

• 指南与规范 •

神经病理性疼痛评估与管理中国指南（2024 版）

国家疼痛专业质控中心神经病理性疼痛专家组

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是损伤或疾病累及躯体感觉系统所导致的疼痛, 是临床上的常见病、多发病, 严重影响患者生活质量。NP 全程评估与管理在其诊治过程中起着无法替代的作用, 对疾病的反复评价和再认识能够有效地帮助医患双方及时了解疾病走势, 把握疾病诊治方向, 提升治疗效果。

目前各地各级医疗机构 NP 评估方法不一, 管理手段各异, 同质化程度较低。为规范 NP 诊疗的评估与管理, 国家疼痛专业质控中心、中国医师协会疼痛科医师分会和中华医学会疼痛学分会组织国内专家多次研讨, 系统检索了 PubMed、万方、知网等国内外数据库, 选择系统评价、Meta 分析、随机对照临床试验、专家共识、临床指南等循证医学证据文献, 采用 Grade 证据质量和分级推荐系统 (见表 1) 共识会议法, 结合临床经验和中国国情, 制订了《神经病理性疼痛评估与管理中国指南 (2024 版)》。

一、神经病理性疼痛的评估

(一) 量表评估

1. DN4、I-DN4 量表

DN4 量表 (douleur neuropathique 4 questions, DN4) 是法国 NP 小组于 2005 年开发的用于识别 NP 的临床诊断工具^[1]。该量表共计 10 个条目, 其中 7 个条目是症状描述的问题, 3 个条目与临床检查相关。症状描述涵盖烧灼痛、冷痛、电击痛、麻刺痛、针刺痛、麻木和瘙痒 7 个问题。临床检查包括触觉减退、刺痛觉减退和在疼痛区域摩擦是否会诱发或引

起疼痛程度增加 3 个问题。每个条目对应“是”和“否”两个选项, 回答“是”赋值 1 分, 回答“否”赋值 0 分, 总分 10 分, ≥ 4 分可以诊断为 NP。

为了适应不同母语背景人群使用, DN4 量表被翻译成多个语言版本, 如西班牙语版本、葡萄牙语版本、阿拉伯语版本、波斯语版本、韩语版本等。欧洲一项 NP 指南中, 对纳入 DN4 量表的 27 项研究进行 Meta 分析, 汇总的 DN4 量表敏感度为 89%, 特异度为 88%^[2]。基于证据质量, 并综合敏感度和特异度, 2023 年欧洲指南强烈推荐将 DN4 量表作为诊断 NP 的临床管理工具。目前, 中国有多项研究对 DN4 量表进行了汉化和信效度验证。陈佳丽^[3]验证了 DN4 量表在痛性糖尿病周围神经病的信度和效度, 结果显示 DN4 量表的 Cronbach's α 系数为 0.75, 敏感度为 82.7%, 特异度为 97.1%。张金等^[4]将 DN4 量表应用于多种类型的 NP 进行验证, 敏感度为 60.3%, 特异度为 94.0%。中国台湾在 4 个医疗中心开展了 DN4 量表汉化及验证工作, 量表的敏感度为 77.0%, 特异度为 78.0%^[5]。这三项研究均证实 DN4 量表可作为中国 NP 的诊断工具。此外, DN4 量表对文化水平没有限制, 仅需患者理解本国母语即可。

I-DN4 量表 (self-administered version of DN4) 又称为简版 DN4 (short form of DN4)。由 DN4 量表中的自评部分形成, 是最常用的 NP 诊断量表之一。由于 DN4 量表中含有 3 个查体相关的问题, 患者无法自行完成量表评估, 所以在 DN4 量表的基础上衍生出了 I-DN4 量表。I-DN4 量表共包含 7 个问题,

神经病理性疼痛评估与管理中国指南 (2024 版) 编写组名单 (按姓名汉语拼音排序):

段宝霖 (青海省人民医院)、樊碧发 (中日友好医院)、冯开儒 (深圳大学附属华南医院)、冯智英 (浙江大学医学院附属第一医院)、傅志俭 (山东第一医科大学附属省立医院)、何睿林 (广西医科大学第二附属医院)、黄佑庆 (昆明医科大学第二附属医院)、李君 (北京大学人民医院)、刘广召 (河北医科大学第二医院)、刘起颖 (昆明医科大学第二附属医院)、罗芳 (首都医科大学附属北京天坛医院)、马锐 (吉林省人民医院)、申文 (徐州医科大学附属医院)、孙涛 (山东第一医科大学附属省立医院)、陶高见 (南京大学医学院附属鼓楼医院)、陶蔚 (深圳大学附属华南医院)、魏建梅 (南昌大学第一附属医院)、吴大胜 (吉林省人民医院)、夏令杰 (河南省人民医院)、夏明 (上海交通大学医学院附属第九人民医院)、肖礼祖 (华中科技大学协和深圳医院)、许丽媛 (中日友好医院)、杨东 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)、姚鹏 (中国医科大学附属盛京医院)、张达颖 (南昌大学第一附属医院)、郑拥军 (复旦大学附属华东医院)、朱谦 (中日友好医院)

执笔人: 吴大胜、陶蔚、朱谦

[△] 通信作者 樊碧发 15010101616@yeah.net; 张达颖 zdysino@163.com

包括烧灼痛、冷痛、电击痛、麻刺痛、针刺痛、麻木和瘙痒，由患者自评完成^[1]。每回答1次“是”则计1分，回答“否”则计0分，总分 ≥ 3 分则考虑包含NP成分。I-DN4量表原版为法语，随后被翻译为印度语、意大利语、韩语等版本并经过验证具有较好的信度和效度。不同语言版本的I-DN4量表敏感度为81.6%~89.4%，特异度为72.4%~85.7%^[6,7]。

专家组推荐意见：采用DN4、I-DN4量表进行NP评估证据级别为高质量，推荐级别为强推荐。

2. LANSS、S-LANSS 量表

LANSS量表(Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs)由Bennett等^[8]于2001年首次提出，作为一种诊断辅助工具用来区分NP和伤害性疼痛。为临床医师提供了一个快速、直观的工具，包括5个患者自述症状和2个客观体征(见表2)。

与其他量表(如DN4量表或PainDETECT量表)相比，LANSS量表的主要优点是简单、易于使用且不依赖特定的疾病或疼痛原因。这使其在临床实践中容易应用，且不增加太多的评估时间。多项研究

证实LANSS量表在多个研究中都显示出良好的敏感度和特异度^[9-12]。

由于LANSS量表的体检项必须由专业的临床医师操作，且针刺可能会对患者带来痛苦，LANSS量表也存在一定的不便与不足。因此，Bennett等^[13]对原版LANSS量表进行了改版，将体检项删除换成自查项，改为使用手指的按压和触碰，原量表中所有的症状项保留，从而形成了自评版LANSS(self-administrative LANSS, S-LANSS)。相较于LANSS量表，S-LANSS量表可以由患者本人自评，具有简洁、快速的优点^[14,15]。

