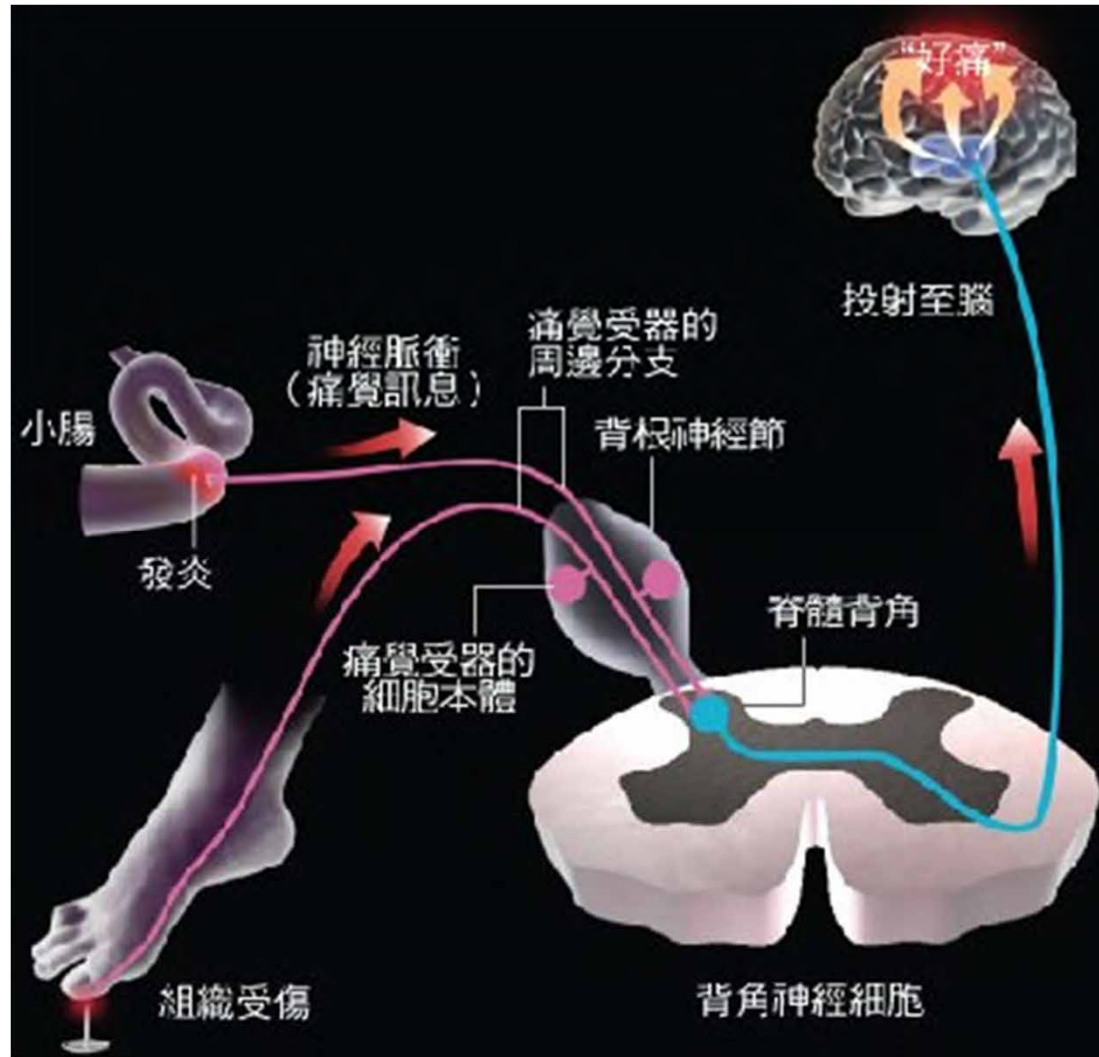




至今尚無藥可醫的神經痛

陽明大學
神經科學研究所
曹美玲 教授

疼痛訊號的上傳



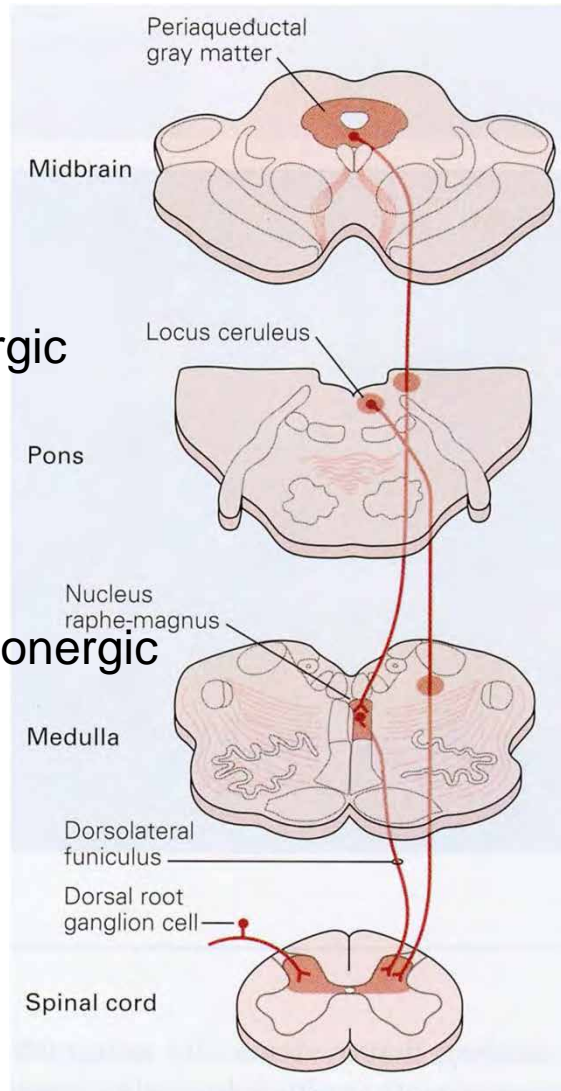
<https://www.youtube.com/watch?v=oas7yemSG5g>

