



• 学术动态 •

辣椒素治疗神经病理性疼痛：4 周后轴突反射血管舒张与疼痛减轻相关

摘 要 辣椒素是瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 的激动剂，用于外周神经病理性疼痛的局部治疗。其作用机制是皮肤痛觉感受器可逆的去功能化和变性及随后的再生。该研究假设伤害性传入的一个亚类，肽能血管活性伤害感受器的功能加速恢复是辣椒素镇痛的潜在原因。在非干预性探索性试验中，23 名患有外周神经病理性疼痛的病人接受了 1 次局部高浓度辣椒素治疗。评估基线疼痛等级、共病和生活质量。在受影响的皮肤中进行功能性激光散斑对比分析（热诱发神经源性血管舒张以评估肽能伤害感受器的功能特性）和定量感觉测试。治疗 4 周后，再次进行功能性激光散斑对比分析和问卷调查。在第 2、10 和 12 周进行电话随访。局部辣椒素治疗诱导疼痛强度显著降低，最大值出现在第 4 周。同时，热诱发的神经源性血管舒张平均值与治疗前相似。一半的病人不仅显示出功能恢复，而且显示出血管舒张的改善，表明神经纤维的再生。在第 4 周，热诱发的神经源性血管扩张改善病人比恶化的病人疼痛减轻更多。血管舒张程度与疼痛减轻显著相关。表明肽能感受器的再生可能是辣椒素诱导镇痛的机制，辣椒素对这些纤维的疾病缓解作用在应用 4 周后已经发生。

一、研究背景

辣椒素是辣椒的辛辣成分，是瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 的激动剂。高浓度辣椒素贴剂 (179 mg; 8% wt/wt) 已被批准用于治疗外周神经病理性疼痛。据推测，局部应用高剂量辣椒素会导致皮肤中神经末梢的可逆性去功能化和退化。根据这一概念，认为这一机制有利于持久缓解疼痛。既往已研究了退化和随后再生的时间过程，然而伤害感受器的退化以及功能恢复和再生的时间过程个体差异大，且不一定与伤害感受器的退化和再生相匹配。最近的研究表明，在化疗诱发的神经病变和慢性非冷冻性冻伤病人中，单次应用 179 mg 辣椒素贴片可诱导轴突新生和皮肤伤害感受纤维再生，通过对治疗前和治疗后 12 周的皮肤活检中表皮内神经纤维计数进行评估，发现这些纤维的恢复与自发疼痛和冷诱发疼痛的减轻显著相关。因此，疼痛缓解与成功的神经再生和恢复直接相关。此外，在化疗诱导的神经病变中，一系列神经纤维、伤害性离子通道和/或受体及其神经生长因子均得到恢复。并非所有外周神经病变病人都会经历慢性疼痛。与没有经历疼痛的糖尿病性周围神经病变病人相比，对痛性糖尿病性周围神经病变病人的皮肤活检揭示了一种专门的伤害感受器亚型（皮肤肽能传入）的密度增加；然而，用 PGP

9.5 染色的表皮内神经纤维整个光谱显示没有差异。此外，肽能神经纤维密度与疼痛强度相关。肽能伤害感受器（机械不敏感的 C 单位；CMi-伤害感受器）是 TRPV1 阳性的，并参与由降钙素释放介导的神经源性轴突反射血管舒张基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP)。

根据上述结果，有疼痛的神经病变病人的反射闪光反应明显大于无疼痛的神经病变病人。综合这些数据，可以推测超兴奋肽能伤害感受纤维是外周神经病变疼痛产生的重要因素，并可能有助于区分痛性和非痛性神经病变。这些 TRPV1 阳性肽能传入纤维在高浓度辣椒素治疗后（最早在施用后 1 天）也经历了实质性的功能性消融。但其血管活性功能的恢复和神经病变中这种纤维类型的潜在新生轴突生长以及与辣椒素诱导的镇痛作用的关系尚不清楚。该研究使用功能性激光散斑对比分析 (fLASCA) 来评估神经病理性皮肤的轴突反射血管舒张。发现辣椒素治疗 4 周后，轴突反射血管舒张与治疗前值相似，血管舒张程度与疼痛减轻相关。