目前S-LANSS量表已有英语、中文、土耳其语、阿拉伯语、希腊语、印度语、波斯语等多个语言版本^[16-19]。不同语种的S-LANSS量表在由患者自行填写时的敏感度为72%~86%，特异度为76%~95%。S-LANSS量表的敏感度与特异度均较高，适用于简便的NP自我筛查。

专家组推荐意见：采用LANSS、S-LANSS量表进行NP评估证据级别为高质量，推荐级别为强推荐。

表 1 Grade 证据质量和推荐分级

级别	详细说明
证据质量分级	
高质量	研究设计严谨，结果不确定性低，结论重要且可信度高。
中等质量	研究设计存在一定瑕疵，结果存在一定的不确定性，结论有一定重要性但可信度一般。
低质量	研究设计存在较大瑕疵，结果不确定性较高，结论重要性较低。
极低质量	证据不足以得出确定性结论，或研究设计存在严重瑕疵导致结果不可信。
推荐强度分级	
强推荐	高质量证据支持，预期效果好，价值观一致，成本较低。
中等推荐	中质量证据支持，预期效果一般，价值观尚一致，成本中等。
弱推荐	低质量证据支持，预期效果存在不确定性，价值观有一定分歧，成本较高。
极弱推荐	极低质量证据支持，预期效果、价值观和成本均存在较大问题。

表 2 LANSS 量表

症状评分	是	否
1. 皮肤是否有令人不愉快的奇怪的疼痛感觉？例如范围较大的刺痛、麻刺痛、针刺感等。	5	0
2. 疼痛部位的皮肤看起来和其他部位的皮肤有没有不同？例如有没有色斑或者看起来更红？	5	0
3. 疼痛是否使受累皮肤对抚摸异常敏感？例如轻擦皮肤时有不适感或者穿紧身衣时出现疼痛。	3	0
4. 静止不动时，疼痛会没有任何明显原因就突然爆发性发作吗？例如电击样、跳痛或爆发痛。	2	0
5. 感觉疼痛部位的皮肤温度是否有异常变化？例如热或烧灼感。	1	0
体征评分		
1. 痛觉超敏：用脱脂棉先后轻擦非疼痛部位和疼痛部位，若非疼痛部位感觉正常，而疼痛部位有痛觉或不适感，则存在痛觉超敏。	5	0
2. 针刺阈值变化：将2 ml注射器所配的23号针头先后轻置于非疼痛部位和疼痛部位，若非疼痛部位有尖锐的针刺感，但疼痛部位的感觉有所不同，例如没有感觉/仅有钝痛（针刺阈值升高）或非常痛（针刺阈值降低），则存在针刺阈值变化。如果两个部位都没有针刺感，将针头套在注射器上以增加重量并重复试验。	3	0
总分24分，得分数 ≥ 12 分，神经病理性机制有可能造成患者的疼痛。		

3. PainDETECT 量表 (PainDETECT questionnaire, PD-Q)

2004 年, Freynhagen 研究团队与德国 NP 研究网络合作, 在一项前瞻性、多中心研究中开发并验证了 PD-Q 量表, 随后将其应用于约 8000 名腰痛患者。结果显示, PD-Q 量表是一种简单可靠、患者易于使用的 NP 筛查工具, 具有较高敏感度、特异度和阳性预测准确性 (分别为 85%、80% 和 83%)。2006 年上述研究成果发表^[20], PD-Q 量表作为一种简单可靠的 NP 筛查问卷, 被陆续翻译成多种语言并得到验证。PD-Q 量表与 LANSS、DN4 量表相比, 具有更好的操作性, 因其不涉及体格检查, 可由患者自行填写, 适用于患者自我评分和大规模的流行病学调查研究。

2013 年, 复旦大学团队将英文版 PD-Q 量表进行了汉化^[21], 除包括 7 个 NP 的特征症状描述项, 还利用特别直观图形项描述疼痛的发作类型及性质, 同时把放射痛纳入评分项之一。7 个加权感觉描述项 (程度由无到严重, 分别对应评分为 0~5 分) 及 2 个与放射痛和疼痛发作模式相关的项目得分构成 PD-Q 量表的总分。PD-Q 量表分值 ≤ 12 分的患者存在 NP 可能性低 ($< 15\%$), ≥ 19 分很可能为 NP ($> 90\%$)。

报道显示, 有超过 30 万名患者通过 PD-Q 量表进行评估, 这为世界上最大的 NP 数据库提供了基础; 并报告了其在 50 多项临床研究中的应用结果^[22]。最新的《2023 EAN/EFIC/IASP 联合指南: 神经性疼痛的评估》对 PD-Q 量表的临床证据进行了全面分析^[2], 2017 年以后几项研究数据加入后, PD-Q 量表证据的确定性变得比较低。主要是由于患者选择的偏差, 不同研究结果的差异较大, 以及尽管患者数量较大但总结评估的不精确性, PD-Q 量表结果在不同的研究中各不相同, 敏感度和特异度的置信区间较宽^[23,24]。

专家组推荐意见: 采用 PD-Q 量表进行 NP 评估证据级别为高质量, 推荐级别为强推荐。

4. NPQ 量表

神经病理性疼痛量表 (neuropathic pain questionnaire, NPQ) 是最初于 2003 年由 Krause 等^[25]根据众多 NP 文献中的症状描述得出的量表, 涉及 NP 症状、体征及对疼痛加重缓解因素和疼痛对情绪影响等 32 项问题。在测量性能方面, 英文版敏感度为 66.6%, 特异度为 74.4%^[25]。为简化量表, 通过对这 32 项问题的统计分析, 只留下 NP 和非 NP 组之间存在显著差异的条目, 再度制订 12 个项目的

NPQ 量表, 包括 10 项症状描述项和 2 项关于疼痛加剧敏感化的自评项目。对每个问题的疼痛进行评分 (0~100), 然后用系数计算总判别函数得分, 总分区间为 -1.4~2.8。当患者的评分大于或等于 0 时被认为是 NP。何静等^[26]将 NPQ 量表翻译成中文版, 并进行了多中心验证, 提示中文版 NPQ 量表作为 NP 的诊断工具敏感度和特异度均较高, 分别为 88.3% 和 98.3%, 阴性预测值为 89.4%。目前, NPQ/NPQ-SF 量表已被翻译成中文、意大利语、阿拉伯语、土耳其语和瑞典语等版本。多语言版本的研究证明 NPQ 量表是识别 NP 的一个有价值的工具。

专家组推荐意见: 采用 NPQ 量表进行 NP 评估证据级别为高质量, 推荐级别为强推荐。

5. ID Pain 量表

ID 疼痛量表 (ID Pain) 是常用的 NP 筛查评估工具, 简单快捷, 敏感度为 84%, 可作为诊疗参考工具, 特异度偏低, 为 67%, 不适合作为 NP 评判标准^[27], 其制订目的是保证有风险的患者可以得到相应的治疗。ID Pain 量表包含对 6 个选项进行是否评判, 其中有 5 项感觉描述项 (针刺、烧灼、麻木、过电、痛觉过敏; 每个项目正向计 1 分) 和 1 项关节疼痛 (疼痛是否只出现于关节部位, 用于排除伤害性疼痛; 反向计 1 分), 总分值为 -1~5 分。临床上, 当患者的 ID Pain ≥ 3 分时, 会考虑采取 NP 相关的治疗方案^[28]。需要强调的是, ID Pain 量表更适合作为判断 NP 的参考工具, 而非最终的评判标准^[29]。

