

CƠ CHẾ PHÂN TỬ CỦA ĐAU SAU PHẪU THUẬT: TỔNG QUAN

Lê Quang Nghĩa¹, Nguyễn Ngọc Lan Thanh¹, Lê Thị Anh Thư², Nguyễn Thị Hoàng Yến^{1,*}



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

Đau sau phẫu thuật (ĐSPT) là một thách thức phổ biến trong thực hành lâm sàng, ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình hồi phục, làm tăng nguy cơ biến chứng và là yếu tố quan trọng dẫn đến đau mạn tính. Mặc dù y học đã có nhiều tiến bộ, việc kiểm soát ĐSPT vẫn chưa đạt hiệu quả tối ưu, do chủ yếu vẫn dựa vào phương pháp sử dụng opioid đơn trị liệu và chưa hiểu rõ tính phức tạp của cơ chế gây đau. Bài tổng quan này nhằm hệ thống hóa kiến thức cập nhật về sinh lý bệnh của ĐSPT. ĐSPT không phải là một kích thích đơn lẻ mà là quá trình động học gồm nhiều yếu tố tương tác chặt chẽ với nhau gồm kích thích thụ thể cảm thụ tại chỗ do tổn thương mô và phẫu thuật; phản ứng viêm cấp tính với sự giải phóng các chất trung gian hóa học; và hiện tượng nhạy cảm hóa thần kinh, bao gồm cả ngoại vi và trung ương. Trong đó, nhạy cảm hóa trung ương (central sensitization) là cơ chế giải thích cho tình trạng tăng cảm đau (hyperalgesia) và loạn cảm đau (allodynia), khiến cơn đau lan rộng và kéo dài vượt quá vị trí tổn thương ban đầu. Trên cơ sở đó, chiến lược giảm đau đa mô thức (multimodal analgesia) đang được xem là tiêu chuẩn vàng. Nhờ hiểu con đường phân tử gây đau, các nhà khoa học mới có thể giải thích cơ chế hoạt động của các loại thuốc giảm đau rõ ràng hơn. Bên cạnh, quản lý ĐSPT được hiệu quả hơn và đây cũng là cơ sở để phát triển các loại thuốc giảm đau mới.

Từ khoá: đau sau phẫu thuật, cơ chế đau, nhạy cảm hóa thần kinh, giảm đau đa mô thức, quản lý đau, đau mạn tính sau phẫu thuật

GIỚI THIỆU:

Đau sau phẫu thuật (ĐSPT) là một trong những mối quan tâm hàng đầu và là trải nghiệm gần như không thể tránh khỏi của bệnh nhân. Việc kiểm soát ĐSPT đã trở thành một trụ cột cơ bản trong chăm sóc chu phẫu trong bối cảnh có đến hàng triệu ca phẫu thuật được thực hiện trên toàn cầu mỗi năm.¹ Nếu không được kiểm soát đầy đủ, ĐSPT không chỉ là một cảm giác khó chịu mà có thể dẫn đến hàng loạt hậu quả sinh lý và tâm lý ảnh hưởng tiêu cực đến bệnh nhân: 1. Tăng đáp ứng stress của cơ thể (tăng nhịp tim, huyết áp), ức chế miễn dịch, tăng nguy cơ biến chứng tim mạch và hô hấp (do bệnh nhân không dám thở sâu, ho khạc), và làm chậm quá trình lành vết thương; 2. Hạn chế vận động sớm, tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối và kéo dài thời gian nằm viện; 3. Về lâu dài, có thể dẫn đến đau mạn tính sau phẫu thuật, một tình trạng tàn phế, tốn kém và khó điều trị.² Mặc dù đã có nhiều tiến bộ, vẫn chưa có biện pháp nào được xem là tối ưu trong quản lý ĐSPT. Các phương pháp truyền thống đã và đang đặt ra nhiều thách thức cho việc điều trị, đặc biệt là sự phụ thuộc quá mức vào opioid. Opioid tác động lên ba loại thụ thể chính gồm mu (μ) – quan trọng nhất cho giảm đau, kappa (κ) và delta (δ). Các thụ thể này có mặt ở tủy sống (spinal) và não (supraspinal). Opioid tác động cả tiền synap và

hậu synap để tạo ra hiệu quả giảm đau. Ở tiền synap (presynapse), opioid chặn kênh calci (Ca^{2+}) trên các sợi thần kinh cảm giác đau, làm giảm giải phóng chất dẫn truyền đau như: glutamate, substance P. Kết quả là giảm tín hiệu đau truyền lên tủy sống và não. Ở hậu synap (post-synapse), opioid mở kênh kali (K^+) làm tăng phân cực màng tế bào, do đó điện thế hoạt động (action potential) khó hình thành hơn, nhờ đó ức chế dẫn truyền đau. Các phương pháp này gắn liền với các tác dụng phụ nghiêm trọng (suy hô hấp, buồn nôn, táo bón) và góp phần vào thực trạng khủng hoảng lạm dụng opioid.³

Trong bối cảnh đó, hiểu rõ bản chất phức tạp của cơn ĐSPT là điều cần thiết để điều trị giảm đau hiệu quả. ĐSPT không phải là một kích thích đơn lẻ mà là một quá trình sinh lý bệnh phức tạp, liên quan đến nhiều con đường, bao gồm kích thích thụ thể đau (nociception) tại vết mổ, phản ứng viêm tại chỗ, và các quá trình nhạy cảm hóa thần kinh (cả ngoại vi và trung ương).^{4,5} Các dữ liệu về cơ chế gây ĐSPT vẫn đang được trình bày một cách rời rạc, bài tổng quan này nhằm mục đích hệ thống hóa các kiến thức cập nhật về cơ chế sinh lý bệnh, mô tả sự phức tạp giữa các cơ chế gây ra ĐSPT, đặc biệt là các yếu tố dẫn đến sự chuyển đổi từ đau cấp tính sang đau mạn tính. Việc hiểu rõ các cơ chế gây ra cơn đau sẽ giúp thiết lập được

¹Khoa Y, Trường Đại Học Sức Khỏe, ĐHQG-HCM, Việt Nam

²Khoa Dược, Trường Đại Học Sức Khỏe, ĐHQG-HCM, Việt Nam

Liên hệ

Nguyễn Thị Hoàng Yến, Khoa Y, Trường Đại Học Sức Khỏe, ĐHQG-HCM, Việt Nam
Email: nthyen@uhsvnu.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 20-11-2025
- Ngày sửa đổi: 31-12-2025
- Ngày chấp nhận: 24-04-2026
- Ngày đăng: 03-07-2026

DOI: <https://doi.org/10.32508/vnuhcmj-hs.v7i2.720>



Check for updates

Bản quyền

© Tập chí ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.

