



## 神经病理性疼痛分层治疗进展 \*

郭楠楠 郭雪娇 冯智英<sup>△</sup>

(浙江大学医学院附属第一医院疼痛科, 杭州 310003)

**摘 要** 神经病理性疼痛是一种常见的慢性疾病,严重影响病人的生活质量。目前药物治疗疗效仍不理想,随着分层医学、精准医学、个体化医学等概念的出现和发展,有望取得更佳疗效。本文从临床症状表型、疼痛问卷、心理状况等非客观指标,以及定量感觉测试(quantitative sensory testing, QST)、功能磁共振成像、条件性疼痛调节、皮肤活检、分子特征分析等客观指标探讨神经病理性疼痛分层方法及其相应的分层治疗。随着分层方法和分层治疗的不断进展,对神经病理性疼痛的临床诊治将会取得新的进步。

**关键词** 神经病理性疼痛; 分层医学; 感觉表型; 定量感觉测试

国际疼痛学会(International Association for the Study of Pain, IASP)将神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)定义为由躯体感觉神经系统损伤或疾病引起的疼痛<sup>[1]</sup>。神经病理性疼痛临床表现复杂,疼痛性质多样,严重影响病人的生活质量,并对其造成沉重的经济和心理负担<sup>[2]</sup>。其最常用的治疗方法为药物治疗,但药物的总体治疗效果仍不理想,且伴有不同程度的不良反应。探索NP的有效治疗措施仍是目前亟需解决的问题,有着极其重要的医学价值和社会意义。为了寻找NP更佳个体化的治疗方案,近年来越来越多的学者提出了分层治疗的概念。目前分层方法和分层治疗的实践数据有限,国内尚无相关论著,本文现对近年来NP分层治疗的进展进行综述。

### 一、分层治疗概况

分层医学是指识别某种疾病病人亚群以更好地给予针对性、个体化医疗干预的过程。分层的目的是找到在诊断、治疗或判断预后等方面有用处的病人亚群。这类亚群可以是特定的致病机制,也可以仅仅是一系列临床症状和体征或预测治疗反应的生物标记物。分层医学是连接经验性医学和个体化医学间的桥梁。随着分层医学的深入研究,其应用范围也在不断扩大,目前在癌症、心血管疾病、神经系统疾病以及精神领域等都有相关研究。

2014年Demant等<sup>[3]</sup>依据疼痛的症状来分类进行NP的治疗,其结果优于传统的病因分类治疗。基于慢性疼痛的高发性、难治性和美国的阿片危机等背景,2018年程建国<sup>[4]</sup>教授提出我们需要推进一

种崭新的临床实践模式,这种模式基于疼痛机制引导、临床循证医学和个性化关怀,对病人及其疾病进行充分评估、准确诊断和综合治疗。由于NP的病因、病理机制和临床表现的多样性,如何提高疗效是一个极大的挑战。通过分层医学有望使NP病人亚群与特定的药物相关联,从而得出最佳治疗方案。NP分为周围性和中枢性两种类型,常见的周围性NP包括带状疱疹后神经痛、糖尿病性周围神经病变、三叉神经痛、舌咽神经痛、根性神经病变等,常见的中枢性NP包括脑卒中后疼痛、脊髓空洞症疼痛、缺血性脊髓病疼痛、脊髓损伤性疼痛等<sup>[5]</sup>,不同类型的疼痛具有相似的临床表现,因此不同病因共有的症状和体征的不同组合可能反映不同的病理生理机制,对治疗的反应也可能不同。目前针对NP的临床分类还不够细致,对疼痛细分并进行分层治疗可能会提高药物治疗的有效率和针对性,也可能有助于预测疼痛的风险以及判断预后。因此,分层医学是我们需要进一步研究的方向。

### 二、NP的分层医学进展

#### 1. 根据非客观指标进行分层

(1)临床症状表型:NP病人可表现出多种与疼痛有关的感觉症状和体征,例如烧灼感、麻木和刺痛、痛觉过敏、痛觉超敏、感觉丧失等。不同的感觉表型可能表明不同的神经生物学机制,因此具有不同感觉表型的亚组对治疗的反应也可能不同。

