

神經病變痛之機制與治療

趙啟超

摘要：疼痛是一種因為真正存在，或潛在的身體組織損傷，所引起的不舒服知覺和心理變化，所以疼痛不僅是一種感覺，也伴隨情緒反應。疼痛的生理目的，是要告知大腦身體內外環境中，有潛在的傷害性刺激存在，是一個用來保護人體的警告系統，避免人體進一步受到傷害。反之神經病變痛，是由於體感覺神經系統疾病直接導致的疼痛，是涉及小纖維溫度疼痛，神經傳導路徑病變常見的症狀，它是一種病態性的疼痛，即便沒有其他任何組織受傷或外來的傷害性刺激，它也會持續或間歇地、自發性或被誘發性地產生疼痛感覺，這種疼痛就失去了其生理上提供身體保護的功能，相反地它只會干擾病人生活品質及功能。目前我們對於神經病變痛發生的機制仍有諸多不了解，而且因為神經病變痛的表現多為病人主觀的症狀，臨床上缺乏客觀的檢查工具及診斷標準，因此神經性痛的診斷及治療，是臨床醫師須面臨的重大挑戰。本章節將介紹：(1)疼痛是如何產生：包括周邊神經及大腦路徑和機制；(2)神經病變痛與正常疼痛之相異處，及其表現特點、分類、診斷條件與工具方法；(3)神經病變痛的病理機制：包括體感覺神經路徑異常電氣活動，所引起之自發性疼痛，及周邊與中樞神經異常敏感化所導致的誘發性疼痛，這其中可能涉及適應不良的結構變化，如離子通道和突觸活性的改變等機轉。我也將以腦中風後神經病變痛為例，介紹利用「經顱磁刺激」這種非侵入性腦刺激工具，闡明運動皮層的適應不良性變化與神經病變痛的相關性；及(4)神經病變痛的治療進展及機制導引的治療策略。

關鍵詞：疼痛，神經病變痛，機制，診斷，治療

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:180-5) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0006

何謂疼痛或神經病變痛

目前最廣泛使用的就是國際疼痛研究學會的定義：就是因為真實存在或者潛在存在的組織傷害，對個人造成的不舒服知覺及情緒反應。而神經病變痛(neuropathic pain)就是一種特殊形式的疼痛，其發生的原因是體感覺神經系統(somatosensory system)受到傷害，常常會發生在一個外表看起來都正常的病人身上，所以在診斷上有一定的困難度，在治療的效果上也不是非常好。

在處理一般疼痛或神經病變痛時常都會面臨一樣的問題，就是它們都是病人一個主觀的感覺，不易做評估，所以臨床上的評估工具就讓病人主觀的回報有多痛，例如從 0 分(不痛)到 100 分(最痛)選一個分數，或是在一條從不痛到最痛的直線上，畫出一個位置來代表疼痛強度。

疼痛的發生與傳遞

痛覺受器位在哪裡呢？其實就在組織的痛覺神經末梢。皮膚是人體最大的感覺器官，皮膚的表皮上面，透過特殊的組織化學免疫染色，可以看到位於表皮上的一條條的神經，那就是痛覺神經的末梢，痛覺的受器就是在痛覺神經的末梢上，熱痛刺激的受器就是所謂的 TRPV1、TRPV2 及 TRPV4，不同的受器會在不同的溫度下被活化[1]。

例如 TRPV2 一般會在較高溫時，才會活化產生熱痛的感覺；關於冷痛覺得受器則是 TRPM8 及 TRPA1；機械性的刺激通常是一些比較非專一性的陽離子通道，在經過機械性刺激後，像是被捏到，就會產生訊號；另外，組織受傷後，也會產生一些化學的發炎性物質，可以活化痛覺神經的末梢分布的發炎性物質受器[2]。這些痛覺受器被活化後，所

