

神经病理性疼痛热点谈

韩济生



〔作者简介〕 韩济生,中国工程院院士,北京大学神经科学研究所名誉所长,生理学教授,世界卫生组织(WHO)科学顾问。《中国疼痛医学杂志》主编、《生理科学进展》名誉主编。国家重大基础研究项目“针刺麻醉原理研究”首席科学家。美国哈佛大学精神科客座教授,国际神经肽学会中国分会主席。曾任国务院学位委员会学科评议组成员,中国博士后基金会理事,美国国立卫生研究院顾问,中国生理学会副理事长,中国神经科学学会副理事长,中华医学会疼痛学会主任委员、国际疼痛学会中国分会主席。在针刺镇痛的神经化学机制研究方面处于世界领先地位,在中枢阿片肽与抗片肽相互作用机制研究方面处于国际前沿,神经刺激疗法用于治疗海洛因成瘾开创出新领域。在治疗失眠、抑郁症、孤独症等方面取得显著进展。被评为国家有突出贡献的科学家。北京大学首届蔡元培奖获得者。

神经病理性疼痛作为慢性疼痛的一种,由于发病率高,严重影响患者生活质量,目前已受到越来越多的关注和重视。然而,神经病理性疼痛的发病机制复杂,明确的治疗特效药物不多。

一、发病机制复杂,发病率高

神经病理性疼痛,亦为神经痛,是指由于外周或中枢神经系统的损伤、病变或功能紊乱所引起的疼痛,可分为外周性和中枢性神经病理性疼痛。神经病理性疼痛的发病机制比较复杂,多种机制均可引起。具体来说,外周机制包括细胞膜兴奋性增高、外周致敏,中枢机制包括细胞膜兴奋性增高、中枢致敏、去神经超敏现象等。外周机制中离子通道的变化对神经病理性疼痛的发生起着重要作用。外周神经损伤后,钙离子通道异常反复放大,导致钙离子大量内流,而引起痛觉过敏和异常疼痛。

神经病理性疼痛的发病率较高,在普通人群中的发生率约为 7%,中国约有 1600 万例神经病理性疼痛患者。带状疱疹后神经痛和痛性糖尿病周围神经病变是最常见的两种神经病理性疼痛类型,其他还包括三叉神经痛、坐骨神经痛等。带状疱疹后神经痛是急性带状疱疹疼痛的延续表现,发病率为 7% ~ 27%,且随着年龄的增长发病率不断增加。糖尿病患者中痛性糖尿病周围神经病变的总体发病率约为 15%,并随糖尿病患病时间的延长而升高。

二、诊断有待规范化

神经病理性疼痛的类型包括针刺样、电击样、烧

灼样、撕裂样、刀割样疼痛等,患者常常有生活质量的下降和身体相关功能受损,往往伴有睡眠障碍、焦虑、抑郁等伴随症状。诊断标准具有相当的挑战性,我国目前尚缺乏适合临床实践应用的标准化诊疗程序。以往神经病理性疼痛的诊断主要依据病因及神经损害部位,根据病因对神经病理性疼痛进行分类。在我国,大多数患者对神经病理性疼痛的认知缺乏,导致诊治率较低。目前,我国学者已经认识到准确的诊断和评估对神经病理性疼痛治疗的重要性,正在开展将国外的评估量表结合中国患者的实际情况制定规范的诊疗标准,从而帮助临床医师快速做出诊断,提高神经病理性疼痛的诊疗水平。

三、治疗获得新突破

药物治疗是神经病理性疼痛的常用治疗方法,然而传统的镇痛药如吗啡、曲马多、对乙酰氨基酚等只对部分患者敏感,治疗效果不理想。随着对神经病理性疼痛发病机制研究的不断深入,国际已有比较明确的一、二、三线治疗药物。2007 年国际疼痛学会(IASP)推荐的一线药物包括钙离子通道调节剂如普瑞巴林(乐瑞卡)、三环类抗抑郁药等。2010 年英国国立卫生与临床研究所(NICE)指南将普瑞巴林作为中枢或外周神经病理性疼痛的推荐治疗药物。

作为神经病理性疼痛治疗领域的新药,普瑞巴林可抑制神经元过度兴奋,目前已被多个国际指南(IASP、NICE 和欧洲神经病理学会联盟)共同推荐为神经病理性疼痛的一线治疗药物。普瑞巴林在多项临床研究中被证实具有良好的疗效和安全性,能够快速、持久、强效地缓解带状疱疹后神经痛,显著改善疼