Trích dẫn bài báo này: Lê Q N, Nguyễn N L T, Lê T A T, Nguyễn T H Y. **CƠ CHẾ PHÂN TỬ CỦA ĐAU SAU PHẪU THUẬT: TỔNG QUAN.** VNUHCM J. Health Sci. 2026; 7(2):1045-1052.

biện pháp giảm đau một cách hiệu quả hơn, đặc biệt là trong việc áp dụng chiến lược giảm đau đa mô thức (multimodal analgesia) – một cách tiếp cận thực tế và hiệu quả vượt trội hiện nay. Việc tối ưu hóa quản lý ĐSPT dựa trên cơ chế sinh lý bệnh là một yêu cầu thực tiễn cấp bách, giúp cải thiện kết quả điều trị, tăng sự hài lòng của bệnh nhân và giảm gánh nặng kinh tế cho hệ thống y tế.

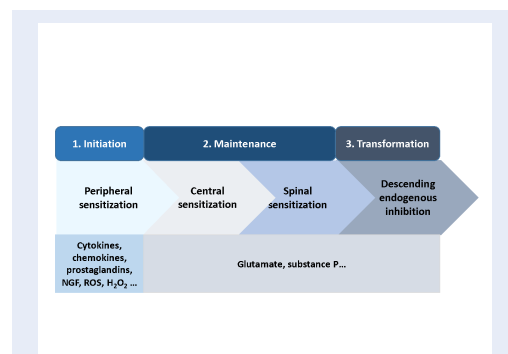
TỔNG QUAN:

Đau sau phẫu thuật (ĐSPT) là tình trạng đau xuất hiện sau khi bệnh nhân trải qua một cuộc phẫu thuật, đây là một dạng đau cấp tính nhưng có thể tiến triển thành đau mạn tính sau phẫu thuật nếu không được kiểm soát tốt.⁶⁻⁸ Cơ chế ĐSPT ngày nay được hiểu là kết quả của sự kết hợp giữa nghiên cứu trên mô hình động vật và quan sát lâm sàng ở bệnh nhân.^{9,10} Vào những năm 80, Woolf và cộng sự đã mô tả hiện tượng nhạy cảm ngoại vi sau tổn thương mô, đặt nền tảng cho hiểu biết về ĐSPT.¹¹ Vào năm 1966, mô hình chuẩn hóa đầu tiên để nghiên cứu ĐSPT trên động vật được thiết lập.¹² Mô hình này đã được công nhận rộng rãi và sử dụng phổ biến. Gần đây, các mô hình mới như chuột biến đổi gen, mô hình kết hợp viêm, mô hình đa loài (sử dụng thỏ, lợn) và mô hình hành vi nâng cao đã được phát triển.^{10,13} Có thể thấy xu hướng mới là đa dạng hóa mô hình động vật và nhấn mạnh tính dịch chuyển để kết nối nghiên cứu tiền lâm sàng với thực tế lâm sàng. Nghiên cứu trên động vật cung cấp bằng chứng cơ chế chi tiết ở mức phân tử và tế bào, cho phép kiểm soát chặt chẽ các yếu tố (như loại phẫu thuật, mức độ tổn thương, gen, môi trường) để phân tích cơ chế sinh học, đây là bước đệm giúp phát triển thuốc giảm đau mới và hiểu rõ cơ chế phân tử. Trong khi đó, nghiên cứu quan sát lâm sàng ở bệnh nhân xác định tính thực tế, bổ sung các yếu tố cá nhân và biến thiên sinh học, từ đó ghi nhận biểu hiện đau thực tế sau phẫu thuật ở người. Nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân giúp điều chỉnh chiến lược giảm đau, hướng đến tối ưu hóa quản lý cơn đau sau phẫu thuật.

Cơ chế cơn đau sau phẫu thuật

Đau sau PT không chỉ là kết quả của một quá trình viêm đơn thuần mà còn là kết quả của tổn thương ở các dây thần kinh. Tổn thương mô và các dây thần kinh trong quá trình PT kích hoạt các thụ thể đau (nociceptors), dẫn đến một quá trình gọi là “nhạy cảm” (sensitization), các tế bào thần kinh dễ bị kích thích với các tín hiệu gây đau hơn, ở vị trí chấn thương (nhạy cảm ngoại vi) và ở tủy sống (nhạy cảm tủy sống) và não bộ (nhạy cảm trung ương) (Hình 1). Dưới đây là bốn cơ chế chính gây ra cơn đau sau PT gồm: nhạy cảm ngoại vi (peripheral sensitization), nhạy cảm trung ương (central sensitization), nhạy cảm tủy

sống (spinal sensitization) và ức chế con đường đi xuống (desending endogenous inhibition) được báo cáo từ các nghiên cứu dựa trên mô hình chuột thí nghiệm.¹⁴⁻¹⁷



Hình 1: Sự tương tác giữa các cơ chế gây đau sau phẫu thuật.

