

# 神经病理性疼痛治疗进展

刘延青

【关键词】 神经痛； 药物治疗； 经皮神经电刺激； 细胞移植； 综述文献

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.06.006

目前,神经病理性疼痛(NP)的治疗进展主要表现为对传统镇痛药物作用的重新评价及微创介入治疗的广泛应用。近年来,对周围神经损伤所致病理性疼痛的分子和细胞学机制,特别是对初级感觉神经元和脊髓损伤的研究积累了丰富的资料,周围神经损伤、脊髓背根神经节(DRG)胞体损伤及背根神经损伤等动物模型的建立,为认识神经病理性疼痛的机制和筛选治疗药物提供了有力的工具。初级感觉神经元兴奋性异常增强、初级传入神经末梢在脊髓背角异常分布及其与背角神经元之间的突触重塑,以及脊髓背根神经节及其中枢传入末梢化学递质类型的变化等共同构成了神经病理性疼痛的化学和生理学基础。目前,对神经病理性疼痛治疗药物的研究主要集中在镇痛药、钠拮抗药、缓激肽阻断药、5-羟色胺(5-HT)受体阻断药、生长因子抑制药、谷氨酸抑制药和腺苷抑制药等。本文拟就神经病理性疼痛临床治疗研究的进展进行概述。

## 一、镇痛药治疗神经病理性疼痛

传统观念认为,神经病理性疼痛患者长期服用阿片类镇痛药不仅无效而且不安全。然而,近年的许多研究表明,部分神经病理性疼痛患者长期应用阿片类镇痛药不仅有效,而且可以改善其神经功能,较少成瘾。随着阿片类药物控、缓释剂型及经皮给药剂型的开发,此类药物越来越多地应用于神经病理性疼痛。常用药物有羟考酮、曲马多、芬太尼等<sup>[1]</sup>。芬太尼透皮贴剂是慢性中至重度非癌性疼痛患者较好的选择性治疗药物,国内初步应用效果显示其疼痛缓解率可达70%以上;美沙酮对 $\mu$ 受体和 $\delta$ 受体具有激动效应,对N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体亦有拮抗作用(与氯胺酮相似),除了

用于治疗癌性疼痛,对神经病理性疼痛亦有良好的疗效<sup>[2]</sup>。最近的研究结果显示,从海蜗体内提取的蜗牛毒素能够明显缓解各种类型慢性疼痛,其镇痛强度为吗啡的 $10 \times 10^3$ 倍,且无成瘾性和不良反应;但其镇痛机制尚不完全清楚,推测可能与阻滞了涉及痛觉传递受体——烟碱型受体(N受体)有关<sup>[3]</sup>。预计将很快转入临床试验。

## 二、辅助型镇痛药治疗神经病理性疼痛

辅助型镇痛药系指主要适应证不是治疗疼痛,但可以辅助治疗某些疼痛性疾病,尤其是辅助治疗神经病理性疼痛的药物,诸如三叉神经痛、带状疱疹后神经痛(PHN)、复杂局部疼痛综合征(CRPS)等。此类镇痛药物目前已作为一线药物用于治疗神经病理性疼痛。

1. 抗抑郁药 抗抑郁类药,尤其是三环类抗抑郁药(TCA)如阿米替林和去甲替林对各种不同疼痛均有效,尤其对神经病理性疼痛具有广泛的镇痛作用<sup>[4]</sup>。它在镇痛的同时还产生抗抑郁作用,能在一定程度上改善部分患者的情绪。三环类抗抑郁药产生镇痛效果所需的剂量小于治疗抑郁症所需的剂量,患者服药1~2周即可产生镇痛作用,其药效明显快于其抗抑郁作用。在新一类抗抑郁药物中,氯哌三唑酮和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)如氯西汀(百忧解)也有一定镇痛作用,其中以选择性5-羟色胺再摄取抑制剂安全性最佳,如氟伏沙明(flvoxamine)50 mg/d,睡前服用,较三环类抗抑郁药更易耐受且不良反应少。

