

文章编号 1006-8147(2019)01-0037-06

论著

静脉注射甲强龙治疗中央型脊髓损伤急性神经痛的疗效

李连栋¹, 雪原¹, 周佳明¹, 孙超²

(1.天津医科大学总医院骨科, 天津 300052; 2.天津医科大学代谢病医院骨科, 天津 300070)

摘要 目的: 回顾性分析静脉注射甲强龙(MP)治疗中央型脊髓损伤(CCS)急性神经痛的疗效和安全性。方法: 选取天津医科大学总医院2016年7月-2017年11月患有急性神经痛、视觉模拟评分(VAS)≥6分的中央型脊髓损伤患者34例, 所有患者均接受MP治疗1周, 随访时间3个月。治疗前、治疗后和随访时均采用标准的VAS评分、痛觉超敏体表面积和生活质量调查问卷对治疗效果进行评估。结果: MP治疗后及治疗后3个月的随访, VAS评分、痛觉超敏体表面积和患者的生活质量均较治疗前明显改善($P<0.001$), 所有病例均未见疼痛复发。经MP治疗1周, 自发性疼痛VAS评分(0.93 ± 1.32)较治疗前(7.33 ± 0.69)明显降低, 第3月随访时, 所有患者均实现显著性疼痛缓解($VAS\leq 2$); 同时, 痛觉超敏VAS评分较治疗前显著性下降(8.18 ± 0.64 vs 1.70 ± 1.43 , $P<0.001$), 第3月随访时, 患者实现显著性疼痛缓解($VAS\leq 2$)的比例达到91.18%; 痛觉超敏的体表面积在治疗后及治疗后第1月和第3月随访分别为(101.65 ± 205.55) cm^2 , (82.99 ± 189.67) cm^2 及(36.77 ± 106.29) cm^2 , 与治疗前($2\,791.23\pm625.20$) cm^2 相比均显著性降低($P<0.001$)。麦吉尔疼痛问卷表(MPQSF)和欧洲五维健康量表(EQ-5D)评估结果显示患者经MP治疗后生活质量获得明显改善($P<0.001$), 在MP治疗过程中, 共有4例(11.76%)患者出现轻度的不良反应, 以头晕和恶心居多, 表现为一过性, 在治疗后3个月随访中, 所有病例未见MP相关性不良反应。结论: 静脉注射MP能够有效缓解CCS急性神经痛, 阻止急性神经痛转变为难治性慢性神经痛, 能够显著改善患者的生活质量。

关键词 甲强龙; 中央型脊髓损伤; 神经痛; 痛觉超敏; 视觉模拟评分

中图分类号 R744

文献标志码 A

The analgesic effect of intravenous methylprednisolone on acute neuropathic pain with allodynia due to central cord syndrome

LI Lian-dong¹, XUE Yuan¹, Zhou Jia-ming¹, SUN Chao²

(1. Department of Orthopaedics Surgery, Tianjin Medical University, General Hospital, Tianjin 300052, China; 2. Department of Orthopaedics Surgery, Tianjin Metabolic Diseases Hospital, Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To retrospectively demonstrate the effects and safety of intravenous methylprednisolone (MP) on acute neuropathic pain relief, and the quality of life (QoL) in central cord syndrome (CCS) patients. **Methods:** From July 2016 to November 2017, 34 CCS patients who suffered from severe acute neuropathic pain with allodynia were treated by intravenous MP for up to one week. The entire follow-up period was three months. Patients were evaluated with standard measures of efficacy: neuropathic pain intensity, the area of allodynia, and the QoL at baseline, daily treatment and one month and three months after the end of MP treatment. **Results:** After one week of MP treatment, the mean spontaneous pain intensity visual analog scale (VAS) scores \pm SD before changed from 7.33 ± 0.69 to 0.93 ± 1.32 ($P<0.001$), and the mean dynamic allodynia intensity VAS scores \pm SD decreased significantly compared with the baseline (8.18 ± 0.64 vs 1.70 ± 1.43 , $P<0.001$). At the end of the follow-up period (three months), the proportions of patients who achieved excellent spontaneous pain and allodynia relief ($VAS\leq 2$) were 100% and 91.18%, respectively. The allodynic areas decreased from ($2\,791.23\pm625.20$) cm^2 to (101.65 ± 205.55) cm^2 at endpoint of MP treatment and to (82.99 ± 189.67) cm^2 at the first month of follow-up and to (36.77 ± 106.29) cm^2 at the end of the follow-up period (all $P<0.001$). Moreover, this study showed MP could significantly improve the QoL of patients based on McGill Pain Questionnaire Short Form (MPQSF) and EuroQol Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D). Four patients (11.76%) during MP treatment experienced mild or moderate side effects. None of the patients manifested CCS-associated neuropathic pain recurrence and MP-associated side effects during follow-up. **Conclusion:** Intravenous MP could provide effective pain relief and improvement in the QoL and prevent the transition from acute neuropathic pain into a chronic neuropathic pain in CCS patients with acute neuropathic pain.