专家组推荐意见: 采用 ID Pain 量表进行 NP 评估证据级别为中等质量, 推荐级别为强推荐。

6. 其他

对 NP 患者, 还需进行疼痛强度和生活质量等综合量表评估。常采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS)、数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS)、语言分级评分法 (verbal rating scale, VRS) 评估疼痛强度, 这些量表仅单维度评估疼痛强度, 简单易行。为了更全面地了解疾病及其对患者的影响, 可采用多维度疼痛评估量表, 如简明疼痛评估量表 (brief pain inventory, BPI)、麦吉尔疼痛问卷 (McGill pain questionnaire, MPQ) 和简化麦吉尔疼痛问卷 (short-form McGill pain questionnaire, SF-MPQ) 等。

BPI 量表主要用于评估过去 24 h 或过去 1 周内的疼痛, 包括疼痛的程度、疼痛性质, 以及疼痛对日常生活功能的影响, 并在一张人体轮廓图上以“×”标记出最痛的部位^[30]。由于 BPI 量表包含对疼痛性

质的评估,因此,BPI量表可以反映NP的问题,但不能用于NP的诊断^[15]。BPI量表测试时间短,内容简单易懂,适用范围广,可用于各类人群。

MPQ和SF-MPQ量表旨在评估疼痛性质、特点、情绪状态及疼痛强度,也可用于评估疼痛干预的有效性,并评价各种伤害性疼痛和NP疾病的疼痛特征^[31]。MPQ量表设计精细,包含78个疼痛描述项目,分为4个主要子量表(感觉、情绪、性质和其他)和1项疼痛强度量表,适合用于科研和对非急性疼痛患者进行详细调查。但MPQ量表耗时较长,且结构复杂,受患者的文化程度、情绪、性别等因素影响,因此在临床上并不常用。SF-MPQ对原版MPQ量表进行简化,由2个子量表组成,保留11个疼痛描述项目和4个情绪评估项目,并添加了VAS评分评估疼痛强度。具有原版MPQ量表的敏感度,且简单易懂,耗时更短,是临床上较为常用的疼痛评估量表。但MPQ和SF-MPQ量表不是专为评估NP而设计的,因此缺乏特异性^[32]。

专家组推荐意见:采用VAS、NRS、VRS评分评估NP强度证据级别为高质量,推荐级别为强推荐。采用BPI、MPQ和SF-MPQ量表进行NP评估证据级别为中等质量,推荐级别为中等推荐。

(二) 电生理检查

电生理检查对鉴别NP的病因有重要的意义,常用的电生理检查包括神经传导功能、F波和H反射、定量感觉检查、皮肤交感反应等。神经传导功能检查通常检测正中神经、尺神经、腓总神经、胫神经及腓肠神经,常规记录的项目包括感觉神经传导速度(sensory nerve conduction velocity, SCV)、运动神经传导速度(motor nerve conduction velocity, MCV)、感觉神经动作电位(sensory nerve action potential, SNAP)和复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CMAP)等。神经传导功能检测的是最快传导的纤维,即A α 纤维。而A δ 纤维和C纤维直径小,传导速度慢,神经传导功能检查不能反映出它们的问题。F波和H反射异常提示近端神经纤维即神经根的异常。

定量感觉检查(quantitative sensory testing, QST)包括定量温度觉检查(quantitative temperature testing, QTT)、定量振动觉检查(quantitative vibration testing, QVT)和感觉趋势阈值(current perception thresholds, CPTS)。QVT主要反映A β 大有髓纤维的功能,QTT和CPTS反应小纤维神经功能。其缺点是受主观感受影响。

皮肤交感反应(skin sympathetic response, SSR)是

人体接受刺激后诱发汗腺同步活动出现的皮肤反射性电位,是交感神经传出纤维的冲动所致。主要检测小纤维特别是C类无髓纤维的电生理特点,是客观评价自主神经系统功能的检测方法之一。影响SSR测定的因素有皮肤温度、年龄、刺激强度和适应性等。

临床上可以联合多种神经电生理检查手段提高NP病因检出率,如王晓丹等^[33]证实联合采用QST和SSR可以明显提高糖尿病性周围神经病电生理检查的敏感度和特异度。

(三) 影像学检查

影像学检查也是鉴别NP病因的重要方法之一,包括计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)等技术。这些方法能够提供神经系统结构和功能状态的详细视图。CT扫描用于评估骨骼结构、血管以及软组织,可以一定程度上帮助判断神经损伤的病因及程度。MRI可以提供高分辨率的图像,清晰地显示神经和周围组织的结构,能够揭示神经纤维损伤、炎症或压迫,较CT更为直观,对病因的判断较CT更为精准。

功能磁共振成像(fMRI)是一种先进的成像技术,它可以监测大脑在进行特定任务时的活动。这种技术有助于更好地理解疼痛对大脑功能的影响,常用于对NP机制的研究。正电子发射型计算机断层显像(PET)是目前唯一可在活体上显示生物分子代谢、受体及神经介质活动的新型影像技术,具有同时获取解剖和功能代谢信息的能力,已用于识别和评估神经损伤或疾病导致的代谢和生化变化。该技术可通过注射示踪剂显示神经受体、转运体等的分布情况。PET-CT对于探测神经系统炎症、肿瘤等病变尤为敏感,有助于疼痛鉴别诊断,也常用于NP中枢机制的研究。

(四) 心理评估

大量研究一致认为慢性疼痛程度与焦虑、抑郁具有较高的相关性。疼痛对焦虑症、抑郁症的辨别和治疗具有负面影响,反复发作的疼痛能够导致更严重的焦虑、抑郁,同时疼痛患者的焦虑、抑郁会导致疼痛加重。

焦虑、抑郁障碍的诊断首先要确定精神症状,再根据症状的动态发展趋势,结合发病过程,性格特征,以及其社会功能等综合分析,排除其他躯体或精神疾病的基础上最终做出诊断。与疼痛疾病相关的抑郁症、焦虑症、躯体症状障碍等心身疾病的诊断由于客观指标较少,对于非精神专业医师来说诊断有很大难度,疼痛科医师可以对此类患者使用

量表进行筛查。通过量表筛查出心身疾病患者后与精神科或心理科合作进行规范的诊断治疗。

1. PHQ-9 量表

患者健康问卷抑郁量表 (patients healthquestionaire depression scale-9item, PHQ-9) 用于抑郁障碍患者的筛查。PHQ-9 量表有 9 项条目, 简单易操作。每项为 0~4 分的 5 级评分。主要依据 DSM-IV 诊断条目编制, 在国外已成为基层医疗中筛查抑郁症的首选工具之一, 尤其在美国及加拿大应用较多。国内的研究也显示 PHQ-9 应用于综合医院住院患者抑郁评估中具有良好的信效度, 8 分为该量表的最佳划界分。

