

神经病理性疼痛的临床诊断技术

燕兰云 万琪

【关键词】 神经痛； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.06.004

2003 年,国际疼痛研究协会(IASP)将神经病理性疼痛(NP)定义为“神经系统原发性损害或功能障碍引起的疼痛”^[1],2008 年,神经病理性疼痛被定义为“躯体感觉系统疾病或损害引起的疼痛”^[2]。神经病理性疼痛既可以是周围性的也可以是中枢性的,取决于损害或功能障碍产生的部位^[3,4]。由于神经病理性疼痛的病因及临床表现各异,因此对其患病率和发病率难以评估,最近,英国和法国进行的人群调查研究显示,神经病理性疼痛的患病率高达 7%~8%^[5]。目前由于对神经病理性疼痛的诊断标准缺乏共识,因此,在临床实践中诊断和治疗措施存在差异。神经病理性疼痛并非单独的一种疾病,而是一种综合征即具有多种潜在病因的特异性症状与体征的一组症候群,准确的病史采集和神经系统检查对诊断和假设神经病理性疼痛是至关重要的。在临床实践中,我们应该从病史采集、神经系统检查、临床筛查和问卷评估、临床检查 4 个方面评价和诊断神经病理性疼痛。

一、病史采集

1. 疼痛特点 (1)疼痛程度:采用 0~10 级疼痛等级量表(0,无疼痛;10,可以想象的最为剧烈的疼痛)评价患者最初就诊时的疼痛程度,并据此跟踪随访治疗效果。(2)疼痛性质:热痛、冷痛、烧灼痛、锐利痛、刺痛、异常性疼痛和常见的非疼痛感觉(麻木、瘙痒)^[6],以自发和诱发阵发性放电样疼痛多见。(3)伴随症状:出汗、皮肤颜色和皮肤温度改变、直立性低血压、心率改变^[7]。

2. 发病特点 急性发病多见于外伤、中枢神经系统炎性反应、中毒;缓慢发病多见于周围神经炎性反应和肿瘤。

3. 所用药物 记录药物应用情况和治疗周期,神经病理性疼痛一般对乙酰氨基酚和非甾体抗炎药(NSAID)耐药;一般患者被迫停止药物治疗往往由于药物的不良反应或治疗无效^[8]。

4. 疼痛影响 疼痛可影响睡眠^[9]、行走、自我照顾、日常生活和工作、社会功能、情绪^[10],以及产生自杀意念^[11]。

二、神经系统检查

1. 运动检查 所涉及神经的周围肢体运动可能会减弱。

2. 腱反射检查 所涉及神经的周围腱反射可能会减弱或者消失。

3. 感觉检查 (1)在病变神经支配范围内,轻触觉、针刺觉和本体感觉可能会减弱或者消失。(2)感觉障碍可能超出神经支配范围。(3)异常性疼痛(沿皮肤轻轻移动的棉会引起疼痛)。(4)热痛敏(对皮肤上的冰块感觉为烧灼感)。(5)针刺感(给予皮肤针刺后出现夸大的疼痛感觉)。(6)直腿抬高时疼痛,显示腰部神经根受到刺激。(7)存在 Dugas 征(在叩诊受损或新生的神经纤维时,出现远端放射性感觉异常)。

4. 皮肤检查 (1)体温、皮肤颜色、出汗和头发生长的变化^[12]。(2)遗留的皮肤瘢痕可能与前期带状疱疹病毒感染相符合。(3)是否存在糖尿病特征性皮肤变化。

三、临床筛查和问卷评估

1. McGill 疼痛问卷 收集描述疼痛的词汇并将其分类。由于 McGill 疼痛问卷(MPQ)在不同疼痛条件下对疼痛性质的描述存在较大变异^[13],对神经病理性疼痛缺乏特异性。因此,促进了其他神经病理性疼痛筛查工具的发展,但是这些工具基本上具有相似的临床特征。

2. 利兹神经症状与体征评价法 利兹神经症状

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院神经内科
通信作者:万琪(Email:qi_wan@126.com)

与体征评价法(LANSS)是首个疼痛评价工具,包括5项症状条目和2项临床检查条目,易于在临床环境下进行评分^[14],业已被证实可作为自我评价的工具(S-LANSS)^[15]。与临床诊断相比,其敏感度和特异度范围分别为82%~91%和80%~94%。尽管利兹神经症状与体征评价法未被设计为检测工具,但仍显示出其对于治疗效果的敏感性^[16]。

