

· 临床研究 ·

脊髓损伤患者并发神经病理性疼痛危险因素的
回顾性研究

徐沐兰 孙晓龙 吴相波 孙妙巧 王虹 张亚妮 高咪 胡旭 曹辉 孙玮 赵晨光 袁华
空军军医大学第一附属医院(西京医院)康复医学科, 西安 710032

通信作者:袁华, Email: yuanhua@fmmu.edu.cn

【摘要】 目的 研究脊髓损伤患者并发神经病理性疼痛(NP)的相关危险因素。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2021 年 12 月由空军军医大学第一附属医院康复医学科收治的脊髓损伤患者 115 例。按病程中是否出现 NP, 分为 NP 组(53 例)和非 NP 组(62 例)。统计两组患者入院时的性别、年龄、病程、职业、教育程度、发病原因、脊柱骨折情况、脊髓损伤程度及损伤平面、入院时合并症(糖尿病、高血压、贫血、静脉血栓、压疮、泌尿系感染、低蛋白血症)等资料, 比较上述因素的组间差异, 并应用多因素 Logistics 回归分析筛选出 NP 发生的危险因素。**结果** 115 例脊髓损伤患者中有 53 例(45.22%)出现 NP, 其中 23 例(43.40%)在脊髓损伤后 1 个月内出现 NP, 37 例(75.47%)NP 患者出现脊髓损伤平面以下痛。NP 患者的疼痛主要表现为紧束感(33.96%)、麻木感(26.42%)等。多因素 Logistics 回归分析结果显示, 脊髓损伤并发 NP 与女性[OR=3.210, 95%CI(1.198, 8.604), $P=0.020$]、入院时合并静脉血栓[OR=4.813, 95%CI(1.874, 12.363), $P=0.001$]有关。**结论** 脊髓损伤后 NP 的发病率较高, 女性、入院时合并静脉血栓是住院期间发生 NP 的独立危险因素, 对于这两类患者应及早诊治 NP, 减轻对患者生活质量的影响。

【关键词】 脊髓损伤; 神经病理性疼痛; 危险因素; 回顾性研究

基金项目:国家自然科学基金(82072534); 陕西省重点研发计划-国际科技合作计划项目(2020KW-050); 中国科协“青年人才托举工程”(2018QNRC001)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.03.002

Risk factors for neuropathic pain after a spinal cord injury: A retrospective study

Xu Mulan, Sun Xiaolong, Wu Xiangbo, Sun Miaoqiao, Wang Hong, Zhang Yani, Gao Mi, Hu Xu, Cao Hui, Sun Wei, Zhao Chengguang, Yuan Hua

Department of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital to the Air Force Medical University of the Chinese People's Liberation Army, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Yuan Hua, Email: yuanhua@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To examine the risk factors for neuropathic pain (NP) after a spinal cord injury (SCI). **Methods** A total of 115 patients with a SCI were analyzed retrospectively. They were divided into an NP group of 53 and a non-NP group of 62 according to the occurrence of NP. Gender, age, length of stay, occupation, level of education, cause of injury, spinal fracture, degree of SCI, the injury's plane and complications at admission (diabetes, hypertension, anemia, venous thrombosis, pressure sores, urinary tract infection or hypoproteinemia) were recorded. T-tests and chi-squared tests were used to compare those factors between the two groups, and multivariate logistic regressions were evaluated to identify the risk factors for NP. **Results** Twenty-three of the 53 cases of NP (43%) had developed within 1 month of the SCI. Thirty-seven (75%) experienced pain below the plane of the SCI. The main features reported were squeezing (34%) and numbness (26%). The multivariate logistic regression showed that the occurrence of NP was most strongly related to gender (women being particularly at risk) and venous thrombosis at admission. **Conclusions** Women are at particular risk of feeling NP after an SCI, and venous thrombosis is an independent risk factor. NP should be diagnosed and treated quickly to reduce the negative impact on patients' life quality.