(2)疼痛问卷:疼痛问卷填写简单,不需特殊设备和仪器,而且敏感度和特异度高,已被广泛用于NP的诊断和评估。用于筛查与评估NP的量

\* 基金项目: 国家卫生健康委科学研究基金-浙江省医药卫生重大科技计划 2020 年度立项课题(WKJ-ZJ-2025)

<sup>△</sup> 通信作者 冯智英 anesanal@163.com



表被陆续开发并验证使用,例如利兹神经病理性疼痛症状与体征评分(Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs, LANSS)、神经病理性疼痛问卷(neuropathic pain questionnaire, NPQ)、DN4 (douleur neuropathique 4, DN4)、ID 疼痛量表(ID pain)、Pain DETECT 量表(pain DETECT questionnaire, PD-Q)等。量表可以直观的描述病人的症状表型特征,有助于病人分层,也广泛用于其他分层方法的研究中。疼痛问卷的缺点是缺乏控制性以及标准化刺激强度的评估。

(3) 心理状况:病人的心理状况不仅在 NP 机制中起着重要作用,也是分层治疗的重要因素。NP 触发的心理情绪问题,可导致病人治疗依从性差<sup>[6]</sup>。多个研究表明慢性神经病理性疼痛与焦虑症和抑郁症之间有很强联系<sup>[7]</sup>。Sieberg 等<sup>[8]</sup>研究显示痛性和非痛性糖尿病神经病变病人的焦虑分数随着 NP 水平的增加而依次增加。伴有焦虑、抑郁、灾难化情绪的病人,更容易疼痛慢性化<sup>[9]</sup>。有效缓解 NP 病人的疼痛、改善生活质量、进行社会心理干预也可能对 NP 的治疗产生积极影响<sup>[10]</sup>。

## 2. 根据客观指标进行分层

(1) 定量感觉测试(quantitative sensory testing, QST):通过产生某种特定的刺激强度,对感觉神经进行量化评价,包括温度觉、压力觉、机械觉及振动觉的阈值测定,可预测 NP 的发生,及其感觉功能状态。QST 能较好地反映带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)病人小神经纤维的功能变化,2014 年 Demant 等在一项随机、双盲、安慰剂对照试验中,通过 QST,将受试者分为“激惹型”和“非激惹型”表型组,结果表明奥卡西平对“激惹型”表型组除灼痛以外的所有疼痛症状均效果较好;对于疼痛相关的睡眠障碍也有好的治疗效果<sup>[3]</sup>。此外, Dermant 等<sup>[11]</sup>观察了 5% 利多卡因贴剂应用于 46 名因神经损伤或 PHN 而导致 NP 的病人,发现 5% 利多卡因贴剂对“激惹型”NP 表型病人最有效。

(2) 功能磁共振成像:随着功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术的发展,很多研究者将 fMRI 用于 NP 发生和发展的研究,探索疼痛对脑功能活动的影响,以了解中枢神经系统对疼痛信息的处理过程并探索预防和治疗 NP 的方法,并通过识别疼痛的病理机制对 NP 分层。如 Tracey 等<sup>[12]</sup>指出 fMRI 可作为一种疼痛的生物标记物,用于病人分层并指导药物的有效治疗。Ceha 等<sup>[13]</sup>对 11 例 PHN 病人的研究表明,自发性疼痛可

