

# 神經退化與疼痛症候群之小纖維神經病變診斷與治療

謝松蒼<sup>1,2</sup>

**摘要：**周邊神經可以依據神經的直徑大小，分類為小纖維神經(small fiber, 職司溫覺與疼痛)與大纖維神經(large fiber, 負責本體感覺)，當發生神經退化疾病時(稱為周邊神經病變)，造成小纖維神經病變 (small fiber neuropathy)與大纖維神經變(large fiber neuropathy)，各有不同的臨床表徵。小纖維神經病變的臨床表現，除了包括溫覺消失的負性症狀，更多的是神經異常興奮造成神經疼痛的正性症狀，臨床評估並需檢查症狀分佈。典型的周邊神經病變如糖尿病神經病變、化學藥物神經病變、神經末梢，如腳趾開始，逐步向近端足踝、小腿、手指延伸，這是典型以肢體末梢為主的分佈(length-dependent, distal predominance)。除了以肢體末梢為主的臨床表現，周邊神經病變也可以在個別神經的分佈範圍，如右側正中神經、左側尺神經的症狀，此稱非長度分布(non-length distribution)、或是非對稱性之多發型單一神經病變 (mononeuropathy multiplex)。對於小纖維神經病變，傳統的檢查只能依據病人主觀的症狀描述，缺少量化的評估，不像大纖維神經病變可以使用神經傳導檢查(nerve conduction studies)。從 1990 年代開始，科技的進步，逐漸發展出：(1)感覺神經功能量化檢查(quantitative sensory testing)作為心理物理(psychophysics)的評估；(2)皮膚切片定量表皮神經為基礎的病理檢查；(3)痛覺誘發電位(pain evoked potential)為依據的神經生理檢查，並逐步擴展到；(4)功能性磁共振造影(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的神經影像檢查，作全面性的整合評估檢測平台。現有對於小纖維神經病變的治療，是以神經病變痛的調控緩解症狀，包括：(1)抗癲癇藥物；(2)抗憂鬱藥物；(3)類嗎啡類藥物；(4)局部貼片。這些檢測可以提供以藥物為基礎的精準醫學治療。自 1990 年代、這 30 年來，雖然檢查、藥物開發有長足的進步，但仍然未臻完美，未來包括神經病理、生化、生理、藥理的研究，可以對於小纖維神經病變的精準治療提供基礎與契機。

**關鍵詞：**小纖維神經病變，溫度覺，痛，誘發電位，功能性磁共振造影，抗癲癇藥物，抗憂鬱藥物，類鴉片 (台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:193-201) DOI:10.6320/FJM.202403\_28(2).0008

## 前言與臨床個案實例： 神經退化與神經病變痛

張先生是 1 位 58 歲的糖尿病病人，有 10 幾年的糖尿病病史，大約是 5 年前開始，張先生注意到兩腳的腳趾頭開始會有發麻的現象，有時候會有疼痛的感覺，或者是觸電的感覺，逐漸地從腳趾頭延到整個腳底，接著擴展到足踝，上升到小腿到達膝蓋，除了麻的感覺，還有針刺感，特別是兩邊的足底會有灼熱感。這樣的症狀令張先生非常的困擾，雖然有這些感覺神經的症狀，但是張先生的行走、運動能力，並沒有受到影響。

為了這些症狀，甚至於晚上張先生也無法好

好睡覺，這些針刺感和麻感，會讓張先生不好入睡，或者甚至於入睡中會驚醒。張先生為了針刺感和小腿抽筋的症狀，看了很多的醫師。神經科醫師告訴張先生：是有周邊神經的症狀，最可能的是糖尿病周邊神經病變。

醫師安排了神經傳導檢查，可是檢查結果神經科醫師說都是正常。這不只讓醫師覺得奇怪，張先生更是百思不解。神經正常為什麼還會痛呢，其實在神經學檢查的時候，醫師有注意到：張先生除了會有麻痛感，對皮膚冷熱的感覺是比較遲鈍的。同時在腳背也有一些燒傷和燙傷的痕跡。特別是張先生自己也有注意到：皮膚對於刺激的敏感度是降低的，比如洗澡水現在要比較高的溫度，他才會