2. GAD-7 量表

广泛性焦虑自评量表 (7-item generalized anxiety disorder scale, GAD-7) 用于焦虑障碍患者的筛查。GAD-7 量表是近年来广泛使用的焦虑症状自评量表, 不仅可用于筛查焦虑障碍, 还可用来筛查惊恐障碍、社交焦虑障碍和创伤后应激障碍。量表有 7 个条目, 分别评定紧张焦虑、不能控制的担忧、过度担忧、不能放松、不能静坐、易激惹和不祥预感。以最近 2 周内出现靶症状的天数评估: 无症状为 0 分, 有过几天为 1 分, 半数以上天数出现为 2 分, 几乎每天都有为 3 分。总分 5~9 分为轻度, 10~14 分为中度, 15~21 分为重度。用于广泛性焦虑障碍辅助诊断时, 一般以总分 ≥ 10 为分界值, 总分的变化也可以反映焦虑症状的严重程度。当分界值取 10 分时, 敏感度为 89%, 特异度为 82%。中文版本也具有较好的信度和效度, 敏感度和特异度均在 85% 以上。

专家组推荐意见: 采用 PHQ-9 量表评估抑郁症状, GAD-7 量表评估焦虑症状, 证据级别为高质量, 推荐级别为强推荐。

总之, NP 的诊断主要依据临床症状和体征, 临床上常采用 DN4、I-DN4、LANSS、S-LANSS、PainDETECT、NPQ、ID Pain 量表进行筛查评估, 影像学 and 神经电生理检查对 NP 的诊断有一定的参考意义。

二、神经病理性疼痛的管理

(一) 全程管理

NP 的全程管理是指对患者早筛早检, 实现早诊断, 引导患者到疼痛科等相应科室就诊, 实现规范化诊疗, 同时定期在综合医院门诊或社区随访。通过综合 NP 的多方面因素评估、个性化治疗计划和多学科合作的协调努力, 缓解患者疼痛, 显著提高患者的生活质量。

NP 的治疗原则是多维度、个体化、阶梯化的多学科联合诊治。NP 的全程管理通常需要多学科的合作, 包括疼痛专家、神经学家、康复医师、心理学家、社会工作者等。基于评估结果和团队讨论, 制订个性化的疼痛管理计划, 包括药物治疗、物理治疗、微创介入治疗、心理治疗、认知行为疗法、康复训练、手术治疗等多维度综合治疗手段。目标是减轻疼痛、改善功能和提高生活质量, 确保各个方面得到妥善关注。与单一药物治疗相比, 多维度的综合治疗可以为每位患者制订个性化、阶梯化治疗计划, 提高安全性和有效性。

在治疗结束后, 制订固定的随访时间表, 确保患者得到长期及时的随访和治疗。随访内容除了评估疼痛的情况, 还应关注患者的心理状态、生活质量和治疗相关的不良反应。神经调控治疗患者, 需要评估仪器的运行。在随访期间, 继续提供关于如何管理和预防 NP 复发的教育, 指导患者使用疼痛日记, 记录疼痛的频率、强度和诱发因素, 以及采取的缓解措施。这不仅可以帮助医师了解疼痛的变化, 还可以使患者更加关注自己的身体, 降低 NP 患者抑郁情绪, 提高生活质量^[34]。同时可以指导患者康复训练, 通过逐步增加身体活动和功能恢复来提高患者的生活质量。

(二) 药物治疗

1. 一线药物

在 NP 药物管理中, 抗惊厥药和抗抑郁药为一线治疗药物。

(1) 抗惊厥药: 加巴喷丁和普瑞巴林为钙通道拮抗剂, 通过与脊髓背角突触前膜电压门控钙通道结合, 减少兴奋性神经递质 (如谷氨酸和 P 物质) 的释放, 在各种 NP, 如带状疱疹神经痛、痛性糖尿病周围神经病和创伤后神经痛等表现出明显镇痛作用^[35-37]。加巴喷丁推荐起始剂量每日 300 mg, 维持剂量为每日 900~1800 mg。普瑞巴林推荐起始剂量每日 150 mg, 维持剂量为每日 150~600 mg。常见的不良反应为困倦、头晕、外周水肿、视物模糊等。

卡马西平和奥卡西平为钠通道拮抗剂, 通过抑制细胞膜钠离子通道, 减少突触冲动的释放, 减少神经递质释放, 降低神经元的兴奋性。对三叉神经痛、舌咽神经痛等 NP 有明显的镇痛效果。卡马西平推荐起始剂量每日 200 mg, 维持剂量为每日 600~1200 mg。奥卡西平推荐起始剂量每日 300 mg, 维持剂量为每日 600~1800 mg。常见的不良反应为头晕、乏力、恶心、呕吐、视物模糊等。

(2) 抗抑郁药: 慢性疼痛和抑郁之间存在着复杂的关系, 研究表明抗抑郁药在抗抑郁和疼痛治疗中有不同的作用机制^[38]。三环类抗抑郁药 (tricyclic antidepressants, TCAs) 已被证明可显著缓解痛性糖尿病周围神经病和带状疱疹后神经痛。阿米替林推荐起始剂量每日 10~25 mg, 维持剂量为每日 10~100 mg。不良反应为嗜睡、意识模糊、体位性低血压、口干、便秘、尿潴留、体重增加、心律失常。

5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (如度洛西汀和文拉法辛) 对痛性糖尿病周围神经病相较于安慰剂表现出明显的疼痛缓解^[39]。文拉法辛推荐起始剂量每日 37.5 mg, 维持剂量每日 150~225 mg。不良反应为恶心、头晕、嗜睡、多汗、高血压。度洛西汀推荐起始剂量每日 30 mg, 维持剂量每日 60~120 mg。不良反应为镇静、恶心、便秘、共济失调、口干。

2. 二线药物

当一线药物治疗未达到满意的疼痛缓解, 或出现无法耐受的不良反应时, 阿片类药物被推荐作为治疗 NP 的二线药物^[35,40]。

一项关于阿片类药物慢性非癌性疼痛的 Meta 分析报道了 16 项针对慢性 NP 的随机试验^[41], 这些试验大多研究痛性糖尿病周围神经病和带状疱疹后神经痛, 其余研究报道了慢性术后神经痛、坐骨神经痛和脊髓损伤后神经痛, 结果表明阿片类药物比安慰剂更有效缓解各类 NP。吗啡和羟考酮等强阿片类药物的安慰剂随机对照试验中表现出显著的疼痛缓解。吗啡推荐起始剂量 15 mg/12 h, 维持剂量 30~120 mg/12 h; 羟考酮推荐起始剂量 10 mg/12 h, 维持剂量 20~60 mg/12 h。曲马多是一种弱阿片受体激动剂, 并能够抑制 5-羟色胺的再摄取, 可显著缓解痛性糖尿病周围神经病及其他 NP^[42]。曲马多引起便秘和恶心的不良反应比其他阿片类镇痛药弱, 但与 5-羟色胺再摄取抑制剂联合使用时应谨慎, 尤其在老年患者中发生 5-羟色胺综合征的风险增加。曲马多推荐起始剂量为每日 50 mg, 维持剂量每日 200~400 mg。阿片类镇痛药的不良反应为恶心呕吐、镇静、头晕、尿潴留、便秘。