由腦部到脊髓抑制疼痛訊號的上傳

Will
Belief

Stress
adrenergic

serotonergic



2 descending pathways

release of **norepinephrine**

release of **serotonin**

to spinal cord dorsal horn

Release of opioids

疼痛正面的功能？

self-protective

- Canadian woman, no response to painful stimuli
Progressive degeneration of her joints and spinal vertebrae
- A particular movement or prolonged posture
e.g. during sleep, bedsores or skeletal strain

在正常的情況下，痛覺對人類來說是一個保護機制，例如摸到燙的東西，手會因為感覺到痛而縮回來；痛本身是一種警示訊號，當有傷害身體的來源，痛覺便會由末梢神經傳達到大腦，提醒人去避免受傷。

什麼是神經痛 (neuropathic pain)?

不是一種病，而是一個症狀，各式各樣的病，都可能造成這樣的症狀

神經痛是指一條神經受傷或者功能異常，導致其過量放電。神經就如同能將訊息由一個細胞傳導到另一個細胞的一條電線，而神經痛就像是這條電線故障、漏電了，結果也許只是單純的神經異常放電，也可能是更嚴重的神經受傷、斷掉了，稱之為神經退化，臨床叫做末梢神經病變。

lacking useful function, a maladaptive change

當神經受傷時，會出現即便沒有任何外來刺激去刺激神經，神經也會持續放電，好像要告訴大腦有外物來傷害身體（其實並沒有），這種病態的痛感就叫做神經痛。假設正常的痛是一種警報，那麼神經痛便是假警報，根本沒有小偷進來，但你的警鈴卻一直在響。

神經痛有哪些症狀？

趴著睡覺，睡醒時手會麻，是一種神經痛。對於一般的正常人，通常是過了一陣子就恢復了，但對於神經受傷的神經痛病人，疼痛就像是永遠揮之不去的夢魘，廿四小時不間斷的折磨著。有時是不可預期的，突然間的抽痛。在夜深人靜時，因為周遭的刺激大量減少，所以患者常會感覺神經痛加劇，因而影響睡眠品質，造成失眠，白天無精打采甚或憂鬱、焦慮、脾氣暴躁。

神經的結構類似於電線，所以神經受傷時，就像電線損害，會有「漏電」的症狀，「漏電」的臨床表現就包括了「麻」、「刺痛」、「針刺感」、「電擊感」、「灼熱感」，甚至有「死肉感」，種種描述名詞不一樣，這是因為受傷神經的功能、程度有異所造成的。**每條神經都有特定的支配範圍**，當神經受傷時，通常神經痛也只出現在該條神經的支配範圍，這是神經痛的另一特點。
<http://www.youtube.com/watch?v=ldVQ6y6fUzE>

(不同於關節炎有紅、腫、熱的徵象，除非是合併其他病，例如肌肉萎縮，否則神經痛是無法由外觀是看出來的，旁人很難理解神經痛病人的痛苦。)

神經痛不是病，痛起來要人命！



神經痛除了持續的不舒服，乃至影響生活作息、睡眠，病友常有「**苦不堪言，生不如死**」的感嘆。

新聞最亮點，來關心這起家庭悲劇，高雄市，有一位婦人、吳秋燕，這11年來、她飽受身體病痛的折磨，因為久病厭世、她不斷要求丈夫，幫她自殺，還特地寫了一封遺書、請外界不要責難丈夫。丈夫始終狠不下心，但昨天凌晨、他含著眼淚、用毛巾勒斃了最愛的人，也讓妻子，獲得解脫。
99年8月7日

為什麼要研究神經痛？

1. Neuronal plasticity (神經可塑性):

神經對疼痛訊號的處理是動態的，例如脊髓會強化原來的疼痛訊號，稱為「脊髓敏感化」(spinal sensitization)。

慢性疼痛會造成腦神經退化

<https://www.youtube.com/watch?v=3VBOTYq2E8c&list=PLDB924957852BE20D>

日常生活中就有這樣的例子：夏天海邊日曬後，發紅的皮膚會在幾天內變得有刺刺的異常感覺。這是因為反覆刺激細的輸入神經(傷害性神經元)或持續地發炎反應時，使脊髓很容易對低強度(非疼痛)的刺激起反應或對疼痛刺激表現出過度的興奮。在臨床上可見到：疼痛感受區域的擴大、對普通的痛覺產生誇張的表現(疼痛過敏)、或單純的觸摸或冷熱就引起疼痛(觸感痛)。

