

·综述·

脊髓损伤继发性神经病理性疼痛

王琦¹ 倪家骧¹

流行病学研究表明,脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)每年的发生率约为每百万人25例(其中17例为外伤性SCI,8例为非外伤性SCI)^[1]。

国际神经病学分类标准(International Standards for Neurological Classification, ISNC)推荐采用美国脊柱损伤协会(American Spinal Injury Association, ASIA)功能缺损评分(AIS)对SCI进行分级。

慢性疼痛是SCI常见的并发症,发病率为11%—94%^[2]。Cruz-Almeida等报道,至少80%的SCI患者存在慢性疼痛,其中1/3为重度疼痛^[3]。

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)的定义是“累及中枢性躯体感觉系统的神经损伤/病变导致的疼痛”。根据Norrbrink等^[4]的研究,NP是SCI慢性疼痛的重要组成部分,至少占40%;而且在70%的病例中,NP出现在损伤平面以下。SCI是NP最常见的病因之一,SCI继发性NP的发病率为40%—50%。

NP往往是长期存在、迁延不愈的,并严重影响患者的日常活动、睡眠和情绪,导致社会交往障碍及生存质量减低。虽然在SCI继发性NP的细胞和分子病变的研究方面已经取得部分进展,但很多患者仍然不得不忍受着这种慢性、顽固性疼痛。

现将SCI继发性NP的发病机制及药物、非药物治疗进展综述如下。

1 SCI继发性NP的发病机制

研究人员已经开发出众多的SCI动物模型,如脊髓半切模型、击打模型(切开椎板后将重物坠落至脊髓背侧面)、兴奋性中毒模型(将兴奋性氨基酸使君子氨酸注入脊髓背角,对脊髓灰质产生损伤)、缺血模型(在注射光敏性染料后对脊髓进行辐射),以及脊髓丘脑束损伤模型(对脊髓腹外侧白质进行电离或者脱髓鞘损伤)等。虽然这些动物模型相当好地模拟了人类SCI的发病过程,但在动物疼痛的评估以及实验结果如何外推至人类SCI疼痛等方面存在局限性。

目前的研究结果表明,SCI继发性NP主要的发病机制包括中枢敏化,脊髓可塑性改变,脊髓上位中枢的可塑性改变

及痛觉传导通道异常等。

1.1 中枢敏化

我们已经获得了越来越多的有关SCI继发性细胞和分子病变的研究证据。神经损伤后即刻出现的过量的谷氨酸盐释放,以及因此而增加的神经毒性是中枢敏化的启动因素。其他机制,包括脊髓内芽殖、受损的背根内异位放电或神经根损伤导致的去神经传入、中间神经元或者下行束失去 γ -氨基丁酸(GABA)的紧张性抑制、下行异化系统的增强、神经炎症反应、N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)改变和其他的互变异构,以及代谢性改变的谷氨酸盐受体、小神经胶质细胞激活^[5];以及钠离子通道的异常表达等,可能参与了脊髓中枢敏化的启动和维持。人类药理学研究支持某些改变在SCI疼痛中的作用,这些研究显示钠离子通道阻滞剂、NMDA受体阻滞剂和GABA-A受体阻滞剂能够缓解疼痛。

中枢敏化的结果包括基础兴奋性的增强、周围神经刺激反应性的增强、痛阈降低、感受野扩大,以及背根神经元后发放时间的延长。研究证实,这些细胞或分子改变与诱发性疼痛行为及自残行为相关联。

1.2 脊髓可塑性改变

SCI发生后,脊髓可塑性改变由损伤和特殊形式的训练启动,表现为自发性可塑性改变和训练任务依赖性可塑性改变两种类型。自发性可塑性改变由损伤诱发,并有多种表现形式,包括损伤部位周围正常轴突芽殖、损伤轴突再生性芽殖、潜伏通道重启、突触效率改变、突触数量增加和神经元回路重组等。其中,损伤轴突再生性芽殖和潜伏通道重启被认为是脊髓可塑性改变导致疼痛的主要原因。