显著激活丘脑、双侧次级躯体感觉区、岛叶、前扣带回、眶额叶皮层以及杏仁核等脑区,在使用利多卡因贴剂治疗后这些脑区的激活显著下降。

(3) 条件性疼痛调节(conditioned pain modulation, CPM):内源性疼痛调制是泛指中央神经系统所具有的,可以使疼痛减弱或增强的一系列行为活动。其中,通过测定 CPM 来反映机体内源性疼痛调制。CPM 指身体某一部位的持续性疼痛即条件刺激可以抑制施于身体另一部位的伤害性刺激(即实验刺激)所引起的疼痛感知。越来越多的证据表明 CPM 可能是慢性疼痛的重要生物标志物和治疗反应的预测指标。条件刺激对实验刺激所引起的疼痛抑制程度反映了个体的 CPM 效率,即抑制越明显,CPM 效率越高,内源性疼痛抑制功能越强。CPM 功能测试有助于全面了解个体的疼痛调节系统功能,有利于推动疼痛药物的精准医疗。Pickering 等<sup>[14]</sup>的研究表明,PHN 病人的内源性疼痛抑制功能受损,其 CPM 效率相较于健康人群显著降低。Parent 等<sup>[15]</sup>发现慢疼痛病人 CPM 功能的降低与其血浆中去甲肾上腺素和 3-甲氧基肾上腺素的水平下降有关,这表明了去甲肾上腺素可能参与 CPM 过程。度洛西汀是一种 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,它可以促进病人下行疼痛抑制系统的功能恢复,提高病人的 CPM 效率,从而缓解疼痛症状。Yarnitsky 等<sup>[16]</sup>对 30 例糖尿病性周围神经痛病人进行研究,显示有 CPM 效能低下的病人对度洛西汀更为敏感。

(4) 皮肤活检:皮肤活检结合比较表皮内神经纤维密度(comparing intraepidermal nerve fiber density, IENFD)评估已在 NP 的临床试验中得到不同程度的应用<sup>[17]</sup>。皮肤活检通过评估表皮神经分布来确定神经元是否受损,可用于 NP 的早期诊断。小纤维神经病(small fiber neuropathy, SFN)是一种常见的慢性神经病理性疼痛,通常难以诊断,有研究表明,与健康对照组相比, SFN 病人的表皮神经纤维呈现进行性丢失<sup>[18]</sup>。Karlsson 等<sup>[19]</sup>发现,痛性多发性神经病变的病人与健康对照组相比, IENFD 减少,表皮和真皮神经纤维长度密度降低,神经纤维肿胀数量增加。这些研究均可提示对神经纤维形态的评估可能会预测神经病变以及 NP 的发生。皮肤活检是否可预测疗效尚无定论,鉴于其是有创操作限制了其在临床的广泛应用。

(5) 分子特征分析:基因组学在医学实践中正在发挥越来越大的作用,例如提供疾病的分子致病机制以及预测治疗反应。许多基因在 NP 的发病机

制中具有重要作用。SCN9A 基因的变异是基因组学指导疼痛病人药物治疗的典型例子。SCN9A 编码的 Nav1.7 是感觉神经元表达的电压门控钠通道。John Wood 等通过敲除小鼠感觉神经元的 SCN9A 基因表明 Nav1.7 缺失可降低痛觉敏感性，其镇痛机制是抑制阿片类药物介导的神经递质释放，中枢应用阿片类药物拮抗剂可逆转痛觉不敏感<sup>[20]</sup>。Nav1.7 通道的功能获得型突变可导致遗传性红斑性肢痛症 (inherited erythromelalgia, IEM)<sup>[21]</sup>。由于卡马西平可减弱 Nav1.7 S241T 突变体通道的背根神经节神经元的放电，美国耶鲁大学 Geha 等<sup>[22]</sup>应用基因组学分析预测并成功应用卡马西平减轻了携带该突变的 IEM 病人的疼痛，这一研究也充分表明基因组学可预测和指导 NP 治疗药物的选择。

Nav1.7 的例子也表明某些基因变异可能不会导致遗传性疼痛障碍，但可以作为常见的获得性 NP 的发展和严重程度的风险因素。也就是说，这些变异不会在初始状态下引起症状，但会在环境应激下导致 NP。Blesneac 等<sup>[23]</sup>研究了糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 病人的表型，发现 111 例有疼痛的 DPN 病人中有 10 例病人存在罕见的 Nav1.7 变异，78 例无痛的 DPN 病人中均未发现罕见的 Nav1.7 变异，有疼痛的 DPN 病人 Nav1.7 变异的发生率更高，且存在罕见的 Nav1.7 变异的病人发病时间更早，烧灼痛更严重且对深部压力刺激更敏感，这表明了遗传变异性在疼痛的发展中的作用，有助于理解感觉表型，病人分层，也有助于药品的开发及有效地靶向治疗。