臺大醫院神經部

通訊作者聯絡處：趙啟超，臺大醫院神經部，台北市中正區中山南路 7 號。E-mail: chichaochao@ntu.edu.tw

產生的訊號接著會經由周邊神經往中樞傳遞，而負責傳遞痛覺受器被活化後，所產生訊號的周邊神經是屬於小直徑神經：包括只有薄薄髓鞘的 A δ 神經纖維(A δ -fiber)或者是沒有髓鞘的 C 類神經纖維(C-fiber)神經。

周邊感覺神經根據直徑的大小，可分為大直徑或小直徑神經。大直徑神經的功能，是負責本體感覺及皮膚的壓觸覺的傳遞。小直徑神經除了負責溫度及疼痛感覺，還負責管理自律神經的功能[3]。痛覺訊號經小直徑神經傳導進入脊髓後，會經由脊髓視丘路徑(spinothalamic tract)傳導進入視丘。之後的訊號處理一般可以分為二個路徑，一個是外側路徑(lateral pathway)，到了視丘之後會傳遞到體感覺皮質感覺區，其功用就是產生疼痛知覺(perception)，會感受到疼痛的位置、強度；另外一個內側路徑(medial pathway)一樣是經由脊髓視丘路徑到達視丘之後會傳達到特定的腦區，包括前扣帶皮層與前島葉，其功用就是對於疼痛刺激做出情緒反應。

我們的大腦對於疼痛其實也有抑制的路徑，就是所謂抑制的下傳路徑，通常是從束核(amygdala)或是前扣帶迴皮質區(pregenual anterior cingulate cortex)或是前背側額葉皮質區(dorsal lateral pre-frontal)的地方往下傳到腦幹導水管旁邊的灰質，還有一些頭腹內側腦幹(rostral ventromedial brainstem)的神經核(nucleus)，再經由這些地方往下傳到脊髓去抑制疼痛的傳遞路徑[4]。

近期因為功能性神經影像的發達，研究發現，其實疼痛刺激後大腦被活化及影響的區域更為廣泛，例如很多跟運動有關的腦區，像是運動相關腦區或是基底核(basal ganglia)其實都可以被疼痛刺激所活化，它們也可能在疼痛的感覺上，扮演一些重要的腳色[5]。

神經病變痛的特色與診斷

生理性疼痛是因為組織傷害所造成，相反的神經病變痛是起因於體感覺神經系統受到損傷，所以外觀上常常沒有組織傷害的證據，看起來與一般正常人無異。生理性疼痛在人體有一個很重要的功能，就是告訴我們身體的組織已經有受傷，提醒我們需要避開外在環境或內在環境的傷害性刺激，所

以它有種保護的效果，但是神經病變痛的特色是對疼痛刺激的敏感度(sensitivity)是增加的，即所謂的 hyperalgesia(痛敏感)；對疼痛刺激的閾值是下降，也就是說在一些低強度非疼痛性的刺激下就會產生疼痛，也就是所謂的異感痛(allodynia)；更擾人的是神經病變痛常伴隨持續進行之自發性的疼痛。這種疼痛就失去了原本保護的目的，對人體會造成精神上或感官上的不舒服現象，所以就變成是一個病態性的疼痛[6]。

在正常情況下，當刺激到達一定的強度，對組織造成傷害就會產生疼痛的感覺，隨著刺激越強、疼痛就越強；當發生病態性的神經病變痛時則會發生一些改變也就是說在一些正常非疼痛性的刺激下就會產生異感痛(allodynia)，而對於疼痛性刺激的反應會更強，也就是刺激與疼痛的關係曲線變得更陡，甚至在沒有刺激的情況下也會產生疼痛，就是自發性的疼痛[6]。

另一個神經病變痛的特色是異質性感覺的症狀，這些感覺症狀常常是疼痛性的感覺症狀跟非疼痛性的感覺症狀同時並存，也就是說病人會有一些自發性的疼痛像是觸電、針刺、灼熱等，或有一些誘發痛，常也會麻，也可能有一些奇奇怪怪的感覺，譬如說是冰冷、熱熱、癢或緊，但是因為有神經系統的受傷，所以會伴有一些因為神經功能缺損所造成的負性症狀，也就是說對於刺激會有感覺麻痺或遲鈍的情況，如果影響到其他的神經系統，也會有其他神經學症狀的情況。所以怎麼樣區分神經病變痛跟一般的生理性疼痛呢？神經病變痛就是一個感覺遲鈍跟一個自發性的疼痛、疼痛敏感、及各種異質性感覺矛盾地共存情況[7]。如果看到這樣的情況就可以高度的懷疑可能是神經病變痛。

