49] SUMIZONO M, YOSHIZATO Y, YAMAMOTO R, et al. Mechanisms of neuropathic pain and pain-relieving effects of exercise therapy in a rat neuropathic pain model [J]. *J Pain Res*, 2022, 15(1): 1925-38.
- [50] MATESANZ-GARCIA L, SCHMID A B, CACERES-PAJUELO J E, et al. Effect of physiotherapeutic interventions on biomarkers of neuropathic pain: a systematic review of preclinical literature [J]. *J Pain*, 2022, 23(11): 1833-55.
- [51] MOFLEHI D, KOK L Y, TENGKU-KAMALDEN T F, et al. Effect of single-session aerobic exercise with varying intensities on lipid peroxidation and muscle-damage markers in sedentary males [J]. *Glob J Health Sci*, 2012, 4(4): 48-54.
- [52] BUSSULO S K D, FERRAZ C R, CARVALHO T T, et al. Redox interactions of immune cells and muscle in the regulation of exercise-induced pain and analgesia: implications on the modulation of muscle nociceptor sensory neurons [J]. *Free Radic Res*, 2021, 55(7): 757-75.
- [53] COOPER N A, RAKEL B A, ZIMMERMAN B, et al. Predictors of multidimensional functional outcomes after total knee arthroplasty [J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(12): 2790-8.
- [54] STAGG N J, MATA H P, IBRAHIM M M, et al. Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids [J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(4): 940-8.
- [55] HUGHES L, PATTERSON S D. The effect of blood flow restriction exercise on exercise-induced hypoalgesia and endogenous opioid and endocannabinoid mechanisms of pain modulation [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2020, 128(4): 914-24.
- [56] JIN H, CHIOU T T, SERWANSKI D R, et al. Ring finger protein 34 (RNF34) interacts with and promotes γ -aminobutyric acid type-A receptor degradation via ubiquitination of the $\gamma 2$ subunit [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(42): 29420-36.
- [57] LI X, SONG X, FANG L, et al. Body weight-supported treadmill training ameliorates motoneuronal hyperexcitability by increasing GAD-65/67 and KCC2 expression via TrkB signaling in rats with incomplete spinal cord injury [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(6): 1679-91.
- [58] GUY S, MEHTA S, LEFF L, et al. Anticonvulsant medication use for the management of pain following spinal cord injury: systematic review and effectiveness analysis [J]. *Spinal Cord*, 2014, 52(2): 89-96.
- [59] MABUCHI T, SHINTANI N, MATSUMURA S, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is required for the development of spinal sensitization and induction of neuropathic pain [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(33): 7283-91.
- [60] SAMADDAR S, REDHWAN M A M, ERAIAH M M, et al. Neurotrophins in peripheral neuropathy: exploring pathophysiological mechanisms and emerging therapeutic opportunities [J]. *CNS Neurol Disord Dr*, 2025, 24(2): 91-101.
- [61] ZHAO S, WANG F, WANG L, et al. Involvement of the BDNF-TrkB-KCC2 pathway in neuropathic pain after brachial plexus avulsion [J]. *Brain Behav*, 2022, 12(3): e2464.
- [62] HAMED NAHID JALILIAN, GHARAKHANLOU REZA, PERRI MAGHSOUD. The effect of endurance training on fibronectin gene expression of the sciatic nerve in diabetic rats [J]. *Acta Med Iran*, 2020, 26(1): 50-5.
- [63] RUIMONTE-CRESPO J, PLAZA-MANZANO G, DIAZ-ARRIBAS M J, et al. Aerobic exercise and neuropathic pain: insights from animal models and implications for human therapy [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(12): 3174.
- [64] COBIANCHI S, CASALS-DIAZ L, JARAMILLO J, et al. Differential effects of activity dependent treatments on axonal regeneration and neuropathic pain after peripheral nerve injury [J]. *Exp Neurol*, 2013, 240(2): 157-67.
- [65] ALMEIDA C, DEMAMAN A, KUSSUDA R, et al. Exercise therapy normalizes BDNF upregulation and glial hyperactivity in a mouse model of neuropathic pain [J]. *Pain*, 2015, 156(3): 504-13.
- [66] DINOFF A, HERRMANN N, SWARDFAGER W, et al. The effect of exercise on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder: a meta-analysis [J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 105(2): 123-31.
- [67] YADAV A, MATSON K J E, LI L, et al. A cellular taxonomy of the adult human spinal cord [J]. *Neuron*, 2023, 111(3): 328-44, e327.