此外，正在开发的高通量评估表观遗传学变化以及基因功能下游效应的技术，包括转录组学、蛋

白质组学和代谢组学，也可能有助于对 NP 病人进行分层。药物基因组学也是精准医学的重要组成部分，某些与药物作用的受体、代谢酶的基因多态性也影响着 NP 的分层治疗。基因组学现在正越来越多地纳入临床实践，通过对病人遗传特性的研究和分析，可探索药物治疗过程中个体的差异性，改善用药的安全性和有效性，达到精准医学的完美临床转化。

### 3. 整合分层

基于不同分层方法的病人亚群之间的相关性目前还不是很明确。例如基因型和感觉特征之间存在联系但并不完全匹配。不同分层方法之间的交集也对分层治疗非常有帮助。因此，需要将病人信息整合起来综合分析，以得到更准确的结论。多变量分析能够研究多个不同的、可能相关的因素，以及它们与疼痛的关系。Sieberg 等<sup>[8]</sup>对痛性 DPN 病人进行了主成分分析，结果表明痛性 DPN 病人的疼痛与不同临床表现及心理因素之间的关系依赖于性别，分析显示，焦虑、血糖控制不良、高体重指数和高 7 天疼痛日记评分在女性中更普遍，而严重的神经病变在男性中更普遍。这一发现强调了最简单的分层形式之一：性别的重要性，也强调了研究多变量的效用。可用于对神经病理性疼痛病人进行分层的方法（见图 1）。

### 三、总结及展望

随着从相对简单的症状分层到基因组学整体分层，分层方法及其对应治疗手段在不断进展。但是也有一定的局限性：病人的症状和感觉表型可能随病程而改变；某些分层方法和工具因成本较高、测试过程时间较长，必须进行特殊课程培训等多种原

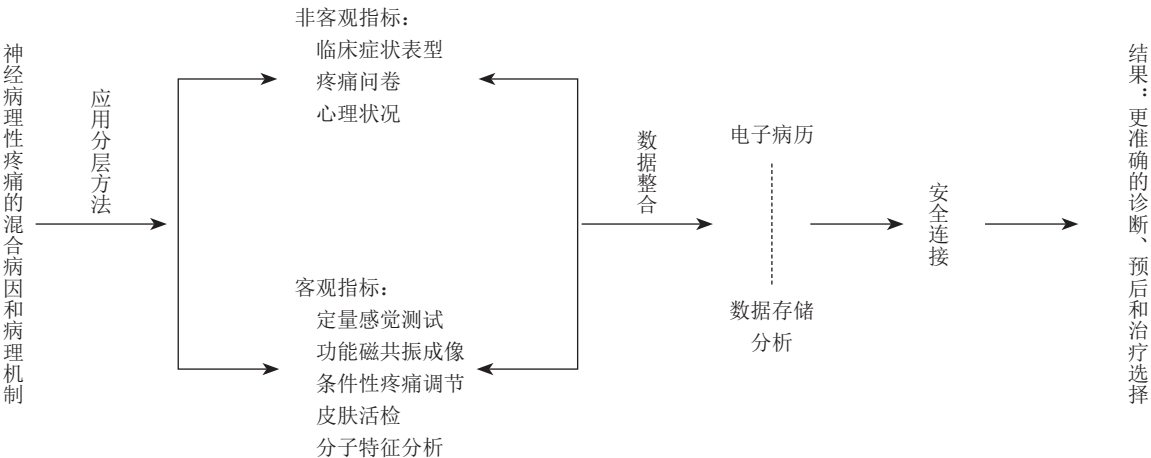


图 1 可用于对神经病理性疼痛病人进行分层的技术示意图

因尚不能普遍应用于临床；如何保证大规模基因组学以及数据存储的安全性，优化其数据整合和分层，均是一项巨大的挑战。因此，有待进一步研发快捷、实用、高效的分层方法和技术，为神经病理性疼痛病人提供更精准的，更有效个性化治疗。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