针对SCI患者的人体研究表明,损伤节段及紧邻损伤节段上方的神经元损伤(包括自发性激活和C纤维诱发性功能亢进)不仅和损伤节段出现的疼痛有关,与损伤节段以下出现的疼痛也有关系。研究表明,损伤节段出现的诱发性疼痛和损伤节段以下出现的自发性疼痛之间存在关联,并且存在损伤节段以下疼痛的患者与无痛患者相比,脊髓灰质的损伤范围更大,这一结果支持损伤灶脊髓可塑性改变在损伤节段以下疼痛中的作用。Hari等^[6]的研究发现,存在损伤节段以下疼痛的SCI患者,与不出现损伤节段以下疼痛的SCI患者相

比较,在损伤后最初一年内的针刺评分有更好的改善,且针刺评分改善的程度与疼痛强度呈正相关,这也支持损伤灶发生的脊髓可塑性改变是出现损伤节段以下SCI疼痛的重要原因。

动物实验表明,与用剪刀造成的完全性横断伤^[7]相比,不完全性挫伤后,脊髓吻侧的可塑性改变范围更广,持续时间更长^[8]。Hubscher等^[9]发现,节段性诱发性疼痛并不在完全性脊髓横断伤后出现,但却可能在脊髓不完全性横断造成的脊髓挫伤后出现。因此,与脊髓挫伤相比,脊髓的锐性切断伤可能产生更少的病理性神经可塑性改变,从而产生更少的疼痛。

脊髓药物治疗试验的原理也正是基于脊髓可塑性改变。与安慰剂组相比,用利多卡因进行脊髓麻醉能够显著缓解损伤节段及损伤节段以下SCI疼痛;另一项研究显示,吗啡联合可乐定能够有效缓解疼痛,疼痛缓解程度与脑脊液中药物浓度呈显著性正相关。

1.3 脊髓上位中枢可塑性改变

动物试验和人体试验均表明,丘脑在SCI疼痛中占有重要地位。Boord等^[10]报道,SCI继发性NP患者出现脑电活动的改变,且伴有EEG向低频区漂移,这一漂移并不能单独用药物作用来解释,提示存在丘脑-皮质的节律障碍。

采用质子磁共振光谱成像技术,Pattany等发现伴有或不伴有NP(损伤节段或者损伤节段以下)的SCI患者组,以及健康志愿者组的丘脑区代谢存在差异。伴有NP的SCI患者组的N-乙酰基水平降低,被认为反映了抑制性神经元功能障碍;神经胶质标志物肌醇的水平升高,支持中枢痛患者丘脑区抑制且存在神经胶质细胞改变。

研究发现在SCI后的丘脑区出现信号重组和异常的爆发活动,但这些改变与疼痛之间是否存在关联尚有争议。Lenz等对NP患者的丘脑腹尾侧核或吻内侧中脑进行电刺激,发现能够诱发出传入神经支配区放射且与患者原有疼痛类似的疼痛。这一刺激诱发的疼痛反应似乎与诱发性疼痛相关,皮质投射可能解释了躯体皮质定位和疼痛的意识表达。

这些改变与动物实验结果相一致。动物实验证实了SCI后Nav1.3的异常表达与丘脑腹后侧核(ventral posterolateral, VPL)的爆发性放电以及SCI节段以下缩足反应的增强有关^[11]。Zhao等^[12]在SCI后VPL神经元中发现,丘脑小胶质细胞受到CCL21的远程激活,而清除CCL21能够降低小胶质细胞活性、降低诱发的VPL神经元的过度兴奋,并使得缩足反应阈值正常化。Wang等^[13]证明,乙琥胺(一种T型钙通道阻滞剂)能够消除SCI后VPL神经元的爆发反应,并使大鼠对机械和热刺激的缩足反射阈值升高。