3. 局部镇痛药物

利多卡因作为钠通道阻滞剂, 局部使用时血药浓度可忽略不计, 全身不良反应极为罕见, 有助于缓解 NP。多项安慰剂随机对照研究表明 5% 利多卡因贴膏对外周型 NP (如带状疱疹相关性神经痛) 有积极作用^[43], 是此类疼痛的一线药物。推荐利多卡因贴膏根据疼痛范围每次使用 1~3 贴, 每日 12 h。

不良反应多为局部皮肤刺激或过敏。

辣椒素可用于治疗外周型 NP, 如带状疱疹后神经痛^[44]。在应用于皮肤后, 辣椒素最初引起伤害感受器的敏感性增强, 随后在重复应用低浓度 (< 1%) 辣椒素或单次应用高浓度 (8%) 辣椒素后脱敏。推荐辣椒素贴片根据疼痛范围每次使用 1~4 贴, 应用 30~60 分钟。主要不良反应包括使用后的急性烧灼痛 (冷敷可减轻) 和局部皮肤红肿。

4. 其他

非甾体类镇痛剂、草乌甲素、牛痘疫苗致炎兔皮提取物、中药等可作为治疗 NP 的辅助用药^[45-47]。草乌甲素片作为中国原料特有, 独立知识产权的国产药物, 在 NP 治疗方面也受到国内多个共识推荐。牛痘疫苗致炎兔皮提取物主要通过影响去甲肾上腺素能系统、5-羟色胺能系统或 GABA 系统等激活脊髓下行性疼痛抑制通路发挥作用, 可以肌肉注射、静脉注射或口服给药, 不良反应包括恶心、呕吐、嗜睡、皮疹、胃部不适、口干、头晕等。

(三) 微创介入治疗

微创介入治疗是指应用影像设备, 包括使用 CT、DSA、C 形臂、彩色多普勒超声引导定位, 力求以最小的切口路径和最少的组织损伤, 完成对体内病灶的观察、诊断及治疗的新医疗技术。微创介入治疗具有创伤小、简便、安全、有效、并发症少和住院时间短的优点, 在 NP 的临床治疗中应用日益广泛。NP 的微创介入治疗包括神经阻滞、脉冲射频、神经毁损等^[45,48,49]。

1. 神经阻滞

NP 常用的神经阻滞方法包括神经末梢阻滞、神经干阻滞、神经丛阻滞、神经节阻滞、交感神经阻滞、硬膜外阻滞、蛛网膜下腔阻滞等。

2. 脉冲射频

脉冲射频是近年发展起来的一种治疗或改善周围神经病变的微创介入手段, 其机制为脉冲射频激发疼痛信号传入通路的可塑性改变, 产生疼痛的抑制作用, 标准脉冲射频对神经纤维解剖结构无破坏作用。脉冲射频尤其是高电压长时程脉冲射频, 对脊柱疾病引起的根性疼痛、带状疱疹相关神经痛、颈源性头痛等 NP 有效; 对三叉神经痛的疗效比射频热凝术弱, 但安全性优于射频热凝治疗^[50,51]。

3. 神经毁损

包括化学毁损和物理毁损, 通过注入药物、热凝、压迫等阻断颅神经、脊神经、交感神经及各类神经节等的神经传导功能。化学毁损因其可控性较差, 近几年已较少使用。物理毁损方法主要为射频

热凝和球囊压迫。射频热凝的治疗机制主要基于射频的生物学热效应和人体不同组织尤其是不同神经纤维对温度耐受的差异性。当采用射频热凝将神经组织局部加热至 70~75℃ 时, 传导痛温觉的 A δ 和 C 纤维遭破坏, 而 A α 、A β 纤维功能保存, 既能缓解疼痛又能保留触觉和运动功能。与其他神经毁损方法尤其化学毁损比较, 射频治疗因具有神经电刺激功能从而定位更准确、治疗效果更好; 射频的毁损范围仅限于射频针裸露端周围 2~3 mm 范围, 并可以通过选择适当的参数加以控制; 炎症反应轻微, 并发症少且重复治疗难度小, 因此已经逐渐取代其他方法成为神经毁损治疗的首选^[48]。球囊压迫是将造影剂注入球囊, 对神经组织造成一定的压迫, 从而破坏神经纤维, 目前临床上主要采用三叉神经半月节球囊压迫来治疗三叉神经痛, 取得了较好的疗效, 尤其是对有三叉神经第一支疼痛的患者。

(四) 神经调控治疗

神经调控治疗是一种通过电学的、化学的或磁场力学的方法调控神经系统或释放药物到靶区从而改变或调节神经活动的方法, 可以显著地减轻慢性疼痛和提高生活质量。神经调控正在成为 NP 的一种有效的治疗方法, 包括有创或无创的, 其中有创的神经调控主要是指电刺激及鞘内药物输注系统植入。

1. 神经电刺激

经典的脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 是通过闸门理论即刺激背柱支配感觉的粗纤维而抑制痛觉的细纤维达到缓解疼痛目的。除传统的 SCS 外, 还开发出了高频、爆发式、兼频刺激及背根节电刺激等新模式, 常用于背部术后疼痛综合征 (fail back surgery syndrome, FBSS)、复杂性区域疼痛综合征、糖尿病性周围神经病、带状疱疹后神经痛、放化疗引起的痛性神经病变及周围神经损伤性疼痛等神经痛患者, 有大量的证据支持其疗效^[52-54]。近年, 国内大量文献报道采用短时程电刺激对于急/亚急性带状疱疹神经痛有较好的疗效^[55]。

运动皮质电刺激 (motor cortex stimulation, MCS) 和深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 治疗可用于脑卒中后疼痛、幻肢痛等, 但文献报道其疼痛的改善程度各不相同^[53]。脑岛后部刺激及扣带回前部刺激等新的技术, 目前还需要更多有效的证据来支撑^[53]。

周围神经刺激 (peripheral nerve stimulation, PNS) 已经成为特定慢性顽固性 NP 患者一种有效的治疗方法^[56]。当疼痛是单神经或局灶性神经痛且保守治疗疗效不佳时, 可选择 PNS 治疗^[57]。近几年, 周

围神经刺激在各种 NP 中的应用激增, 其适应证已从枕神经痛、截肢后疼痛、FBSS、开胸术后疼痛、三叉神经痛扩展到慢性腰痛等^[57,58]。

2. 鞘内药物输注系统 (intrathecal drug delivery system, IDDS)

IDDS 是通过埋藏在患者体内的药物输注泵, 将泵内的药物通过导管输注到蛛网膜下腔, 作用于脊髓或中枢相应的位点, 阻断疼痛信号向中枢传递, 从而达到控制疼痛的目的。适用于保守治疗失败的各种顽固性疼痛, 包括癌痛、带状疱疹后神经痛、慢性术后疼痛、复杂性区域疼痛综合征等。