二、研究方法

该研究已获得当地伦理委员会的批准 (ID: A448/18)，获得所有参与者的知情书面同意。并在 DRKS 注册（德国 Klinischer StudienDRKS00016611）。



1. 研究设计

共纳入了 23 名患有外周神经病理性疼痛的病人，他们计划接受局部高剂量辣椒素作为其常规治疗方案的一部分，所有病人均未用过辣椒素。从大学的疼痛治疗机构招募患有不同外周神经病理性疼痛病因（如痛性多发性神经病、外周神经损伤或带状疱疹后神经痛）病人。纳入标准：患有上述慢性疼痛综合征的男性/女性病人（> 18 岁）。排除标准：严重抑郁、慢性酒精中毒或药物滥用，以及任何妨碍准确理解测试的原因。21 名健康受试者作为基线评估的对照。

在基线时（在计划接受辣椒素 179 mg 贴片治疗之前）要求病人评估：① NRS 评分（0~100；0 无痛，100 可想象的最严重疼痛）；② 完成疼痛检测问卷；③ 神经病理性疼痛症状清单（NPSI）；④ 疼痛灾难化量表；⑤ 疼痛敏感性问卷；⑥ 美因茨疼痛分级系统；⑦ 医院焦虑和抑郁量表；⑧ 生活质量和功能残疾问卷（SF-12）。

根据建议使用辣椒素贴片（足部 30 分钟，其他部位 60 分钟）。此外，在 25 分钟的最小应用时间后，病人可以自由停止应用。用药时间不影响治疗效果。

此外，用 fLASCA 评估热诱导的受影响皮肤的神经源性/轴突反射血管扩张。在相同的受影响皮肤区域进行定量感觉测试（quantitative sensory testing, QST）。记录疾病的持续时间和辣椒素应用的持续时间。

局部施用辣椒素 4 周后，重复进行问卷调查，并由病人完成一组额外的问卷调查（NRS 评分、painDETECT、NPSI、SF-12）。此外，在第 2、10 和 12 周进行 3 次电话随访，使用辣椒素后评估过去 24 小时内的平均疼痛强度（NRS 评分）。

2. 轴突反射血管舒张和肽能伤害感受器

fLASCA 通过使用 PeriScan PIM 3 系统（激光多普勒灌注成像器）评估微循环中的继发性变化（神经源性血管舒张、轴突反射性血管舒张）来确定外周 TRPV1 阳性肽能血管活性伤害感受器的功能，技术设置与既往的研究相同。使用该设备，红色激光束（658 nm）在镜子的帮助下在测量区域内移动。最多可以有 255×255 个测量点。使用任意灌注单位来量化血液灌注。灌注通过彩色编码的热图显示。摄像机与测量区域的距离为 20 cm。

评估血管活性神经纤维功能的神经生物学先决条件假定肽能血管活性神经元的侧支纤维通常在皮肤中分支几厘米的距离。在其神经末梢释放 CGRP 以及肥大细胞释放组胺，进而激活局部神经末梢，是

轴突反射血管舒张的重要介质，这可以通过 fLASCA 定量。血管活性纤维通过持续加热（42℃）圆形热探针（probe 415-339, Perimed, Stockholm, Sweden）激活，该探针附着在受影响的皮肤上。这一范围内的热刺激被证明能够激活热敏肽能伤害感受器，即使在没有热痛的有意识感知情况下也是如此。

Thermoprobe 含有水，能够对受热皮肤进行连续直接灌注测量。该技术能够通过血管反应的时间过程将热诱导的神经源性血管舒张与热诱导的非神经源性血管舒张（内皮介导的）分开。在皮肤加热过程中，首先诱发一个短暂的血管扩张峰值，由肽能 C 纤维介导，可被局部麻醉剂阻断。主要的血管扩张剂是 CGRP。20~40 分钟后诱发一个长期的血管扩张，这主要是非神经源性的（内皮介导的一氧化氮 [NO]-释放），独立于局部麻醉剂，但可被一氧化氮合酶抑制剂 L-NAME 减弱。通过这种技术，两种机制测量是在限制于皮肤加热区域的一个位置进行，测量范围 40 分钟内，包括 15 分钟的适应/基线测量，随后是 25 分钟的长时间皮肤加热。为了减少皮肤灌注中的生物变化，所有的测量都在气候适宜的安静房间中以仰卧位进行。要求病人在实验前至少 4 小时停止吸烟和摄入咖啡因。为了减少基线 fLASCA 测量中的个体异质性，每次测量相对于测量开始时的灌注增加（百分比）用于 Cracowski 等建议的分析。