2. Changes of gene expression (基因表達改變)

除了感覺改變外，更重要是會誘發一些相關基因表達，引發細胞結構上及機能上的改變。這時疼痛將變得極難處理，即使鴉片類藥物用到極高劑量也無法止痛，病人會不斷更換醫院以尋求注射成癮藥物，因而被當成毒癮發作或甚至精神病患對待。這在一些慢性疼痛疾病，如：多次脊柱手術引起的神經痛、脊髓損傷疼痛、幻肢痛、反射性交感神經失養症、燒灼痛等常見。對這類疾病，現今的研究提供了許多新的治療藥物及方法，證實可以有效的幫助病患。

神經痛的種類

原發性: 非由特殊疾病造成，原因依現有的醫學技術無法得知

續發性: 因現有的疾病，所導致的病理性的神經痛:

如腦中風、脊髓損傷、

周邊神經病變，

糖尿病(由腳底向上延伸)、

尿毒症

癌症化療(常用於治肺癌,大腸癌,與卵巢癌的鉑類platin,紫杉醇,
易破壞神經，造成神經痛)

神經痛臨床診斷與評估

1. 「小片皮膚切片」病理診斷系統，可以提供客觀且數據化的證據診斷神經病變。有別於傳統的神經切片，小片皮膚切片類似微創手術，僅造成輕微的皮膚擦傷，讓醫師可以容易地「看」到神經末梢的損傷，而不只是依賴病友的描述。此一檢查已成為國際神經醫學界公認的標準診斷檢查。
2. 針對位於皮膚的神經傳導熱與痛，目前已可結合誘發電位，建立神經痛的熱誘發電位圖譜，對神經痛的診斷提供了生理學證據。
3. 大腦的不同腦區職司不同的功能，因此所有神經痛的感覺都與大腦不同腦區的異常活化有關，利用最先進的功能性磁振造影，顯示正常人與神經痛病友在不同腦區有不同的活化型，提供神經痛病友的確有異於健康人的神經影像學證據，讓醫師與研究人員可以「看」見其影像，使神經痛不再是抽象的形容詞。

常見的神經痛

Central nervous system (中樞神經痛):

e.g. 中風後中樞神經痛 (central post-stroke pain):

high blood pressure, right brain bleeding

4 months later, left body, numb & pain, tear

憂鬱, 焦慮, 失眠: no drug is effective

thalamus, neuron damage,

sensory neurons relay

thalamic stroke (視丘中風): 8% produce

thalamic pain (視丘疼痛)

Peripheral nervous system (週邊神經痛):

