

## 神经病理性疼痛药物治疗史

张静泽<sup>1</sup>, 王宇飞<sup>2</sup>, 武剑<sup>1\*</sup>

(1. 北京清华长庚医院 神经内科, 北京 102218; 2. 北京金宇信康医学研究院, 北京 100022)

**【摘要】** 1773年, 英国医生 Fothergill 详细描述了三叉神经痛, 被认为是对神经病理性疼痛最早的描述。国际疼痛研究会 (IASP) 于 2011 年正式发表了神经病理性疼痛的新定义为“由躯体感觉神经系统的损伤或疾病所导致的疼痛”。神经病理性疼痛一般首选药物治疗, 目前, 抗癫痫药 (普瑞巴林和加巴喷丁) 和抗抑郁药 (三环类抗抑郁药、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂) 是被国内外指南和共识普遍推荐的一线用药。本文从历史的角度简要介绍神经病理性疼痛及其药物治疗。

**【关键词】** 神经病理性疼痛; 药物治疗; 抗癫痫药; 抗抑郁药; 历史

**【中图分类号】** R441.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)12-0070-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.12.019

## History of pharmacotherapy for neuropathic pain

ZHANG Jing-ze<sup>1</sup>, WANG Yu-fei<sup>2</sup>, WU Jian<sup>1\*</sup>

(1. Department of Neurology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Beijing 102218, China; 2. Beijing Jinyuxinkang Medical Research Institute, Beijing 100022, China)

**【Abstract】** In 1773, Fothergill, an English physician, provided earliest accurate description of trigeminal neuralgia considered as the earliest clinical descriptions of neuropathic pain. The updated definition of neuropathic pain, "pain caused by a lesion or disease affecting the somatosensory nervous system" was published by International Association for the Study of Pain (IASP) in 2011. In general, pharmacotherapy is the first choice for neuropathic pain. Currently, anticonvulsant drugs (pregabalin and gabapentin) and antidepressants (tricyclic antidepressants and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor) are recommended as first line drugs by the guidelines and consensus. This article briefly described neuropathic pain and its pharmacotherapy from historical aspects.

**【Key words】** neuropathic pain; pharmacotherapy; anticonvulsant drugs; antidepressants; history

神经病理性疼痛对患者生活质量的影响是显而易见的, 长期疼痛不但会影响患者的睡眠、工作和生活能力, 还会增加抑郁、焦虑等情感障碍的发病率<sup>[1]</sup>。但是传统的镇痛药 (如非甾体抗炎药) 不能有效治疗神经病理性疼痛, 面对迫切的治疗需求, 一些新的治疗药物应运而生。不过, 目前神经病理性疼痛的治疗仍然需要继续寻找更多有效的治疗。

### 1 神经病理性疼痛临床描述历史

中世纪医学学者如 Rhazes, Haly Abbas 和 Avi-

cenna 等提出了从神经本身引发疼痛 (没有其他器官的病理引发) 的想法, 他们将这种类型的疼痛称为 "vaja al asab" (源于神经的疼痛), 疼痛性质为麻木、刺痛和针刺感, 并讨论了其病因和鉴别特征<sup>[2]</sup>。1773年, 英国医生 Fothergill 对三叉神经痛给出了详细经典的描述, 尽管他并没有使用术语 "neuralgia" (神经痛), 但这通常被认为是对神经痛的最早的描述<sup>[3-5]</sup>。随后出现了针对中枢神经和周围神经系统损伤而产生疼痛的描述, 关于引起疼痛的中枢神经系统病理学方面的标志性进展包括血

【收稿日期】2017-10-24

【基金项目】北京市医管局登峰计划 (DFL20152201), 首都特色重大项目 (Z171100001017019)