2. 抗惊厥药 抗惊厥药是治疗神经病理性疼痛较为有效的药物之一。以往,以苯妥英钠和卡马西平临床常用,但因这两种药物的不良反应明显和患者难以耐受而逐渐较少应用。加巴喷丁(gabapentin)为新一代抗惊厥药,晚近临床试验已显示其可有效控制包括带状疱疹后神经痛在内的许

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院疼痛科,  
Email:lyqyty@126.com

多神经病理性疼痛<sup>[5,6]</sup>,但作用机制尚不十分清楚。此外,该药还可与脑内特定的受体相结合,抑制电压依赖性钠离子通道,增加 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的释放或作用强度,与同类药物相比,其不良反应较少,大多数患者即使在服用大剂量其他药物的同时仍可耐受加巴喷丁。初始剂量为 100 mg/次,3 次/d,逐渐增加剂量至 300 mg/次,3 次/d;治疗带状疱疹后神经痛的最大剂量为 1800~3600 mg/d。

3. 其他药物 (1) $\alpha_2$ 受体激动药: $\alpha_2$ 受体激动药为多功能镇痛药,目前唯一可供临床应用的是可乐定。可乐定于全身用药、局部用药以及硬膜外隙和鞘内用药均能发挥有效的镇痛作用,然而鞘内给药效果最佳,说明其主要药理活性作用部位在脊髓。硬膜外隙或鞘内联合应用可乐定与阿片类或易逆性抗胆碱酯酶药新斯的明,可显著提高癌性疼痛和难治性慢性腰腿痛的镇痛效果。(2)NMDA 受体阻断药:氯胺酮是 NMDA 受体阻断药中的一种,可全身应用亦可局部作用,不仅在神经病理性疼痛动物模型实验中显示了良好的镇痛效果,而且已有临床双盲对照试验肯定了其静脉滴注的有效性。该药物的主要不良反应为注射部位瘙痒、局部硬结,以及恶心、疲劳或头晕等症状。新研制的 NMDA 受体阻断药 Memantine 与安慰剂组相比,治疗糖尿病痛性神经病(DPN)可显著减轻患者夜间疼痛强度。(3)钠拮抗药:利多卡因静脉滴注可以缓解中枢性疼痛<sup>[7]</sup>,主要用于治疗脊髓广泛激动性神经元过度兴奋。有些慢性神经病理性疼痛患者对美西律(慢心律)反应良好<sup>[8]</sup>,此外利多卡因贴片亦可供选择。(4)降钙素:具有显著的镇痛作用,但作用机制不十分清楚,可能与调节下行性疼痛感觉控制通路有关。降钙素除了用于治疗骨质疏松症外,对幻肢痛甚至复杂区域疼痛综合征也有较好的疗效。(5)特异型钙拮抗药:目前,选择性 N-型钙拮抗药 Ziconotide 已经成为首例用于治疗神经病理性疼痛的多肽类钙拮抗药。(6) $\gamma$ -氨基丁酸受体激动药:Baclofen 已在治疗三叉神经痛中取得一定疗效。正在开发的新药也已进入 II 期临床试验。

