



## 神经病理性腰痛机制及诊疗进展 \*

廖云华<sup>1,2</sup> 朱梦叶<sup>1,2</sup> 张达颖<sup>1,2</sup> 章勇<sup>1,2△</sup>

(<sup>1</sup> 南昌大学第一附属医院疼痛科, 南昌 330006; <sup>2</sup> 江西省临床医学科学院疼痛医学研究所, 南昌 330000)

**摘要** 慢性腰痛是现代社会缺勤、致残的主要原因, 给个人和社会带来巨大的医疗及经济负担, 但其具体机制不明。慢性腰痛的发病机制与防治仍是目前的研究热点。慢性腰痛多合并神经病理性疼痛, 导致其临床治疗更加困难。近年来关于神经病理性腰痛的机制与诊疗有大量文献报道。为了更好了解目前神经病理性腰痛的最新研究进展, 本文将综述神经病理性腰痛的定义、诊断方法、机制及药物治疗等方面相关研究进展, 以期为神经病理性腰痛的临床诊治提供思路, 并为进一步开展相关研究提供理论参考。

**关键词** 神经病理性疼痛; 腰痛; 诊断; 机制; 药物治疗

慢性腰痛累及近 1/3 人群, 是一个严重的医学和社会问题, 是全球导致劳动能力丧失的主要原因之一<sup>[1]</sup>。慢性腰痛的发病机制与防治方法是重点关注的研究方向。腰痛包含伤害性疼痛、神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 成分<sup>[2]</sup>。同时伤害性疼痛慢性持续状态, 可通过影响中枢神经系统的结构和功能促使外周伤害性向中枢敏化性疼痛转化<sup>[3]</sup>。因此 Nijs 等<sup>[4]</sup> 提出的腰痛分类指南, 将慢性腰痛分为中枢敏化性腰痛、神经病理性腰痛 (neuropathic low back pain, NLBP) 和伤害性腰痛。然而临床对合并 NP 的慢性腰痛未充分认识, 未给予合理的治疗<sup>[2]</sup>。目前国内缺乏 NLBP 相关的研究报道。本文将综述 NLBP 的定义、诊断方法、机制及治疗等方面相关研究进展, 以期为 NLBP 临床诊治提供思路, 并为进一步开展相关研究提供理论参考。

### 一、定义

国际疼痛学会将神经病理性疼痛定义为由躯体感觉系统的损伤或者疾病而导致的疼痛。Nijs 等<sup>[4]</sup> 提出的腰痛分类指南中, 倾向将腰腿痛 (根性神经病变并支配区的疼痛) 视为 NLBP。也有文献认为 NLBP 是由背根神经节的损伤或疾病导致其支配区的疼痛 (包括脊柱、下肢支配区和异常长入病变椎间盘的神经纤维支配区)<sup>[5]</sup>。两个定义主要的区别在异常长入病变椎间盘的神经纤维支配区的疼痛是否纳入 NLBP (主要见椎间盘源性腰痛)。Freynhagen 等<sup>[2]</sup> 通过定量感觉测试 (quantitative sensory testing, QST) 证实了假根性疼痛具有根性疼痛类似的感觉损害, 认为假根性疼痛 (牵涉痛) 也可能具

有 NP 成分, 但与根性疼痛不同的是, 感觉损害与疼痛区域不一致。是否将椎间盘源性腰痛、牵涉痛纳入 NP 存在争论<sup>[4,5]</sup>。因此, NLBP 的定义需进一步讨论与规范, 为 NLBP 的基础及临床研究奠定基石。