【Key words】 Spinal cord injury; Neuropathic pain

Funding: National Natural Science Foundation of China (82072534); Shanxi Provincial Key International Science and Technology Cooperation Program (2020KW-050); The CAST Young Elite Scientists Sponsorship Program (2018QNRC001)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.03.002

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)被定义为躯体感觉神经系统损伤或疾病引起的疼痛^[1]。脊髓损伤后出现的 NP 是指脊髓或神经根病变引起的 NP,根据疼痛分布与神经损伤平面的关系,可分为平面痛及平面以下痛^[2]。脊髓损伤并发 NP 的症状较典型,可表现为自发的异常疼痛或温度、机械、化学性刺激诱发的疼痛,常被患者描述为异常的感觉,包括紧束感、麻木感、刺痛、冷痛、挤压痛、撕裂或烧灼样痛等^[3]。严重的 NP 会影响患者的情绪、日常活动及生活质量,导致抑郁甚至自杀^[4]。研究表明,部分患者因脊髓损伤并发 NP 而致残,对其自身及家庭造成了巨大的心理负担和经济负担^[5]。

NP 症状难以通过常规药物缓解,如何早期识别并诊治 NP 是目前脊髓损伤临床康复中亟待解决的问题^[6-7]。本研究通过回顾性分析 NP 组和非 NP 组脊髓损伤患者的临床资料,比较两组患者入院时各项指标的差异,探讨脊髓损伤并发 NP 的危险因素,进一步分析 NP 患者疼痛的相关特征,为 NP 的防治提供思路。

对象与方法

一、研究对象

纳入标准:①符合神经学分类国际标准中脊髓损伤的诊断标准^[8];②经影像学检查证实存在脊髓损伤;③患者均签署知情同意书。排除标准:①伴有颈腰椎疾病、糖尿病周围神经病变,或其他外伤疾病等原因所致的疼痛;②伴有心、肺、脑等重要脏器疾病或肿瘤患者;③入院时合并 NP 的患者;④临床资料不完整者;⑤住院时间<10 d。本研究获空军军医大学第一附属医院伦理委员会批准(审批号 KY20192049-F-2)。

回顾性分析 2018 年 1 月至 2021 年 12 月由空军军医大学第一附属医院康复医学科收治的脊髓损伤

患者 115 例。按在住院过程中是否出现 NP,将其分为 NP 组(53 例)和非 NP 组(62 例)。除性别因素外,两组患者的年龄、职业、病程、教育程度等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

二、研究方法

共纳入 115 例脊髓损伤患者,分别对患者的年龄、性别、病程、教育程度、职业、损伤原因、是否脊柱骨折、损伤平面^[2]、损伤程度及入院合并症(糖尿病、高血压、贫血、静脉血栓、压疮、泌尿系感染、低蛋白血症)等资料进行分析,进一步研究 NP 的具体类型、发生时间、疼痛部位、疼痛性质、是否使用镇痛药以及药物类型。

三、统计学分析

采用 SPSS 26.0 版统计学软件进行分析。两组计量资料采用独立样本 t 检验,结果以($\bar{x}\pm s$)形式表示。两组计数资料的比较采用 χ^2 检验,结果用例数表示。采用二分类 Logistics 回归方法进行多因素分析,以是否发生 NP 为因变量,将单因素分析中 $P<0.05$ 的因素作为自变量,纳入 Logistics 回归模型进行分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、两组患者的脊髓损伤情况

两组患者在受伤原因、是否脊柱骨折、损伤节段、损伤程度方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

二、两组患者入院时的合并症情况

两组患者入院时合并症主要有糖尿病、高血压、贫血、静脉血栓、压疮、泌尿系感染、低蛋白血症等,NP 组入院时合并静脉血栓比例较非 NP 组高($P<0.05$),将其纳入多因素 Logistics 回归模型进一步分析。详见表 3。