IDDS 包括全植入式和半植入式两种。前者由可编程的植入泵、泵导管连接管、植入式导管及相关附件组成, 后者由植入式输注港和导管等工具组成。全植入式费用高, 但便利性好, 感染风险低; 半植入式费用较低, 但输注港维护、护理、外用药盒的管理较繁杂, 感染的风险较高^[56]。预计生存期 > 3 个月的患者, 推荐使用全植入式装置。

国内常见的鞘内泵配置的药物包括阿片类药物、局部麻醉药、钙通道阻滞剂、 α_2 受体激动剂及 NMDA 受体拮抗剂等, 其中吗啡应用最广, 被视为一线药物^[59]。鞘内吗啡的镇痛效能是静脉给药的 100 倍, 口服给药的 300 倍左右。初次应用时应从小剂量开始并根据患者疼痛程度及潜在的不良反应进行滴定, 一般初始日剂量为既往 24 h 口服吗啡毫克当量的 1/100~1/300 比例换算。

(五) 外科治疗

针对 NP 的外科治疗方法主要为神经减压和神经毁损。颅神经显微血管减压术 (microvascular decompression, MVD) 始于对三叉神经痛外科治疗的临床研究, 研究结果表明, 小脑脑桥角责任血管压迫不同颅神经根进/出脑干区可导致相应症候群。对于原发性三叉神经痛、舌咽神经痛患者, MVD 长期随访有效率可达 90% 左右, 复发率低^[60]。

周围神经在其行径中, 经过某些骨-纤维隧道、跨越腱膜或穿过肌筋膜处, 其活动空间受到明显限制, 当这些隧道、腱膜、肌筋膜由于各种原因狭窄、肥厚、粘连等, 均可使经过该处的神经被挤压, 从而导致疼痛。周围神经减压术通过切断压迫神经的纤维韧带组织, 松解神经, 使疼痛得到缓解。周围神经减压术的适应证包括周围神经卡压综合征、痛性糖尿病周围神经病、化疗后周围神经病等。多项临床队列研究显示, 周围神经减压术可明显降低痛性糖尿病周围神经病患者的疼痛评分^[61,62]。

常用的神经毁损术式包括周围神经切断、脊

髓背根入髓区毁损、脊髓后正中点状切开等。将MVD与颅神经根选择性部分切断术有机结合可以提高手术有效率^[60]，但有神经支配区感觉减退的不良反应，应根据患者的病情进行个体化选择。脊髓背根入髓区毁损术主要用于治疗臂丛神经撕脱伤后疼痛、脊髓或马尾神经损伤后疼痛、幻肢痛等，长期随访70%~90%的患者疼痛缓解满意^[63,64]。

(六) 其他

NP的管理策略中，除了药物治疗和侵袭性治疗外，还需要考虑心理治疗、物理治疗、康复治疗、中医药等其他治疗方案。

心理治疗可以作为NP其他疗法的补充，也可以在早期引入。心理治疗旨在促进疼痛管理、改善情绪，减少残疾等不良后果。认知行为疗法、正念冥想、催眠等被发现是有效的^[65]，其中认知行为疗法的相关研究最受关注。现有研究提示其对于NP的缓解作用是有限的，但在改善情绪和灾难化结果方面是有益的^[66,67]。

物理治疗是NP综合治疗的重要组成部分，冷热敷、流体疗法、超声波、短波透热疗法、光疗（近红外线、激光）、体外冲击波、经皮电刺激、经颅直流电刺激、重复经颅磁刺激等技术在脊髓损伤后神经痛、FBSS、神经根性痛、幻肢痛、脑卒中后神经痛、带状疱疹后神经痛等不同类型的NP中已有相关研究，但证据质量较弱，结果仍不明确。

康复治疗也是NP治疗的重要组成部分，有助于改善功能和活动。针灸等中医治疗在临床上已被广泛接受，对NP具有一定的治疗效果。

近些年基因治疗在神经系统疾病的治疗中展现出较好的安全性和长效性。大量临床前和临床研究发现通过病毒载体将抗炎因子、内啡肽等核酸分子递送到NP的靶细胞中表达，取得了良好的镇痛效果^[68-70]，为NP的精准、长效治疗提供了新的方案。

三、总结

NP治疗中的评估与管理不是新的理念，每一个面对此类疾病的医师都在临床工作中或多或少的使用着这些方法，只是各地方法不尽相同，没有形成一个规范化的流程。本指南专家组采用目前国际上公认的比较先进的评估与管理方法同国内多名临床专家认可的方法相结合，同时结合实际临床工作编撰成中国指南，目的是使NP的诊疗更加规范化、合理化。

我们期盼在使用过程中各位同道能够提出自己宝贵意见，同时也希望有更好更贴合临床实际的方

法涌现出来，使我们的评估与管理流程更加规范合理便捷。例如，有更简洁有效的评估量表，靶点亲和力和体内代谢更稳定，使用更为便利的药物出现（如克利加巴林等）。本指南编写组也会跟进临床实际及科技发展适时调整本指南。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, *et al.* Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)[J]. *Pain*, 2005, 114(1-2):29-36.
- [2] Truini A, Aleksavska K, Anderson CC, *et al.* Joint european academy of neurology-european pain federation-neuropathic pain special interest group of the international association for the study of pain guidelines on neuropathic pain assessment[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(8):2177-2196.
- [3] 陈佳丽. 神经病理性疼痛评估工具用于痛性糖尿病周围神经病变患者的评价[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [4] 张金, 李润芝, 牛小媛. 中文版DN4神经病理性疼痛量表的制订与评估[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(8):628-631.
- [5] Wang YF, Yang CC, Ro LS, *et al.* Development and validation of a Taiwan version of the DN4-T questionnaire[J]. *J Chin Med Assoc*, 2019, 82(8):623-627.
- [6] Gudala K, Ghai B, Bansal D. Hindi version of short form of douleur neuropathique 4 (S-DN4) questionnaire for assessment of neuropathic pain component: a cross-cultural validation study[J]. *Korean J Pain*, 2017, 30(3):197-206.
- [7] Harifi G, Ouilki I, El Bouchti I, *et al.* Validity and reliability of the Arabic adapted version of the DN4 questionnaire (Douleur Neuropathique 4 Questions) for differential diagnosis of pain syndromes with a neuropathic or somatic component[J]. *Pain Pract*, 2011, 11(2):139-147.
- [8] Bennett, M. The LANSS pain scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs[J]. *Pain*, 2001, 92:147-157.
- [9] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, *et al.* Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) [J]. *Pain*, 2005, 114(1-2):29-36.
- [10] Migliore A, Gigliucci G, Moretti A, *et al.* Cross cultural adaptation and validation of italian version of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs scale and pain DETECT questionnaire for the distinction between nociceptive and neuropathic pain[J]. *Pain Res Manag*, 2021, 2021:6623651.