### 二、流行病学

NLBP 易影响病人劳动能力、生活质量, 还会增加抑郁、焦虑等情感障碍的发病率, 亦给家庭及社会造成巨大负担, 这方面已基本形成共识<sup>[6]</sup>。目前流行病学报道 NLBP 患病率差异极大 (5%~55%) 其主要原因可能是 NLBP 的定义不一致、评估诊断标准不同或纳入研究病人的疼痛部位差异<sup>[5]</sup>。Attal 等<sup>[7]</sup> 通过神经病理性疼痛诊断问卷 (douleur neuropathique 4 questions, DN4) 评估不同部位腰痛包含 NP 成分的概率, 结果表明 8% 的单纯腰痛、15% 的不过膝的腰腿痛、39% 的过膝且无神经异常体征的腰腿痛、80% 的过膝且有神经异常体征的腰腿痛包含 NP 成分。Andrasinova 等<sup>[8]</sup> 分别采用 painDetect 疼痛量表 (painDetect questionnaire, PD-Q)、QST 等方法对 63 例腰痛、23 例椎间盘突出症、25 例腰椎管狭窄症评估是否合并神经病理性成分, 结果表明: PD-Q 量表提示 1.6% 的腰痛、26.1% 的椎间盘突出症和 12.0% 的腰椎管狭窄症包含 NP 成分; 而 QST 提示 23.8% 的腰痛、68.0% 的椎间盘突出症和 47.8% 的腰椎管狭窄症包含 NP 成分。尽管文献报道的 NLBP 患病率存在差异, 但是与伤害性疼痛比较, 其需要独特的治疗方案。因此鉴别慢性腰痛是否包括 NP 成分, 对慢性腰痛治疗个体化治疗

\* 基金项目: 江西省自然科学基金 (20202BABL206114)

△ 通信作者 章勇 zy830226@163.com



有重要意义。

### 三、发病机制

基于 NLBP 的定义，主要包括根性疼痛及椎间盘源性腰痛。发病机制可分为周围机制、中枢机制。

#### 1. 周围机制

椎间盘源性腰痛的形成是多种因素交互作用的结果。椎间盘退变状态下的生物力学稳定性下降，可导致终板下血管减少、加速终板软骨钙化，进而造成椎间盘营养供给障碍。椎间盘这种退变病理过程常伴随神经纤维的异常长入。例如，Miyagi 等<sup>[9]</sup>应用免疫荧光化学的方法证实，退变椎间盘组织中神经纤维标记物 PGP9.5 表达显著增多，且这些纤维以降钙素基因相关肽阳性的伤害感受性神经纤维为主。退变髓核及纤维环组织中炎性介质、细胞因子等表达水平的异常改变被认为是诱导神经纤维在椎间盘内异常浸润的重要因素<sup>[10]</sup>。临床及临床前研究均证实，退变椎间盘组织中，神经生长因子、白介素 1 $\alpha$  (interleukin 1 alpha, IL-1 $\alpha$ )、IL-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$  等的表达水平均显著增加；上述表达增加的炎性介质除诱导神经长入外，还可作用于神经纤维末梢，上调伤害性感受神经元兴奋性，促进机械及热痛敏的形成<sup>[11]</sup>。

根性疼痛机制大致可分为机械压迫炎症、免疫神经生理学机制。神经根或背根神经节受压后可导致神经缺血、损伤，产生自发性疼痛、机械性的异常疼痛和热痛觉过敏，受压迫神经元的动作电位和电流阈值降低、自发性放电增加。炎性或机械压迫继发的炎性介质释放（如 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子  $\alpha$ ），进一步加重疼痛<sup>[12]</sup>。坐骨神经内的免疫反应、椎间盘退变时蛋白多糖代谢产物-谷氨酸可扩散至背根神经节内并影响谷氨酸受体，可导致感觉神经元兴奋。周围神经受到各种刺激时大量释放，介导脊髓背角兴奋性氨基酸受体持续性过度激活和异常兴奋，以及由此而引发的细胞内外的级联反应，导致神经行为异常改变。

#### 2. 中枢机制

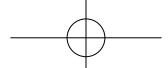
疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验，或与此相似的经历<sup>[13]</sup>。伤害性疼痛慢性持续刺激过程中，脊髓及脊髓上水平（以下简称脑）中枢神经系统结构和/或功能可塑性发生显著变化。Zhang 等<sup>[14]</sup>报道，周围神经损伤后，外周持续性伤害性刺激可使延髓头端腹内核启动神经元活性增强、停止神经元活性下调，并伴其内胶质细胞活化、增殖。Henssen 等<sup>[15]</sup>通过文献检索并采用激活似然性评估方法，研究发现三叉神经