神經病變痛到底該怎麼診斷呢？在診斷的確定層次上可以分為疑似(possible)、可能(probable)及確定(confirmed)。首先當有疼痛的症狀存在，可能也會伴有非疼痛的感覺症狀，同時疼痛及感覺症狀的分布，要符合特定神經損傷可以造成的表現，所以當是周邊神經的病變或者中樞脊髓或腦部的病變，都會有一些特別的分布表現，例如三叉神經病變痛就必須符合三叉神經分布的範圍；例如一個神經根病變就必須符合相對應皮節的範圍；例如是一個多發性的神經病變，就必須是一個以肢體遠端為主的

分布；如果是中樞型，比如說脊髓，它必須是一個感覺位階(sensory level)的分布，例如有一個感覺異常的分界線在軀幹；如果是一個腦中風所造成的疼痛通常是單側性的分布。如果符合這樣的表現，就可以診斷為「疑似神經病變痛(possible)」。

如果要進一步進展到「可能神經病變痛(probable)」，則必須做到異常感覺徵候(sensory signs)。異常感覺徵候就是要在發生疼痛，或異常感覺症狀的區域，以理學檢查方式做出感覺缺損或是感覺過敏的徵候，例如說以各種感覺刺激該區域，有感覺變差或者是感覺變得更強烈的情況。如果要進一步達到「確定神經病變痛(confirmed)」的診斷，則需要有影像或有電生理的檢查證實體感覺神經系統有受損的證據[8]。所以在臨床上如果病人抱怨會麻、冰冷、灼熱、觸電、抽痛、刀割、針刺，或緊，或者碰到某些東西就會痛，泡到冷熱水會痛，這樣的情況之下，就要開始想是不是神經病變痛，同時依照上述步驟確定是否為神經病變痛。

DN4 量表是一個臨床上常用來診斷神經病變痛的量表，該量表包含是否有出現 7 個病人主觀可以告知的症狀，包含 3 個疼痛性症狀與 4 個異常感覺症狀；另外包括 3 項疼痛區域所做的檢測，來測試是否有對碰觸的感覺低下、對針刺的感覺低下及輕刷是否可以引發或增加疼痛。分數在 4 分以上就可以有高達 80%的敏感度及 90%的專一性來診斷神經病變痛[9]。

神經病變痛到底對病人有多大的影響？其實它的影響非常大，主要是因為神經病變痛的盛行率並不低、診斷與治療不易。以糖尿病為例，現在在台灣糖尿病的盛行率大約有 11%左右，之前的研究顯示約有 10%-20%的糖尿病病人遭受神經病變痛的困擾；此外，帶狀泡疹後神經病變痛、化療引起之神經病變、退化性神經根病變、中風後神經病變痛、脊髓病變後神經病變痛，和各種周邊神經病變都可以導致很多病人發生神經病變痛。此外神經病變痛也常伴隨各種共病，常常會造成憂鬱或焦慮症的情況，除了對病人的工作造成負面影響，也對醫療造成負擔，導致病人及社會很大的經濟損失。此外因為神經病變痛不易正確診斷，也容易被誤診為其他疾病，所以病人常沒有接受正確的治療，對病人的生活造成重大負面的衝擊。