痛相关睡眠障碍和抑郁焦虑症状,显著改善患者的整体状态。而且,普瑞巴林的安全性良好,不良反应多为轻中度,且呈一过性,因此具有良好的药物经济学优势。普瑞巴林于2010年已在中国上市,已经获得带状疱疹后神经痛治疗适应证,更广泛适应证正在审批中,这为中国神经病理性疼痛患者的治疗提供了新的药物选择。

关于神经病理性治疗领域未来的研究重点,神经

病理性疼痛是医学领域的挑战性研究课题,药物治疗的需求非常迫切,未来应更关注神经病理性疼痛的发病机制,开发应用有效的针对性治疗药物,从根本上缓解患者症状,提高患者生活质量。另外,针灸和药物外敷等治疗手段在一定程度上亦能缓解患者症状,可作为治疗措施的选择。

(转载自2011年2月25日《中国医学论坛报》,本刊有改动)

(接第8页)

参考文献

- Kivipelto M. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late - life Alzheimer disease. *Ann Intern Med*, 2002,137(3):149 - 155
- Williamson J, Goldman J, Marder K S. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Neurologist*, 2009,15(2):80 - 86
- Tabaton M, Tamagno E. The molecular link between beta - and gamma - secretase activity on the amyloid beta precursor protein. *Cell Mol Life Sci*, 2007,64(17):2211 - 2218
- Green R C. Risk of dementia among white and African American relatives of patients with Alzheimer disease. *Jama*, 2002,287(3):329 - 336
- Romas S N. Familial Alzheimer disease among Caribbean Hispanics: a reexamination of its association with APOE. *Arch Neurol*, 2002,59(1):87 - 91
- Bertram L. Systematic meta - analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet*, 2007,39(1):17 - 23
- Gatz M. Complete ascertainment of dementia in the Swedish Twin Registry: the HARMONY study. *Neurobiol Aging*, 2005,26(4):439 - 447
- Gatz M. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*, 2006,63(2):168 - 174
- Coon K D. A high - density whole - genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late - onset Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*, 2007,68(4):613 - 618
- Reiman E M. GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers. *Neuron*, 2007,54(5):713 - 720
- Grupe A. Evidence for novel susceptibility genes for late - onset Alzheimer's disease from a genome - wide association study of putative functional variants. *Hum Mol Genet*, 2007,16(8):865 - 873
- Liu F. A genomewide screen for late - onset Alzheimer disease in a genetically isolated Dutch population. *Am J Hum Genet*, 2007,81(1):17 - 31
- Rogaeva E. The neuronal sortilin - related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet*, 2007,39(2):168 - 177
- Lee J H. The association between genetic variants in SORL1 and Alzheimer disease in an urban, multiethnic, community - based cohort. *Arch Neurol*, 2007,64(4):501 - 506
- Lee J H. Association between genetic variants in SORL1 and autopsy - confirmed Alzheimer disease. *Neurology*, 2008,70(11):887 - 889
- Kolsch H. Association of SORL1 gene variants with Alzheimer's disease. *Brain Res*, 2009,1264(1):1 - 6
- Webster J A. Sorl1 as an Alzheimer's disease predisposition gene? *Neurodegener Dis*, 2008,5(2):60 - 64
- Chapuis J. Association study of the GAB2 gene with the risk of developing Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2008,30(1):103 - 106
- Nacmias B. Implication of GAB2 gene polymorphism in Italian patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2009,16(3):513 - 515
- Schjerve B M. GAB2 as an Alzheimer disease susceptibility gene: follow - up of genomewide association results. *Arch Neurol*, 2009,66(2):250 - 254
- Li Y. DAPK1 variants are associated with Alzheimer's disease and allele - specific expression. *Hum Mol Genet*, 2006,15(17):2560 - 2568
- Minster R L, Dekosky S T, Kamboh M I. No association of DAPK1 and ABCA2 SNPs on chromosome 9 with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2009,30(11):1890 - 1891
- Kauwe J S. Alzheimer's disease risk variants show association with cerebrospinal fluid amyloid beta. *Neurogenetics*, 2009,10(1):13 - 17
- Schjerve B M. Assessment of Alzheimer's disease case - control associations using family - based methods. *Neurogenetics*, 2009,10(1):19 - 25
- Luchsinger J A. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 2004,63(7):1187 - 1192
- Deng L. Scanning for signatures of geographically restricted selection based on population genomics analysis. *Chinese Sci Bull*, 2007,52(19):2649 - 2656

(收稿:2010-11-30)

(修回:2011-04-26)