【作者简介】张静泽, 男, 住院医师; 研究方向: 神经病学; Tel:18410429930; E-mail:missyou2160@163.com

【通讯作者】\*武剑, 男, 主任医师; 研究方向: 神经病学; Tel:13466766485; E-mail:wujianxuanwu@126.com

管病变方面的描述<sup>[6-7]</sup>。Dejerine 和 Roussy 在 1906 年描述了丘脑综合征<sup>[8]</sup>,在临床病理学相关的著作中,Head 和 Holmes<sup>[9]</sup>详细描述了不同部位脑损伤引起的感觉变化(包括疼痛)。Holmes<sup>[10]</sup>后来认识到类似的疼痛可能由脊髓损伤引起。Behan<sup>[11]</sup>首次提出了“central pain”(中枢痛),而 Riddoch<sup>[12]</sup>于 1938 年对中枢痛做出了定义。

19 世纪早期,由周围神经和根部病变引起的疼痛逐渐被认识和记载,Silas Weir Mitchell 于 1864 年对周围神经创伤后疼痛的描述,特别是他对美国内战伤亡事件中灼痛的详细描述<sup>[13]</sup>,被广泛认为是对周围神经病理性疼痛的临床特征和病理生理学进行系统的科学研究的开始。然而,Denmark 早在 1813 年西班牙半岛战争期间就已经详细描述了枪弹所伤导致桡神经损伤的一名士兵的灼痛症状<sup>[14]</sup>。

## 2 神经病理性疼痛的定义

经过长时间的临床观察和科学调查,对神经病理性疼痛的潜在病理生理学的理解还很有限,并且存在术语的混淆。Neuralgia(神经痛)被定义为“pain in the distribution of a nerve or nerves”(神经分布的疼痛)<sup>[15]</sup>,这个术语仍然被广泛使用。虽然历史上没有明确定义,但术语“neuropathic pain”(神经病理性疼痛)开始用于描述影响到外周神经的疾病(即外周性单神经病,多发性单神经炎和多发性神经病)引起的疼痛。而“Neurogenic pain”(神经源性疼痛)是一个综合概念,指的是外周和中枢神经起源的疼痛<sup>[16]</sup>。

国际疼痛研究会(IASP)于 1994 年将“neuropathic pain”(神经病理性疼痛)定义为“pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system”<sup>[15]</sup>(神经系统原发性损伤或功能障碍所导致的疼痛)。经过反复实践和讨论,NeuPSIG(神经病理性疼痛专业组)达成共识,IASP 于 2011 年正式发表了神经病理性疼痛的新定义“pain caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system.”(由躯体感觉神经系统的损伤或疾病所导致的疼痛)<sup>[17]</sup>。

## 3 神经病理性疼痛的药物治疗史

神经病理性疼痛的治疗应本着安全、有效、经济的原则,一般首选药物镇痛治疗,适时进行微创

治疗或神经调控治疗<sup>[1]</sup>。2006 年欧洲神经病学联盟(EFNS)<sup>[18]</sup>、2007 年 IASP<sup>[19]</sup>和加拿大疼痛学会<sup>[20]</sup>制定和发表了最早的神经病理性疼痛药物治疗指南,并分别于 2010—2014 年间进行了更新<sup>[21-23]</sup>;英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)也于 2010 年发布了神经病理性疼痛药物治疗指南,并于 2013 年进行了更新<sup>[24]</sup>。目前最新的药物治疗推荐是 IASP 的 NeuPSIG 于 2015 年更新的<sup>[25]</sup>。

现行神经病理性疼痛国内外主要指南或共识对药物治疗的推荐情况见表 1,总体的推荐情况较为相似:抗癫痫药(普瑞巴林和加巴喷丁)、三环类抗抑郁药(TCAs)、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)是神经病理性疼痛的一线用药,局部用药如利多卡因贴剂被推荐为外周神经痛(如 PHN)的一线或二线用药,阿片类药物被推荐为二线或三线用药。下面简单介绍神经病理性疼痛的主要治疗药物。

### 3.1 抗癫痫药

早在 1963 年,Blom<sup>[26]</sup>证实了卡马西平(carbamazepine)在三叉神经痛方面的显著疗效,并于 1968 年获得美国 FDA 批准。早期大家希望这种药物和其他抗癫痫药物可以治疗其他类型的神经病理性疼痛,但是结果并没有实现<sup>[27]</sup>。