表 1 两组患者一般资料

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	职业(例)			病程 (周, $\bar{x}\pm s$)	教育程度(例)		
		男	女		体力 劳动	脑力 劳动	其他		初中及 以下	高中/ 中专	大专及 以上
NP 组	53	54	17	42.32 $\pm$ 12.59	35	11	7	11.53 $\pm$ 8.12	29	14	10
非 NP 组	62	36 ^a	8 ^a	38.31 $\pm$ 13.84	43	11	8	10.36 $\pm$ 8.67	39	16	7

注:与 NP 组比较,^a $P<0.05$

表 2 两组患者的脊髓损伤情况

组别	例数	受伤原因(例)				脊柱骨折(例)		损伤节段(例)			损伤程度(例)	
		重物砸伤	车祸伤	坠落伤	其他	有	无	颈部	胸部	腰部/骶部	完全性	不完全性
NP 组	53	8	12	19	14	41	12	19	24	10	23	30
非 NP 组	62	13	14	25	10	54	8	21	22	19	36	26

表 3 两组患者入院时的合并症情况

组别	例数	糖尿病(例)		高血压(例)		贫血(例)		静脉血栓(例)		压疮(例)		泌尿系感染(例)		低蛋白血症(例)	
		有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
NP 组	53	2	51	3	50	26	27	22	31	3	50	9	44	15	38
非 NP 组	62	4	58	5	57	29	33	8 ^a	54	2	60	12	50	18	44

注:与 NP 组比较,^a*P*<0.05

三、脊髓损伤合并 NP 的多因素 Logistic 回归分析

根据上述单因素分析结果,将性别、入院时合并静脉血栓 2 个因素作为自变量,纳入多因素 Logistic 回归分析。结果显示,女性[*OR* = 3.210, 95% *CI* (1.198, 8.604) ,*P* = 0.020]、入院时合并静脉血栓[*OR* = 4.813, 95% *CI* (1.874, 12.363) ,*P* = 0.001] 与 NP 发生有关。详见表 4。

表 4 脊髓损伤合并 NP 的多因素 Logistic 回归分析

自变量	B 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR	OR 的 95%CI
性别 (男/女)	1.166	5.376	0.020	3.210	1.198,8.604
静脉血栓 (无/有)	1.571	10.659	0.001	4.813	1.874,12.363

四、脊髓损伤合并 NP 的发病率及疼痛特点分析

在 115 例脊髓损伤患者中,有 53 例出现 NP,脊髓损伤合并 NP 的发病率为 45.22%。24.53%的脊髓损伤合并 NP 患者表现为平面痛,45.28%的脊髓损伤合并 NP 患者表现为平面以下痛,30.19%的患者同时合并平面痛及平面以下痛。43.40%的 NP 发生于脊髓损伤后 1 个月内,大多数(77.36%)的 NP 发生于 3 个月以内。NP 症状的个体差异较大,其中紧束感(33.96%)、麻木感(26.42%)、烧灼感(22.64%)较为常见,部分患者可合并一种或多种不同性质的疼痛。住院期间,脊髓损伤合并 NP 患者中有 50.94%使用了镇痛药,药物种类主要有普瑞巴林(39.62%)、氨酚羟考酮(16.98%)、加巴喷丁(5.66%),以及非甾体类药物(15.09%)。详见表 5。

讨 论

本研究结果显示,脊髓损伤合并 NP 的发病率为 45.22%,提示脊髓损伤后发生 NP 的概率较高,这一结论与既往研究结果类似^[6, 9-10]。有研究报道,脊髓损伤合并 NP 患者中,有 77.7%的患者为中度或重度疼痛,67.0%的患者认为疼痛影响了日常生活,绝大多数脊髓损伤合并 NP 患者曾服用过至少 1 种镇痛药物^[4, 11]。本研究中,50.94%的 NP 患者曾使用镇痛药物,其中最常用的药物为普瑞巴林、氨酚羟考酮,有约 15%的患者曾服用非甾体类药物,而该类药物并非 NP 指南推荐用药^[12],提示临床在给予该类患者镇痛药物