### 三、神经阻滞治疗神经病理性疼痛

大量疼痛学基础与临床研究业已证实,神经阻滞疗法应用于慢性神经病理性疼痛,并不是“临时止痛”,其作用机制的内涵远远超出主观推测<sup>[9,10]</sup>。

#### 1. 诊断性神经阻滞 (1)周围神经阻滞:神经阻

滞有助于疼痛的诊断与治疗,周围及中枢神经阻滞有助于定位疼痛的起源。在实行永久性神经阻滞之前必须先行暂时性神经阻滞。某些神经痛综合征(如神经损伤),有时搞不清楚疼痛是产生于周围神经还是中枢神经(脊髓以上),若施行周围神经阻滞治疗后疼痛症状完全缓解,则表明疼痛起源于周围神经系统。因此,神经阻滞治疗难治性疼痛的方法日益受到临床重视。(2)交感神经阻滞:如果交感神经阻滞疼痛症状减轻,称为交感神经维持性疼痛(SMP),包括带状疱疹后神经痛、代谢障碍性神经痛、幻肢痛、外伤性神经痛等;若疼痛症状无缓解则为非交感神经依赖性疼痛(SIP)。随着对神经病理性疼痛病理学机制中有关交感神经系统和感觉神经系统耦联关系的逐步认识,交感神经阻滞越来越受到重视。临床常用的非破坏性阻滞方法有局部麻醉药交感神经阻滞、 $\alpha$ 肾上腺素能受体阻断药静脉区域交感神经阻滞(IRSB)。据认为,交感神经阻滞是治疗 I 型复杂局部疼痛综合征即反射性交感神经营养不良(RSD)最为有效的方法,应用胍乙啶和酚妥拉明进行交感神经阻滞的疗效与星状神经节阻滞(SGB)相似。但是,由于缺乏长期疗效随访研究,目前认为局部麻醉药交感神经阻滞的效果最佳。交感神经阻滞可使 70%~80%的带状疱疹发病后 3 个月的患者疼痛减轻,对带状疱疹后神经痛有预防作用。但对于持续时间较长的带状疱疹后神经痛患者,交感神经阻滞效果明显降低。新近公布的基础研究结果发现,星状神经节阻滞可影响神经节内的神经肽和神经传导物质的释放,不仅交感神经节及节前、节后纤维,而且终止于星状神经节的感觉神经也可受到阻滞。该方法主要适用于头颈部、面部及上肢的各种疼痛性疾病,其适应证包括 120 余种疾病,今后涉及的病种可能更多。

2. 治疗性神经阻滞 (1)暂时性神经阻滞:硬脊膜外隙局部麻醉药与阿片类、可乐定和氯胺酮联合应用既可增强镇痛效果又能减轻药物不良反应。若利多卡因联合可乐定行末梢神经阻滞治疗则可提高单药治疗的临床效果。癌性疼痛患者若经世界卫生组织(WHO)“三阶梯”疗法仍不能充分镇痛或全身阿片类镇痛药不良反应严重时,可改用椎管内持续镇痛法或腹腔神经丛阻滞法,这在 20 世纪即已得到公认。进入 21 世纪,神经阻滞疗法将在疼痛治疗领域更显示其重要性。(2)持久性神经阻滞:是

采用化学或物理方法对某一具体神经进行破坏以产生长期或永久性的神经传导阻滞。其中,化学物质通常为酒精或酚甘油等;而较常用的物理方法包括冷(冷冻疗法)和热(射频或激光)疗法。①神经冷冻疗法。采用冷冻探头产生极低温阻滞周围神经,或极低温破坏神经末梢,达到疼痛缓解。优点为产生可逆性病变,但较少发生神经炎症,设备费用较射频神经损毁术低廉。缺点为产生暂时性神经阻滞,需重复进行冷损伤;冷探头较大,经皮的过程有不舒服感;阻滞成功与否很大程度上依赖于冰球与神经的贴近程度。②射频热凝损毁术。射频热凝治疗是利用可控温度作用于神经节、干、根等部位,使其蛋白质发生凝固变性,从而达到阻滞神经冲动传导的目的,是一种物理性的神经阻滞疗法。与化学性神经损毁疗法相比,具有损伤灶范围可精确控制;能够精确监测损伤温度;借助于电刺激试验和阻抗监测可准确地置入穿刺针;大多数操作可在轻度镇静或局部麻醉下完成;多数热凝损毁灶可迅速恢复,残留症状较少;正确操作下,并发症及不良反应发生率较低,尤其近年应用脉冲式射频仪,温度可降至 38~42℃,安全性更大。③交感神经节射频热凝治疗。近年来,胸或腰交感神经节射频热凝在动物实验和临床研究方面也取得了一些进展。辅助应用于难治性带状疱疹后神经痛、腰腿痛已取得初步临床效果,长期效果尚待进一步临床试验和动物实验观察加以证实。