<sup>1</sup> 臺大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所，<sup>2</sup> 臺大醫院神經部

通訊作者聯絡處：謝松蒼，臺大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所，臺北市仁愛路 1 段 1 號。

E-mail: shsieh@ntu.edu.tw

表一：周邊感覺神經病變分型

	小纖維神經病變	大纖維神經病變
症狀	溫覺、痛覺喪失	本體感覺喪失、步態不穩
神經學檢查	溫度刺激	震動、關節運動覺、Romberg test
實驗室檢查	皮膚切片，感覺神經功能量化檢查，痛覺誘發電位	神經傳導檢查
處置與治療	預防皮膚受傷，神經病變痛的治療	預防跌倒

覺得熱。有幾次剪腳趾甲，剪到皮膚了，張先生也沒有感覺痛，是看到流血，才知道皮膚受傷。

### 解析與診斷：小纖維神經病變的症狀

這一位病人兩邊下肢有神經病變痛，同時對於溫度的感覺不敏感，而且是由腳趾、腳底、足踝至小腿，逐步擴展，符合神經末梢為主要分佈型的多發性神經病變(length-dependent polyneuropathy)。然而神經傳導檢查是正常，顯示大纖維神經(large fiber)的功能是完整的。根據臨床檢查，可以知道這位病人有小纖維神經(small fiber)功能的異常。

傳統上，針對周邊神經病變的第1個首選檢測是神經傳導檢查(nerve conduction studies, NCS)，可是神經傳導檢查只能檢測大纖維神經病變(large fiber neuropathy)，對於小纖維神經病變(small fiber neuropathy)的檢查評估是無能為力的。因此自從1990年代以來，過去30多年間，包括臨床醫師與神經科學家，就在積極發展小纖維神經的檢測方法：這些從神經病理觀察神經的退化、神經生理檢查顯示神經的異常功能，以及影像學可以「看」到神經異常功能表現的大腦標記，對於小纖維神經病變以及所導致的神經病變痛，可以有全面性的檢查和評估，提供小纖維神經病變病人一個完整的檢測平台與評估工具，這是精準醫學所要達成的目標 [1,2]。

### 周邊神經病變的分類：

#### 大纖維神經與小纖維神經的比較

感覺神經細胞(感覺神經元)依據型態、大小與功能，可以分成兩類：(一)本體感覺神經元(proprioceptor)及(二)疼痛溫度感覺神經元(nociceptor)。前者屬於大直徑神經元，所發出的軸突有髓鞘神經(myelinated nerves)，故稱為大纖維

神經(large fiber、或稱為 large-diameter nerve)；後者的直徑較小，軸突為薄或小髓鞘神經(thin or small myelinated nerve)及無髓鞘神經(non-myelinated or unmyelinated nerve)，統稱為小纖維神經(small fiber 或 small-diameter nerve)，其神經末梢的直徑在1到5微米(1~5um)以下。

依據這兩類神經的不同功能，當發生周邊神經退化(nerve degeneration)時，特別是多發性神經病變，會出現不同的神經缺失與神經學症狀(表一)。大纖維神經病變的症狀主要是位置感覺缺失及步態不穩，及感覺型共濟失調(sensory ataxia)；小纖維神經病變的症狀主要是對冷、熱溫度及痛覺不敏感，造成對於溫度、傷害性刺激(noxious stimulus)沒有反應，屬於功能喪失的症狀(loss-of-function-symptoms)，發生無預警、無痛感之傷口(painless wounds)，如燙傷、凍傷，屬於神經退化造成的神經缺失症狀，稱為負性症狀(negative symptoms)[3,4]。小纖維神經病變除了這些負性症狀，還會出現正性症狀(positive symptoms)，包括麻、刺痛、灼熱感、凍感、電擊感、甚或癢、蟻走感等，這是因為神經退化，會造成神經元細胞本體、以及相關神經路徑的異常活化(neuronal hyperexcitability)所導致，造成不舒服之神經病變痛(neuropathic pain) [5-7]。因此典型的小纖維神經病變，會出先功能缺失的負性症狀與神經病變痛的正性症狀[8]。