表 5 脊髓损伤合并 NP 的疼痛特点分析

项目	人数(例)	占比(%)
疼痛分类		
平面痛	13	24.53
平面以下痛	24	45.28
二者均有	16	30.19
发生时间		
1 个月内	23	43.40
3 个月内	41	77.36
6 个月内	45	84.91
6 个月以上	8	15.09
疼痛部位		
上肢	13	24.53
下肢	35	66.04
躯干	25	47.17
疼痛性质		
紧束感	18	33.96
麻木感	14	26.42
烧灼感	12	22.64
冷痛	9	16.98
痛觉超敏	6	11.32
刺痛	3	5.66
其他不适	4	7.55
是否使用镇痛药		
是	27	50.94
否	26	49.06
镇痛药物分类		
普瑞巴林	21	39.62
氨酚羟考酮	9	16.98
加巴喷丁	3	5.66
非甾体药物	8	15.09

时,应注意合理用药。

本研究中,女性脊髓损伤患者发生 NP 的风险较男性高(*OR* = 3.210)。Werhagen 等^[13]研究表明,女性脊髓损伤患者比男性更易发生 NP (*OR* = 2.45)。分析认为,脊髓损伤合并 NP 发生风险的性别差异可能与男性和女性在疼痛体验方面的不同有关^[14]。研究发现,对于同等强度的疼痛刺激,女性的阈值较低,并且对强烈刺激的耐受性更差,其潜在机制可能是二者在激素水平上的差异^[15]。人体多种参与疼痛传导通路的神经活性因子均在性别方面存在差异,如血清素、多巴胺等^[16]。提示在一定的条件下,性激素可能是造成男女疼痛体验不同的因素之一,但这种效应的具体分子机制目前尚不明确,值得进一步深入研究。

本研究发现,入院时合并静脉血栓是 NP 发生的

危险因素之一,这可能与脊髓损伤所导致的机体炎症反应有关。既往研究报道,静脉血栓的发生与多种炎症介质水平的升高有关,这些炎症介质包括一氧化氮、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 等^[17-18]。当神经受损后,巨噬细胞等免疫细胞浸润到损伤部位,并分泌白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 、诱导型一氧化氮合酶等相关炎症因子,引起神经元局部炎症反应,导致中枢和外周敏化,最终产生痛觉过敏等症状^[19]。诱导型一氧化氮合酶是激活炎症反应的关键介质,可促进 L-精氨酸产生一氧化氮,进一步调节炎症反应。动物实验证实,过度表达的诱导型一氧化氮合酶与 NP 发生有关,而诱导型一氧化氮合酶拮抗剂可减轻 NP 大鼠的异常痛觉和痛觉过敏等症状^[20]。此外,炎症浸润细胞分泌的白细胞介素-6 也参与了 NP 的发生。脊髓损伤后,脊髓中白细胞介素-6 水平增加,通过激活 JAK-STAT3 通路参与 NP 产生和维持^[21]。因此,入院合并静脉血栓者的机体炎症反应过高,可能是诱导 NP 发生的重要原因,但具体机制尚有待进一步阐明。

既往有研究报道,存在脊柱骨折的患者多为创伤性脊髓损伤,而无脊柱骨折者多是由于炎症、缺血、肿瘤占位以及椎间盘压迫等引起的非创伤性脊髓损伤。NP 在创伤性与非创伤性脊髓损伤中均较为常见,在这两类患者中,脊髓损伤合并 NP 发病率的差异无统计学意义^[3,10]。而本研究中,无脊柱骨折患者发生脊髓损伤合并 NP 的比例高于脊柱骨折患者,但单因素分析显示两组差异无统计学意义,说明是否脊柱骨折可能并非脊髓损伤合并 NP 发生的预测因素,这与上述研究结果一致。除此之外,关于损伤程度是否与 NP 的发生有关尚存在争议。部分学者认为,完全性与非完全性脊髓损伤患者的 NP 发病率无明显差异^[13,17]。而从本研究来看,不完全损伤者(53.57%)发生 NP 的概率高于完全性损伤者(38.98%),与其他研究结果类似^[15,18]。但本研究结果的差异尚未达到统计学标准,这可能与样本量较少有关。