3. 定量感官测试

此外，测量了外周和中枢传入通路的神经纤维功能。根据方案进行定量感官测试。该方案评估了大小纤维的功能及其中枢通路，特别关注小纤维的功能，即热感觉和疼痛感觉阈值。对于个体 QST 测量的评估，将数据与健康对照的参考数据库进行比较，并计算 z 分数。z 值的计算表明了每个感觉参数的功能减退或功能亢进，并允许对年龄、性别和位置相关的感觉功能改变进行校正。对照的 95% 置信区间在 21.96 和 11.96 之间。高于“0”的 z 值表示功能获得，与对照组相比，病人对测试参数更敏感（较低的阈值），而低于“0”的 z 值表示功能丧失，与对照组相比，病人对刺激的敏感性降低或丧失（较高的阈值）。

4. 统计学分析

所有数据表示为均数 ± 标准差。由于非正态分布和相对较小的样本量，使用了非参数检验。为了计算组间差异，采用 Mann-Whitney U 检验。使用 Wilcoxon 符号秩检验计算时间点之间的比较。相关分析采用 Spearman 等级相关法。bonferoni-Holm 校



正用于校正多重测试。所有计算均使用 SPSS Statistics 27.0 (IBM, Chicago, IL) 进行。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

三、研究结果

1. 辣椒素治疗的功效

在整个队列中 ($n = 23$), 179 mg 辣椒素贴剂的局部治疗在 4 周后疼痛强度 (最后 24 小时的平均值) 显著降低, 显著改善生活质量 (4 周时 SF-12)。

2. 辣椒素治疗后轴突反射血管舒张

之前的研究表明, 高浓度辣椒素治疗 1 小时可导致轴突反射性血管舒张 (最早在应用后 1 天) 显著减少。在治疗前和第 4 周进行了 fLASCA (热诱导神经源性轴突反射性血管舒张)。轴突反射血管舒张的变化计算为第 4 周与治疗前基线相比热诱导血管舒张的相对变化。与基线相比, 血管舒张在第 4 周几乎相同 (辣椒素前血管舒张: $157\% \pm 109\%$, 辣椒素后血管舒张: $148\% \pm 113\%$)。健康皮肤 (21 个未治疗对照组的足部) 的血管舒张稍大 ($187\% \pm 76\%$)。此外, 在第 4 周, 已达到最大程度的疼痛减轻。

可以证明在 4 周时轴突反射血管舒张的程度和疼痛减轻之间的强正相关。即血管舒张越高, 疼痛减轻越大。评估最严重的疼痛强度显示了类似的结果。这在 NO 诱导的血管舒张增加中没有表现出来。根据辣椒素应用 4 周后热诱导的神经源性血管舒张, 将病人分为与基线值相比具有较高值 ($n = 11$) 的病人和具有较低值 ($n = 12$) 的病人。当观察主要由 NO 诱导的第二灌注峰时, 两组均无显著变化。

在第 4 周疼痛检测和 NPSI 评分降低 (NRS 评分、平均和最严重疼痛), 这些差异在第 10 周和第 12 周时消失。

3. 4 周后疼痛变化与轴突反射血管舒张的关系

基于 4 周后疼痛强度相对于基线的变化, 将病人分成 2 组 (疼痛减轻组和疼痛增加组)。这一细分显示疼痛增加组中热诱导的神经源性血管舒张减少 (-34%), 而疼痛减轻组显示血管舒张增加 ($+47\%$)。两组间血管舒张的相对变化有显著差异。当比较疼痛减轻至少 30% 的病人和疼痛减轻 30% 的病人时, 可以看出同样的情况。

4. 基线特征与 4 周时轴突反射血管舒张的关系

机械痛阈 (mechanical pain threshold, MPT) 是评估 A- δ 纤维功能和针刺痛觉过敏的 QST 参数。当比较 QST 参数时, MPT 揭示了两组之间最显著的差异。平均基线 MPT 显示高血管舒张组功能丧失, 低血管舒张组功能增强 (z 值 -1.2 ± 1.9 vs. 1.1 ± 1.7)。