### 小纖維神經病變：

#### 病因與臨床症狀表現

小纖維神經病變的病因非常多樣化，臨床上常見的相關疾病包括：(一)代謝疾病，特別是糖尿病神經病變、或是慢性腎病之神經病變 [9]，(二)化學藥物治療之周邊神經病變(chemotherapy-induced

peripheral neuropathy, 簡稱 CIPN), 常見的化學治療藥物, 有含紫杉醇(taxol)、鉑(platinum)、長春新鹼(vincristine)等[10], (三)自體免疫疾病, 特別是休格蘭氏乾燥症(Sjogren syndrome), (四)遺傳型神經疾病, 以類澱粉以家族型澱粉神經病變(hereditary transthyretin amyloidosis, 舊名 familial amyloid polyneuropathy) 為代表, (五)基因型小纖維神經病變, 特別是鈉離子通道之突變所致, (六)營養素缺乏, 特別是維生素 B1、B12 等等, 如果經過詳細的生化、免疫學、基因檢測等評估, 都沒有特定疾病可以說明, 則稱為原發性小纖維神經病變(idiopathic small fiber neuropathy) [11,12]。

小纖維神經病變的典型症狀包括兩類: 正性症狀與負性症狀[8]。前者是指麻、刺痛、灼熱等, 肇因於異常活化(neuronal hyperexcitability), 後者是指神經缺失。小纖維神經的功能, 除了前述的感覺型小纖維神經, 會造成神經病變痛; 另外一類的小纖維神經, 是職司自律神經調控的小纖維神經, 包括控制血壓、心跳、腸胃蠕動、排尿功能、性功能、排汗功能、淚液與唾液分泌、瞳孔大小, 自律神經型的小纖維神經分佈全身各處, 功能更為廣泛, 一般使用的藥物, 常會出現的副作用, 就是因為影響的不同器官、系統的自律神經。本篇論文配合專輯主題, 主要聚焦於感覺型的小纖維神經病變。

### 小纖維神經病變的全方位整合性檢查

當典型負性症狀與正性症狀出現時, 小纖維神經病變的臨床診斷相當明顯, 最大的診斷挑戰在於能否提供客觀、量化的臨床數據, 作為診斷、追蹤、治療的依據。過去 30 多年的科技進步, 發展出各個層面的檢測平台: (一)病理檢查: 以皮膚切片(skin biopsy) 為基礎檢測表皮神經、(二)功能檢查: 經由感覺功能量化檢查(quantitative sensory testing, QST) 量測溫度閾值、(三)神經生理檢查: 以溫熱刺激誘發電位(evoked potential) 為基礎, 以及(四)神經影像學檢查(neuroimaging): 藉由功能性磁共振造影(functional magnetic resonance images, fMRI), 對於小纖維神經病變提供全方位的評估, 作為精準治療的基礎。

### 小纖維神經病變的神經病理檢查： 小片皮膚切片

負責痛覺與溫度覺傳導的小纖維神經, 位在皮膚的最表層, 即表皮層(epidermis)。其神經末梢並無髓鞘、直徑在 1 到 5 微米以下, 通常需要用電子顯微鏡才能有足夠的解析度、可以精確的觀察。不過電子顯微鏡的檢測通常需要做神經切片(nerve biopsy), 神經切片是具有侵襲性的檢查, 需要在局部麻醉的情況下執行手術, 同時神經切片需要經由電子顯微鏡的檢查, 才會有觀查到無髓鞘神經末梢的解像力。電子顯微鏡技術非常的繁覆, 同時取樣也有限, 因此自從 1960 年代有電子顯微鏡以來, 對於皮膚的表皮內神經(intraepidermal nerve fiber, IENF) 是否存在, 一直有正反兩面的意見。

這一現象一直到了 1990 年代開始, 因為免疫化學染色的發展, 我們團隊與國際上其他的研究室同步發展了「微創型皮膚切片」, 就是使用 3 厘米的小片皮膚(3 mm-punch skin biopsy), 加上免疫化學染色, 可以觀察到皮膚最表淺的表皮層, 有相當多量、垂直於表皮層基底膜的表皮內神經纖維, 這一特殊染色, 提供了在一般常規的光學顯微鏡下, 不需要使用神經切片、也不需要電子顯微鏡, 就可以觀察神經病理、並定量位在表皮的感覺神經密度(intraepidermal nerve fibers density, IENd), 這一檢查提供了表皮神經退化的病理證據, 也因此在過去 10 多年來, 以皮膚切片來定量表皮神經密度, 已經成為國際醫學界診斷小纖維神經病變的黃金準則[13-16]。