3. 神经病理性疼痛问卷 神经病理性疼痛问卷(NPQ)包括12项条目,其中10项内容与知觉或感觉应答有关,2项与效果有关^[17]。相对于临床诊断,神经病理性疼痛问卷的敏感度为66%,特异度为74%。短小型神经病理性疼痛问卷仅有3项条目,分别为麻木感、针刺感、对触觉反应疼痛增强,但仍具有与神经病理性疼痛问卷相似的辨别能力^[18]。

4. DN4 问卷 DN4 问卷(Douleur Neuropathique 4 Questionnaire)共包含与症状相关的7项条目和与临床检查有关的3项条目。DN4问卷比较容易评分,高于总评分40%即提示为神经病理性疼痛,相对于临床诊断,DN4问卷具有83%的敏感度和90%的特异度^[6]。由于单独的7项感觉描述符与DN4问卷有着极为相似的筛查结果^[19],因此,这7项感觉描述符亦可作为自我评价问卷,目前这一检测工具已经被翻译成15种语言。

5. 疼痛检测问卷 共包含9项条目,而且不需要临床检查,是一种比较容易的自我评价问卷^[20]。共有7项加权的感受描述符,有2项条目与个体疼痛模式的时空特征有关。该项检测工具的敏感度为85%,特异度为80%。

6. ID疼痛问卷 包括5项感受描述条目和1项是否为伤害性疼痛的条目,同样无需临床检查^[19]。该项工具最有可能筛选出神经病理性疼痛患者疼痛中的神经性成分。在验证性研究中,22%的伤害性疼痛、39%的混合性疼痛和58%的神经性疼痛患者评分高于3分,即推荐的边界评分。

四、临床检查

1. 临床神经电生理学检测 主要包括神经传导和肌电图(EMG),常用于周围神经系统可疑受损者的检查。这些电生理学检查技术运用表面电极刺激神经和诱发电位来测试最大和最快传导感觉、运动有髓神经纤维(A α β)的活动。其中,重要的测量参数是测试刺激和记录电极之间的神经的最大神经传导速度(NCV),以及信号形态和幅度——由运

动神经纤维诱发的复合肌肉动作电位(CMAP)和由感觉神经纤维诱发的感觉神经动作电位(SNAP)。对中枢神经系统或近端周围神经疾病而言,躯体感觉和磁诱发电位研究可有所帮助。肌电图是针对肌肉针刺觉和肌肉运动神经纤维活动的评价。遗憾的是,采用这些技术并不能测试A δ 和C纤维的活动。神经传导速度最大值减慢或复合肌肉动作电位、感觉神经动作电位幅度缺失,一般是显示周围神经局灶性或广泛性受损,也可能是大神经纤维功能障碍的结果。异常肌电图特征如急性和慢性失神经支配显示源自前角细胞远端的大运动神经纤维局灶性或广泛性受损^[21],如果神经病理性疼痛患者存在这些异常活动,可以进一步印证特定的周围神经损害,如糖尿病,酒精性神经病变。但是,多发性神经病或局灶性神经损害仅涉及小纤维,即使有显著的神经损害和神经病理性疼痛,也可以有正常的神经传导速度和肌电图表现。

2. 定量感觉试验 定量感觉试验(QST)在临床的应用频率逐渐增加,尤其在临床治疗试验中用以测定疼痛、触觉、振动觉和热冷温度觉的感觉阈值,这些检测工具已从手提式工具发展到具有先进的复杂测试计算方法、标准化的刺激记录程序,以及有与年龄、性别相匹配的对照值的电脑检测设备;采用这种检测技术,可以评价主要具有冷-冷感觉检测阈值的A δ 纤维和主要具有热-热感觉检测阈值的C纤维的功能,以及具有多变检测阈值的A α β 大纤维的功能^[22]。感觉阈值的提高,与异常性疼痛、痛觉过敏中感觉缺失以及降低的阈值有关。大多数多发性神经病,当所有定量感觉阈值均提高时,可以推断所有纤维类型均受影响。然而,如果存在振动阈值正常,其他阈值提高的现象,则怀疑小纤维病变^[23]。对于无症状的神经病理性疼痛患者,异常的定量感觉试验阈值提示存在亚临床神经损害。定量感觉试验尤其适用于有阳性症状的患者,例如机械性或热性异常性疼痛和痛觉过敏,这些测试方法有助于体现神经病理性疼痛的特点并有助于预测和监测治疗效果^[24]。定量感觉试验的优点是,可通过比较患者的检查结果与正常值,得出明显的差异性。但是必须认识到:定量感觉试验为一项心理测试方法,因此存在患者动机性、警觉性和专注性的差异。当然,定量感觉试验的异常结果并非仅见于周围神经系统功能障碍,中枢神经系统功能障碍