目前尚不清楚,丘脑能否起到不受传入信号影响的疼痛发生器的作用;以及在SCI疼痛中,丘脑(以及丘脑-皮质传导

通道)是否对脊髓上行性传入信号起到了错误的处理作用。另一种可能性是,目前观察到的现象仅仅是继发于脊髓病变,例如从脊髓损伤灶开始,通过损伤平面或路过的脊髓丘脑束(Spinothalamic Tract, STT)传导的去神经传入或增幅性栅栏现象。

1.4 痛觉信号传导通道

考虑到SCI继发的广泛改变,脊髓损伤灶周围背角神经元的过度兴奋可能与远端的神经中枢发生交互作用而导致并维持NP。损伤节段以下疼痛能够出现在完全性阻断脊髓丘脑束之后。异位激活可见于周围神经瘤,但阻断中枢轴突似乎不会产生异位激活。

研究表明,脊髓损伤灶吻侧二级神经元的异常信号传入可能会通过多突触系统得到放大,并上传进入去神经传入的丘脑或更高级神经元,导致疼痛出现在损伤节段以下区域。在不完全性SCI患者中,异常脉冲信号可能在脊髓丘脑束产生。在一项针对感觉完全缺损的SCI患者的研究中^[14],采用辣椒辣素进行预处理能够在损伤节段以下疼痛患者中产生对热刺激的疼痛感(疼痛性质与患者原有疼痛相同),但原先无痛的患者则不会出现疼痛感,提示残留的脊髓丘脑传入系统的激活在NP中起到重要作用。

所以,一个似乎合理的对损伤节段以下疼痛的解释是,异常的传入冲动通过脊髓损伤灶的多突触传导通道或者脊髓丘脑束神经元而得到放大,从而传入脊髓以上神经中枢并产生疼痛。

2 NP的治疗进展

2.1 药物治疗

Baastrop等^[15]对SCI的药物治疗进行了荟萃分析,结果显示,尽管采用多种药物进行治疗,最好的治疗结果也只是轻度至中度的疼痛缓解。迄今为止,只有加巴喷丁、普瑞巴林和阿米替林已经通过随机研究证实能够有效治疗SCI继发性NP^[16-17]。

加巴喷丁是一种GABA衍生物,其药理作用与传统的抗癫痫药不同,是通过改变GABA代谢产生的。加巴喷丁在各种动物模型中均显示具有预防和治疗癫痫的作用,在痉挛、疼痛和肌萎缩性侧索硬化动物模型中也显示出治疗作用。加巴喷丁能够利用氨基酸转移体通过血脑屏障,从而对脑组织具有更高的亲和性;同时,加巴喷丁具有较小的行为和心血管副作用。

Funda等设计了前瞻性随机双盲安慰剂对照的交叉给药临床研究以证实加巴喷丁对于20例完全性SCI继发性NP的治疗作用。结果表明,加巴喷丁显著降低了疼痛的强度和发作频率,并显著改善生存质量。Levendoglu等证实,加巴喷丁能够缓解完全性SCI截瘫患者损伤平面疼痛和损伤平面以下

疼痛,但另外一项 Rintala 等^[16]的研究得出了相反的结论,显示加巴喷丁未能缓解 NP。

John 等研究了加巴喷丁治疗外伤性 SCI 疼痛的远期疗效。研究表明,在 3 年的随访期内,没有发生因为药物耐受导致的给药困难,最常出现的副作用是镇静、眩晕和健忘。对于能够耐受药物初始和长期副作用的患者,加巴喷丁能够有效缓解 SCI 继发性疼痛。