### 小纖維神經病變的功能檢查：感覺 神經功能量化檢查

感覺神經功能量化檢查屬於心理物理檢測(psychophysics), 可以應用於量測對於溫度感覺的閾值(threshold)。檢測溫度感覺敏感度的方法(algorithms)有兩類: 第一類是直接測試, 稱為極限法則(methods of limits), 就是給予不同的溫度, 當溫度升高到一個程度, 受試者可以感受這就是溫熱, 這就是溫覺的閾值。第二種測試方法, 稱為階梯法則(methods of level), 是先給與固定溫度刺激

(以溫熱覺為例)，當受試者有感受以後，會依據一定比例降低溫度，看受試者是否感受的到溫熱，如果感受得到，溫度會再下降，一直到感受不出差別，最後兩者溫度的平均，就是這一溫熱覺的閾值。

這兩種檢測方法，各有利弊：前者比較簡單、費時較短，但是容易受到環境、情緒及運動反應時間(reaction time)的影響。後者費時較多，但是較為精確。無論使用如何兩種方法，都可以提供溫度感覺的閾值，作為小纖維功能的第一線篩檢工具[17,18]。

### 小纖維神經病變的神經生理檢查： 誘發電位

傳統的電生理檢查用於測量神經傳導速度和振幅，對於大纖維神經適用，但是對於小纖維神經則無法適用。為了彌補這一缺陷，所以有幾種刺激小纖維的方式，並結合誘發電位(evoked potential)的原理，經過平均多個波形(averaging of tracings)來記錄小纖維被刺激的誘發電位，稱為「疼痛誘發電位(pain evoked potential)」，這些可以刺激小纖維的方法，包括：(1)雷射刺激，稱為「雷射誘發電位(laser evoked potential, LEP)」，(2)熱刺激，稱為「接觸熱刺激誘發電位(contact heat evoked potential, CHEP)」(或是簡稱為「熱刺激誘發電位」)，或是(3)使用特殊電刺激模式的電刺激誘發電位(electrically evoked potential)，造成疼痛感的「疼痛相關誘發電位 (pain-related evoked potential)」。

比如在身體的固定部位，給予一定的溫度刺激，這些刺激的給予，必須可以快速升降溫度的刺激器，以減少大腦對於感覺的習慣性(habituation)，經由一定次數的刺激，將所有波形加成、平均，可以得到熱誘發電位的波形。這一類型的神經生理檢測，可以避免前述感覺神經量化檢查所顧慮的環境、情緒等因素，會影響熱誘發電位的波形與振幅強度。接觸熱誘發電位的振幅(CHEP amplitude)與表皮內神經密度，兩者有正相關，顯示表皮神經密度越高，則熱刺激誘發電位的振幅越高。

我們同時應用這一檢查小纖維神經病變的病人，可以發現在小纖維神經病變病人有皮膚去神經化(skin denervation)的現象，也就是表皮神經密度

減少，同步的熱誘發電位的振幅也會減少，所以熱誘發電位可以提供小纖維神經病變的一個神經生理標誌 [19-21]。

### 小纖維神經病變的神經影像學 檢查：功能性磁共振造影

小纖維神經病變病人的臨床症狀，有兩個特點：(一)對於溫度感覺和疼痛感覺喪失的負性症狀，以及(二)神經病變痛的正性症狀，這兩種症狀顯然互相排斥，為什麼在表皮神經退化的時候，這些疼痛神經的消失，反而會造成神經病變痛？這是長久以來神經學和神經科學研究領域令人困惑的議題。