也会影响感觉阈值。

3. 自主功能测试 对于疑似神经病理性疼痛的患者,由于中枢神经系统之外的自主纤维和疼痛纤维存在解剖学上的相似性,以及神经病理性疼痛患者有自主功能紊乱的症状和体征(口眼干燥、皮肤温度改变、皮肤颜色改变、出汗异常、直立性低血压、深呼吸后心率改变、水肿等),因此以自主功能的评价显得尤为重要。大多数自主功能测试主要研究皮肤温度、出汗(催汗)、压力感受器、血管收缩、心脏迷走神经功能,已有相关综述对此进行了阐述^[25-26]。有些学者已经设计出一项由催汗、心脏迷走神经和肾上腺素能测试结果组成的综合自主症状评分(CASS)标准^[27]。目前已有研究在普通的神经病理性疼痛和小纤维病变患者中进行自主功能测试,并阐述了其临床应用价值,这些研究发现,有许多患者具有正常或仅轻度异常的电生理学表现,如神经传导速度和(或)肌电图。约90%以上的患者存在自主功能异常,最有效的测试方法包括定量催汗轴突反射试验(QSART)、体温调节汗液测试、深呼吸后心率测试、Valsalva比例和表面皮肤温度^[28,29]。但是,最近的一项研究结果显示,糖尿病性神经病变患者传出C纤维和传入C纤维轴突反射之间存在不一致性^[30]。提示:这两种C纤维类型在糖尿病性小纤维病变患者中受累及的程度不同,无疼痛的糖尿病性周围神经病变患者,其自主神经功能也可能异常。

4. 皮肤组织活检 在过去的数十年中,皮肤中无髓鞘神经纤维的组织学研究在周围神经疾病的诊断中发挥了重要作用。对需要活检的皮肤组织先行特定的抗原抗体反应,然后对其表皮神经纤维进行染色和显微镜下观察,可以看到表皮神经纤维密度和形态学的变化,例如:神经纤维扭曲,复杂分支,纤维缠结和轴突肿胀^[31,32]。在小纤维病变中发现,表皮神经纤维密度降低,如糖尿病性神经病变和糖耐量受损性神经病变均与神经病理性疼痛相关。相反,感觉严重缺失性疾病如先天性无痛、无汗症和家族性自主功能异常伴感觉缺失,均具有严重的表皮神经纤维缺失,如大纤维病变Friedreich共济失调(FDRA)患者即没有明显的疼痛。因此,表皮小纤维的缺失亦不是神经病理性疼痛存在的特定依据。对于神经病理性疼痛患者,附加测试或许有价值,诸如骨显像、骨密度测定、神经或交感神经阻滞;血清免疫电泳对于伴有单克隆丙种球蛋白

血症和获得性淀粉样变多发性神经病的神经病变十分有帮助;特殊的血清抗体测试对伴有肿瘤、乳糜泻,以及人类免疫缺陷综合征(AIDS)患者的疼痛性神经疾病具有诊断价值^[33]。

五、小结

神经病理性疼痛的病因呈多元化,就其本质而言,探索其潜在的机制并建立相应的治疗策略是非常必要的,尤其在减轻和消除疼痛的相关症状方面。目前为止,哪些患者会发生神经病理性疼痛?哪些患者会获得治疗效果?这些资料十分匮乏,当前的治疗措施仅限于反复试验和摸索所得^[34]。大多数慢性疼痛案例,在不结合症状的情况下,确定是否存在神经功能紊乱比较困难。有许多临床医师处理神经病理性疼痛患者时,无论其病因是原发性还是继发性,既没有足够的诊断技巧或充足的时间进行详细的神经系统检查,也不能顺利地进行定量感觉试验,因此治疗措施唯有依靠基本的临床证据。在临床被诊断为神经病理性疼痛的患者中,有10%~20%无法识别筛查工具,因此,尽管筛查工具在诊断过程中起着至关重要的作用,但仍然不能替代临床判断。唯有在诊断方法上对神经病理性疼痛达成共识,才有可能识别潜在的神经病理性疼痛患者。病史采集和神经系统检查是正确诊断的重要基础,再结合必要的辅助检查,将有助于神经病理性疼痛的临床诊断和治疗。

参 考 文 献

- [1] Backonja MM. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg*, 2003, 97:785-790.
- [2] Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 2008, 70:1630-1635.
- [3] Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*, 2010, 9:807-819.
- [4] Wasner G, Baron R. Pain: clinical pain assessment. From bedside to better treatment. *Nat Rev Neurol*, 2009, 5:359-361.
- [5] Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, 2008, 136:380-387.
- [6] 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). *Pain*, 2005, 114(1/2):29-36.
- [7] Horowitz SH. The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Med Clin North Am*, 2007, 91:21-30.
- [8] Richeimer SH, Bajwa ZH, Kahraman SS, et al. Utilization patterns of tricyclic antidepressants in a multidisciplinary pain clinic: a survey. *Clin J Pain*, 1997, 13:324-329.
- [9] Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and

- chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev*, 2004, 8:119-132.
- [10] Haythornthwaite JA, Benrud-Larsen LM. Psychological aspects of neuropathic pain. *Clin J Pain*, 2000, 16(2 Suppl):101-105.
- [11] Smith MT, Edwards RR, Robinson RC, et al. Suicidal ideation, plans, and attempts in chronic pain patients: factors associated with increased risk. *Pain*, 2004, 111(1/2):201-208.
- [12] Wilson P, Stanton-Hicks M, Harden RN, et al. CRPS: current diagnosis and therapy. Seattle: IASP Press, 2005: 48-58.
- [13] Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1975, 1:275-299.
- [14] Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 2001, 92(1/2):147-157.
- [15] 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 Pain*, 2005, 6:149-158.
- [16] Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, et al. Longlasting analgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76:833-838.
- [17] Krause SJ, Backonja MM. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain*, 2003, 19:306-314.
- [18] Backonja MM, Krause SJ. Neuropathic pain questionnaire: short form. *Clin J Pain*, 2003, 19:315-316.
- [19] Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22: 1555-1565.
- [20] Freynhagen R, Baron R, Gockel U, et al. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22:1911-1920.
- [21] Løseth S, Stålberg E, Jorde R, et al. Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies. *J Neurol*, 2008, 255:1197-1202.
- [22] Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE, et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum*, 2009, 61:1226-1234.
- [23] Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*, 2008, 131(Pt 7):1912-1925.
- [24] Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*, 2010, 17:1010-1018.
- [25] Low PA, Mathias CJ. Quantitation of autonomic impairment// Dyck PJ, Thomas PK. *Peripheral neuropathy*. 4th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Saunders, 2005: 1103-1133.
- [26] Hilz MJ, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve*, 2006, 33:6-20.
- [27] Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc*, 1993, 68:748-752.
- [28] Novak V, Freimer ML, Kissel JT, et al. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology*, 2001, 56:861-868.
- [29] Low VA, Sandroni P, Fealey RD, et al. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve*, 2006, 34:57-61.
- [30] Berghoff M, Kilo S, Hilz MJ, et al. Differential impairment of the sudomotor and nociceptor axon-reflex in diabetic peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*, 2006, 33:494-499.
- [31] Gorson KC, Herrmann DN, Thiagarajan R, et al. Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79:163-169.
- [32] Vlcková-Moravcová E, Bednarík J, Dusek L, et al. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve*, 2008, 37:50-60.
- [33] Scherrens A, Maier C, Haussleiter IS, et al. Painful or painless lower limb dyesthesias are highly predictive of peripheral neuropathy: comparison of different diagnostic modalities. *Eur J Pain*, 2009, 13:711-718.
- [34] Herrmann DN, Pannoni V, Barbano RL, et al. Skin biopsy and quantitative sensory testing do not predict response to lidocaine patch in painful neuropathies. *Muscle Nerve*, 2006, 33:42-48.

(收稿日期:2010-08-29)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

- 获得性免疫缺陷综合征
acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)
- 基于体素的形态学分析 voxel-based morphometry(VBM)
- 基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)
- 急性播散性脑脊髓炎
acute disseminated encephalomyelitis(ADEM)
- 急性炎症脱髓鞘性多发性神经根神经病
acute inflammatory demyelinating polyneuropathy(AIDP)
- 吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barre syndrome(GBS)
- 脊髓电刺激 spinal cord stimulation(SCS)
- 脊髓小脑共济失调 spinocerebellar ataxia(SCA)
- 家族性淀粉样变多发性神经病
familial amyloid polyneuropathy(FAP)
- N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate(NMDA)
- 间充质干细胞 mesenchymal stem cells(MSCs)
- 简明疼痛调查表 Brief Pain Inventory(BPI)
- 简易 McGill 疼痛问卷
Short-Form of McGill Pain Questionnaire(SF-MPQ)
- 简易智能状态检查量表
Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 碱性纤维母细胞生长因子
basic fibroblast growth factor(bFGF)
- 降钙素基因相关肽 calcitonin-related polypeptide(CGRP)
- 交感神经维持性疼痛 sympathetically maintained pain(SMP)
- 胶质瘤干细胞 glioma stem cells(GSCs)
- 胶质瘤干/祖细胞 glioma stem/progenitor cells(GSPCs)
- 胶质细胞源性神经营养因子
glial cell line-derived neurotrophic factor(GDNF)