本研究存在一些缺陷,如样本量不足及部分临床资料缺失等。但值得指出的是,脊髓损伤早期 NP 的发病率较高,及早诊治 NP,对于降低患者个人及社会的医疗费用负担、加快康复进程至关重要。本研究结果显示,近半数脊髓损伤患者最终会发展为脊髓损伤合并 NP,并且 NP 大多于脊髓损伤后 1 年内发生。特别是对于女性、入院时合并静脉血栓的脊髓损伤患者,更应注意提早预防 NP。

综上所述,女性、入院时合并静脉血栓是脊髓损伤合并 NP 的独立危险因素。临床工作中应重点关注这两类患者。脊髓损伤患者入院时应积极完善下肢静脉超声检查,以及时发现合并静脉血栓的患者。对于这

两类患者出现疼痛症状时,应及时进行 NP 筛查评估。此外,确诊脊髓损伤合并 NP 的患者应该给予早期、合理、充分的治疗,以免发展成为难治性 NP。

参 考 文 献

- [1] Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain[J]. Pain, 2011, 152(10): 2204-2205. DOI: 10.1016/j.pain.2011.06.017.
- [2] Bryce TN, Biering-Sørensen F, Finnerup NB, et al. International spinal cord injury pain classification: part I. Background and description. March 6-7, 2009[J]. Spinal Cord, 2012, 50(6): 413-417. DOI: 10.1038/sc.2011.156.
- [3] Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology[J]. Rev Neurol (Paris), 2019, 175(1-2): 16-25. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.09.016.
- [4] Widerström-Noga EG, Felipe-Cuervo E, Yeziński RP. Chronic pain after spinal injury: interference with sleep and daily activities[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2001, 82(11): 1571-1577. DOI: 10.1053/apmr.2001.26068.
- [5] Mann R, Schaefer C, Sadosky A, et al. Burden of spinal cord injury-related neuropathic pain in the United States: retrospective chart review and cross-sectional survey[J]. Spinal cord, 2013, 51(7): 564-570. DOI: 10.1038/sc.2013.34.
- [6] Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB, et al. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury[J]. Pain, 2003, 103(3): 249-257. DOI: 10.1016/S0304-3959(02)00452-9.
- [7] Eom YI, Kim M, Joo IS. The characteristics of chronic pain after non-traumatic, non-compressive myelopathy: focus on neuropathic pain[J]. J Spinal Cord Med, 2017, 40(3): 268-274. DOI: 10.1080/10790268.2016.1209888.
- [8] 李建军,王方永. 脊髓损伤神经学分类国际标准(2011年修订)[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(10): 963-972. DOI: 1006-9771(2011)10-0963-10.
- [9] Shiao R, Lee-Kubli CA. Neuropathic pain after spinal cord injury: challenges and research perspectives[J]. Neurotherapeutics, 2018, 15(3): 635-653. DOI: 10.1007/s13311-018-0633-4.
- [10] Margot-Duclot A, Tournèise H, Ventura M, et al. What are the risk factors of occurrence and chronicity of neuropathic pain in spinal cord injury patients[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2009, 52(2): 111-123. DOI: 10.1016/j.rehab.2008.12.003.
- [11] Raichle KA, Osborne TL, Jensen MP, et al. The reliability and validity of pain interference measures in persons with spinal cord injury[J]. J Pain, 2006, 7(3): 179-186. DOI: 10.1016/j.jpain.2005.10.007.
- [12] Deng Y, Luo L, Hu Y, et al. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review[J]. BMC Anesthesiol, 2016, 16: 12. DOI: 10.1186/s12871-015-0150-5.
- [13] Werhagen L, Hultling C, Molander C. The prevalence of neuropathic pain after non-traumatic spinal cord lesion[J]. Spinal Cord, 2007, 45(9): 609-615. DOI: 10.1038/sj.sc.3102000.
- [14] Sorge RE, Totsch SK. Sex differences in pain[J]. J Neurosci Res, 2017, 95(6): 1271-1281. DOI: 10.1002/jnr.23841.
- [15] Norrbrink BC, Lund I, Ertzgaard P, et al. Pain in a Swedish spinal