e.g. 帶狀疱疹

糖尿病週邊神經病變

截肢後的神經痛

坐骨神經痛



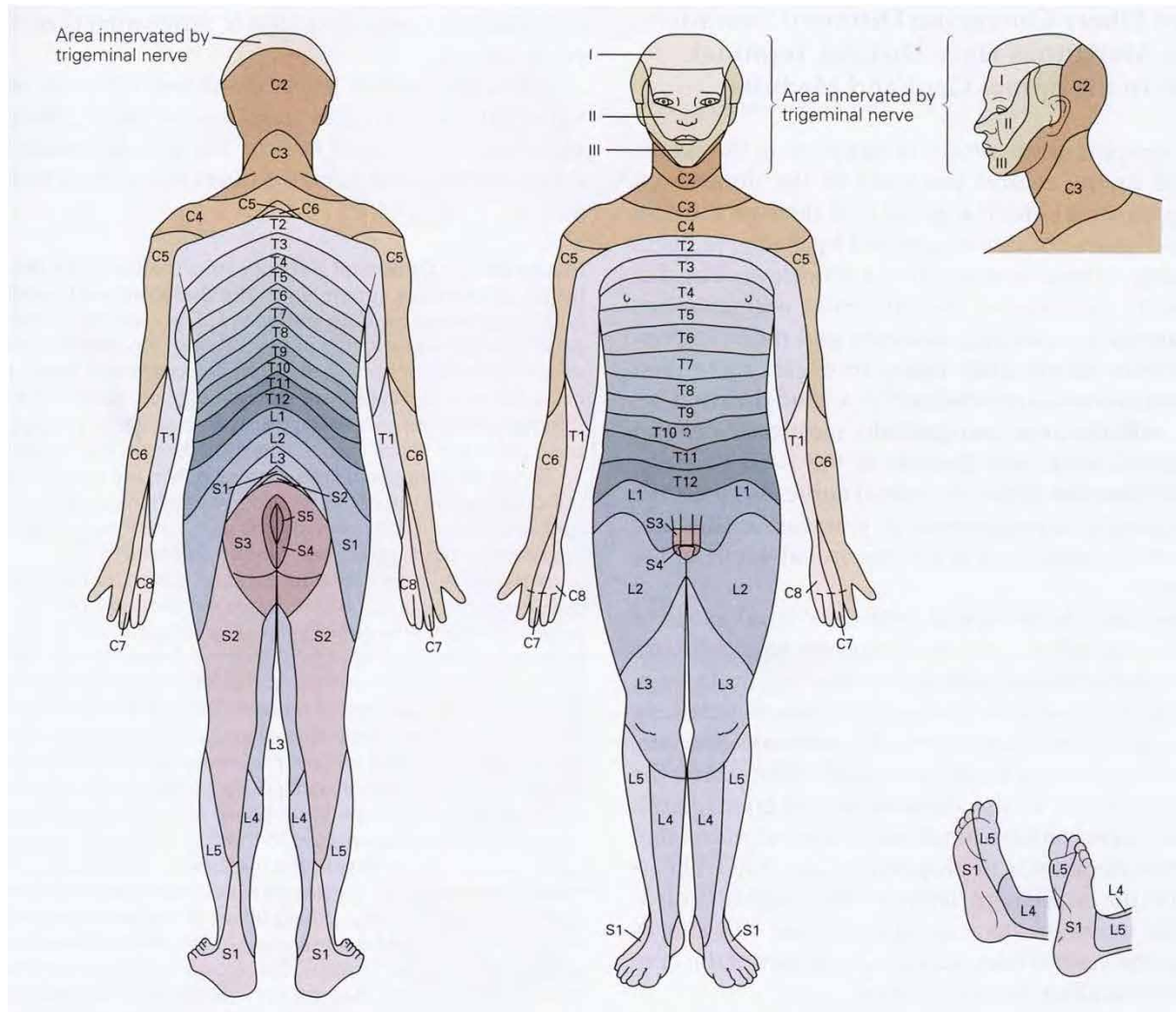
皮
蛇

帶
狀
庖
疹

庖疹病毒喜歡躲在神經節裡面，而神經節的位置就在脊椎骨旁邊，是神經細胞所在的地方。當庖疹進入人體，會躲在神經節，當人體免疫力低時便會活化，進而沿著神經節所在的皮膚表面起水泡。

Dermatome 體節

Mapping the innervation of dorsal roots



Trigeminal nerves:
(cranial nerve V)

- I Ophthalmic
- II Maxillary
- III Mandibular

3 branches

Face

Mouth

outer 2/3 tongue

Dura matter of brain

C8 and T1:

Distal forearm

4th finger

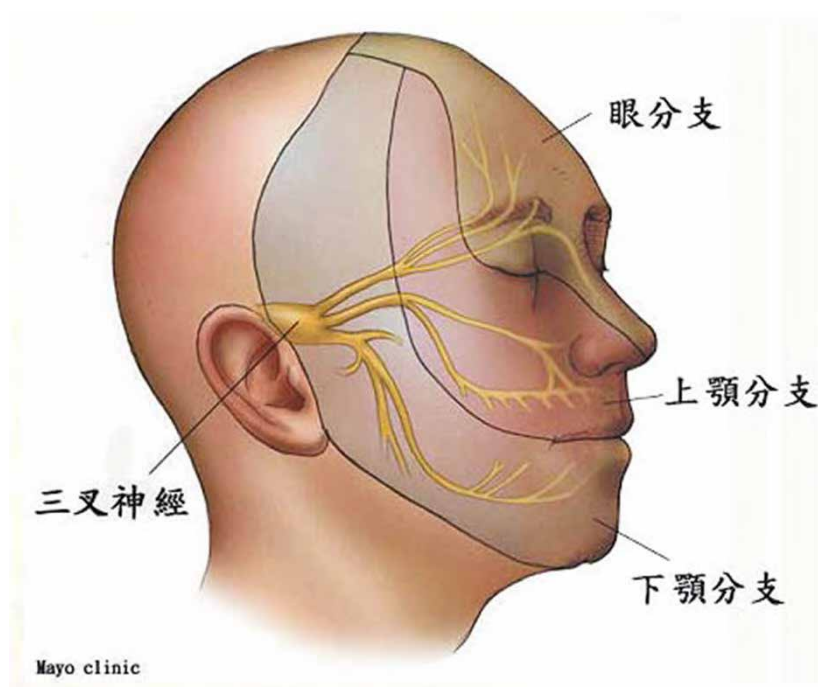
5th finger

hand: cervical & T1

leg: lumbar & S1

visceral organs: thoracic & sacral

三叉神經痛 (疱疹病毒侵入三叉神經核或是血管壓迫)



三叉神經是臉部的主要感覺神經，從前額、臉頰一直到下顎，都是三叉神經的範圍，所有臉部的傳導都依靠三叉神經，所以當三叉神經受到刺激時，臉部會有被戳到的感覺。**最常跟三叉神經痛搞混的是牙齒痛**，病人常一開始覺得牙齒痛，去做根管治療、抽神經、拔牙等卻未見改善，最後才發現是三叉神經痛。因為上顎、下顎牙齒與三叉神經相連，即便不是真的牙痛，但是大腦傳遞的訊息卻容易使人產生誤解。