針對這一矛盾現象，我們提出了「中樞敏感性(central sensitization)」的假說，也就是：當周邊神經末梢退化的時候，相對應的中樞神經系統，會發生大腦神經異常的可塑性變化(maladaptive brain plasticity)，而這一異常的神經可塑性變化，可能會使得中樞神經系統與疼痛相關的腦區，反而變得活化，這種異常的活化會持續刺激腦部，所以即使小纖維神經病變的病人周邊神經退化，但是腦區在異常活化的情況下，病人會持續的感覺神經病變痛。為了探討這一假說，同時也開發中樞神經活化與敏感的檢測平台，我們發展了熱刺激功能性磁共振造影(heat-activated functional MRI)。

功能性磁共振造影的原理，就是使用高解析度的磁共振掃描儀，於掃描腦部的同時，給予一定的刺激，這些刺激可以是體感覺、視覺、聽覺等，經由這些特定功能刺激所得到的腦影像，在經過精細的軟體分析，可以發現某些特定腦區，在這些刺激下，腦血流量以及含氧血紅素成分的變化，是增加或是減少也是以血氧濃度相依對比(blood oxygenation-level dependent, BOLD)的訊號，或者簡稱為血氧濃度訊號(BOLD signal)，因為這是在磁共振攝影的同時，搭配一個刺激，所以稱為功能性磁共振造影。

我們的研究設計就是對於小纖維神經病變的病人，給予熱刺激，然後分析大腦各個腦區的活化：發現雖然周邊神經、特別是疼痛神經末梢退化，傳入的刺激減少，但是，在包括前扣帶腦迴(anterior cingulate cortex, ACC)等邊緣系統(limbic system)

表二：小纖維神經病變的神經病變痛治療

治療類型	藥物
抗癲癇藥物	1. gabapentin, pregabalin 2. oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate
抗憂鬱藥物	1. imipramine, amitriptyline 2. duloxetine, venlafaxine
類鴉片藥物	tramadol
局部貼片	lidocaine

的腦區，反而是有異常的活化，這些研究結果提供了在周邊疼痛神經退化以後，大腦異常活化造成神經病變痛的神經影像學生物標記(biomarkers)。

小纖維神經病變病人的負性症狀相當一致，但是正性症狀相當多樣化，有些會有灼熱感(burning)，有些會有針刺感(tingling)，這些不同的臨床表現型(clinical phenotype)，可能代表大腦不同腦區的異常活化，也就是異常的大腦運作，在過去，所有這些病人的治療，都是用同樣的藥物治療。應用功能性磁共振造影的平台，提供了對於小纖維神經病變病人，不同正性症狀的生物標記。未來對於不同腦影像生物標記，就可以開發特定的藥物，以及作為臨床試驗的初級指標(primary end point)，這是精準醫學(precision medicine)在小纖維神經病變的極致應用。

除了誘發型的功能性磁共振造影，我們並進一步應用各種神經影像學的演算法(neuroimaging algorithms)，檢查大腦的結構性連結(structural connectivity)與功能性連(functional connectivity)，顯示雖然發生在肢體的神經末梢退化，但是大腦的連結體(connectome)已經有了改變，這些應用先進技術的研究，提供了神經退化造成大腦異常可塑性的神經影像學證據 [22-26]。

### 小纖維神經病變的治療

對病人來說，小纖維神經病變最困擾、影響生活品質的最主要症狀是神經病變痛症候群 [27]，神經病變痛有別於關節痛，所用的藥物治療需要考慮不同的疾病生理及機制，依據前述的檢查及研究有兩種策略，包括：(一) 抑制腦區與神經的異常活化，(二) 強化疼痛抑制路徑，因此應用具有前述效應的神經藥理作用、已經核准上市的藥物，作重新

利用 (repursing) 的臨床試驗，經由這些臨床試驗，國際上建立多個臨床治療指引，有幾大類藥物對於小纖維神經病變的神經病變痛症狀有緩解的療效(表二)：(一) 抗癲癇藥物(anticonvulsant 或稱為 anti-epileptic drug, AED)、(二) 抗憂鬱藥物(anti-depressant)、(三) 類嗎啡止痛藥(opioid)、(四) 局部貼片(local patch) [28-30]。