Đau sau phẫu thuật là gồm sự phối hợp của các cơ chế khác nhau theo các giai đoạn: khởi đầu (initiation, bao gồm cơ chế nhạy cảm ngoại vi - peripheral sensitization), duy trì (maintenance, bao gồm cơ chế nhạy cảm trung ương - central sensitization và nhạy cảm tủy sống - spinal sensitization) và chuyển đổi (transformation, giai đoạn chuyển đổi là quá trình chuyển từ đau cấp tính sang đau mạn tính, bao gồm cơ chế ức chế con đường đi xuống - desending endogenous inhibition). Ở giai đoạn khởi đầu các yếu tố gây viêm chẳng hạn như cytokine, chemokine, prostaglandin, nerve growth factor (NGF), reactive oxygen species (ROS), H₂O₂... đóng vai trò trọng tâm, tạo ra các tín hiệu đau đầu tiên. Ở các giai đoạn tiếp theo các chất dẫn truyền thần kinh liên quan đến tín hiệu đau như glutamate, substance P đóng vai trò quan trọng trong duy trì, khuếch đại cũng như chuyển hóa từ đau cấp sang đau dai dẳng ở bệnh nhân sau phẫu thuật.

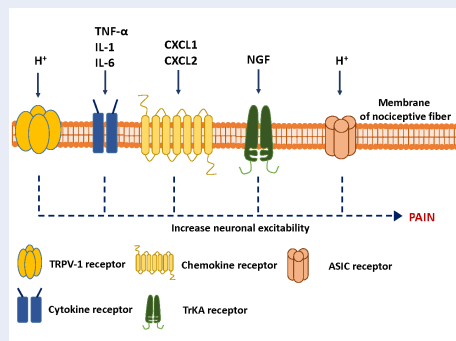
[Nguồn: Nhóm tác giả]

Nhạy cảm ngoại vi (peripheral sensitization)

Nhạy cảm ngoại vi là quá trình làm tăng độ nhạy cảm của hệ thần kinh ngoại biên với cơn đau, làm cho cơn đau dễ cảm nhận hơn so với ban đầu, xảy ra sau khi mô bị tổn thương hoặc viêm.⁵

Nhạy cảm các đầu mút cảm giác đau (sensitization of nociceptive terminals) là khi các thụ thể đau trở nên nhạy cảm hơn với kích thích gây đau, vì ngưỡng đau bị giảm xuống, làm cho cảm giác đau tăng hơn so với mức ban đầu. Cơ chế của quá trình này là các thụ thể đau tương tác với các tác nhân gây viêm và đau, chẳng hạn như prostaglandin, bradykinin, cytokine (IL-1 và IL-6), chemokine và yếu tố tăng trưởng thần kinh (nerve growth factor - NGF) (Hình 2).^{5,18} Sau đó tín hiệu đau sẽ được truyền theo sợi C và Aδ là các sợi thần kinh cảm giác được tìm thấy trong hệ

thần kinh ngoại biên. Các sợi A δ chịu trách nhiệm cho “cơn đau đầu tiên” (first pain) do sợi A δ có bao myelin nên sẽ dẫn truyền tín hiệu đau nhanh hơn, sắc nét hơn, thường được mô tả như cảm giác châm chích. Còn các sợi C có liên quan đến “cơn đau thứ hai” (second pain) do sợi C không có myelin và dẫn truyền cảm giác đau chậm, được cảm nhận như cơn đau âm ỉ, bồng rả.¹⁹



Hình 2: Mối tương tác giữa cytokine, chemokine, NGF và ASIC - Cơ chế viêm và cảm giác đau sau phẫu thuật.

Đau sau phẫu thuật là kết quả tương tác phức tạp giữa cytokine, chemokine, NGF và ASIC, các chất hóa học này góp phần vào khuếch đại tín hiệu đau và làm tăng nhạy cảm hệ thần kinh ngoại biên. Khi có vết rạch da, IL-1 khởi phát và duy trì cơn đau cơ học do vết mổ gây ra, IL-6 tăng biểu hiện thụ thể TRPV1 (cảm giác đau và nhiệt). Cùng với đó, CXCL1/CXCL2 là các chất hóa học gắn lên thụ thể chemokine, các chất này xuất hiện sớm (1 giờ sau rạch), thu hút bạch cầu trung tính, gây ra tình trạng viêm. Ngoài ra, yếu tố tăng trưởng thần kinh (NGF) do nguyên bào sợi và tế bào Schwann tiết ra, sẽ gắn với thụ thể TrKA, góp phần làm tăng biểu hiện TRPV1, gây tăng nhạy cảm với nhiệt. Một yếu tố khác là kênh ion cảm ứng acid (ASIC3), kênh này có vai trò phát hiện acid lactic trong tình trạng thiếu oxy, từ đó kích hoạt dòng điện ASIC, gây khởi phát điện thế hoạt động và truyền tín hiệu đau lên não. NGF: nerve growth factor, IL: interleukin, TRPV1: transient receptor potential vanilloid 1, CXCL: C-X-C motif chemokine ligand, TrKA: tropomyosin receptor kinase A, ASIC: acid-sensing ion channel.

[Nguồn: Nhóm tác giả]

Các cytokine tiền viêm có nhiệm vụ là khuếch đại và duy trì quá trình viêm, ví dụ như IL-1 và IL-6. Trong cơn đau sau PT, IL-1 được cho là có vai trò trong sự khởi phát và duy trì cơn đau cơ học do vết mổ gây ra. IL-6 làm tăng số lượng thụ thể vanilloid 1 (transient receptor potential vanilloid 1 - TRPV1) đóng vai trò cho cảm giác đau và nhiệt trong quá trình viêm. Ngoài ra, khi các phản ứng viêm giảm, IL-6 còn có tác dụng hồi phục vết thương chẳng hạn như sự tăng sinh của nguyên bào sợi (fibroblasts) và tế bào nội mô

(endothelial cells), hình thành collagen và các mạch máu mới.⁵

Các chemokine có nhiệm vụ chung là thu hút các tế bào miễn dịch đến vị trí viêm và góp phần vào sự phát triển của cơn đau. Chẳng hạn, các gen *Cxcl1* và *Cxcl2* (C-X-C motif chemokine ligand genes) được biểu hiện nhanh nhất (1 giờ) tại vị trí rạch, tạo ra các chemokine CXCL1 và CXCL2. Các chemokine này liên kết với thụ thể của chúng CXCR1/CXCR2, bằng cách thu hút các bạch cầu trung tính đến vị trí rạch da và gây viêm. Ngoài ra, CCL22 (C-C motif chemokine ligand 22) tương tác với các tế bào thần kinh cảm giác thông qua thụ thể CCR4 (C-C chemokine receptor type 4), dẫn đến tăng nhạy cảm với cơn đau (pain hypersensitivity).⁵