神經病變痛的機制

神經病變痛到底是如何產生？這個問題一直是一個大家都想知道的問題，但到現在為止，我們對神經病變痛的發生機制還不是非常清楚。神經病變痛是一個體感覺神經系統，受傷後所產生的一個不良性反應，是周邊神經、脊髓或者是大腦發生傷害之後逐漸發生的，中間應該涉及一些神經系統的改變。而急性神經病變痛跟慢性神經病變痛，在生理機制上可能不太一樣，急性神經病變痛也許是可逆的，但到慢性神經病變痛常常就不可逆也比較不易治療。神經病變痛發生的源頭在哪裡，可能會因為每一個體感覺神經系統病變，所發生的位置而不太一樣，但是我們認為發生改變的位置可能是在周邊神經、或者是背根神經節、或者是脊髓、或者是在大腦，除了體感覺神經系統發生改變，也可能會影響到更大範圍的位置，例如影響到腦部的一些神經網絡(network)，就可能產生神經病變痛[10]。

神經病變痛機制的研究，大多數來自動物實驗，藉由在動物上對體感覺神經進行傷害，來研究神經病變痛的機轉。在正常情況下，不同的神經有不同的功能，像 C 類神經纖維(C-fiber)、A δ 神經纖維(A δ -fiber)等小直徑神經跟疼痛的傳遞有關，A β 大直徑神經則是跟本體感覺、觸覺、壓覺有關，它們在電生理行為上也不同。除了大小粗細的不同，它們結構上分布的離子通道，在種類和分型上也大有不同，像小直徑神經 C-fiber 上的鈉離子通道多為 1.8、1.9 亞型，如果是大直徑神經，鈉離子通道主要是 1.1、1.6、1.7 亞型為主；使用的神經傳導物質也不一樣，小纖維神經可能是用物質 P(substance P)經由 NK1 受體(NK1 receptor)作用，大纖維神經可能是用穀氨酸(glutamate)經由 N-甲基-D-天門冬氨酸受體(NMDA receptor)作用。

當感覺神經發生損傷時，則會產生一些變化，例如無髓鞘的 C-fiber 會發生中樞段神經末梢回縮的情形；A δ -fiber 會發生某些受器，像是 TRPV1, B1-type BK receptor, and Cav α 2 δ -1 subunits 表現上調(upregulation)的情形；A δ -fiber 和 A β fiber 就可能產生髓鞘脫失(demyelinating)的情況，就可以讓不同的神經之間，例如 C-fiber 和 A δ -fiber 或是 A δ -fiber 和 A β -fiber 發生串擾(crosstalk)，產生一些耦

合的電流傳遞。這些變化就會改變疼痛訊息的傳遞模式，就容易產生一些病態的神經病變痛，像是輕觸的時候也會產生疼痛(allydynia)，輕觸是由大直徑 A β fiber 所傳遞，而疼痛理論上是由小直徑 C-fiber 及 A δ -fiber 傳遞，它們之間如果發生串擾就會產生這樣的病態神經病變痛症狀[11]。

神經病變痛背後的病生理機制，一般認為可能跟離子通道的異常調控(dysregulation)有關，在神經病變痛的動物實驗上可以看到興奮性離子通道的上升，包括鈉離子通道跟鈣離子通道，也可以伴有抑制性的離子通道下降，例如鉀離子通道。鉀離子通道跟溫度的受器尤其是冷覺的受器，包括 TRPM8 受器其實有抗衡的情況，所以當鉀離子通道下降的時候，會代償性的讓 TRPM8 的數量上升，所以就對冷覺比較敏感，產生冷異感痛(cold allodynia)的情況。此外在神經病變痛的動物實驗上裡面也發現由脊髓及背根神經節所釋放 thrombospondin-4 (TSP4)會增加，TSP-4 會作用在脊髓的鈣離子通道，會讓鈣離子通道的 $\alpha 2\delta 1$ 的次單元表現增加，可以讓訊號傳遞效率增強[8]。