痛病人中丘脑、扣带回、双侧纹状体等部位的灰质减少，而中脑导水管周围灰质增加，额中回/额上回、（后）扣带回、丘脑功能连接增强，在 NP 维持存在重要作用。Chao 等<sup>[16]</sup>应用神经损伤模型证实岛叶、初级躯体感觉区的可塑性改变对 NP 发展起着关键作用。因此 NP 是一种中枢疼痛编码异常导致的中枢性疾病<sup>[17]</sup>。Lee 等<sup>[18]</sup>报道，在兔椎间盘源性腰痛模型，脊髓背角降钙素基因相关肽含量增高。椎间盘突出症病人结构磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 研究，结果表明椎间盘突出病人脑的灰质、白质体积改变更明显，特别在疼痛基质等相关脑区<sup>[19]</sup>。Zhou 等<sup>[20]</sup>采用功能 MRI 研究椎间盘突出继发的根性疼痛（合并麻木）病人，发现其疼痛矩阵和信息加工区的脑区兴奋性增高。上述研究表明 NLBP 可引起中枢结构和功能改变。中枢结构、功能的改变可导致机体对伤害性疼痛刺激反应放大，表现为异常性疼痛、痛觉超敏，是中枢敏化的重要机制。

### 四、诊断方法

目前国内外尚无 NLBP 的诊断标准。在临床诊疗过程中，进行全面的临床评估（包括病史、体征、神经系统检查、心理评估）是诊断 NLBP 的基石<sup>[21]</sup>。感觉改变（麻木、兴奋性增高）区域出现的疼痛体征和症状是 NP 的重要标志。临床表现为自发性疼痛、异常性疼痛、痛觉超敏。基于病人年龄、病程、阵发性疼痛、下肢痛大于腰痛、有典型的神经支配区、疼痛加重因素（咳嗽、打喷嚏、牵拉）、指地距、轻瘫等病史、体征对诊断腰脊神经受压有指向性意义<sup>[21]</sup>。当出现这些临床表现、体征，考虑 NLBP 可能。应进一步行神经体格检查，明确疼痛分布区域有无神经损害或疾病相关的体征，并行神经电生理学检查（神经传导速度、肌电图等）、影像学检查（MRI 或 CT）或皮肤活检等相关检查证实躯体感觉系统存在相关损害或疾病。对根性疼痛，该方案适合。对异常长入椎间盘的神经纤维损害，不伴有典型 NP 的表现、体征，较难通过临床方法或检查确认，因此不合适采用该方案<sup>[5]</sup>。

神经病理性疼痛筛查量表广泛应用于 NP 的筛选，目前用于筛查腰痛是否合并神经病理性疼痛成分的量表包括：利兹神经病理性疼痛症状与体征评价量表 (Leeds assessment of neuropathic symptoms and sign, LANSS)、DN4 量表、PD-Q 量表等<sup>[7,22,23]</sup>。临床医师（特别是非专业医师）应用神经病理性疼痛各种量表可快速筛查出 NP，但其结果的可靠性、有效性仍存在争论；因此其结果不能取代基于全面



的临床评估判定的结果<sup>[2]</sup>。

QST 是采用标准化的测试程序和经过验证的设备将各种刺激（包括振动、轻触、本体感觉和温度）施加到皮肤上，基于病人对刺激的反应，获得相应的结果，基于匹配的年龄、性别、检测部位健康数据库的数据，可获取个体化的神经功能 Z 评分结果，从而客观地衡量不同类型神经功能<sup>[2]</sup>。定量感觉测试是反应神经病理疼痛病理征象有效的辅助检查，但其检测设备昂贵、耗时长阻碍了临床推广应用。

通过上述的神经病理性疼痛筛查量表、全面的临床评估及必要 QST 检测明确是否为 NLBP，从而与伤害性腰痛、中枢敏化性腰痛鉴别，并为后两者进一步鉴别提供基础<sup>[4]</sup>。

### 五、药物治疗

改善疼痛、保留功能及预防进一步损害，是慢性腰痛治疗的目标<sup>[2]</sup>。NP 的临床治疗以抗惊厥药、抗抑郁药等药物干预为主（见表 1）。2020 年中国腰椎间盘突出症诊疗指南指出，抗抑郁药物对于慢性腰背痛和坐骨神经痛有一定的疗效<sup>[24]</sup>。