Key words methylprednisolone; central Cord Syndrome; neuropathic pain; allodynia; visual Analog Scale

中央型脊髓损伤(central cord syndrome, CCS)是

最常见的不完全性颈脊髓损伤^[1-2], 并且可伴有严重的难治性神经痛^[2-4], 神经痛以自发性疼痛、痛觉超敏(对正常情况下的无痛刺激感到疼痛)和痛觉过敏(对疼痛刺激反应增高)为主要特征^[5-6], 严重影响

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81471403)

作者简介 李连栋(1990-), 男, 硕士在读, 研究方向: 颈椎胸、肩关节外科及成骨信号系统; 通信作者: 雪原, E-mail: xueyuanzyy@163.com。

患者的生活质量^[7],但目前尚未发现 CCS 神经痛的有效治疗方法^[8-10]。当前的研究多是探讨脊髓损伤导致的慢性神经痛的治疗^[11-14],而对脊髓损伤导致的急性神经痛的研究相对较少^[15]。事实上,神经痛的急性阶段是一个重要的病理生理学状态^[16-17],研究发现早期治疗急性神经痛可防止中枢神经系统中神经元细胞结构的重组,进而阻止急性神经痛转变为难治性慢性神经痛^[16,18]。已有研究发现甲强龙(methylprednisolone, MP)能够有效缓解神经痛,比如动物实验研究发现 MP 能够抑制脊髓胶质细胞激活,明显缓解脊髓神经结扎引起的急性神经痛^[19]。同时临床试验研究发现注射 MP 能够显著缓解带状疱疹后遗神经痛^[20]。而早期应用 MP 治疗 CCS 患者急性神经痛是否可以有效缓解疼痛程度,是否可以有效防止 CCS 患者急性神经痛转变为慢性神经痛,国内外尚无文献报道。因此,本研究选取天津医科大学总医院骨科收治的患有急性神经痛的 CCS 患者 34 例,回顾性分析早期应用 MP 治疗 CCS 急性神经痛的疗效及安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究得到天津医科大学伦理委员会的支持。选取天津医科大学总医院骨科 2016 年 7 月-2017 年 11 月患有急性神经痛的 CCS 患者 34 例,回顾性分析了所有患者的治疗结果及治疗后 3 个月的随访结果。纳入标准:(1)经专科体格检查、CT 和 MRI 确诊为 CCS 的患者^[2];(2)CCS 患者患有严重的急性神经痛,视觉模拟评分(visual analog scale, VAS) ≥ 6 ^[11];(3)CCS 患者就诊前未使用任何止痛药物治疗急性神经痛。排除标准:(1)患者有恶性肿瘤或肿瘤病史;(2)患者有心理性疾病或在患有 CCS 之前有慢性疼痛病史;(3)CCS 患者急性痛的 VAS 评分 <6 ;(4)结束治疗后,未能完成随访的 CCS 患者。