Tại vị trí rạch da, các nguyên bào sợi và tế bào Schwann giải phóng NGF, là yếu tố gây đau cấp tính sau PT. NGF tương tác với thụ thể của nó, TrKA nằm ở thụ thể đau, dẫn đến tăng biểu hiện của thụ thể nhiệt TRPV1, làm tăng nhạy cảm với nhiệt độ (heat hypersensitivity).⁵

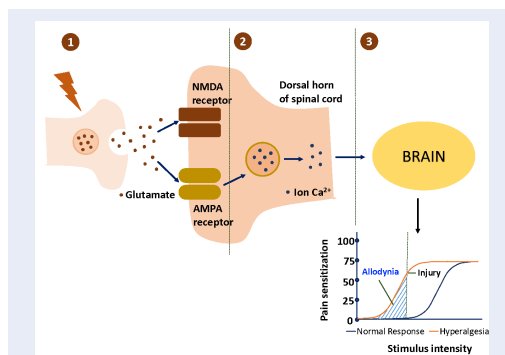
Ngoài ra các vùng da hoặc cơ bị rạch còn bị thiếu máu cục bộ do vùng da đó bị giảm độ pH làm tăng nồng độ lactat, và giảm áp suất riêng phần (partial pressure) của oxy dẫn đến sự hình thành các gốc oxy phản ứng (reactive oxygen species - ROS) và hydro peroxyl (H_2O_2). Các gốc tự do này cũng một trong các yếu tố gây nên đau và làm tăng cảm giác đau.⁹ Bên cạnh đó, kênh ion cảm ứng acid 3 (acid-sensing ion channel 3 - ASIC3) ở trên bề mặt của các thụ thể đau, có khả năng phát hiện acid lactic, nhờ đó chúng xác định được tình trạng thiếu oxy. Khi các kênh này được kích hoạt, chúng sẽ tạo ra dòng điện ASIC, làm tăng khởi phát điện thế hoạt động (action potential), kích hoạt tế bào thần kinh và tín hiệu được truyền theo dây thần kinh vào não.⁵

Nhạy cảm trung ương (central sensitization - CS)

Nhạy cảm trung ương (central sensitization - CS) được định nghĩa là sự khuếch đại tín hiệu thần kinh trong hệ thần kinh trung ương (central nervous system - CNS) dẫn đến tình trạng tăng nhạy cảm với cơn đau. Đây là nguyên nhân phổ biến gây đau mạn tính (chronic pain), chẳng hạn như đau xơ cơ (fibromyalgia), viêm xương khớp (osteoarthritis), viêm khớp dạng thấp (rheumatoid arthritis), hội chứng Ehlers-Danlos, bệnh lý gân chi trên (upper extremity tendinopathies), đau đầu và đau cột sống.²⁰

Các cơ chế của CS bao gồm: 1. Tăng cường dẫn truyền của glutamate ở synap ở tủy sống, dẫn đến kích hoạt các thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA) và thụ thể α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA), nếu tác động này

lâu dài sẽ làm thay đổi tính dẻo của synap (long-term changes in synaptic plasticity), làm khuếch tán tín hiệu đau; 2. Giảm sự ức chế các tế bào thần kinh ở sừng sau tủy sống (the dorsal horn of spinal cord);^{20,21} 3. Kích thích đau được lặp đi lặp lại, khiến tế bào thần kinh ở sừng sau tủy sống dễ bị kích hoạt do ngưỡng đau của chúng bị giảm xuống. Kết quả là các đường dẫn truyền đau bị trạng thái “quá kích thích”, làm cho não hiểu tín hiệu này đau hơn và lan rộng hơn so với mức độ đau bình thường (Hình 3).²⁰



Hình 3: Khuếch đại tín hiệu đau tại thần kinh trung ương.

1. Kích thích làm tăng cường dẫn truyền glutamate, dẫn đến kích hoạt thụ thể NMDA và AMPA. Nếu tình trạng này kéo dài, sẽ làm thay đổi tính dẻo synap, dẫn đến khuếch tán tín hiệu đau.

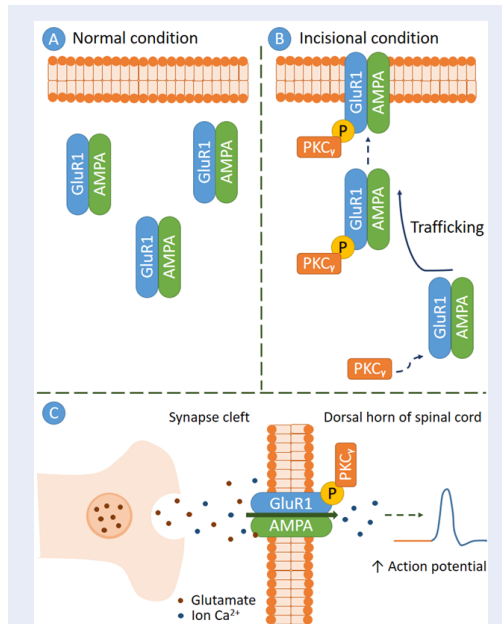
2. Thụ thể AMPA bị kích hoạt làm giải phóng ion Ca^{2+} , làm giảm ức chế thần kinh ở sừng sau tủy sống, từ đó gây mất cân bằng giữa kích thích và ức chế, tín hiệu đau dễ được khởi phát hơn và truyền đến não.

3. Khi kích thích đau lặp đi lặp lại nhiều lần, ngưỡng kích hoạt của neuron ở sừng sau bị giảm xuống. Tế bào thần kinh dễ bị kích hoạt hơn tạo nên trạng thái quá kích thích. Kết cục là, các đường dẫn truyền đau bị tăng cường bất thường, khiến não cảm nhận đau mạnh hơn và lan rộng hơn so với mức bình thường, quá trình này gọi là tăng cảm đau (hyperalgesia). NMDA: N-Methyl-D-Aspartate, AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid.