#### 四、神经调制

1. 脊髓电刺激 通过放置硬膜外隙电极,提供电刺激作用于脊髓背根称为脊髓电刺激(SCS)。虽然,脊髓电刺激解除疼痛的机制尚不十分清楚,但据临床研究显示它可解除一些神经病理性疼痛患者的重度疼痛,例如:脊髓手术失败后引起的根性疼痛、周围神经损伤引起的疼痛(除外带状疱疹后神经痛)、幻肢痛、复杂区域疼痛综合征;疼痛缓解率为 50%~80%。生活质量改善表现为躯体活动度明显增加、能积极进行社交活动及自我放松能力增强、睡眠障碍改善、因疼痛引起的睡眠困难和从睡眠中痛醒等情况显著缓解。

2. 其他刺激治疗 目前,临床上还可根据不同病情酌情选择神经丛或神经干刺激、脑深部电刺激(DBS)、运动皮质刺激<sup>[11]</sup>、经颅磁刺激(TMS)等治疗方法。

3. 中枢靶控输注 随着世界卫生组织“三阶梯”癌性疼痛治疗原则的推广与普及,吗啡类药物治疗癌性疼痛已广泛应用于临床。同样,该原则也适用于一些难以遏制的非癌性疼痛患者。鞘内药物输注系统的出现,为更加安全有效地应用吗啡类药物治疗慢性疼痛提供了崭新的途径,诸如在提高患者生活质量和工作能力、情绪、治疗满意度等方面取得了明显的效果。当口服吗啡类药物不能充分控制疼痛或由于药物不良反应而无法耐受时,通过椎管内(硬膜外或蛛网膜下隙)应用中枢靶控输注(TCI),可有效提高疗效及降低此类药物的不良反应<sup>[12]</sup>。国外疼痛学研究领域,对恶性肿瘤和非恶性肿瘤患者的顽固性疼痛,采用全植入式可体外遥控编程进行精确控制的鞘内药物输注系统进行椎管内吗啡类药物给药,已受到普遍重视。

#### 五、其他治疗方法

1. 康复与理疗 康复与理疗是慢性神经病理性疼痛治疗计划不可分割的部分,目的是促进功能恢复,避免废用性萎缩,发展替代功能,对于缩短病程、减轻患者痛苦、限制和减少残疾发生、减轻家庭和社会负担具有重要临床意义。

2. 心理治疗 慢性神经病理性疼痛患者均有不同程度的心理障碍,如焦虑、紧张、抑郁、异常人格特性甚至自杀倾向。因此,临床医师须熟悉、掌握并重视心理治疗,注意患者情绪变化,根据不同情况实施相应的心理治疗。

3. 细胞移植镇痛 此为一种生物学镇痛方法。已知,肾上腺髓质嗜铬细胞可同时分泌儿茶酚胺(CA)、脑啡肽(ENK)、神经降压素、神经肽 Y(NPY)和生长抑素等多种神经活性物质,研究表明,将肾上腺髓质嗜铬细胞移植到受体的脊髓蛛网膜下隙后,其所分泌的儿茶酚胺和阿片类药物能够分别与脊髓 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体和阿片受体相结合而产生明显的中枢镇痛作用;同时,它们之间还存在协同效应。亚镇痛剂量的镇痛药物作用于上述两种受体不仅能够产生显著的镇痛效应,而且还可防止药物耐受性的发生。细胞移植疗法不良反应少、镇痛疗程较长,是一种潜在的有效的疼痛治疗方法。最近研究表明,将能够合成并释放神经营养因子、 $\gamma$ -氨基丁酸、甘丙肽、IL-2 和 IL-10 等物质的细胞移植于中枢神经系统亦可产生镇痛作用,而且所释放的各种活性物质之间还存在协同作用。纵观这些发现,可

望为细胞移植镇痛和神经病理性疼痛的基因治疗提供美好的前景。

综上所述,神经病理性疼痛的治疗与急性疼痛存在很大的不同,往往需要同时采取包括药物、神经阻滞、神经调制、生物、物理、康复、心理等多学科综合治疗措施,方能使患者的临床症状得到明显缓解。我们正涉足承认疼痛的可塑性与可控性阶段,对其机制的研究将为新的治疗方法提供可能。相信随着对神经病理性疼痛病理学机制的深入了解,以及新药的研制和新技术的开发,在多学科的协同努力下,大多数神经病理性疼痛患者将能够得到有效治疗,无痛苦地生活与工作。

参 考 文 献

[1] Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled - release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2003, 60:927-934.