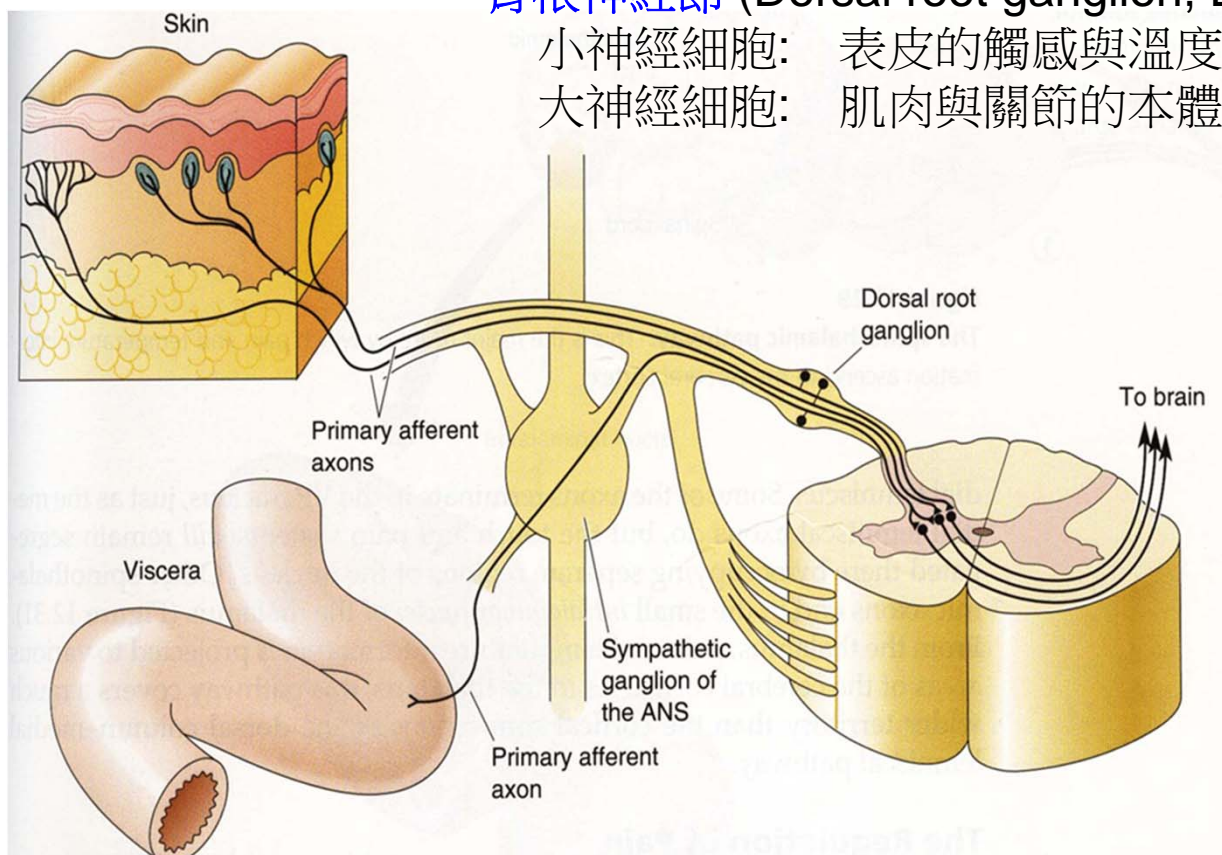
糖尿病神經病變與神經痛

高血糖, 過多代謝產物, 在神經細胞內累積或造成不適之生化反應

1/5 糖尿病患者有週邊神經病變

背根神經節 (Dorsal root ganglion, DRG)

小神經細胞: 表皮的觸感與溫度感 不靈敏
大神經細胞: 肌肉與關節的本體感 走不穩



坐骨神經痛

造成坐骨神經痛的原因，最常見的便是椎間盤突出。
椎間盤是兩個脊椎之間的軟骨部分，當椎間盤突出時，便會壓迫到神經，造成坐骨神經痛。

<http://www.youtube.com/watch?v=ZA4Xwk2oPek>

坐骨神經分布



神經痛的治療方式

目前「治療」的方式，看上去有許多種

沒有一個治療方式是確實有效的！

治標：緩解疼痛

使用非”止痛藥”來止痛 (治標)

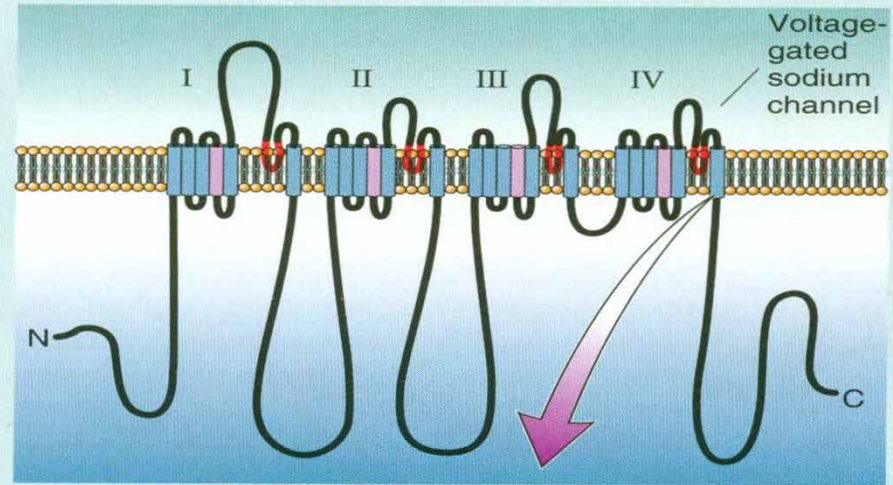
1. **抗憂鬱藥物**: 調節腦部的化學物質的平衡，特別是能降低神經細胞對 5HT 及 noradrenalin 的再吸收，而對疼痛訊息的阻斷。因安全性高，所以許多慢性疼痛將本藥當成第一線用藥。
但因影響自主神經，副作用是口乾、便秘
2. **抗癲癇藥物**: 離子通道的阻斷劑，阻斷神經傳導，使病人痛感減輕
副作用: 嗜睡、頭暈，但劑量不高，副作用也不嚴重

Carbamazepine (Tegretol & Ograve): 用來治療**三叉神經痛**已有很長的歷史，現在則運用在神經性疼痛合併撕裂性疼痛或放電性疼痛症狀

Gabapentin (Neurotin & Ograve): 近三成罹患**糖尿病的神經痛**患者服用此藥劑，能完全免除疼痛，並且副作用低

使用非”止痛藥”來止痛 (治標)