表 1 治疗神经病理性疼痛药物

抗惊厥药物	抗抑郁药物	阿片类药物	其他
普瑞巴林	阿米替林	他喷他多	5% 利多卡因贴剂
加巴喷丁	度洛西汀	羟考酮	辣椒素
Mirogabalin			

抗惊厥药物治疗主要为钙离子通道阻滞剂（如普瑞巴林、加巴喷丁）。普瑞巴林、加巴喷丁是一种亲脂性  $\gamma$ -氨基丁酸类似物，通过抑制痛敏、兴奋下行通路达到抗神经病理性疼痛作用。有中到高质量的证据表明，抗惊厥药治疗 NLBP 无效；有高质量的证据表明，加巴喷丁胺类药物不良反应（如头晕、嗜睡）发生的风险较高<sup>[25]</sup>。近期 Kim 等<sup>[26]</sup>研究报道 Mirogabalin 可有效治疗 NLBP。Mirogabalin 是一种新型的电压依赖性钙通道  $\alpha2\delta$  亚基选择性配体，其对  $\alpha2\delta-1$  和  $\alpha2\delta-2$  亚基的结合亲和力大于普瑞巴林，可能较普瑞巴林的镇痛效果更有效、更持久，且不良反应发生率较传统加巴丁胺类药物低。

抗抑郁药是治疗 NP 的常用药物。传统的治疗药物有三环类药物和单胺氧化酶抑制。近年来随着研究的不断深入，抗抑郁药物有了新发展，选择性 5-HT 再摄取抑制剂、选择性 5-HT 和 NE 再摄取抑制剂、选择性去甲肾上腺素再吸收抑制剂等在临幊上广泛应用。抗抑郁药物通过调节外周神经免疫及中枢下行抑制通路，发作抗 NP 作用<sup>[27]</sup>。Urquhart

等<sup>[28]</sup>应用低剂量的阿米替林治疗 NLBP 均取得一定的疗效。

阿片类药物作为治疗 NP 的一线或二线推荐用药。尽管其成瘾或可能致死风险，但其在慢性疼痛治疗仍发挥着作用，并且应该继续在临床医师的镇痛武器库中占有重要地位。他喷他多是一种中枢作用合成的镇痛药，是  $\mu$  受体激动剂和去甲肾上腺素再摄取抑制剂，主要不良反应为恶心、便秘，具有良好的镇痛效果、安全性<sup>[29]</sup>。Baron 等<sup>[30]</sup>研究表明其治疗 NLBP 优于传统的阿片类药物（羟考酮），并建议作为严重的慢性 NLBP 的一线类药物推荐。

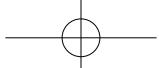
其他药物有 5% 利多卡因贴剂、辣椒素等。目前少量文献基于个案报道，认为其也可以应用于 NLBP 的治疗<sup>[5]</sup>。目前推荐各类药物治疗 NLBP 的证据等级程度不高。未来应基于在鉴别出 NLBP 后行随机对照双盲研究，以明确治疗 NLBP 的有效药物。

### 六、小结与展望

慢性腰痛是临床重要疾病，包含 NP 成分的腰痛病人更还会增加抑郁、焦虑等情感障碍的发病率，亦给家庭及社会造成巨大负担。伤害性疼痛可随着损伤部位修复而愈合，通常对于非甾体消炎镇痛药物有效；而 NP 对非甾体消炎镇痛药物无效。因此鉴定是否包括 NP 成分，对慢性腰痛个体化治疗有重要意义。然而目前诊断标准尚未统一，发病机制尚不完全清楚，造成了 NLBP 治疗存在困难。因此，NLBP 的发病机制与防治方法仍是重点关注的研究方向。

### 参 考 文 献

- [1] Foster NE, Anema JR, Cherkin D, et al. Prevention and treatment of low back pain: Evidence, challenges, and promising directions [J]. Lancet, 2018, 391(10137): 2368-2383.
- [2] Freynhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain [J]. Curr Pain Headache Rep, 2009, 13(3):185-190.
- [3] Darnall B. To treat pain, study people in all their complexity [J]. Nature, 2018, 557(7703):7.
- [4] Nijs J, Apeldoorn A, Hallegraeff H, et al. Low back pain: Guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain [J]. Pain Physician, 2015, 18(3):E333-346.
- [5] Baron R, Binder A, Attal N, et al. Neuropathic low back pain in clinical practice [J]. Eur J Pain, 2016, 20(6): 861-873.