基线 MPT 可用于预测在第 4 周可能属于高血管舒张组的病人 (截止 MPT z 值 > -0.21 , 敏感性 0.82, 特异性 0.75, ROC 0.82)。截断 MPT 值 > 0.46 预示着对局部辣椒素治疗的反应 (平均疼痛减轻 $> \text{NRS}$ 评分 20), 敏感度为 0.80, 特异度为 0.67 (ROC 0.71)。最坏的情况减轻疼痛 $> \text{NRS}$ 评分 20, 最佳 MPT 截止值 > -0.90 , 敏感度为 0.80, 特异度为 0.54 (ROC 0.64)。

四、讨论

众所周知, 高浓度辣椒素治疗 1 小时可导致表皮内神经纤维密度在用药后 1 天显著降低。与神经源性/轴突反射性血管舒张有关的皮肤肽能纤维功能性消融也在这一早期时间点得到证实。因此, 假设肽能神经纤维功能的早期丧失 (热诱导的神经源性血管舒张) 也发生在此病人队列中, 尽管没有在使用辣椒素后第 1 天进行测量。

辣椒素治疗 4 周后, 热诱导的实验性损伤导致皮肤中非肽能伤害感受器减少, 而表达 CGRP 的肽能纤维未发生变化或在 2 周后显示出早期再生。有趣的是, 与没有疼痛的病人相比, 患有痛性神经病变的病人皮肤肽能纤维的密度和功能增加, 表明存活的肽能纤维促进了病人的疼痛。因为肽能传入纤维大量表达 TRPV1, 局部辣椒素对剩余和超兴奋肽能纤维的选择性作用可以很好地解释其治疗作用。与治疗前相比, 半数病人的血管舒张功能有所改善, 表明血管活性 C 纤维功能正常。血管舒张程度与疼痛减轻显著相关。皮神经损伤后, 根据其神经化学标记物, 神经表现出优先纤维变性。测试表明, 这些纤维中的异位活动在疼痛产生中比热敏化更重要。

高浓度辣椒素治疗导致整个表皮神经纤维谱长达 12 周的持久消融, 如泛轴突标记物 PGP 9.5 的皮肤活检所示。然而, 文献中讨论的对生长激素感觉功能的长期影响存在争议, 辣椒素诱导的纤维丢失与镇痛没有必然联系。此外, 最近的研究表明根据治疗前和治疗后 12 周的皮肤活检测量, 在化疗诱导的神经病变和慢性非冷冻性冻伤病人中应用辣椒素可能会启动轴突的新生生长和再生。辣椒素诱导的伤害感受器再生与疼痛的显著减轻有关。

这些观察表明, 局部应用辣椒素的最初效果, 即神经纤维的去功能化和变性, 并不是辣椒素治疗的决定性作用机制。事实上, 神经纤维的破坏通常与神经病变中的疼痛产生有关。神经病理学疼痛的定义明确指出“躯体感觉系统的损伤或疾病”是神经病理学疼痛发展的先决条件。为避免这种看似矛盾的情况, 应设想其他解释。



该研究的结果与肽能伤害感受器的再生过程一致。首先，热诱导的神经源性血管舒张在治疗后 4 周已经与治疗前的值相似，这是达到最大疼痛减轻的时间点。第二，与治疗前相比，在第 4 周具有较高轴突反射血管舒张的病人（表明肽能纤维功能改善）显示出比在第 4 周具有较低血管舒张值的病人更大的疼痛减轻。皮肤活检分析表明，从第 1 周开始，局部高浓度辣椒素诱导整个皮肤伤害性纤维谱的持久减少（减少 80%），在第 12 周显著恢复（减少 20%），在第 24 周几乎完全恢复（减少 7%）。该研究的结果表明，辣椒素的应用同时触发肽能 TRPV1 阳性伤害感受器亚群的再生机制，结果是这些纤维在 4 周后已经重新支配目标区域。因此推测这些肽能纤维再生是疼痛减轻的关键机制，而不是它们的破坏。对观察结果的另一种解释是辣椒素诱导的肽能纤维变性程度在无反应组中可能更大。因此，第 4 周血管舒张的差异并不表明更好的再生。