1.2 治疗方法 所有 CCS 患者经 2 d 常规止痛治疗(帕瑞昔布和氟比洛芬酯)^[21-22]均未获得理想的疼痛缓解效果(表 1),然后接受 MP(辉瑞制药有限公司,进口药品注册证号:H20130301)治疗,治疗方案:40 mg,静滴,2 次/d,持续 7 d;如果在治疗期间患者出现严重的不良反应,比如恶心、高血压、明显感染症状、股骨头坏死、精神类疾病及血氧饱和度低于 75%等,将停止治疗方案。

1.3 评估指标 记录患者治疗前、常规止痛治疗后、MP 治疗后及治疗后 1 月和 3 月随访时患者神经痛(自发性疼痛和痛觉超敏)VAS 评分、痛觉超敏的体表面积和生活质量调查问卷及 MP 治疗后相关

的不良反应。

表 1 治疗前和常规止痛治疗后 VAS 评分和痛觉超敏体表面积评估
Tab 1 The results of acute neuropathic pain VAS scores and allodynic areas after the conventional treatments

	治疗前	常规止痛治疗后	P
帕瑞昔布(n=17)			
疼痛强度(VAS 0~10)			
自发性疼痛	7.25±0.68	7.22±0.73	0.79
痛觉超敏	8.23±0.52	8.19±0.59	0.72
痛觉超敏体表面积/cm ²	2 726.28±664.74	2 714.65±649.76	0.53
氟比洛芬酯(n=17)			
疼痛强度(VAS 0~10)			
自发性疼痛	7.41±0.70	7.46±0.52	0.75
痛觉超敏	8.22±0.69	8.23±0.50	0.90
痛觉超敏体表面积/cm ²	2 856.17±596.09	2 871.71±530.33	0.73

n 为患者例数;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。与治疗前相比较,常规止痛治疗并未有效降低疼痛强度和痛觉超敏体表面积(P 均 >0.05)

1.4 评估指标的检测方法 患者疼痛的程度采用 VAS 评分(0~10)进行判断。为了减少检查过程给患者带来的痛苦,笔者仅评估了临床研究中最常使用的自发性疼痛和动态机械性痛觉超敏 VAS 评分^[6,23]。0 分表示无痛;0~4 分为轻度疼痛(对正常生活影响较小);5~7 分为中度疼痛(疼痛明显,影响睡眠);8~10 分为重度疼痛(疼痛剧烈);10 分表示难以忍受的剧痛。对患者进行 VAS 评分时至少重复 3 次,每次间隔 15 min,然后取最大值为患者的疼痛程度^[24-25]。根据 VAS 评分下降程度将所有患者分为 3 类:完全缓解(VAS 评分降至 0);明显缓解(VAS 评分减少超过 50%);轻度缓解(VAS 评分减少低于 50%)^[26]。在治疗过程中及治疗后,笔者设定患者 VAS 评分减少超过 50%被认为具有临床有效性,VAS 评分 ≤ 2 被认为疼痛显著性缓解^[27-28]。检测患者动态机械性痛觉超敏时,笔者使用的是标准的纤维毛刷(Senselab Brush-05, Somedic, Horby, Sweden)^[29],同时在患者体表标记了痛觉超敏的区域,用以计算痛觉超敏的体表面积^[30-31]。

在本研究中,笔者使用麦吉尔疼痛问卷表(McGill Pain Questionnaire Short Form, MPQSF)^[32-33]和欧洲多维健康量表(EuroQol Five Dimensions Questionnaire, EQ-5D)^[11]评估患者的生活质量。MPQSF 由 15 个疼痛描述词(11 个感觉类,4 个情感类)、现时疼痛强度(present pain intensity, PPI)和 VAS 评分(0~10)组成。所有描述词均用 0~3 分分别表示“无”、“轻度”、“中度”、“重度”,由此可计算出疼痛评估指数(pain rating index, PRI),然后应用 6 分法评定 PPI。EQ-5D 问卷共由两部分构成,第一

部分是五维度的测量,包括行动、自我照顾、日常活动、痛苦/不舒服和焦虑/抑郁,每个维度包括没有问题、有中度问题、有严重问题3个选项;第二部分为直观式健康量表,该量表长约20 cm,标有刻度,最上端数值为100,表示“心目中最好的健康状况”,最下端数值为0,表示“心目中最坏的健康状况”。