神經病變痛背後的病生理機制也涉及一個重要地方的改變-那就是突觸(synapse)，突觸是神經與神經接合的地方，整個痛覺傳遞路徑從周邊神經到脊髓到大腦，中間由多個突觸來連接；因為神經病變痛的自發性疼痛和誘發痛，可能涉及感覺閾值的下降及敏感度的上升，推測可能在這樣接合的位置產生了重要的改變，也就是「突觸可塑性(synaptic plasticity)」，神經突觸上可以產生短期跟長期的可塑反應，短暫大概就是時間只有毫秒到分鐘，長期的可能會持續 30 分鐘以上，在動物實驗上發現，在很多神經組織在連續不同頻率強度的刺激下，都可以產生突觸短期或長期的興奮，或抑制的可塑性情況，這可能在神經病變痛的機制上扮演重要的角色[12]。

所以神經病變痛發生的病生理機制，可能涉及突觸異常的刺激活化，導致突觸的前端或後端神經產生一些可塑性改變，突觸前神經最終的變化，是讓整個神經傳導的物質增加，突觸後神經通常是因為鈣離子濃度上升，引發下游訊息路徑活化及基因表現的改變，會讓細胞膜上蛋白分子表現改變，最後造成突觸功能發生改變[12]。

人體所有知覺的產生，都是在大腦發生，所以当神經病變痛發生時，大腦會發生什麼反應？過去很難探討神經病變痛背後大腦所發生的改變，近年拜神經影像及非侵入性腦刺激技術進步所賜，我們開始有工具可以評估大腦的功能，包括功能性磁共振造影、腦磁波儀、經顱磁刺激等，可以用來看大腦的活性變化，當然就可以用在神經病變痛的病人身上[13]。經顱磁刺激是利用快速變化的磁場，在大腦表層上產生一個感應電流，可以用來刺激大腦的表層以產生相對的反應，如果我們把它放在大腦初級運動區，就會刺激上運動神經元往下傳導至下運動神經元及肌肉，進而在相對應的肌肉記錄到電氣訊號，即所謂的運動誘發電位(motor evoked potentials)。這樣的工具可以讓我們來測大腦活性的變化，尤其是初級運動區[14]。

神經病變痛是腦中風及多發性神經病變中常見的症狀，過去我們以經顱磁刺激，分別探討中風後神經病變痛及多發性神經病變患者，其運動皮質興奮性和感覺運動交互作用的變化，及其與臨床表現的相關性。結果發現，中風後神經病變痛病人中風側與健側腦相較，多發性神經病變病有神經病變痛與無神經病變痛患者相較，其初級運動區皮質興奮性都發生變化，主要包括皮質內抑制性減弱及皮質內促進性增強，而且皮質內抑制性減弱的程度與神經病變痛的強度相關，顯示在不論是中樞神經或者是周邊神經病變所引起之神經病變痛，其初級運動區內 γ -胺基丁酸(gamma-aminobutyric acid)作用都存在缺陷，該缺陷程度與神經病變痛的表現呈相關性。這些結果表示，大腦相關腦區之可塑性變化，在神經病變痛背後的病生理機制上扮演重要腳色[15,16]。

神經病變痛的治療

治療神經病變痛的藥物主要有抗癲癇藥(anticonvulsants)，包括鈉離子通道阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑；抗憂鬱藥(antidepressant)，包含三環抗憂鬱劑、血清素-正腎上腺素回收抑制劑；類鴉片止痛劑(opioid analgesics)， γ -胺基丁促效劑(gamma-aminobutyric acid agonist)；或局部麻醉劑(lidocaine)或辣椒素(capsaicin)[17]。

像抗癲癇藥物，就是利用抑制鈉離子通道來

阻斷動作電位之傳遞，及透過鈣離子通道阻斷來抑制突觸的傳遞；而抗憂鬱藥的鎮痛機制可能與增強下行抑制疼痛路徑活性、激活內源性鴉片受體、鈉通道阻斷及 NMDA 受體抑制有關。神經病變痛其實有很多不同的機制所導致，病人本身因為個人基因跟病因的差異，也有自己的特殊的病生理變化，如果我們可以知道病人神經病變痛發生的機制與位置，我們就可以較有效的用藥物來抑制，但事實上很難知道確切機制，所以臨床上的治療常常是透過經驗性的治療。