- [6] Harrisson SA, Stynes S, Dunn KM, et al. Neuropathic pain in low back-related leg pain patients: What is the evidence of prevalence, characteristics, and prognosis in primary care? A systematic review of the literature [J]. *J Pain*, 2017, 18(11):1295-1312.
- [7] Attal N, Perrot S, Fermanian J, et al. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4 questionnaire [J]. *J Pain*, 2011, 12(10):1080-1087.
- [8] Andrasinova T, Kalikova E, Kopacik R, et al. Evaluation of the neuropathic component of chronic low back pain [J]. *Clin J Pain*, 2019, 35(1):7-17.
- [9] Miyagi M, Millecamps M, Danco AT, et al. ISSLS prize winner: Increased innervation and sensory nervous system plasticity in a mouse model of low back pain due to intervertebral disc degeneration [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2014, 39(17):1345-1354.
- [10] Krock E, Rosenzweig DH, Chabot-Doré AJ, et al. Painful, degenerating intervertebral discs up-regulate neurite sprouting and CGRP through nociceptive factors [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(6): 1213-1225.
- [11] Yang G, Liao W, Shen M, et al. Insight into neural mechanisms underlying discogenic back pain [J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(11): 4427-4436.
- [12] Dower A, Davies MA and Ghahreman A. Pathologic basis of lumbar radicular pain [J]. *World Neurosurg*, 2019, 128:114-121.
- [13] 宋学军, 樊碧发, 万有, 等. 国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(9):641-644.
- [14] Zhang L and Hammond DL. Substance P enhances excitatory synaptic transmission on spinally projecting neurons in the rostral ventromedial medulla after inflammatory injury [J]. *J Neurophysiol*, 2009, 102(2): 1139-1151.
- [15] Henssen D, Dijk J, Kneipflé R, et al. Alterations in grey matter density and functional connectivity in trigeminal neuropathic pain and trigeminal neuralgia: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24:102039.
- [16] Chao TH, Chen JH and Yen CT. Plasticity changes in forebrain activity and functional connectivity during neuropathic pain development in rats with sciatic spared nerve injury [J]. *Mol Brain*, 2018, 11(1):55.
- [17] 王海滨, 李浪平, 顾卫东. 功能磁共振成像在神经病理性疼痛研究中的应用进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 6(23):405-410.
- [18] Lee M, Kim BJ, Lim EJ, et al. Complete Freund's adjuvant-induced intervertebral discitis as an animal model for discogenic low back pain [J]. *Anesth Analg*, 2009, 109(4):1287-1296.
- [19] Mosley GE, Evashwick-Rogler TW, Lai A, et al. Looking beyond the intervertebral disc: the need for behavioral assays in models of discogenic pain [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2017, 1409(1):51-66.
- [20] Zhou F, Zhao Y, Zhu L, et al. Compressing the lumbar nerve root changes the frequency-associated cerebral amplitude of fluctuations in patients with low back/leg pain [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):2246.
- [21] Mistry J, Heneghan NR, Noblet T, et al. Diagnostic utility of patient history, clinical examination and screening tool data to identify neuropathic pain in low back related leg pain: A systematic review and narrative synthesis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 532.
- [22] Sivas F, Uzun Ö, Başkan B, et al. The neuropathic pain component among patients with chronic low back-radicular pain [J]. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2018, 31(5):939-946.
- [23] 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.
- [24] 中华医学会骨科学分会脊柱外科学组, 中华医学会骨科学分会骨科康复学组. 腰椎间盘突出症诊疗指南 [J]. 中华骨科杂志, 2020, 8: 477-487.
- [25] Taguchi T, Nakano S and Nozawa K. Effectiveness of pregabalin treatment for neuropathic pain in patients with spine diseases: a pooled analysis of two multicenter observational studies in Japan [J]. *J Pain Res*, 2021, 14:757-771.
- [26] Kim K, Isu T, Kokubo R, et al. Therapeutic effect of mirogabalin on peripheral neuropathic pain due to lumbar spine disease [J]. *Asian Spine J*, 2021, 15(3):49-356.
- [27] Kremer M, Yalcin I, Goumon Y, et al. A dual noradrenergic mechanism for the relief of neuropathic allodynia by the antidepressant drugs duloxetine and amitriptyline [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(46):9934-9954.
- [28] Urquhart DM, Wluka AE, Heritier S, et al. Effect of low-dose amitriptyline on low back pain with a neuropathic component: a post hoc analysis [J]. *Spine J*, 2021, 21(6):899-902.
- [29] Mateos RG, Bernal DS, Morera LMT, et al. Long-term effectiveness and tolerability of pain treatment with tapentadol prolonged release [J]. *Pain Physician*, 2021, 24(1):E75-E85.
- [30] Baron R, Likar R, Martin-Mola E, et al. Effectiveness of tapentadol prolonged release (pr) compared with oxycodone/naloxone pr for the management of severe chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 study [J]. *Pain Pract*, 2016, 16(5):580-599.