[2] Altier N, Dion D, Boulanger A, et al. Management of chronic neuropathic pain with methadone: a review of 13 cases. *Clin J Pain*, 2005, 21:364-369.

[3] 健康新知. 中国新闻周刊, 2007-01-01.

[4] Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2005, 96:399-409.

[5] Rowbotham MC, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1998, 280:1837-1842.

[6] Gorson KC, Schott C, Herman R, et al. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66:251-252.

[7] Ebell MH. Systemic lidocaine or mexiletine for neuropathic pain. *Am Fam Physician*, 2006, 74:79.

[8] Tremont-Lukats IW, Challapalli V, Menicol ED, et al. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*, 2005, 101:1738-1749.

[9] 伊藤久, 寺田宏達, 龍口規子, 等. 星狀神經節ブロックの活用に向けて. *ペングリニック*, 2007, 28:497-505.

[10] 加藤墩子, 本間英司, 大瀬戸清茂. 経椎間孔アプローチによる硬膜外ブロックおよび神経根ブロック. *ペングリニック*, 2006, 27:837-846.

[11] 齋藤洋一. 大脳皮層運動領野電器刺激療法. *ペングリニック*, 2001, 22:767-773.

[12] 根本明宜, 坂田勝巳. ドラッグポンプ-髄腔内薬物注入療法. *ペングリニック*, 2005, 26:S523-531.

(收稿日期:2010-11-01)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

美国国立卫生研究院 National Institute of Health(NIH)

美国国立卫生研究院卒中量表 National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS)

美国食品与药品管理局 Food and Drug Administration(FDA)

镁超氧化物歧化酶 magnesium superoxide dismutase(MgSOD)

蒙特利尔认知评价量表 Montreal Cognitive Assessment(MoCA)

脑啡肽 enkephalin(ENK)

脑啡肽酶 neprilysin(NeP)

脑干听觉诱发电位 brainstem auditory evoked potential(BAEP)

脑深部电刺激 deep brain stimulation(DBS)

脑源性神经营养因子 brain-derived neurotrophic factor(BDNF)

脑肿瘤干细胞 brain tumor stem cells(BTSCs)

脑卒中后中枢性疼痛 central post-stroke pain(CPSP)

内皮型一氧化氮合酶 endothelial nitric oxide synthase(eNOS)

内皮祖细胞 endothelial progenitor cells(EPCs)

逆转录-聚合酶链反应 reverse transcriptase-polymerase chain reaction(RT-PCR)

欧洲神经病协会联盟

European Federation of Neurological Societies(EFNS)

胚胎干细胞 embryonic stem cells(ESCs)

平均扩散系数 average diffusion coefficient(ADC)

禽类髓母细胞瘤病毒逆转录酶 avian myeloblastosis virus reverse transcriptase(AMV-RT)

前庭诱发肌源性电位 vestibular evoked myogenic potential(VEMP)

全面性强直-阵挛发作 generalized tonic-clonic seizure(GTCS)

人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus(HIV)

绒毛膜促性腺激素 human chorionic gonadotropin(hCG)

三核苷酸重复序列 trinucleotide repeat sequence(TRS)

三环类抗抑郁药 tricyclic antidepressant(TCA)

1,4,5-三磷酸肌醇 inositol 1, 4, 5-triphosphate(IP<sub>3</sub>)

3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇 phosphatidylinositol 3, 4, 5-triphosphate(PIP<sub>3</sub>)

上半规管裂综合征 superior canal dehiscence syndrome(SCDS)

上皮膜抗原 epithelial membrane antigen(EMA)

射频消融 radio frequency ablation(RFA)

神经病理性疼痛 neuropathic pain(NP)

神经病理性疼痛问卷 Neuropathic Pain Questionnaire(NPQ)