通过开放式问卷评估患者出现的MP相关性不良反应,MP常见的不良反应主要包括:感染、股骨头坏死、高血糖症、精神类疾病、头痛、头晕、视力下降、心律失常、高血压、恶心、水肿等^[34-35]。

1.5 统计学方法 采用SPSS 21.0进行数据统计分析;计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;采用配对样本 t 检验方法比较VAS评分、痛觉超敏体表面积和问卷调查结果在治疗后及各随访时间点与治疗前的差异;同时设定 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共有34例入选患者,所有患者均接受一周的MP治疗,患者人口统计资料见表2。患者平均年龄59.74岁(50岁~71岁),男性患者20例(58.82%),55.88%的患者为车祸造成的CCS。患者急性神经痛累及双侧上肢共有26例(双侧C5~T2:12例,双侧C6~T2:8例,C5~T1:6例),累及双侧前臂共有8例(C6~T1:8例)。

表2 34例患者人口统计学特征

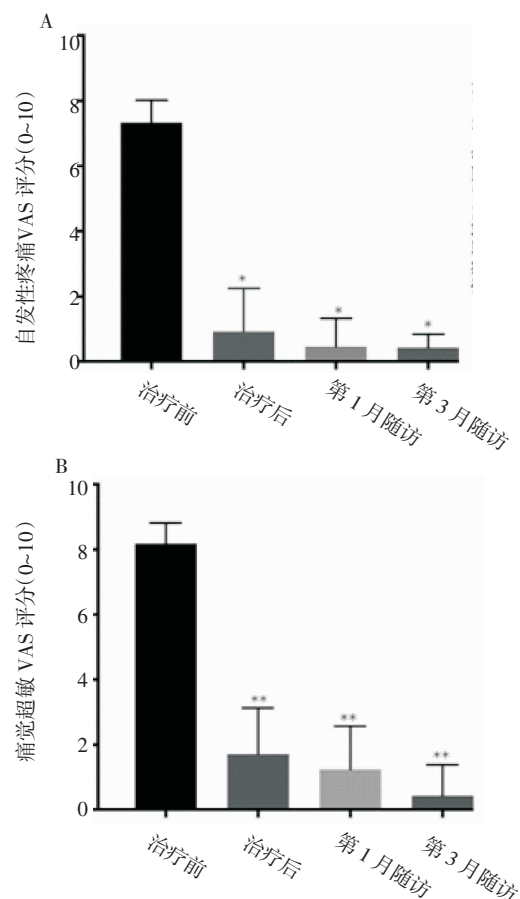
Tab 2 Patient demographics and baseline characteristics

特征	患者
人数	34
平均年龄,岁(范围)	59.74 (50-71)
性别,男/女	20/14
受伤原因/%	
车祸	19 (55.88)
摔伤	9 (26.47)
其他	6 (17.65)
痛觉超敏的位置,人数/%	
双侧 C5-T2	12 (35.29)
双侧 C6-T2	8 (23.53)
双侧 C5-T1	6 (17.65)
双侧 C6-T1	8 (23.53)

C为颈椎;T为胸椎

2.2 自发性疼痛及痛觉超敏的缓解 患者各时间点自发性疼痛和痛觉超敏VAS评分见图1A和1B。经过7d的MP治疗,患者自发性疼痛和痛觉超敏VAS评分较治疗前均显著性下降,分别由治疗前的(7.33±0.69)和(8.18±0.64)下降至(0.93±1.32)和1.70±1.43,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。同时,自