3. **抗高血壓藥**: $\alpha 1$ 交感抑制劑用於交感維持性疼痛 (sympathetically maintained pain) ; 或 $\alpha 2$ 交感興奮劑 (Clonidine) , 與嗎啡同時並用脊椎體內注射, 能大大增強嗎啡的止痛效果
4. **抗心率不整藥**: mexiletine, 因具神經麻醉作用, 也被運用於止痛
5. **肌肉鬆弛劑**: Baclofen, 可阻擋疼痛的信號傳遞及減少中樞性敏感化, 是一個老藥新用的例子

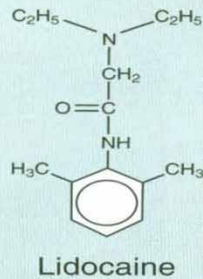


鈉離子通道
Na⁺ channels

S6 alpha helix 鈉離子通道阻斷劑

lidocaine

local anesthesia



Lidocaine binding sites

Dentist

Skin laser surgery

給藥途徑 (除了口服與打針之外)

1. 脊髓給藥成為流行

脊髓給藥(硬膜外或脊髓腔內給藥)，過去常被運用在末期癌症病人，因為經由此途徑，可以**最少的劑量達到最高的止痛效果**。現在則將此技術推廣至非癌症疼痛病患，使用藥物也不侷限嗎啡。對埋管的技術、給藥的方式、結合自控式止痛、及內植式供藥系統等也有新的發展。

2. 經皮吸收藥劑型

將原本短效的止痛藥製成經皮吸收劑型而成**超長效**，可提供長時間穩定的藥物血中濃度，並**減少**噁心、嘔吐、便秘等**副作用**。或將兩種普通麻醉藥混合成為「局部麻醉劑易溶混合物」(簡稱EMLA)，能夠滲透到皮下很深處，使受滲透的部位麻木，用於預防針刺或換藥時的局部疼痛，同時也可以用在治療帶狀皰疹急性期的劇痛。

3. 病患自控式止痛(patient-controlled analgesia)：

已經普遍使用在手術後疼痛及癌症疼痛：由病人自行驅動用藥系統，讓他處理自己身上的疼痛，**最能符合生理的需求**。這對癌症病患合併突發痛(breakthrough pain)的情形特別有幫助。

神經調整療法

利用人體內原本就存在的下行性鎮痛系統，在不傷害神經系統的原則下，強化大自然賦予我們對疼痛的「免疫系統」，可說是另一種的自然療法。

1. 經皮神經刺激器 (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation; TENS)

將電極片貼在皮膚靠近疼痛點、激發點或穴位上，在病患不至於產生疼痛下，持續電刺激10至30分鐘，因為有部分針灸的效果，又稱「西洋針灸」。一般可分成低頻或高頻刺激兩種，低頻刺激引發體內內源性嗎啡類物質生成；而高頻刺激則引發非鴉片類鎮痛網路興奮。



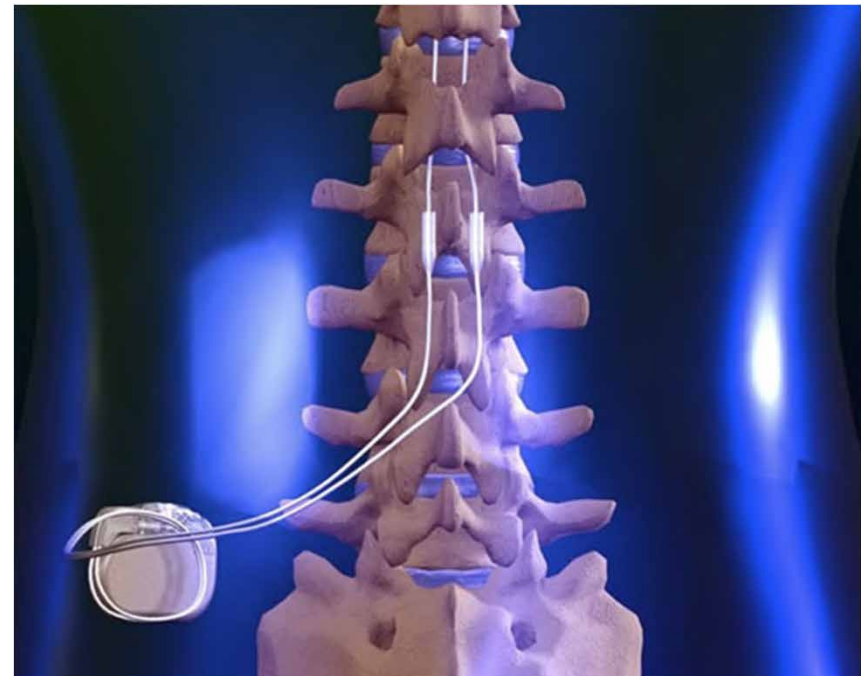
2. 周邊神經刺激器 (Peripheral Nerve Stimulation)

不同於TENS，是把電極片以手術方式放在支配疼痛部位的神經幹上，甚至把電刺激器一起植入體內，利用 **gate control theory** 理論對異位的放電神經抑制並強化下行性鎮痛系統，常運用在反射性交感神經失養症。



3. 脊髓刺激器 (Spinal Cord Stimulation)