- [11] Ünlütürk Z, Ztekin SNS, Alkan H, *et al.* Which scale is more useful to detect diabetic neuropathic pain?: a cross-sectional study[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1):1-9.
- [12] 李君, 冯艺, 韩济生, 等. 三个中文版 NP 诊断量表的制订与多中心验证 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(9):549-553.
- [13] Bennett MI, Smith BH, Torrance N, *et al.* The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research[J]. J Pain, 2005, 6(3):149-158.
- [14] Tawa N, Diener I, Louw Q, *et al.* Correlation of the self-reported Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs score, clinical neurological examination and MR imaging in patients with lumbo-sacral radiculopathy[J]. BMC Neurol, 2019, 19(1):107.
- [15] 万丽, 赵晴, 陈军, 等. 疼痛评估量表应用的中国专家共识 (2020 版) [J]. 中华疼痛学杂志, 2020, 16(3):177-187.
- [16] Elzahaf RA, Tashani OA, Unsworth BA, *et al.* Translation and linguistic validation of the self-completed Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (S-LANSS) scale for use in a Libyan population[J]. Pain Pract, 2013, 13(3):198-205.
- [17] Batistaki C, Lyrakos G, Drachtidi K, *et al.* Translation, Cultural adaptation, and validation of Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS) and self-complete Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (S-LANSS) questionnaires into the greek language[J]. Pain Pract, 2016, 16(5):552-564.
- [18] Saghaeian SM, Salavati M, Akhbari B, *et al.* Persian version of the LANSS and S-LANSS questionnaires: a study for cultural adaptation and validation[J]. Appl Neuropsychol Adult, 2022, 29(5):1095-1102.
- [19] 何静, 李君, 冯艺, 等. 利兹神经病理性症状和体征评分与疼痛强度的关系 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(1):39-43.
- [20] Freynhagen R, Baron R, Gockel U, *et al.* PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain[J]. Curr Med Res Opin, 2006, 22(10):1911-1920.
- [21] 熊淑华. PainDetect 量表的汉化及其在疱疹相关性疼痛中的应用 [D]. 上海: 复旦大学: 神经病学. 2013.
- [22] Freynhagen R, Tölle TR, Gockel U, *et al.* The painDETECT project-far more than a screening tool on neuropathic pain[J]. Curr Med Res Opin, 2016, 32(6):1033-1057.
- [23] Tampin B, Böhne T, Callan M, *et al.* Reliability of the english version of the painDETECT questionnaire[J]. Curr Med Res Opin, 2017, 33(4):741-748.
- [24] Anette Melsom Myhre & Liv Inger Strand. Reliability of the Norwegian version of PainDETECT: a test-retest study[J]. Eur J Phys, 2023, 25(2):106-113.
- [25] Krause SJ, Backonja MM. Development of a neuropathic pain questionnaire[J]. Clin J Pain, 2003, 19(5):306-314.
- [26] 何静, 李君, 冯艺, 等. 校正后中文版神经病理性疼痛量表的多中心验证 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3):200-204.
- [27] Abu-Shaheen A, Yousef S, Riaz M, *et al.* Validity and reliability of Arabic version of the ID Pain screening questionnaire in the assessment of neuropathic pain[J]. PLoS One, 2018, 13(3):e0192307.
- [28] 陈向军. 神经病理性疼痛诊断量表 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13(9):747-751.
- [29] Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain[J]. Curr Med Res Opin, 2006, 22(8):1555-1565.
- [30] Tan G, Jensen MP, Thornby JL, *et al.* Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain[J]. J Pain, 2004, 5(2):133-137.
- [31] Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, *et al.* Measures of adult pain: visual analog scale for pain (VAS Pain), numeric rating scale for pain (NRS Pain), McGill pain questionnaire (MPQ), short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ), chronic pain grade scale (CPGS), short form-36 bodily pain scale (SF-36 BPS), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP)[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011, 63 Suppl 11:S240-252.
- [32] Cruccu G, Sommer C, Anand P, *et al.* EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(8):1010-1018.
- [33] 王晓丹, 冯艺. 感觉神经和交感神经功能联合测定在痛性糖尿病周围神经病诊断中的价值 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2010, 16(3):148-151.
- [34] 李成聪, 胡雪杰, 谢添, 等. 三叉神经疼痛病人自我管理能力与抑郁情况、生活质量的相关性分析 [J]. 河北医药, 2022, 44(4):536-538.
- [35] Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, *et al.* The neuropathic pain: an overview of the current treatment and future therapeutic approaches[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2019, 33:2058738419838383.
- [36] Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, *et al.* Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(4):CD007938.
- [37] Derry S, Bell RF, Straube S, *et al.* Pregabalin for neuropathic pain in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 1(1):CD007076.
- [38] Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(11):2483.
- [39] Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, *et al.* Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study[J]. Pain, 2004, 110(3):697-706.

- [40] Mu A, Weinberg E, Moulin DE, *et al*. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: review of the Canadian Pain Society consensus statement[J]. *Can Fam Physician*, 2017, 63(11):844-852.
- [41] Furlan A, Chaparro LE, Irvin E, *et al*. A comparison between enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain[J]. *Pain Res Manag*, 2011, 16(5):337-351.
- [42] Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, *et al*. Tramadol for neuropathic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6):CD003726.
- [43] Baron R, Allegrì M, Correa-Illanes G, *et al*. The 5% lidocaine-medicated plaster: its inclusion in international treatment guidelines for treating localized neuropathic pain, and clinical evidence supporting its Use[J]. *Pain Ther*, 2016, 5(2):149-169.
- [44] Derry S, Rice AS, Cole P, *et al*. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1(1):CD007393.
- [45] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(12):705-710.
- [46] 朱谦, 樊碧发, 张达颖, 等. 《周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识》(2020年版) [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(5):321-328.
- [47] 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 《带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识》(2016年版) [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3):161-167.
- [48] Xu L, Zhang Y, Huang Y, *et al*. Advances in the treatment of neuropathic pain[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 904:117-129.
- [49] Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, *et al*. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations[J]. *Pain*, 2013, 154(11):2249-2261.
- [50] Chang MC. Efficacy of pulsed radiofrequency stimulation in patients with peripheral neuropathic pain: a narrative review[J]. *Pain Physician*, 2018, 21(3):E225-E234.
- [51] Vanneste T, Van Lantschoot A, Van Boxem K, *et al*. Pulsed radiofrequency in chronic pain[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30(5):577-582.
- [52] Strand NH, Burkey AR. Neuromodulation in the treatment of painful diabetic neuropathy: a review of evidence for spinal cord stimulation[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2022, 16(2):332-340.
- [53] Galafassi GZ, Simm Pires de Aguiar PH, Simm RF, *et al*. Neuromodulation for medically refractory neuropathic pain: spinal cord stimulation, deep brain stimulation, motor cortex stimulation and posterior insula stimulation[J]. *World Neurosurg*, 2021, 146:246-260.
- [54] 脊髓电刺激治疗慢性疼痛专家共识编写组. 脊髓电刺激治疗慢性疼痛专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27 (6):406-409.
- [55] 中国医师协会疼痛科医师分会, 中国医师协会神经调控专业委员会. 经皮穿刺短程神经电刺激治疗带状疱疹神经痛中国专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27 (11):801-805.
- [56] Xu J, Sun Z, Wu J, *et al*. Peripheral nerve stimulation in pain management: a systematic review[J]. *Pain Physician*, 2021, 24(2):E131-E152.
- [57] Li AH, Bhatia A, Gulati A, *et al*. Role of peripheral nerve stimulation in treating chronic neuropathic pain: an international focused survey of pain medicine experts[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2023, 48(6):312-318.
- [58] Chow RM, Lee RY, Rajput K, *et al*. peripheral nerve stimulation for pain management: a review[J]. *Curr Pain Headache R*, 2023, 27(9):321-327.
- [59] 冯智英, 王昆, 金毅, 等. 鞘内药物输注技术用于癌痛管理的中国专家共识 (2022 版) [J]. 中华疼痛学杂志, 2022, 18(5):579-589.
- [60] 中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组等. 中国显微血管减压术治疗三叉神经痛和舌咽神经痛专家共识 (2015) [J]. 中华神经外科杂志, 2015, 31(3):217-220.
- [61] 李骏驰, 舒伟. 糖尿病性周围神经病理性疼痛的外科治疗研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(10):725-729.
- [62] Dellon A. The dellon approach to neurolysis in the neuropathy patient with chronic nerve compression[J]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 2008, 40(6):351-360.
- [63] 陶蔚, 胡永生, 张晓华, 等. 脊髓背根入髓区毁损术治疗慢性神经病理性疼痛 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(9): 517-521.
- [64] Chen HJ, Tu YK. Long term follow-up results of dorsal root entry zone lesions for intractable pain after brachial plexus avulsion injuries[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2006, 99: 73-75.
- [65] Eccleston C, Hearn L, Williams AC. Psychological therapies for the management of chronic neuropathic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 10:CD011259.
- [66] Li C, Hou W, Ding D, *et al*. Evidence mapping based on systematic reviews of cognitive behavioral therapy for neuropathic pain[J]. *Neural Plast*, 2023, 18: 2680620.
- [67] Higgins DM, Heapy AA, Buta E, *et al*. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy compared with diabetes education for diabetic peripheral neuropathic pain[J]. *J Health Psychol*, 2022, 27(3):649-662.
- [68] Ling Q, Jessica AH, Allison B, *et al*. AAV-based in vivo gene therapy for neurological disorders[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22 (10):789-806.
- [69] Shinu P, Morsy MA, Nair AB, *et al*. Novel therapies for the treatment of neuropathic pain: potential and pitfalls[J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (11):3002.
- [70] Wang T, Zhu X, Yi H, *et al*. Viral vector-mediated gene therapy for opioid use disorders[J]. *Exp Neurol*, 2021, 341:113710.