[Nguồn: Nhóm tác giả]

Nhạy cảm tủy sống (spinal sensitization - SS)

Khi da bị rách, giai đoạn đầu của nhạy cảm tủy sống (spinal sensitization - SS) không phải do sự kích hoạt của thụ thể NMDA gây ra mà là do kích hoạt thụ thể AMPA. Vết rách da dẫn đến quá trình phosphoryl hóa tiểu đơn vị GluR1 tại vị trí serine-831 của thụ thể AMPA bởi enzyme protein kinase C gamma (PKC γ). Điều này dẫn đến việc tăng lượng Ca^{2+} vào tế bào thần kinh thông qua thụ thể AMPA, dẫn đến tế bào thần kinh dễ bị kích hoạt hơn và kết quả là tăng kích



Hình 4: Cơ chế nhạy cảm hóa cơn đau tại tủy sống.

A. Trong điều kiện sinh lý bình thường, các thụ thể AMPA nằm trong tế bào. B. Khi có vết rách da, tiểu đơn vị GluR1 của thụ thể AMPA được phosphoryl hóa tại vị trí serine-831 nhờ enzyme protein kinase C gamma (PKC γ). Thụ thể AMPA được hoạt hóa sẽ trải qua quá trình tăng điều hòa (upregulation) và biểu hiện lên màng tế bào. C. Glutamate từ tiến synap tiết ra gắn lên thụ thể AMPA ở hậu synap làm mở kênh và cho phép Ca^{2+} vào tế bào thần kinh ở sừng sau tủy sống. Kết quả là tế bào thần kinh dễ bị kích hoạt hơn và kết quả là tăng kích thích sừng sau tủy sống. AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, PKC γ : protein kinase C gamma.

[Nguồn: Nhóm tác giả]

thích sừng sau tủy sống (Hình 4).⁵

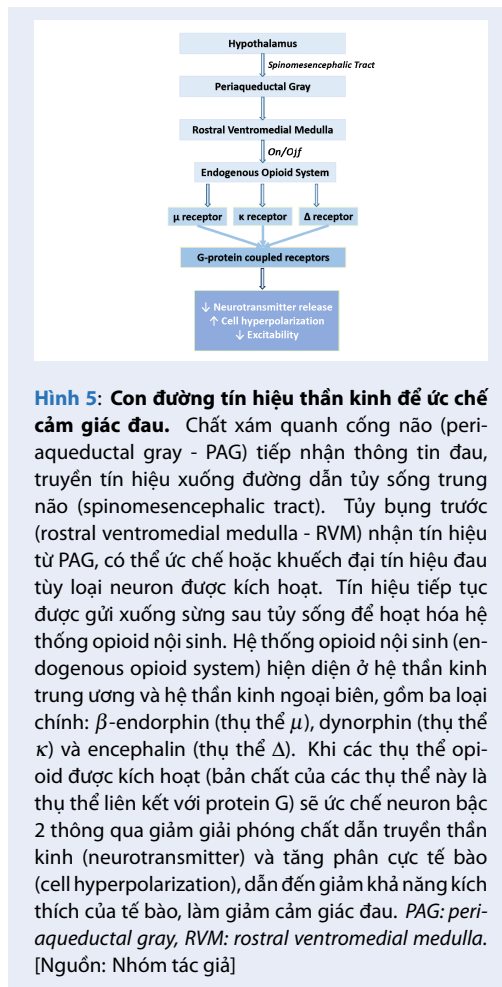
Ngoài ra, nếu bệnh nhân sử dụng opioid (ví dụ như morphin hoặc remifentanyl) sau PT, họ có nguy cơ bị chứng tăng cảm đau do opioid (opioid-induced hyperalgesia).²² Kết quả tương tự với sử dụng opioid lâu dài trước PT.⁵ Opioid làm tăng phosphoryl hóa thụ thể NMDA, dẫn đến các con đường tín hiệu nội bào sau: 1. Protein kinase C (PKC), 2. Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) và 3. Con đường cAMP/PKA/Fyn. Kết quả là làm tăng vận chuyển thụ thể NMDA lên bề mặt tế bào thần kinh, dẫn đến tế bào thần kinh dễ dàng bị kích hoạt.²³ Bên cạnh đó, vết rách PT còn làm tăng biểu hiện của các gen khác nhau liên quan đến cơn đau. Hầu hết trong số đó liên quan đến tín hiệu tế bào miễn dịch và hoạt hóa tế bào thần kinh đệm. Tuy nhiên, cũng có các loại gen tăng biểu hiện sau PT nhưng không liên quan đến cơn đau. Điều này có thể mở ra một phương

pháp giảm đau mới dựa vào kỹ thuật gen.²³

Ức chế con đường nội sinh đi xuống (descending endogenous inhibition - DEI)

ĐSPT được khởi phát tại ngoại vi do PT gây tổn thương mô và dây thần kinh tại chỗ, tín hiệu đau được khuếch đại ngay tại vị trí tổn thương, gây tăng cảm đau nguyên phát (primary hyperalgesia).¹⁴ Tín hiệu đau tiếp tục từ ngoại vi liên tục truyền về tủy sống, và não, hình thành “ký ức đau” (pain memory), dẫn đến tăng cảm đau thứ phát (secondary hyperalgesia, đau lan ra vùng ngoài vị trí mổ).¹⁵ Như vậy, ngoại vi cung cấp dòng tín hiệu đau liên tục đến trung ương, trung ương đáp ứng bằng cách tăng cường độ nhạy với cơn đau. Tuy nhiên, cơ thể cũng có cơ chế tự vệ để kiểm soát cơn đau, tín hiệu ức chế cơn đau được truyền từ trung ương ngược xuống ngoại vi thông qua cơ chế ức chế con đường nội sinh đi xuống (descending endogenous inhibition - DEI). Do đó, khi hệ thống này suy yếu góp phần vào sự hình thành cơn đau mạn tính.²⁴ DEI là con đường tín hiệu thần kinh để ức chế cảm giác đau. Con đường này thường hoạt động hiệu quả trong cơn đau cấp tính (acute pain). Trong cơn đau mạn tính (chronic pain), con đường này hoạt động kém hiệu quả hơn do nó thường bị ức chế.²³ DEI bắt đầu ở chất xám quanh cống não (periaqueductal gray - PAG), thông tin đau được tiếp nhận ở đây và tiếp tục truyền đến đường dẫn tủy sống trung não (spinomesencephalic tract, nơi xử lý thông tin đau) và chuyển tiếp đến tủy bụng trước (rostral ventromedial medulla - RVM,²⁵ nơi tín hiệu đau có thể bị ức chế hoặc khuếch đại tùy theo loại neuron nào được kích hoạt).²⁶ Sau đó, các neuron trong RVM sẽ gửi tín hiệu hoạt hóa hệ thống opioid nội sinh ở tủy sống để ức chế cơn đau (Hình 5).²⁵