以手術方式或硬脊膜注射方式，將電極片置入脊髓背柱部位，可直接抑制疼痛訊號的輸入。此方法，在歐美國家已廣泛使用在多次脊柱手術引起的神經痛、脊髓損傷疼痛、帶狀皰疹後神經痛、幻肢痛、反射性交感神經失養症、下肢缺血性疼痛等頑固性疼痛。



神經痛: 至今尚無有效的止痛藥

在過去，由於慢性疼痛的表現非常多變，又普遍缺乏治療成效，加上「痛」一直被認為不會直接影響病人的生命，因此醫護人員不願投入較大的精力來幫助病患。

近年來，疼痛研究不僅改變了我們對於慢性疼痛機制的認識，也提供了治療上革命性的突破，因此對「如何處理疼痛」，漸漸成為醫界新的焦點



Pain (痛)

疼痛 = 痛苦

幸福 → 止痛

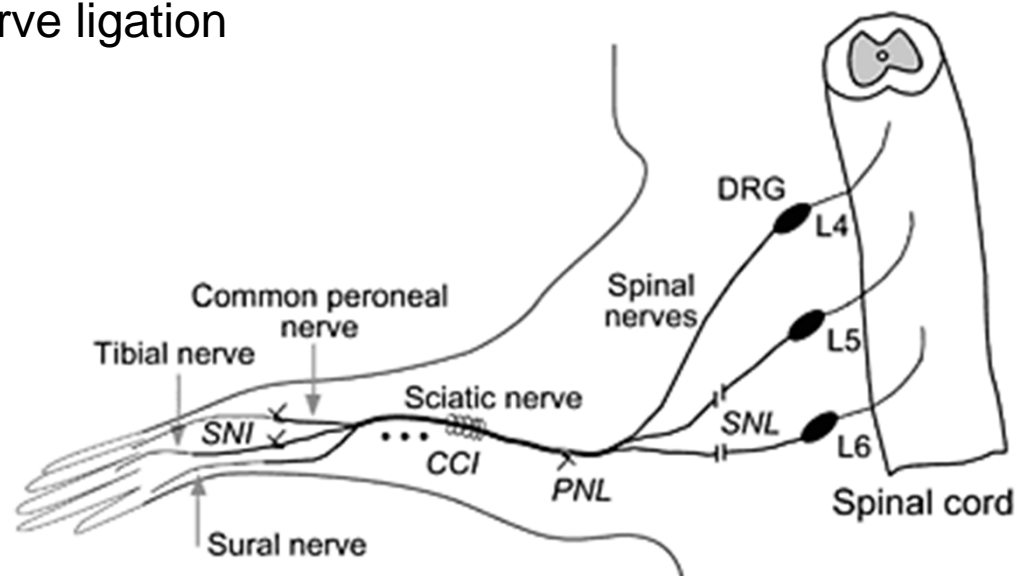
止痛藥 → 止痛 → 幸福
 ← 商機

如何研究神經痛？

Animal models: 鼠

周邊神經受損手術

1. Spared nerve injury
2. Chronic constriction injury
3. Spinal nerve ligation



坐骨神經痛

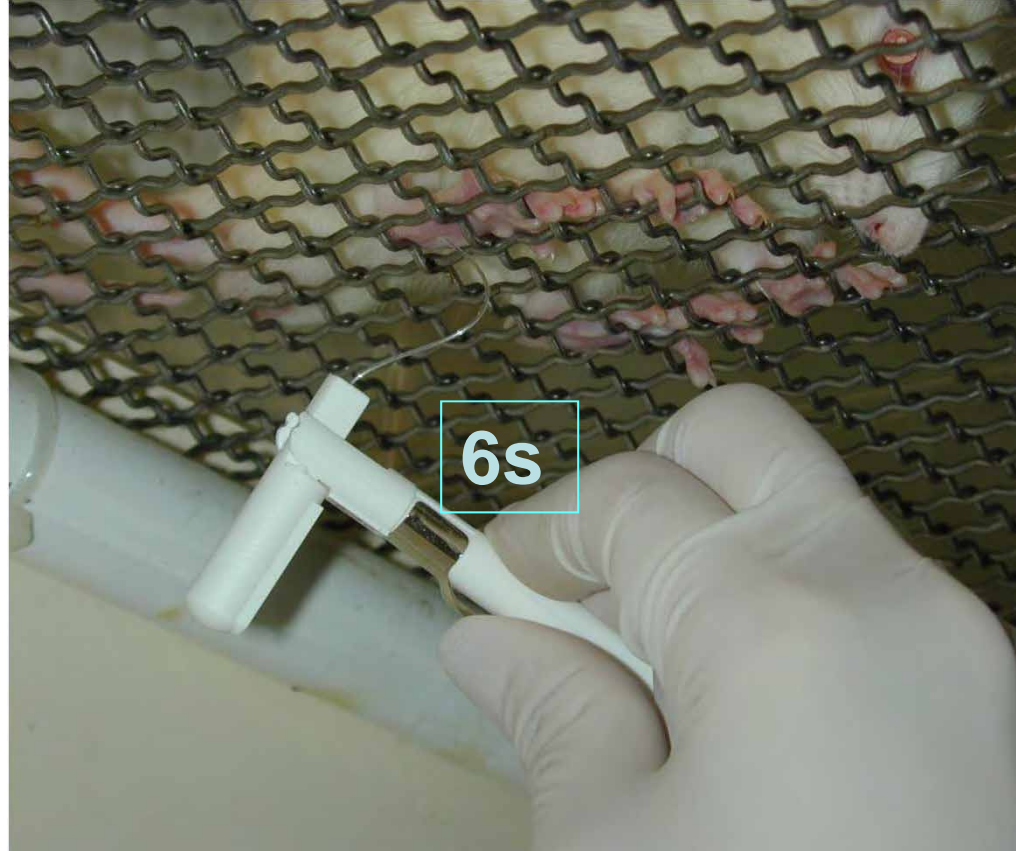
Behavioral tests

表皮的觸感 **mechanical sensitivity**