- 一. 抗癲癇藥物：神經系統的運作，特別是神經元的細胞活化，主要是依賴各類的離子通道(ion channel)，當這些離子通道異常的活化，就會造成不同腦區的活化、以及相關的症狀。基於這樣的學理根據，抑制離子通道可以降低神經元的細胞活性，抑制離子通道最重要的藥物，就是抗癲癇藥物，比如 gabapentinoids (包括 gabapentin、pregabalin)，是抑制型神經傳導物質  $\gamma$ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA) 的衍生物，主要是抑制電位依賴型鈣離子通道的  $\alpha 2\delta$  次單位( $\alpha 2\delta$  subunit of voltage-gated calcium channel)等；或是傳統的抗癲癇藥物，比如 oxcarbazepine、lamotrigine、topiramate 等，需要注意的是，這些傳統抗癲癇藥物用於神經的治療，是依據臨床試驗的結果，而非藥物仿單，屬於仿單標示外使用(off-label use)，使用上需要謹慎，特別是副作用的評估。
- 二. 抗憂鬱藥物：抗憂鬱藥物主要是針對疼痛抑制路徑。正常情況下，當從周邊組織上傳疼痛訊息時，同時還有來自於腦幹的疼痛抑制下行神經路徑(pain-inhibiting descending pathway)，以平衡過度的活化。因此強化疼痛抑制下行神經路徑，也可以有緩解神經病變痛的功能。而這個抑制路徑所使用的神經傳導物質，主要是

單胺類神經傳導物質(monoamine transmitter)，現有的抗憂鬱藥物，即是強化這個路徑，包括傳統的三環抗憂鬱藥物(tricyclic antidepressant，如 imipramine、amitryptiline 等)、以及具有特異性的回收抑制劑，特別是血清素及去甲腎上腺素再回收抑制劑(serotonin-epinephrine reuptake inhibitor，SNRI，如 duloxetine、venlafaxine)，可以有部分有緩解神經病變痛的作用。

三. 類嗎啡止痛藥：一般手術後使用的嗎啡(morphine)，只能用於急性的止痛，因為有相當強的副作用，包括意識障礙、以及呼吸抑制，不適合用小纖維神經病變造成的慢性神經病變痛。類嗎啡藥物(如 tramadol) 則有較少的副作用，另外部分的類嗎啡藥物也可以強化前述之疼痛抑制下行神經路徑。

四. 局部貼片：口服藥物通常有全身性的副作用，部分的小纖維神經病變，則只有局限性的分佈，比如疱疹後神經病變痛，類似這種局部的神經病變痛，就可以使用貼布，比如含有利多卡因(lidocaine)成分的貼布，可以減少全身性的副作用。

神經病變痛影響生活品質(quality-of-life)甚劇，應用現有的治療建議，可以部分緩解神經病變痛，但全方位止痛，有賴結合生物與影像指標，發展以分子標的為基礎的精準治療[31-37]。

## 結語

大纖維神經是指有髓鞘的神經，負責位置與平衡的本體感覺，神經損傷的時候，會造成步態不穩。小纖維神經是指沒有髓鞘或者是髓鞘比較薄的神經，負責溫度和疼痛的感覺，神經受損的時候，會造成對於溫度感覺喪失，同時併有異常的疼痛現象，這種神經退化疾病稱為「小纖維神經病變」，在包括糖尿病、化學藥物治療，和自體免疫疾病，和類澱粉神經病變等等，非常常見。

但是傳統的神經傳導檢查，只能檢測大纖維神經病變，無法偵知小纖維神經病變。根據前面所敘述的溫度感覺降低以及疼痛兩種症狀，從 1990 年代以來，神經學領域在這一方面有長足的進步，

包括我們的團隊發展出「小片皮膚切片」，經由特殊染色，可以定量位於皮膚最表層的表皮神經密度，提供了診斷小纖維神經病變的病理依據。

對於疼痛的症狀，有神經生理和影像檢測方法。神經生理的檢測發法有兩型：(一)感覺功能量化檢查、(二)痛誘發電位，前者屬於心理物理檢查，量測對於溫度(對於冷、熱刺激的閾值)，後者。利用熱誘發電位或者是雷射誘發電位，可以提供小纖維神經病變的神經生理標記。在周邊神經受傷之後，幫括周邊合中樞神經系統，特別是大腦會發生可塑性的變化，這一現象可能是造成中樞神經過敏性的機制，針對這一假說的可能性，我們發展了熱誘發的功能性磁振造影檢查，可以發現在周邊神經退化之後，大腦對於溫度與疼痛的刺激，在部分病人有異常的活化現象。