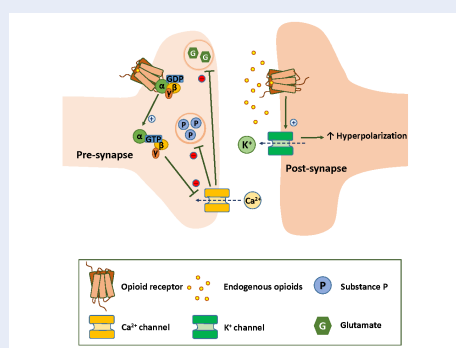
Hệ thống opioid nội sinh có ở CNS và hệ thần kinh ngoại biên, được đại diện bằng ba loại opioid nội sinh: β -endorphin (thụ thể opioid μ), dynorphin (thụ thể opioid κ), enkephalin (thụ thể opioid Δ). Thụ thể opioid là thụ thể liên kết với protein G (G-protein coupled receptors). Kích hoạt các thụ thể này làm giảm giải phóng chất dẫn truyền thần kinh và tăng phân cực tế bào (cell hyperpolarization), dẫn đến giảm khả năng kích thích của tế bào, làm giảm cảm giác đau (Hình 6).²⁷ Ngoài chức năng giảm đau, hệ thống nội sinh còn đóng vai trò quan trọng trong các quá trình điều hòa tâm sinh lý khác, bao gồm tâm trạng (sự thôi thúc, trầm cảm), vòng cung thưởng thức (reward pathway), sự thèm ăn và phản ứng với căng thẳng.²⁸ Đau cấp tính sau PT thường sẽ được cải thiện trong vòng 1–2 tuần nếu được điều trị kiểm soát đúng cách. Đau dai dẳng sau phẫu thuật (persistent postsurgical pain - PPP) là cơn đau kéo dài ít nhất 3–6 tháng tại khu vực phẫu thuật. PPP nặng được xác định khi điểm



số trên thang đánh giá đau bằng số (Numeric Rating Scale - NRS) vượt quá 5.⁵ PPP thường xuất hiện tại khu vực PT và thường là kết quả của tổn thương thần kinh trong quá trình thực hiện PT phức tạp, gây ra tình trạng được gọi là “đau thần kinh” (neuropathic pain).²⁹

KẾT LUẬN

ĐSPT là một hội chứng phức tạp, đa yếu tố chứ không đơn thuần chỉ là một triệu chứng. Cơn đau này xuất phát từ sự tương tác giữa tổn thương mô, phản ứng viêm, và đặc biệt là các cơ chế nhạy cảm hóa thần kinh ngoại vi và trung ương. Dựa trên dữ liệu cập nhật 2025, cơ chế gây đau gây ra do nhạy cảm trung ương là yếu tố then chốt,²⁴ dẫn đến sự hình thành đau mạn tính ở 10–50% bệnh nhân sau phẫu thuật.³⁰ Cơ chế nhạy cảm hóa thần kinh ngoại vi, chẳng hạn thông qua TRPV1 hoặc cytokine viêm, chủ yếu liên quan đau cấp tính, ít góp phần vào đau dai dẳng hơn. Đồng thời, sự thiếu hụt cơ chế tự ức chế đau (DEI) của não cũng là yếu tố khiến cơn đau sau mổ không chấm



Hình 6: Cơ chế hoạt động của hệ thống opioid nội sinh. Các thụ thể opioid (mu, kappa, delta) nằm trên màng tế bào ở cả tiền synap và hậu synap. Tại tiền synap, khi opioid gắn vào, protein G liên kết với thụ thể (G-protein coupled receptor), đóng vai trò là chất truyền tin thứ hai để thực hiện các thay đổi về kênh ion, dẫn đến ức chế kênh Ca^{2+} , ngăn chặn dòng calci đi vào tế bào, làm giảm giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh gây đau (như substance P hoặc glutamate). Các opioid nội sinh (endorphin, enkephalin, dynorphin) hiện diện ở khe synap và di chuyển để gắn vào thụ thể. Tại hậu synap, sự kích hoạt thụ thể dẫn đến mở kênh K^+ . Ion K^+ đi ra khỏi tế bào làm điện thế nghỉ giảm xuống sâu hơn (hiện tượng tăng phân cực tế bào), khiến tế bào khó bị kích thích bởi các tín hiệu đau tiếp theo.
[Nguồn: Nhóm tác giả]