普瑞巴林的化学名称为(3S)-3-氨基-5-甲基己酸(C8H17NO2),是一种新型的 GABA 受体激动剂,能阻断电压依赖性钙通道的开放,减少神经递质的释放。在 Siddall 等^[13]进行的为期 12 周的多中心联合随机对照研究中,患者被随机分入普瑞巴林组(n=70)和安慰剂对照组(n=67),普瑞巴林组口服药物剂量为 150—600mg/d。研究表明,普瑞巴林对于完全性或不完全性 SCI 患者都能够缓解疼痛,并且能够改善睡眠;诱发性疼痛未被纳入评估范围;普瑞巴林可能出现轻度至中度的副作用,嗜睡和眩晕最常见;和其他病因导致的 NP 相比,SCI 组 NP 患者服用普瑞巴林后外周水肿的风险并没有增加。

Cardenas 等通过对照实验研究了三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)阿米替林治疗 SCI 继发性 NP 和伤害感受性疼痛的疗效,研究表明,在 92ng/ml 的血药浓度下,未发现明显的疼痛缓解。Rintala 等^[16]采用随机三交叉的方法,研究了 150mg 阿米替林与 3600mg 加巴喷丁及安慰剂苯海拉明对于 SCI 继发性 NP 的治疗效果。研究表明,阿米替林组比苯海拉明组、加巴喷丁组的疼痛缓解显著,而加巴喷丁组与苯海拉明组相比没有显著性差异;阿米替林对于存在抑郁症状的患者最有效,但用药后并不伴有情绪改善;某些药物副作用(口干、便秘、恶心、膀胱排空困难、困倦和疲乏)在阿米替林治疗组的发生率比其他两组高。

Norrbrink 等^[18]通过安慰剂随机对照试验研究了曲马多用于损伤平面和损伤平面以下 SCI 继发性 NP 的治疗效果。研究表明,曲马多组取得了显著的疼痛缓解,而且曲马多组与安慰剂组相比,焦虑评分、总体生活满意度和睡眠质量有显著改善。

基于 SCI 试验证据和通用的治疗策略,我们推荐采用 TCAs、普瑞巴林和加巴喷丁作为一线用药;如果一线用药镇痛不充分,可以试用阿片类药物;阿片类药物在不能用于长期治疗的情况下,也可能对爆发痛或间歇性 NP 有效。

目前临床可获得的药物的作用机制是抑制神经传导和神经过度兴奋。这些药物有效性受限的一部分原因是副作用发生率高,尤其是中枢神经系统相关的副作用,如镇静或眩晕。特异性钠离子通道阻滞剂^[19]等新药的研发可能会提高治疗效果;其他 SCI 疼痛相关的药物包括 T 型和 N 型钙离子通道阻滞剂^[20]、5-HT₃ 拮抗剂和亚型特异性 GABA-A 受体拮

抗剂^[21]。研究表明,小胶质细胞、星形胶质细胞和炎性细胞因子在 SCI 疼痛中起到重要作用^[5,22],这可能用于新型治疗药物开发。这些治疗并不直接作用于神经传导,因此在副作用方面可能有更好的表现。

2.2 非药物治疗

Fregni F 等^[23]的研究表明,单次或反复经颅磁刺激对中枢性疼痛有暂时疗效;Andre-Obadia N 等^[24]则证实,经颅磁刺激能够预测植入性运动皮质刺激(motor cortex stimulation, MCS)手术的预期疗效。

MCS 的治疗范围包括三叉神经去传入性疼痛,臂丛损伤、坐骨神经损伤和 SCI 疼痛,幻肢痛,以及中枢性丘脑痛和脑卒中后疼痛。Delavallee 等^[25]对 8 例患者进行了硬膜下 MCS 治疗慢性中枢性疼痛的长期随访研究,平均随访期为 54 个月。研究表明,MCS 在 6 例患者中取得了良好的镇痛效果;3 例患者出现了运动部分性发作,与突然提高刺激强度有关;2 例患者出现了植入物感染,1 例出现了全身性发作。

Moseley 等^[26]建议采用视错觉(视觉漫步)技术治疗截瘫患者的损伤平面疼痛。同时,Gustin 等^[27]证实,对于存在损伤平面以下疼痛的完全性 SCI 患者,运动想象技术(想象右踝在运动)将导致 NP 加重,尤其是在疼痛区域进行运动想象时;在无痛患者则会诱发疼痛或者感觉迟钝。

脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)是指将脊髓刺激器的电极置入椎管的硬膜外腔后部,通过电流刺激脊神经背根、脊髓后角神经元、脊髓丘脑束等,从而治疗疼痛或其他疾病。深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)是通过解剖学关系和电生理监测系统定位,释放持续/间断电流刺激丘脑腹后核、内囊后肢,从而治疗疼痛和帕金森氏症等。

Kumar 等^[28]设计了前瞻性随机对照的多中心联合研究考察 SCS 治疗下腰椎手术失败综合征(failed back surgery syndrome, FBSS)的有效性。研究表明,在 24 个月的 SCS 治疗组随访期内,46 例入组患者取得了持续性疼痛缓解,功能运动和健康相关性生存质量以及治疗满意度等重要的临床指标也有显著改善。

背根入髓区(dorsal root entry zone, DREZ)包括背根分支、后外侧束及脊髓后角最外层,在传递痛觉和触觉、疼痛刺激传入纤维的调控中发挥了重要作用。背根入髓区切断术(drezotomy)的范围应包括背根分支周围部分小的伤害性纤维、后外侧束的兴奋性内侧部分、以及后角最外层(Rexed 的 I-V 层)。大多数学者认为背根入髓区切断术的原理是永久性破坏伤害性传入通路的二级神经元,从而使疼痛缓解。但是,一些学者还发现慢性 NP 除了是对伤害性刺激传入的反应外,还与中枢神经系统内神经元自发放电有关,在一些 NP 患者中,脊髓后角电生理活动异常活跃。背根入髓区切断术可同时消除脊髓后角的异常电生理活动,使疼痛缓解。

Yucel等^[29]对44例NP患者进行背根入髓区切断术并长期随访,平均随访期达72个月(6个月—20年)。手术前和随访期的VAS和Karnofsky评分表明,77%的NP患者出现疼痛缓解;并发症统计表明,手术致死1例(2.2%),有2例(4.4%)患者出现了一过性肌无力,2例(4.4%)患者形成了脑脊液瘘管。Yucel等由此得出结论:背根入髓区切断术是治疗难治性疼痛的有效方法,尤其适用于外伤性臂丛神经撕脱伤导致的疼痛、SCI继发性节段性疼痛和带状疱疹后遗神经痛。

NP对镇痛治疗的反应较差,很多患者在损伤后很长时间内都得不到充分镇痛;治疗NP常常需要进行多学科联合。Norrbrink等^[30]采用了包括患者教育、行为疗法、放松疗法、伸展疗法、轻微活动和身体意识训练在内的多维疼痛治疗方案,对SCI继发性NP患者在10周时间内进行了20个疗程的训练,和对照组比较,在12个月随访期内,多维治疗降低了焦虑和抑郁评分。

除了开发新型的镇痛药物,SCI继发性NP的非药物治疗也出现了一些新的理念和方法,但目前尚停留在动物试验阶段。

Stacey等^[31]向SCI模型大鼠的蛛网膜下腔内植入人类神经细胞系以治疗NP。研究表明,在植入抑制性神经细胞系hNT2.17一周后,试验大鼠的感觉过敏和NP被完全逆转,并持续至研究结束;免疫组化分析证实,移植细胞在大鼠体内表达并合成GABA;最佳的移植剂量是每个移植物中含100万个人类神经细胞。Marc等^[32]研究了蛛网膜下腔移植嗜铬细胞对颈椎后路脊神经切断术模型大鼠去传入性NP的镇痛效果。试验证实,蛛网膜下腔嗜铬细胞移植组主动疼痛行为的抑制效果与背根入髓区毁损组类似,提示嗜铬细胞移植能够作为去传入性疼痛的非毁损性治疗。