- cord injury population [J]. Clin Rehabil, 2003, 17 (6): 685-690. DOI:10.1191/0269215503cr664oa.
- [16] Mcfarlane K, Otto TE, Bailey WM, et al. Effect of sex on motor function, lesion size, and neuropathic pain after contusion spinal cord injury in mice [J]. J Neurotrauma, 2020, 37 (18): 1983-1990. DOI:10.1089/neu.2019.6931.
- [17] Levi R, Hultling C, Seiger A. The Stockholm spinal cord injury study: 2. Associations between clinical patient characteristics and post-acute medical problems [J]. Paraplegia, 1995, 33 (10): 585-594. DOI: 10.1038/sc.1995.12.
- [18] 钱贞, 张丽霞, 朱奕, 等. 脊髓损伤患者神经病理性疼痛现况调查及相关影响因素分析 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2017, 39 (8): 582-587. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.08.005.
- [19] 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 (9): 2387-2400. DOI: 10.1093/brain/awn169.
- [20] 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. DOI:10.1002/cne.21986.
- [21] Finnerup NB, Sorensen L, Biering-Sorensen F, et al. Segmental hypersensitivity and spinothalamic function in spinal cord injury pain [J]. Exp Neurol, 2007, 207 (1): 139-149. DOI:10.1016/j.expneurol.2007.06.001.
- (修回日期:2022-01-20)
(本文编辑:凌 琛)

· 征订启事 ·

欢迎订阅《中华物理医学与康复杂志》

《中华物理医学与康复杂志》是中华医学会主办的物理医学与康复学专业的高水平学术期刊之一。本刊全面介绍本学科及相关领域领先的科研成果和新理论、新技术、新方法、新经验,以及对物理因子治疗、康复临床、疗养等有指导作用且与本学科密切相关的基础理论研究,及时反映我国物理医学与康复领域的重大进展。

本刊现设有述评、基础研究、临床研究、研究快报、个案报道、综述、讲座、继续教育、学术争鸣、外刊重要文章摘登、学会信息、康复器械与用品信息等栏目,并将依来稿情况随时作一些调整。

《中华物理医学与康复杂志》为月刊,大 16 开,内芯 96 页码,中国标准刊号:ISSN 0254-1424 CN 42-1666/R,邮发代号:38-391,每月 25 日出版;2022 年每册定价 30 元,全年 360 元整。热忱欢迎国内外物理治疗、物理医学与康复、康复医学领域以及神经内科、神经外科、骨科等相关科室的各级医务工作者踊跃订阅、投稿。

订购办法:①邮局订阅:按照邮发代号 38-391,到全国各地邮局办理订阅手续。②直接订阅:通过邮局汇款至《中华物理医学与康复杂志》编辑部订购,各类订户汇款时务请注明所需的杂志名称及年、卷、期、册数等。

编辑部地址:430100 武汉市蔡甸区中法新城同济专家社区 E 栋《中华物理医学与康复杂志》编辑部。

电话:(027)-69378391;E-mail:cjpmr@tjh.tjmu.edu.cn;杂志投稿网址:www.cjpmr.cn。

请及时关注本刊微信公众号。