dứt mà trở thành mạn tính. Các cơ chế này có ý nghĩa lâm sàng to lớn, vì nó giải thích tại sao một số bệnh nhân phát triển tăng cảm đau (hyperalgesia) và loạn cảm đau (allodynia)²⁴ kéo dài sau phẫu thuật lớn như thay khớp gối hoặc mổ tim.³¹ Việc hiểu biết sâu sắc hơn về các cơ chế này cung cấp bằng chứng vững chắc rằng giảm đau đa mô thức (multimodal analgesia) là chiến lược hợp lý và hiệu quả trong quản lý đau chu phẫu. Cách tiếp cận này giúp giảm tiêu thụ opioid, qua đó hạn chế các tác dụng phụ liên quan như buồn nôn, suy hô hấp và táo bón, đồng thời góp phần giải quyết cuộc khủng hoảng opioid. Nhờ đó, quản lý hiệu quả đau cấp tính sau PT được hiệu quả hơn, mang lại sự thoải mái cho bệnh nhân và hỗ trợ vận động sớm, đồng thời ngăn ngừa sự phát triển của đau mạn tính sau PT. Cách tiếp cận “can thiệp chủ động dựa trên cơ chế” đang dần thay thế cho “điều trị theo triệu chứng” và dần trở thành chìa khóa để tối ưu hóa sự phục hồi của bệnh nhân và là một trụ cột không thể thiếu của y học chu phẫu hiện đại. Do đó, hiểu rõ cơ chế phân tử của đau sau PT là nền tảng để giải quyết vấn đề trên.

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Tác giả tuyên bố không có lợi ích cạnh tranh nào liên quan đến nghiên cứu hoặc bài báo này.

ĐÓNG GÓP CỦA TÁC GIẢ

Lê Quang Nghĩa: Phương pháp luận, Viết - bản thảo gốc, Viết - rà soát & biên tập.

Nguyễn Ngọc Lan Thanh: Nguồn lực, Thẩm định.

Lê Thị Anh Thư: Nghiên cứu, Phân tích chính thức, Viết - bản thảo gốc, Trục quan hóa.

Nguyễn Thị Hoàng Yến: Ý tưởng, Phương pháp luận, Phân tích chính thức, Quản lý dự án, Viết - rà soát & biên tập, Trục quan hóa.

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT:

1. AMPA – α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4 isoxazolepropionic acid – α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
2. ASIC3 – Acid-sensing ion channel 3 – Kênh ion cảm ứng acid 3
3. CaMKII – Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II – Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II
4. CCL22 – C-C motif chemokine ligand 22 – Phối tử chemokine 22 dòng C-C
5. CCR4 – C-C chemokine receptor type 4 – Thụ thể chemokine C-C type 4
6. CNS – Central nervous system – Hệ thần kinh trung ương
7. CS – Central sensitization – Nhạy cảm trung ương
8. CXCL – C-X-C motif chemokine ligand – Phối tử Chemokine dòng C-X-C
9. DEI – Descending endogenous inhibition – Ức chế con đường nội sinh đi xuống
10. ĐSPT – Post-surgical pain (PSP) – Đau sau phẫu thuật
11. H_2O_2 – Hydrogen peroxide – Hydro peroxyl.
12. IL – Interleukin – Interleukin
13. NGF – Nerve growth factor – Yếu tố tăng trưởng thần kinh
14. NMDA – N-methyl-D-aspartate – N-methyl-D-aspartate
15. NRS – Number Rating Scale – Thang đánh giá đau bằng số
16. PAG – Periaqueductal gray – Chất xám quanh cống não
17. PKC – Protein kinase C – Protein kinase C
18. PKC γ – Protein kinase C gamma – Protein kinase C gamma
19. PPP – Persistent postsurgical pain – Đau dai dẳng sau phẫu thuật
20. PT – Surgery – Phẫu thuật
21. ROS – Reactive oxygen species – Gốc oxy phản ứng
22. RVM – Rostral ventromedial medulla – Tủy bụng

trước

23. SS – Spinal sensitization – Nhạy cảm tủy sống
24. TNF – Tumor necrosis factor – Yếu tố hoại tử khối u
25. TrKA – Tropomyosin receptor kinase A – Thụ thể Tyrosine Kinase A
26. TRPV1 – Transient receptor potential vanilloid 1 – Thụ thể Vanilloid loại 1