综上所述,SCI继发性NP主要的发病机制包括中枢敏化,脊髓可塑性改变,脊髓上位中枢的可塑性改变以及痛觉传导通道异常等;我们推荐采用TCAs、普瑞巴林和加巴喷丁作为治疗SCI继发性NP的一线用药;对于药物治疗效果差的NP患者,可以考虑进行MCS、SCS、DBS或者背根入髓区切断手术治疗。SCI继发性NP的药物和非药物治疗是目前基础和临床研究的热点,但大多数研究尚停留在动物试验阶段,需要进一步的基础和临床研究数据支持。

参考文献

- [1] Biering-Sorensen F, Pedersen V, Clausen S. Epidemiology of spinal cord lesions in Denmark[J]. Paraplegia, 1990,28(2): 105—118.
- [2] Defrin R, Ohry A, Blumen N, et al. Characterization of chronic pain and somatosensory function in spinal cord injury subjects[J]. Pain, 2001,89(3):253—263.
- [3] Cruz-Almeida Y, Martinez-Arizala A, Widerstro EG. Chronicity of pain associated with spinal cord injury: A longitudinal analysis[J]. J Rehabil Res Dev, 2005(4):42:585—594.
- [4] Norrbrink Budh C, Lund I, Ertzgaard P, et al. Pain in Swedish spinal cord injury population[J]. Clin Rehab, 2003,17(3): 685—690.
- [5] Hains BC, Waxman SG. Activated microglia contribute to the maintenance of chronic pain after spinal cord injury[J]. J Neurosci, 2006,26(16):4308—4317.
- [6] Hari AR, Wydenkeller S, Dokladal P, et al. Enhanced recovery of human spinothalamic function is associated with central neuropathic pain after SCI[J]. Exp Neurol, 2009,216(2): 428—430.
- [7] Kalous A, Osborne PB, Keast JR. Acute and chronic changes in dorsal horn innervation by primary afferents and descending supraspinal pathways after spinal cord injury[J]. J Comp Neurol, 2007,504(3):238—253.
- [8] Kalous A, Osborne PB, Keast JR. Spinal cord compression injury in adult rats initiates changes in dorsal horn remodeling that may correlate with development of neuropathic pain[J]. J Comp Neurol, 2009,513(6):668—684.
- [9] Hubscher CH, Kaddumi EG, Johnson RD. Segmental neuropathic pain does not develop in male rats with complete spinal transections[J]. J Neurotrauma, 2008,25(10):1241—1245.
- [10] Boord P, Siddall PJ, Tran Y, et al. Electroencephalographic slowing and reduced reactivity in neuropathic pain following spinal cord injury[J]. Spinal Cord, 2007,46(2):118—123.
- [11] Hains BC, Saab CY, Waxman SG. Alterations in burst firing of thalamic VPL neurons and reversal by Na(v)1.3 antisense after spinal cord injury[J]. J Neurophysiol, 2006,95(6):3343—3352.
- [12] Zhao P, Waxman SG, Hains BC. Modulation of thalamic nociceptive processing after spinal cord injury through remote activation of thalamic microglia by cysteine cysteine chemokine ligand 21[J]. J Neurosci, 2007,27(33):8893—8902.
- [13] Wang G, Thompson SM. Maladaptive homeostatic plasticity in a rodent model of central pain syndrome: thalamic hyperexcitability after spinothalamic tract lesions[J]. J Neurosci, 2008,28(46):11959—11969.
- [14] Wasner G, Lee BB, Engel S, et al. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury[J]. Brain, 2008,131(pt9):2387—2400.
- [15] Baastrop C, Finnerup NB. Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury[J]. CNS Drugs, 2008,22(6):455—475.
- [16] Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, et al. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2007,88(12):1547—1560.
- [17] Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial[J]. Neurology, 2006,67(10):1792—1800.
- [18] Norrbrink C, Lundeborg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clin J Pain, 2009,25(3):177—184.
- [19] Cummins TR, Sheets PL, Waxman SG. The roles of sodium