• 学术动态 •

缺氧诱导的碳酸酐酶对脊髓后角神经元的激活和神经病理性疼痛的诱导

摘要 有一部分神经病理性疼痛是由脊髓后角的中枢神经敏化引起的。但其敏化的形成机制仍不清楚。有证据表明, 脊髓血管网络完整性的破坏可能是神经病理性疼痛的致病因素。该研究验证了脊髓后角处的血流量和血管分布减少会导致神经病理性疼痛的发作。通过使用导致脊髓后角内皮退化的啮齿动物模型 (I 型糖尿病和可诱导的内皮特异性脊髓后角血管内皮生长因子受体 2 敲除小鼠), 发现脊髓血管病变导致伤害性行为超敏反应, 同时这也导致神经元缺氧增加, 表现为缺氧诱导因子 1 α 、葡萄糖转运脊髓后角蛋白 3 和碳酸酐酶 7 等缺氧标志物表达增加。此外, 通过鞘内递送二甲基草酰甘氨酸诱导缺氧导致脊髓后角激活神经元以及机械和热超敏反应, 表明由血管减少引起的缺氧信号会导致超敏反应和疼痛增加。通过腹膜内注射乙酰唑胺抑制碳酸酐酶活性, 抑制缺氧引起的疼痛行为表明在糖尿病中发生的脊髓后角缺氧微环境的诱导以激活神经元并引起神经性疼痛是一个完整的过程。该研究推测通过改善脊髓微血管血流来逆转缺氧状态可以逆转或预防神经病理性疼痛。

1. 研究背景

慢性疼痛是一种实际或潜在组织损伤相关的一种不愉快感觉和情绪情感体验。这种疼痛可能是另一种疾病 (如糖尿病) 造成的继发性疼痛, 也可能是治疗 (如化疗) 造成的疼痛。神经病理性疼痛是由于躯体感觉系统受损, 表现为对诱发的感觉刺激的超敏反应 (异常疼痛或痛觉过敏) 以及持续的疼痛。临床上对神经病理性疼痛缺乏有效的镇痛管理。

脊髓后角神经元具有通过导致非适应性可塑性的关键机制来适应神经元应激的能力。这些机制可以维持兴奋性和抑制性神经递质之间的平衡, 但在慢性疼痛过程中, 兴奋性通路主要由一个促 GABA 能神经兴奋引起。这些感觉神经元在压力下如何变化尚不清楚。尽管神经组织可以重新规划代谢途径维持持续的神经元功能, 但它们易受缺氧影响。血管功能紊乱常伴随着神经退行性疾病的发展 (如阿尔茨海默病), 周围肢体缺血与疼痛发作之间的因果关系已经被证明。既往的研究已经探索了神经系统对血流的水平调节及其对痛觉处理和疼痛行为调节的影响。糖尿病啮齿类动物模型中脊髓后角血流量的减少, 可能是由于血管分布减少, 并与疼痛超敏反应的发生有关。血管完整性是由血管内皮生长因子 (VEGF) 家族蛋白介导的, 通过 VEGF 受体 2 (VEGFR2) 传递信号。血管内皮生长因子是血管生成功能的主要调节因子, VEGF 表达的波动与生理

功能和发病机制相关的不同的内皮细胞活性有关。VEGF 的高表达和 VEGFR2 介导的信号通路驱动血管异常扩张相关, 而 VEGFR2 信号通路的减弱导致血管修剪。有趣的是, 系统性内皮特异性敲除 VEGFR2 可降低脊髓中的血管密度, 并通过减少脊髓小胶质细胞活化来降低关节炎动物模型中的伤害性行为超敏反应。因此, 该研究着手确定脊髓血管稀疏本身是否引发神经病理性疼痛表型。

该研究表明脊髓微血管系统在维持感觉神经元调节中至关重要, 并证明对脊髓后角的血管支持的改变有助于糖尿病神经病理性疼痛的发展。1 型糖尿病和转基因啮齿类动物 (内皮特异性 VEGFR2 基因敲除) 脊髓血管减少模型表明, 局限性血管变性诱导脊髓后角低氧微环境, 导致神经元激活和神经病理性疼痛的启动。神经病理性疼痛的发生依赖于低氧反应, 特别是低氧诱导基因的上调和碳酸氢盐代谢的改变, 而碳酸酐酶的抑制可以阻止这种改变。这些结果为镇痛的发展提供了一个潜在的新的治疗策略。

2. 研究结果

(1) 脊髓后角缺氧与神经病理性疼痛的关系

为了确定糖尿病神经病理性疼痛的增加是否与血管损失和缺氧有关, 该研究使用了对机械性和热性伤害行为超敏反应的 I 型大鼠模型。与对照组相比, 糖尿病大鼠的缺氧脊髓后角神经元数量显著增