CẢM ƠN

Tác giả xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến tất cả các quý thầy cô đã tận tình giảng dạy và đồng nghiệp đã hỗ trợ giúp bài báo này được hoàn thành. Sự tận tâm, kiến thức quý báu và sự động viên của các quý thầy cô và đồng nghiệp đã góp phần quan trọng trong hành trình học tập và nghiên cứu của chúng tôi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Organization WH. Safe surgery. Geneva: World Health Organization; 2023 [cited 2025 Nov 9]. Available from: <https://www.who.int/teams/integrated-health-services/patient-safety/research/safe-surgery>.
2. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *Journal of Pain Research*. 2017;10:2287–98. Available from: <https://doi.org/10.2147/JPR.S144066>.
3. Othow CO, Ferede YA, Tawuye HY, Aytolign HA. The magnitude and associated factors of post-operative pain among adult patients. *Annals of Medicine and Surgery (London)*. 2022;81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104406>.
4. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain from mechanisms to treatment. *Pain Reports (Baltimore, Md)*. 2017;2(2). Available from: <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000588>.
5. Fuller AM, Bharde S, Sikandar S. The mechanisms and management of persistent postsurgical pain. *Frontiers in Pain Research (Lausanne, Switzerland)*. 2023;4. Available from: <https://doi.org/10.3389/fpain.2023.1154597>.
6. Khatib S, Razvi SN, Shaikh M, Khan MM. Acute Post-Operative Pain Management [Internet]. In: *Updates in Anesthesia – The Operating Room and Beyond*. IntechOpen. 2023; Available from: <https://doi.org/10.5772/intechopen.109093>.
7. Management of postoperative pain [Internet]. *The Pharmaceutical Journal London: Royal Pharmaceutical Society*. 2022 [cited 2025 Dec 21]; Available from: <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/management-of-postoperative-pain>.
8. of Anesthesiologists AS, Made for This Moment Schaumburg (IL): ASA. Postoperative pain [Internet]. 2023 [cited 2025 Dec 21]; Available from: <https://madeforthismoment.asahq.org/pain-management/types-of-pain/post-op/>.
9. Pogatzki-Zahn E, Segelcke D, Zahn P. Mechanisms of acute and chronic pain after surgery: update from findings in experimental animal models. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2018;31(5):575–85. Available from: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000646>.
10. Wang Z, Xiang L, Wang X, Tan X, Xiang A; 2024. Available from: <https://doi.org/10.5772/intechopen.1007514>.
11. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983;306(5944):686–8.
12. Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF; 1996. Available from: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)01441-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)01441-1).
13. Asiri YI, Moni SS, Ramar M, Chidambaram K. Advancing pain understanding and drug discovery: insights from preclinical models and recent research findings. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2024;17(11):1439. Available from: <https://doi.org/10.3390/ph17111439>.
14. Qian J, Lin X, Zhou Z. Skin/muscle incision and retraction regulates the persistent postoperative pain in rats by the Epac1/PKC-βII pathway. *BMC Anesthesiology*. 2022;22(1):230. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01771-w>.
15. Shi X, Wang C, Zhao T, Gu M, Yang J, Sun N, et al. Sestrin2 prevents neonatal incision pain and re-incision enhanced hyperalgesia in adult rats. *Brain Research*. 2023;1805. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148287>.
16. Chu WG, Zhang R, Li HT, Li YC, Ding H, Li ZZ, et al. Locus coeruleus noradrenergic-spinal projections contribute to electroacupuncture-mediated antinociception in postoperative pain in mice. *Advanced Science (Weinheim, Baden-Württemberg, Germany)*. 2025;12(25). Available from: <https://doi.org/10.1002/adv.202501182>.
17. Velichkova AN, Coleman SE, Torsney C. Postoperative pain facilitates rat C-fibre activity-dependent slowing and induces thermal hypersensitivity in a sex-dependent manner. *British Journal of Anaesthesia*. 2022;128(4):718–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.10.053>.
18. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nature Medicine*. 2010;16(11):1248–57. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm.2235>.
19. Fließbach K, Weber B, Trautner P, Dohmen T, Sunde U, Elger CE, et al. Social comparison affects reward-related brain activity in the human ventral striatum. *Science*. 2007;318(5854):1305–8. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1145876>.
20. Nijs J, George SZ, Clauw DJ, Fernández-de-Las-Peñas C, Kosek E, Ickmans K, et al. Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(5):e383–92. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00032-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00032-1).
21. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The Journal of Pain*. 2009;10(9):895–926. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>.
22. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;112(6):991–1004. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aeu137>.
23. Tassou A, Richebe P, Rivat C. Mechanisms of chronic postsurgical pain. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2025;50(2):77–85. Available from: <https://doi.org/10.1136/rapm-2024-105964>.
24. Pertovaara A, Almeida A. Descending inhibitory systems. *Elsevier*; 2006. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(06\)80017-5](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(06)80017-5).
25. Pagliusi M, Gomes FV. The role of the rostral ventromedial medulla in stress responses. *Brain Sciences*. 2023;13(5):776. Available from: <https://doi.org/10.3390/brainsci13050776>.
26. Shenoy SS, Lui F. *Biochemistry, endogenous opioids*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
27. Froehlich JC. *Opioid peptides*. Alcohol Health and Research World. 1997;21(2):132–6.
28. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006;367(9522):1618–25. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68700-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68700-X).
29. Ladjević N, Milinić M, Jovanović V, Jović J, Likić I, Ladjević N. Chronic postoperative pain. *Acta Clinica Croatica*. 2023;62:88–96. Available from: <https://doi.org/10.20471/acc.2023.62.s4.13>.
30. Yang Q, Li C, Ye M, Zhou X, Li W, Li F. Effect of central sensitization on postoperative cognitive dysfunction in total knee arthroplasty patients: a retrospective study. *Frontiers in Neurology*. 2025;15. Available from: <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1509197>.
31. Zhang Y, Zhou R, Hou B, Tang S, Hao J, Gu X, et al. Incidence and risk factors for chronic postsurgical pain following video-assisted thoracoscopic surgery: a retrospective study. *BMC Surgery*. 2022;22(1):76. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01522-1>.

MOLECULAR MECHANISMS OF POST-SURGICAL PAIN: AN OVERVIEW

Quang Nghia Le ¹, Ngoc Lan Thanh Nguyen ¹, Thi Anh Thu Le ², Thi Hoang Yen Nguyen ^{1,*}



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

ABSTRACT

Postsurgical pain (PSP) is a common challenge in clinical practice, directly affecting the recovery process, increasing the risk of complications, and being an essential factor leading to chronic pain. Despite many advances in medicine, the management of PSP is still suboptimal, mainly based on the use of opioid monotherapy, and the complexity of the pain mechanism is not fully understood. This review aims to systematize current knowledge of the pathophysiology of PSP. Pain is not a single stimulus but a dynamic process involving many closely interacting factors, including local nociceptive stimulation due to tissue damage and surgery; acute inflammatory response with the release of chemical mediators; and neurosensitization, including both peripheral and central. Central sensitization is the mechanism that explains hyperalgesia and allodynia, causing pain to spread and last beyond the initial site of injury. On that basis, multimodal analgesia is considered the gold standard. By understanding the molecular pathways that cause pain, scientists can better explain the mechanism of action of painkillers. In addition, more effective management of PSP is also the basis for developing new analgesics.

Key words: mechanism of postoperative pain, central sensitization, postoperative pain management, persistent postoperative pain

¹Faculty of Medicine, University of Health Sciences, Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

²Faculty of Pharmacy, University of Health Sciences, Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

Correspondence

Thi Hoang Yen Nguyen, Faculty of Medicine, University of Health Sciences, Vietnam National University Ho Chi Minh City, Vietnam

Email: nthyen@uhsvnu.edu.vn

History

- Received: 20-11-2025
- Revised: 31-12-2025
- Accepted: 24-04-2026
- Published Online: 03-07-2026

DOI : <https://doi.org/10.32508/vnuhcmj-hs.v7i2.720>



Check for updates

Copyright

© VNUHCM Journal. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.

Cite this article : Le Q N, Nguyen N L T, Le T A T, Nguyen T H Y. **MOLECULAR MECHANISMS OF POST-SURGICAL PAIN: AN OVERVIEW.** VNUHCM J. Health Sci. 2026; 7(2):1045-1052.