然而，很难解释这些纤维的（假设的）再生和恢复可能导致疼痛减轻。文献中有证据表明，肽能 CGRP 表达纤维的激活或增加反而会导致疼痛的增加。该假设的一个基本前提是肽能纤维的再生也会导致生理功能的恢复，即再生芽失去其异常致敏性。根据该假设，动物研究表明，辣椒素的化学末端轴突切开术会触发再生信号过程，从而诱导更健康的神经再生，尽管这并未明确显示肽能纤维。在病人中，这一现象仍有待确定。

高血管舒张组在 4 周后显示出明显的疼痛减轻，但随后逐渐减轻疼痛增加达 12 周。各种神经性疼痛障碍（如糖尿病痛性神经病变），显示出神经病变的持续发展。因此，还假设再生的健康肽能神经末梢可能再次受到疾病进展的影响，并可能出现异常致敏，这导致在第 12 周观察到的疼痛再次出现。在非进展性神经病中，可以推测再生的健康纤维芽可能仍然受到部分神经损伤内受损神经纤维周围环境的影响。此外，化疗所致周围神经病变也可以在停止化疗后很长时间内发展（滑行现象）。

在这两种情况下，重复应用辣椒素将是必要的，以促进健康纤维的再生，并诱导持续镇痛。这一观点的直接证据来自重复应用辣椒素的临床试验，该试验揭示了糖尿病痛性神经病变的感觉功能和疼痛的连续改善。

加热皮肤会引起神经源性（轴突反射）血管扩张。血管舒张的程度用于间接检查肽能 C-纤维的功

能。黑色纤维完好，红色纤维超兴奋。基线显示治疗前的情况。这种神经病变引起了部分神经损伤，导致一些神经纤维（黑色小纤维）变性和其他肽能纤维（红色末梢）过度兴奋。热量导致血管扩张。高浓度的局部辣椒素烧蚀纤维并导致纤维在 1 天内回缩。这个时间点没有在该研究中进行检查。热诱导的血管舒张减少。辣椒素在第 4 周触发纤维的再生过程，轴突再生进入皮肤。在一些病人中，再生不完全和/或发生受损再生（即生理异常纤维的生长），仍然存在病理性的超兴奋终末（对辣椒素无反应），热诱导的血管舒张仍然减少。在其他病人中，健康的末梢再生发生（对辣椒素有反应）。与基线相比，热诱导的血管舒张已经恢复甚至改善。在该研究中没有收集到纤维计数的数据。

因部分病人在首次应用辣椒素后表现出轴突反射性血管舒张增加，而部分则没有，所以问题是是否有可能在治疗前就预测这些病人。与低血管舒张组相比，高血管舒张组的病人具有更高的基线 MPT（MPT z 值）。有可能以高灵敏度和高特异性进行预测。对疼痛反应的预测不够精确。在 20 名患有外周神经病性疼痛病人的小型临床试验中发现了类似的结果。与无反应者相比，有反应者的冷痛阈值和 MPT 的 z 值明显较高。在该研究中，未发现冷痛阈值之间的关联。

该研究的局限性：样本量小，诊断和应用领域不同，大多数病人仅表现出轻度至中度疼痛，一定程度的疼痛强度不是入选标准，目前还不清楚该结果是否可以推广到疼痛强度更高的病人。此外，该研究只考虑了 fLASCA 值，没有增加皮肤活检或任何直接的 CGRP 分析。

这些观察结果对局部辣椒素治疗的作用机制有重要的意义。该研究表明，在治疗后第 4 周具有最大轴突反射血管舒张的病人在第 4 周也具有最高的疼痛减轻。因此，可以推测加速肽能纤维的再生和功能的恢复而不是破坏这些纤维可能是辣椒素诱导镇痛的一个潜在机制。辣椒素对这些纤维的疾病缓解作用已经在治疗后 4 周出现。辣椒素的重复应用可能会提高再生性能肽能纤维，这可能解释持续和持久的疼痛缓解。

（Sendel M, Dunst A, Forsten pointer J, *et al.* Capsaicin treatment in neuropathic pain: axon reflex vasodilatation after 4 weeks correlates with pain reduction. *Pain*, 2023, 164:534-542. 复旦大学附属华东医院，贺婷 译，郑拥军 校）