對於小纖維神經病變造成的神經病變痛，現有的治療，包括：(一)抗癲癇藥物、(二)抗憂鬱藥物針對疼痛抑制路徑、(三)類嗎啡止痛藥(opioid)、(四)局部貼步，可以緩解病人的部分神經病變痛，但是仍然未達完美，經由這些全方位的病理、功能、生理、神經影像學檢查，提供對於小纖維神經病變的神經退化和症狀學的客觀證據，這些生物指標可以提供未來針對小纖維神經病變，發展精準醫學治療的基礎。

## 參考文獻

1. Callaghan BC. Test utilization and value in the evaluation of peripheral neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2020;26:1384-91.
2. Freeman R, Gewandter JS, Faber CG, et al. Idiopathic distal sensory polyneuropathy: ACTION diagnostic criteria. *Neurology* 2020; 95:1005-14.
3. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, et al. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: Clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 2017;16:934-44.
4. Jensen TS, Karlsson P, Gylfadottir SS, et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain* 2021;144:1632-45.

5. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016; 157:1599-606.
6. Oaklander AL, Nolano M. Scientific advances in and clinical approaches to small-fiber polyneuropathy: A review. *JAMA Neurology* 2019;76:1240-51.
7. Treister R, Lodahl M, Lang M, et al. Initial development and validation of a patient-reported symptom survey for small-fiber polyneuropathy. *J Pain* 2017;18:556-63.
8. Gewandter JS, Burke L, Cavaletti G, et al. Content validity of symptom-based measures for diabetic, chemotherapy, and HIV peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 2017;55:366-72.
9. Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, et al. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: Clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol* 2022;21:922-36.
10. Lehmann HC, Staff NP, Hoke A. Modeling chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN) in vitro: Prospects and limitations. *Exp Neurol* 2020;326:113140.
11. Johnson SA, Shouman K, Shelly S, et al. Small fiber neuropathy incidence, prevalence, longitudinal impairments, and disability. *Neurology* 2021;97:e2236.
12. Callaghan BC, Singleton JR. Causes and implications of isolated small fiber neuropathy. *Neurology* 2021;97:1015-6.
13. Chien HF, Tseng TJ, Lin WM, et al. Quantitative pathology of cutaneous nerve terminal degeneration in the human skin. *Acta Neuropathol* 2001;102:455-61.
14. Boruchow SA, Gibbons CH. Utility of skin biopsy in management of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2013;48:877-82.
15. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010; 17:903-12.
16. Mellgren SI, Nolano M, Sommer C. The cutaneous nerve biopsy: Technical aspects, indications, and contribution. *Handb Clin Neurol* 2013;115:171-88.
17. Lin YH, Hsieh SC, Chao CC, et al. Influence of aging on thermal and vibratory thresholds of quantitative sensory testing. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10:269-81.
18. Vollert J, Kramer M, Barroso A, et al. Symptom profiles in the pain DETECT Questionnaire in patients with peripheral neuropathic pain stratified according to sensory loss in quantitative sensory testing. *Pain* 2016;157: 1810-8.
19. Wu SW, Wang YC, Hsieh PC, et al. Biomarkers of neuropathic pain in skin nerve degeneration neuropathy: Contact heat-evoked potentials as a physiological signature. *Pain* 2017;158:516-25.
20. Hansen N, Kahn AK, Zeller D, et al. Amplitudes of pain-related evoked potentials are useful to detect small fiber involvement in painful mixed fiber neuropathies in addition to quantitative sensory testing - An electrophysiological study. *Front Neurol* 2015;6:244.
21. Parson HK, Nguyen VT, Orciga MA, et al. Contact heat-evoked potential stimulation for the evaluation of small nerve fiber function. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:150-7.
22. Chao CC, Hsieh PC, Janice Lin CH, et al. Impaired brain network architecture as neuroimaging evidence of pain in diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;186: 109833.
23. Chao CC, Tseng MT, Hsieh PC, et al. Brain mechanisms of pain and dysautonomia in