发性疼痛和痛觉超敏分别获得明显缓解(VAS评分减少超过50%)的患者比例均为91.18%(31/34),其中有18例患者自发性疼痛完全缓解,7例患者痛觉超敏完全缓解(图2)。治疗后1月随访,笔者发现自发性疼痛完全缓解的患者达到24例(70.59%),仅有2人的自发性疼痛VAS评分 ≥ 2 (分别为3、3.5),同时痛觉超敏完全缓解的比例为35.29%(12/34),仅有3例患者表现有轻度-中度痛觉超敏,VAS评分分别为4.0、4.5和4.2。治疗后3月随访,所有患者自发性疼痛均实现显著性缓解($VAS \leq 2$),痛觉超敏实现显著性缓解的比例达到91.18%。在治疗过程中及治疗后3个月随访中,没有1例患者出现疼痛加重或疼痛复发的现象。



计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。与治疗前相比,甲强龙治疗显著缓解了患者的自发性疼痛和痛觉超敏(* $P < 0.001$ (A);** $P < 0.001$ (B))

图1 34例患者各时间点自发性疼痛(A)和痛觉超敏(B)VAS评分
Fig 1 Time course of mean spontaneous pain (A) and allodynia (B) VAS scores during study

2.3 痛觉超敏体表面积的变化 计算各时间点患者痛觉超敏的体表面积(图3)。患者接受止痛治疗前,痛觉超敏的体表面为(2 791.23±625.20)cm²,结束MP 7 d治疗后,降为(101.65±205.55)cm²,并且在整个随访期中,笔者发现每位患者痛觉超敏的体表面

积均较 MP 7 d 治疗后有不同程度的减少。综上所述,笔者发现 MP 能够有效缓解 CCS 患者急性神经痛,并且这种作用可长期存在。

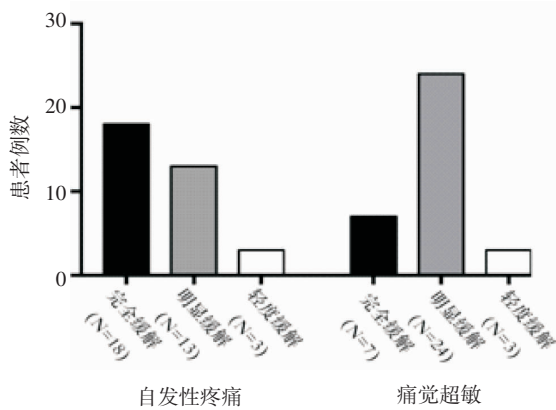
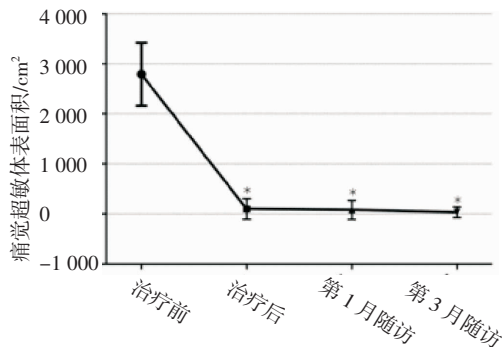


图 2 结束甲强龙治疗后,患者分别获得完全缓解(100%)、明显缓解($\geq 50\%$)、轻度缓解($< 50\%$)的例数

Fig 2 The number of patients reporting total (100%), major ($\geq 50\%$), and poor ($< 50\%$) spontaneous pain and allodynia relief compared with baseline, as measured by VAS scores, at the end of MP treatment



计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示

与治疗前相比,甲强龙治疗显著降低了患者痛觉超敏的体表面积 (* $P < 0.001$)

图 3 34 例患者各时间点痛觉超敏体表面积

Fig 3 The time course of mean allodynic areas (cm²) during study

2.4 生活质量的改善 MP 治疗 7 d 后,MPQSF 和 EQ-5D 的各项评分结果见表 3。问卷结果显示,与治疗前相比,患者的生活质量得到了显著改善 ($P < 0.001$),差异有统计学意义。

2.5 不良反应 在治疗过程中,患者对 MP 具有良好的耐受性,没有 1 例出现严重的不良反应而停止 MP 的治疗方案,共有 4 例(11.76%)患者表现出轻度的不良反应,以头晕和恶心居多,并且多为一过性,无需特殊处理,所以患者均能配合完成 MP 的治疗,同时在整个随访期中,我们没有发现 MP 相关性不良反应的存在,见表 4。