### 参 考 文 献

- [1] Murnion BP. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment[J]. *Aust Prescr*, 2018, 41(3):60-63.
- [2] Blyth FM. Global burden of neuropathic pain[J]. *Pain*, 2018, 159(3):614-617.
- [3] Demant DT, Lund K, Vollert J, *et al*. The effect of ox-carbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study[J]. *Pain*, 2014, 155(11):2263-2273.
- [4] 程建国. 美国疼痛医学：前沿、挑战和机遇 [J]. 中国疼痛医学杂志. 2018, 24(8):568-570.
- [5] 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.
- [6] Turk DC, Audette J, Levy RM, *et al*. Assessment and treatment of psychosocial comorbidities in patients with neuropathic pain[J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(3):S42-S50.
- [7] Radat F, Margot-Duclot A, Attal N. Psychiatric co-morbidities in patients with chronic peripheral neuropathic pain: a multicentre cohort study[J]. *Eur J Pain*, 2013, 17(10):1547-1557.
- [8] Sieberg CB, Taras C, Goma A, *et al*. Neuropathic pain drives anxiety behavior in mice, results consistent with anxiety levels in diabetic neuropathy patients[J]. *Pain Rep*, 2018, 3(3):e651.
- [9] Edwards RR, Dworkin RH, Sullivan MD, *et al*. The role of psychosocial processes in the development and maintenance of chronic pain[J]. *J Pain*, 2016, 17(9):T70-T92.
- [10] Turk DC, Fillingim RB, Ohrbach R, *et al*. Assessment of psychosocial and functional impact of chronic pain[J]. *J Pain*, 2016, 17(9 Suppl):T21-T49.
- [11] Demant DT, Lund K, Finnerup NB, *et al*. Pain relief with lidocaine 5% patch in localized peripheral neuropathic pain in relation to pain phenotype: a randomised, double-blind, and placebo-controlled, phenotype panel study[J]. *Pain*, 2015, 156(11):2234-2244.
- [12] Tracey I, Woolf CJ, Andrews NA. Composite pain biomarker signatures for objective assessment and effective treatment[J]. *Neuron*, 2019, 101(5):783-800.
- [13] Geha PY, Baliki MN, Chialvo DR, *et al*. Brain activity for spontaneous pain of postherpetic neuralgia and its modulation by lidocaine patch therapy[J]. *Pain*, 2007, 128(1-2):88-100.
- [14] Pickering G, Pereira B, Dufour E, *et al*. Impaired modulation of pain in patients with postherpetic neuralgia[J]. *Pain Res Manag*, 2014, 19(1):e19-23.
- [15] Parent AJ, Beaudet N, Daigle K, *et al*. Relationship between blood-and cerebrospinal fluid-bound neurotransmitter concentrations and conditioned pain modulation in pain-free and chronic pain subjects[J]. *J Pain*, 2015, 16(5):436-444.
- [16] Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, *et al*. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy[J]. *Pain*, 2012, 153(6):1193-1198.
- [17] Smith SM, Dworkin RH, Turk DC, *et al*. The potential role of sensory testing, skin biopsy, and functional brain imaging as biomarkers in chronic pain clinical trials: IMMPACT considerations[J]. *J Pain*, 2017, 18(7):757-777.
- [18] Khoshnoodi MA, Truelove S, Burakgazi A, *et al*. Longitudinal assessment of small fiber neuropathy evidence of a non-length-dependent distal axonopathy[J]. *Jama Neurology*, 2016, 73(6):684-690.
- [19] Karlsson P, Haroutounian S, Polydefkis M, *et al*. Structural and functional characterization of nerve fibres in polyneuropathy and healthy subjects[J]. *Scand J Pain*, 2016, 10:28-35.
- [20] MacDonald DI, Sikandar S, Weiss J, *et al*. A central mechanism of analgesia in mice and humans lacking the sodium channel Nav1.7[J]. *Neuron*, 2021, 109(9):1497-1512.e6.
- [21] Waxman SG, Dib-Hajj SD. The two sides of Nav1.7: painful and painless channelopathies[J]. *Neuron*, 2019, 101(5):765-767.
- [22] Geha P, Yang Y, Estacion M, *et al*. Pharmacotherapy for pain in a family with inherited erythromelalgia guided by genomic analysis and functional profiling[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(6):659-667.
- [23] Blesneac I, Themistocleous AC, Fratter C, *et al*. Rare Nav1.7 variants associated with painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *Pain*, 2018, 159(3):469-480.