- channels in nociception: Implications for mechanisms of pain [J]. Pain, 2007,131(3):243—257.
- [20] Schroeder CI, Doering CJ, Zamponi GW, et al. N-type calcium channel blockers: novel therapeutics for the treatment of pain[J]. Med Chem, 2006,2(5):535—543.
- [21] Knabl J, Witschi R, Hosl K, et al. Reversal of pathological pain through specific spinal GABAA receptor subtypes[J]. Nature, 2008,451(7176):330—334.
- [22] Marchand F, Tsantoulas C, Singh D, et al. Effects of Etanercept and Minocycline in a rat model of spinal cord injury [J]. Eur J Pain, 2009,13(7):673—681.
- [23] Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury [J]. Pain, 2006,122(2):197—209.
- [24] Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, et al. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy[J]. Clin Neurophysiol, 2006,117(7):1536—1544.
- [25] Delavallee M, Abu-Serieh B, de Tourchaninoff M, et al. Subdural motor cortex stimulation for central and peripheral neuropathic pain: a long-term follow-up study in series of eight patients[J]. Neurosurgery, 2008,63(1):101—108.
- [26] Moseley GL. Using visual illusion to reduce at-level neuropathic pain in paraplegia[J]. Pain, 2007,130(3):294—298.
- [27] Gustin SM, Wrigley PJ, Gandevia SC, et al. Movement imagery increases pain in people with neuropathic pain following complete thoracic spinal cord injury[J]. Pain, 2008,137(2):237—244.
- [28] Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation [J]. Neurosurgery, 2008,63(4):762—770.
- [29] Kanpolat Y, Tuna H, Bozkurt M, et al. Spinal and nucleus caudalis dorsal root entry zone operation for chronic pain[J]. Neurosurgery, 2008,62(1):235—244.
- [30] Norrbrink BC, Kowalski J, Lundeborg T. A comprehensive pain management programme comprising educational, cognitive and behavioural interventions for neuropathic pain following spinal cord injury[J]. J Rehabil Med, 2006,38(3):172—180.
- [31] Quintero Wolfe SC, Cumberbatch N, Menendez I, et al. Intrathecal transplantation of a human neuronal cell line for the treatment of neuropathic pain in a spinal cord injury model [J]. Clin Neurosurgery, 2007,54:220—225.
- [32] Guenot M, Lee JW, Nasirinezhad F, et al. Deafferentation pain resulting from cervical posterior rhizotomy is alleviated by chromaffin cell transplants into the rat spinal subarachnoid space[J]. Neurosurgery, 2007,60(5):919—925.

· 综述 ·

丰富环境在神经退行性疾病中的应用新进展*

谢鸿宇¹ 吴 毅^{1,2}

神经退行性疾病(neurodegenerative disease)是一组以原发性神经元变性为基础的慢性进行性神经系统疾病。该类疾病主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis)、脊髓小脑共济失调(spinal cerebellar ataxias)等。其发病原因是中枢神经系统神经元进行性变性死亡,主要影响患者的认知功能和运动功能,致残、致死率极高,给患者家庭和

社会带来了极大的心理和经济负担。由于至今仍然没有一种有效的方法和药物来防治这类疾病,因此,神经退行性疾病的康复治疗一直是神经康复领域的一大难题。然而,随着中枢神经系统内源性神经再生的发现,为中枢神经系统退行性变的研究带来了新的突破,也促进了相关药物和治疗方法的发展。而基于内源性神经再生的理论而不断发展的丰富环境(enriched environment)的干预手段,也对神经康复的发展产生了积极的影响。本文主要阐述丰富环境对内源性神

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.06.026

*基金项目:国家高新技术计划(863计划)资助项目(2007AA02Z482)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海,200040; 2 通讯作者
作者简介:谢鸿宇,男,硕士研究生; 收稿日期:2010-08-08