表 3 治疗前和甲强龙治疗后生活质量问卷结果

Tab 3 Mean values (\pm SD) of quality of life assessments

患者健康状况得分	治疗前	治疗后	P
MPQSF			
感觉类	17.14 \pm 2.54	3.43 \pm 1.72	<0.001
情感类	9.14 \pm 2.12	1.86 \pm 1.68	<0.001
疼痛评估指数(PRI)	26.29 \pm 4.46	5.29 \pm 3.30	<0.001
VAS 评分(0~10)	7.60 \pm 0.72	1.21 \pm 1.19	<0.001
现时疼痛强度(PPI)	3.86 \pm 0.69	0.86 \pm 0.69	<0.001
EQ-5D 健康状况	-0.19 \pm 0.3	0.8 \pm 0.16	<0.001
EQ-5D VAS 评分	24.29 \pm 11.70	85.71 \pm 7.41	<0.001

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。麦吉尔疼痛问卷表(MPQSF)包括感觉类、情感类、疼痛评估指数、VAS 评分和现时疼痛强度 5 部分,每项得分越高表示健康状况越差。欧洲五维健康量表(EQ-5D)包括评估患者健康状况的五维度测量和直观式健康量表两部分,每项得分越高表示健康状况越好。与治疗前相比,甲强龙治疗显著改善了患者的生活质量 (P 均 < 0.001)

表 4 甲强龙相关不良反应的情况

Tab 4 Summary of side effects

不良反应	表现有不良反应的人数/%	
	甲强龙治疗期间($n=34$)	随访期间($n=34$)
无	30 (88.24)	0 (0)
头晕	2 (5.88)	0 (0)
恶心	2 (5.88)	0 (0)
高血糖症	1 (2.94)	0 (0)
高血压	1 (2.94)	0 (0)
其他	0 (0)	0 (0)

n 为患者例数

3 讨论

经本次回顾性研究,笔者发现静脉注射 MP 能够有效缓解 CCS 导致的急性神经性疼痛程度、减少痛觉超敏的体表面积,并且能够显著改善患者的生活质量。

CCS 导致的神经痛是一种难治性疼痛,常规止痛药物常没有理想的治疗效果^[36-37]。已有多种临床随机对照试验证实加巴喷丁、普瑞巴林、利多卡因、度洛西汀、拉莫三嗪、吗啡等药物能够部分缓解脊髓损伤患者的慢性神经痛^[11-14, 26, 29, 38],但由于这些药物的止痛效果不够充分或不良反应较多,限制了它们在临床中的应用。到目前为止,尚未出现能够有效缓解脊髓损伤导致的神经痛的治疗方法,因此对此类疼痛的治疗仍然是临床中重点研究的难题^[21, 36, 39]。

脊髓损伤引发的疼痛为神经病理性疼痛,目前认为脊髓神经痛与损伤的神经纤维的异位放电、中枢神经元敏化和去抑制性相关,一旦中枢神经元发生细胞结构重组导致神经元敏化,通常会引起患者自发性疼痛、痛觉超敏和痛觉过敏等临床症状^[11-13]。事实上,神经痛的急性阶段是一个重要的病理生理

学状态,当前理论已经证实,当患者出现急性神经痛,中枢神经系统会发生可塑性变化,神经元出现细胞结构重组等病理生理的改变,最终导致急性神经痛转变为慢性神经痛。由于慢性神经痛很难得到有效治疗,因此,早期积极充分治疗急性神经痛或许是缓解患者疼痛及防止慢性神经痛发生的有效手段。