- diabetic neuropathy: Connectivity changes in thalamus and hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e1167-80.
24. Chao CC, Hsieh PC, Janice Lin CH, et al. Limbic connectivity underlies pain treatment response in small-fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2023;93:655-67.
  25. Selvarajah D, Wilkinson ID, Fang F, et al. Structural and functional abnormalities of the primary somatosensory cortex in diabetic peripheral neuropathy: A multimodal MRI study. *Diabetes* 2019;68:796-806.
  26. Tesfaye S, Selvarajah D, Gandhi R, et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: Evidence from magnetic resonance imaging. *Pain* 2016;157 (Suppl 1):S72-S80.
  27. Callaghan BC, Armon C, Bril V, et al. Polyneuropathy quality measurement set: Quality improvement in neurology. *Neurology* 2022;98:22-30.
  28. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, et al. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): A multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet* 2022;400:680-90.
  29. Elafros MA, Callaghan BC. Effective treatment pathways exist for DPNP. *Lancet* 2022;400:639-41.
  30. Price R, Smith D, Franklin G, et al. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: Practice guideline update summary. *Neurology* 2022;98:31.
  31. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2015;90:532-45.
  32. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology* 2017;88:1958-67.
  33. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.
  34. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76:1758-65.
  35. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for chronic pain management: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology* 2010;112:810-33.
  36. Callaghan BC, Reynolds E, Banerjee M, et al. Longitudinal pattern of pain medication utilization in peripheral neuropathy patients. *Pain* 2019;160:592-9.
  37. Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, et al. Executive summary of the Clinical Guidelines of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: Second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. *J Anesth* 2018;32:463-78.



# Diagnosis and Treatment of Small Fiber Neuropathy in Syndromes of Neurodegeneration and Pain

Sung-Tsang Hsieh<sup>1,2</sup>

**Abstract:** Sensory nerves are classified into small-diameter nerve (small fiber for pain and thermal sensations) and large-diameter nerves (large fiber for proprioceptive and position sensations) with different functions and consequences if nerve degeneration (neuropathy) develops: small fiber neuropathy and large fiber neuropathy respectively. In addition to a loss of temperature sensations as negative symptoms, patients with small fiber neuropathy also had neuropathic pain as positive symptoms due to neuronal hyper-excitability. Typical small fiber neuropathy due to diabetes and chemotherapy etc, presents with either (1) length-dependent polyneuropathy, i.e. starting from feet and extending to legs and palms or (2) non-length-dependent mononeuropathy multiplex. In contrast to large neuropathy which is traditionally assessed with nerve conduction studies, objective and quantitative evaluations for small fiber neuropathy were lacking till 1990+. Over the last three decades, the advancement of technology enabled multi-disciplinary examinations to form a comprehensive platform for nerve degeneration and neuropathic pain in small fiber neuropathy, consisting of (1) skin biopsy for pathology of innervation, (2) quantitative sensory testing for psychophysical aspects, (2) pain evoked potential for neurophysiology, and (4) functional magnetic imaging (fMRI) for brain plasticity after peripheral nerve degeneration. Currently available therapies for neuropathic pain in small fiber neuropathy include anticonvulsants, antidepressants, opioid drugs, and patches of local anesthetic agents. So far, the treatments for neuropathic pain are not satisfactory. Further development of therapeutic strategies will rely on the incorporation of these examinations to investigate the unique characters of each patient for precision treatment.

**Key Words:** small fiber neuropathy, thermal sensation, pain, evoked potential, functional MRI, anticonvulsant, antidepressant, opioid

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:193-201) DOI:10.6320/FJM.202403\_28(2).0008

<sup>1</sup>Department of Anatomy and Cell Biology, National Taiwan University College of Medicine; <sup>2</sup>Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

Address correspondence to: Sung-Tsang Hsieh, Department of Anatomy and Cell Biology, National Taiwan University College of Medicine, No.1, Sec.1, Jen-Ai Road, Taipei, Taiwan. E-mail: shsieh@ntu.edu.tw