未來如果要給一個神經病變痛病人好的治療，必須對他的個別機制做了解，如果我們可以透過不同檢查工具，去知道到底是在周邊神經段或是在中樞神經段發生何種變化，可以給與病人個人化的精準治療[18]。

聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

- McGlone F, Reilly D. The cutaneous sensory system. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:148-59.
- Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: The sensors of the pain pathway. *J Clin Invest* 2010;120:3760-72.
- Dyck PJ, Thomas PK. *Peripheral Neuropathy*, 4th edition. Chapter 7: The peripheral sensory systems: Dorsal root ganglion neurons, 2005.
- De Ridder D, Adhia D, Vanneste S. The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;130:125-46.
- Tseng MT, Chiang MC, Chao CC. fMRI evidence of degeneration-induced neuropathic pain in diabetes: Enhanced limbic and striatal activations. *Human Brain Mapping* 2013;34:2733-46.
- Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: Clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 2014;13:924-35.
- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9:807-19.
- Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: From mechanisms to treatment. *Physiol Rev* 2021;101:259-301.
- Wang YF, Yang CC, Ro LS, et al. Development and validation of a Taiwan version of the DN4-T questionnaire. *J Chin Med Assoc* 2019;82:623-7.
- Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, et al. Neuropathic pain: Central vs. peripheral mechanisms. *Curr Pain Headache Rep* 2017;21:28.
- Ueda H. Peripheral mechanisms of neuropathic pain- involvement of lysophosphatidic acid receptor-mediated demyelination. *Mol Pain* 2008;4:11.
- Luo C, Kuner T, Kuner R. Synaptic plasticity in pathological pain. *Trends Neurosci* 2014;37:343-55.
- Tseng MT, Tseng WY, Chao CC, et al. Distinct and shared cerebral activations in processing innocuous versus noxious contact heat revealed by functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 2010;31:743-57.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: A primer. *Neuron* 2007;55:187-99.
- Tang SC, Lee LJ, Jeng JS, et al. Pathophysiology of central poststroke pain: Motor cortex disinhibition and its clinical and sensory correlates. *Stroke* 2019;50:2851-7.
- Chiang MC, Hsueh HW, Yeh TY, et al. Maladaptive motor cortical excitability and connectivity in polyneuropathy with neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2022;29:1465-76.
- Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: Principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2015;90:532-45.
- von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron* 2012;73:638-52.

Mechanism and Treatment of Neuropathic Pain

Chi-Chao Chao

Abstract: Pain is an unpleasant and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, and is a warning system to protect the human body from the potential harmful stimuli in the internal and external environment of the body. Neuropathic pain, resulting from neurological disorders affecting the somatosensory system, is a pathological pain which occurs spontaneously or is evoked by non-painful stimuli without tissue injury. Neuropathic pain is devastating to patients experiencing it, and its diagnosis and treatment of neuropathic pain is a substantial challenge for physician. Clinically neuropathic pain is usually diagnosed by subjective painful symptoms reported by patients. There is a lack of objective evaluating tools for neuropathic pain and the mechanism of neuropathic pain is not well elucidated. In the present chapter, we will introduce: (1) where and how the pain originates: from nociceptors, peripheral nerves, brain network to mechanism; (2) Differences between physiological pain and neuropathic pain, and features, classification, diagnostic criteria and tools of neuropathic pain; (3) pathophysiological mechanisms of pain, including spontaneous pain caused by abnormal electrical activity of somatosensory pathways and evoked pain caused by abnormal sensitization of peripheral and central nervous system, which may involve maladaptive changes in ion channels and synaptic activity, like the disinhibition of primary motor cortex in post-stroke neuropathic pain demonstrated by transcranial magnetic stimulation; and (4) the treatment of neuropathic pain, especially the mechanism-guided therapeutic strategies.

Key Words: pain, neuropathic pain, mechanism, diagnosis, treatment

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:180-5) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0006

Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Chi-Chao Chao, Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, No.7, Chung Shan S. Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan. E-mail: chichaochao@ntu.edu.tw