在本研究中,笔者发现,结束 MP 治疗后,共有 76.47% 的患者(26/34)实现了痛觉超敏显著性缓解($VAS \leq 2$),在治疗后第 3 月随访时,这个比例达到了 91.18%(31/34),该比例明显高于其他治疗脊髓损伤导致的痛觉超敏的研究^[11-14,29,38,40-41]。更重要的是,结束 MP 治疗后,分别有 18 例(52.94%)患者自发性疼痛完全缓解,7 例(20.59%)患者痛觉超敏完全缓解,提示 MP 可能是治疗 CCS 急性神经痛的特异性药物。同时,笔者分析了患者痛觉超敏的体表面积,发现患者痛觉超敏面积的减少与 VAS 评分的降低具有一致性。同时,MPQSF 和 EQ-5D 问卷评估结果显示患者随着疼痛程度的减低,生活质量得到显著的改善。

本研究有以下不足之处需明确指出:(1)由于本研究的主要目的是神经痛的治疗,所以没有统计分析在 MP 治疗过程中 CCS 患者运动功能的改变,由于运动功能的改变也是 CCS 的重要临床表现^[2],所以在以后的研究中应该同时评估患者运动功能的变化;(2)尽管我们证实了静脉注射 MP 能够有效缓解 CCS 患者的急性神经痛并改善患者的生活质量,但是仍然需要前瞻性随机对照临床试验进一步证实我们的研究结果。

综上所述,静脉注射 MP 能够有效缓解 CCS 急性神经痛,阻止急性神经痛转变为难治性慢性神经痛,能够显著改善患者的生活质量,可将 MP 作为一种 CCS 急性神经痛治疗的新方法。

参考文献:

- [1] Thompson C, Gonsalves J F, Welsh D. Hyperextension injury of the cervical spine with central cord syndrome[J]. *Eur Spine J*, 2015, 24(1):195
- [2] Brooks N P. Central Cord Syndrome[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2017, 28(1):41
- [3] Siddall P J, Taylor D A, McClelland J M, et al. Pain report and the relationship of pain to physical factors in the first 6 months following spinal cord injury[J]. *Pain*, 1999, 81(1/2):187
- [4] Haller H, Leblhuber F, Trenkler J, et al. Treatment of chronic neuropathic pain after traumatic central cervical cord lesion with gabapentin[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2003, 110(9):977
- [5] Malmberg A B, Chen C, Tonegawa S, et al. Preserved acute pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC γ [J]. *Science*, 1997, 278(5336):279
- [6] Jensen T S, Finnerup N B. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(9):924
- [7] Finnerup N B, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(2):162
- [8] Serpell M, Latymer M, Almas M, et al. Neuropathic pain responds better to increased doses of pregabalin: an in-depth analysis of flexible-dose clinical trials[J]. *J Pain Res*, 2017, 10:1769
- [9] Vase L, Skyt I, Hall K T. Placebo, nocebo, and neuropathic pain[J]. *Pain*, 2016, 157(Suppl 1):S98
- [10] Siddall P J, Middleton J W. Spinal cord injury-induced pain: mechanisms and treatments[J]. *Pain Manag*, 2015, 5(6):493
- [11] Vranken J H, Hollmann M W, van der Vegt M H, et al. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Pain*, 2011, 152(2):267
- [12] Finnerup N B, Sindrup S H, Bach F W, et al. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial[J]. *Pain*, 2002, 96(3):375
- [13] Finnerup N B, Biering-Sorensen F, Johannesen I L, et al. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial[J]. *Anesthesiol*, 2005, 102(5):1023
- [14] Siddall P J, Cousins M J, Otte A, et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial[J]. *Neurol*, 2006, 67(10):1792
- [15] Salinas F A, Lugo L H, Garcia H I. Efficacy of early treatment with carbamazepine in prevention of neuropathic pain in patients with spinal cord injury[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2012, 91(12):1020
- [16] Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic[J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105(Suppl 1):i69
- [17] Schneiderhan J, Clauw D, Schwenk TL. Primary Care of Patients With Chronic Pain[J]. *Jama*, 2017, 317(23):2367
- [18] Lee S, Zhao X, Hatch M, et al. Central Neuropathic Pain in Spinal Cord Injury[J]. *Crit Rev Phys Rehabil Med*, 2013, 25(3-4):159
- [19] Takeda K, Sawamura S, Sekiyama H, et al. Effect of methylprednisolone on neuropathic pain and spinal glial activation in rats[J]. *Anesthesiol*, 2004, 100(5):1249
- [20] Kotani N, Kishikata T, Hashimoto H, et al. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(21):1514
- [21] Calderon E, Calderon-Seoane M E, Garcia-Hernandez R, et al. 5% Lidocaine-medicated plaster for the treatment of chronic peripheral neuropathic pain: complex regional pain syndrome and other neuropathic conditions[J]. *J Pain Res*, 2016, 9:763
- [22] Haanpaa M L, Backonja M M, Bennett M I, et al. Assessment of neuropathic pain in primary care[J]. *Am J Med*, 2009, 122(10 Suppl):S13
- [23] Deseure K, Hans G H. Differential drug effects on spontaneous and evoked pain behavior in a model of trigeminal neuropathic pain[J]. *J Pain Res*, 2017, 10:279
- [24] Karst M, Salim K, Burstein S, et al. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial[J]. *Jama*, 2003, 290(13):1757