von Frey filaments

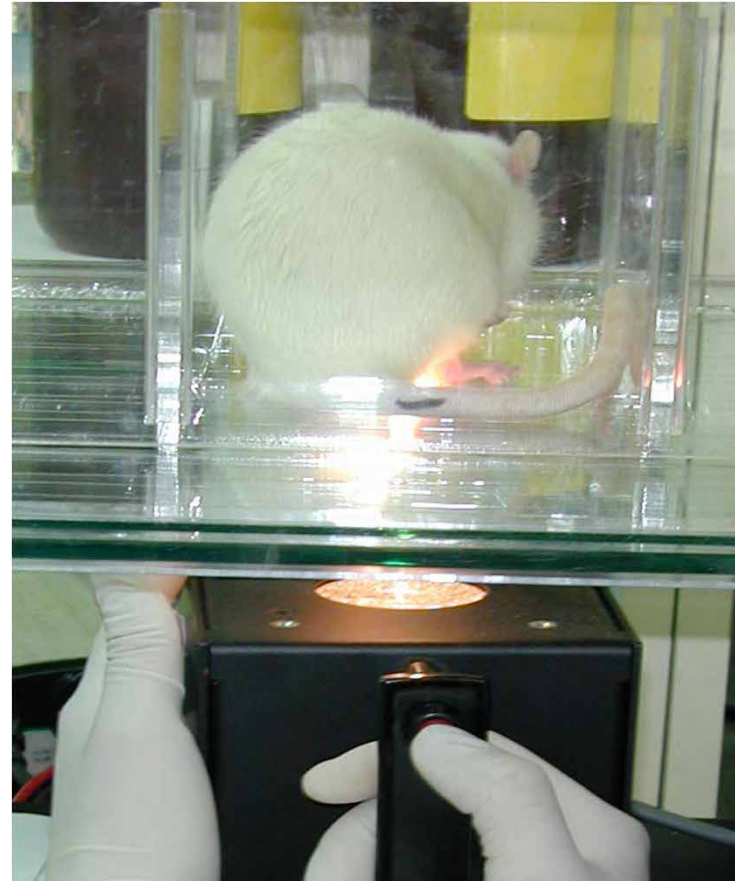
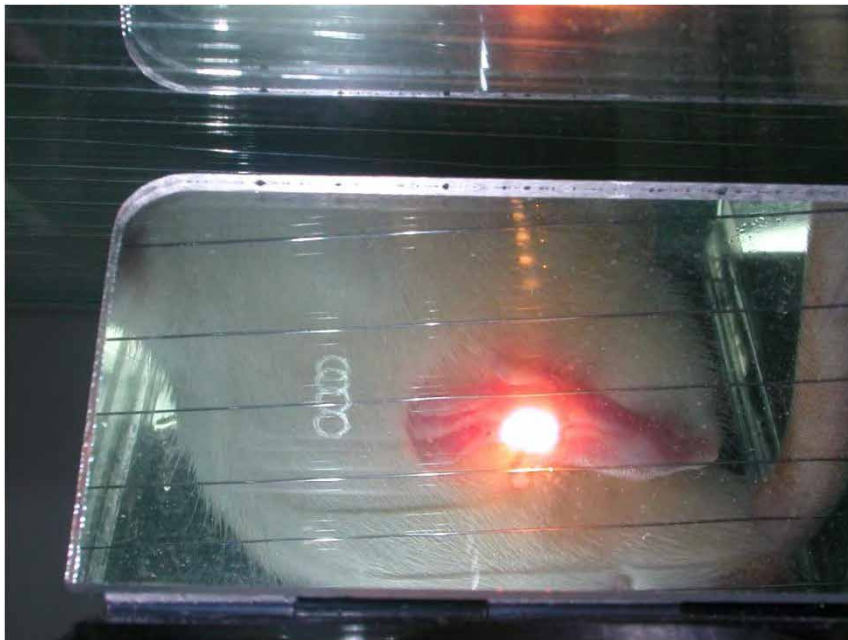


0.6 ~ 60 g (no. 1~9)



Pain threshold

表皮的溫度感
Thermal hypersensitivity



結合分子與細胞生物技術

利用 antisense oligodeoxynucleotide (ODN)
與 channel mRNA binding, 防止 channel protein 產生

- Design antisense & mismatch ODNs

mRNA
5'CCCUAGCUCC AGCCGACAAG ACAAGCGGC AAGAUGAGCU
AAUCGUCCUC...3'

96 | 119

anti-sense ODN 3' GCTG TTC TTG TTC GCCG TTCTACT 5'

mis-match ODN 3' GCTC TTC TTCTTGGCGC TTGTACT 5'
3' GCTC TTC TTCTTGGCGC TTGTACT 5'

歡迎加入我們的研究團隊

神經痛,神經發育

曹美玲 教授
Lab