- [25] Goldberg H, Mibielli M A, Nunes C P, et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias[J]. *J Pain Res*, 2017, 10:397
- [26] Attal N, Guirimand F, Brasseur L, et al. Effects of IV morphine in central pain: a randomized placebo-controlled study[J]. *Neurol*, 2002, 58(4):554
- [27] Dong D S, Yu X, Wan C F, et al. Efficacy of Short-Term Spinal Cord Stimulation in Acute/Subacute Zoster-Related Pain: A Retrospective Study[J]. *Pain Physician*, 2017, 20(5):E633
- [28] Rullan M, Bulilete O, Leiva A, et al. Efficacy of gabapentin for prevention of postherpetic neuralgia: study protocol for a randomized controlled clinical trial[J]. *Trials*, 2017, 18(1):24
- [29] Nurmikko T J, Serpell M G, Hoggart B, et al. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Pain*, 2007, 133(1-3):210
- [30] Wallace M S, Magnuson S, Ridgeway B. Efficacy of oral mexiletine for neuropathic pain with allodynia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2000, 25(5):459
- [31] Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, et al. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study[J]. *Eur J Pain*, 2005, 9(4):407
- [32] Vigneri S, Sindaco G, La Grua M, et al. Combined epidural morphine and bupivacaine in the treatment of lumbosacral radicular neuropathic pain: a noncontrolled prospective study[J]. *J Pain Res*, 2016, 9:1081
- [33] Gilron I, Bailey J M, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(13):1324
- [34] Bracken M B, Shepard M J, Holford T R, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study[J]. *Jama*, 1997, 277(20):1597
- [35] Munts A G, van der Plas A A, Ferrari M D, et al. Efficacy and safety of a single intrathecal methylprednisolone bolus in chronic complex regional pain syndrome[J]. *Eur J Pain*, 2010, 14(5):523
- [36] Fandel T M, Trivedi A, Nicholas C R, et al. Transplanted Human Stem Cell-Derived Interneuron Precursors Mitigate Mouse Bladder Dysfunction and Central Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(4):544
- [37] Widerstrom-Noga E. Neuropathic Pain and Spinal Cord Injury: Phenotypes and Pharmacological Management[J]. *Drugs*, 2017, 77(9):967
- [38] Sadosky A, Parsons B, Emir B, et al. Pain relief and functional improvement in patients with neuropathic pain associated with spinal cord injury: an exploratory analysis of pregabalin clinical trials[J]. *J Pain Res*, 2016, 9:405
- [39] Nees T A, Finnerup N B, Blesch A, et al. Neuropathic pain after spinal cord injury: the impact of sensorimotor activity [J]. *Pain*, 2017, 158(3):371
- [40] Serpell M G. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Pain*, 2002, 99(3):557
- [41] Rigo F K, Trevisan G, Godoy M C, et al. Management of Neuropathic Chronic Pain with Methadone Combined with Ketamine: A Randomized, Double Blind, Active-Controlled Clinical Trial [J]. *Pain Physician*, 2017, 20(3):207

(2018-04-28 收稿)