加巴喷丁(gabapentin)在带状疱疹后神经痛<sup>[28-29]</sup>和痛性糖尿病性神经病变<sup>[30]</sup>的大型试验中显示出显著的镇痛作用,因此加巴喷丁于 2002 年快速地获准用于治疗带状疱疹后神经痛的适应证<sup>[16]</sup>。与加巴喷丁作用机制相似的普瑞巴林(pregabalin)也被证明可以有效治疗各种神经病理性疼痛,起效快,治疗疼痛的同时,还能改善患者睡眠和情绪,并且安全性好。2004—2012 年间普瑞巴林获批的神经病理性疼痛相关的适应证包括:美国 FDA 批准用于带状疱疹后神经痛、糖尿病周围神经病变以及脊髓损伤相关神经病理性疼痛;欧盟批准用于外周和中枢神经病理性疼痛的治疗,成为各种神经病理性疼痛的主要选择。此外,加巴喷丁和普瑞巴林在中国已被批准用于带状疱疹后神经痛。

### 3.2 抗抑郁药

慢性疼痛和抑郁之间存在着复杂的关系<sup>[31]</sup>。20 世纪 60 年代,首次报道了 TCAs 药物的镇痛作用<sup>[32]</sup>。研究表明抗抑郁药(如 TCAs)在抑郁和疼痛治疗中有着不同的作用机制。发生镇痛作用通常比抗抑郁

表 1 现行神经病理性疼痛\*国内外指南和共识的药物治疗推荐

指南(共识)名称	一线用药	二线用药	三线用药
IASP(2015)	抗癫痫药(普瑞巴林、加巴喷丁)、TCAs(阿米替林等)、SNRIs(文拉法辛、度洛西汀)	阿片类(曲马多)、局部用药(外周神经痛:辣椒素贴、利多卡因贴)	强阿片类、其他(外周神经痛:专科应用皮下肉毒素)
CPS(2014)	抗癫痫药(普瑞巴林、加巴喷丁)、TCAs(阿米替林、去甲替林、地昔帕明)、SNRIs(文拉法辛、度洛西汀)	阿片类(曲马多、控释型阿片类药物如吗啡、羟考酮、芬太尼和氢吗啡酮)、局部利多卡因(PHN)	大麻
NICE(2013) <sup>#</sup>	抗癫痫药(普瑞巴林、加巴喷丁)、TCAs(阿米替林)、SNRIs(度洛西汀)	-	-
EFNS(2010)	-	-	-
痛性多发性神经病	抗癫痫药(普瑞巴林、加巴喷丁)、TCAs、SNRIs(文拉法辛、度洛西汀)	阿片类(曲马多)	强阿片类
PHN	抗癫痫药(普瑞巴林、加巴喷丁)、TCAs、利多卡因贴剂(老年人)	强阿片类、辣椒素乳膏	-
中枢痛	抗癫痫药(普瑞巴林、加巴喷丁)、TCAs(阿米替林)	阿片类(曲马多)、强阿片类	强阿片类
中国共识(2013)	抗癫痫药(普瑞巴林、加巴喷丁)、TCAs(阿米替林等)、SNRIs(文拉法辛、度洛西汀)、局部利多卡因(PHN)	阿片类(曲马多、吗啡、羟考酮、芬太尼等)	-

注: \*三叉神经痛不包括在内,因其药物治疗推荐不同于其他的神经病理性疼痛。<sup>#</sup>NICE 指南对初始治疗进行了上述 4 个药物推荐,如果初始治疗无效或不能耐受,则提供其余 3 种药物中的 1 种,如果所尝试的第 2 种和第 3 种药物也无效或不耐受,则考虑再次更换;只有在需要急救治疗时才考虑使用曲马多;对于局部神经痛,若患者需要避免或不能使用口服药物,可考虑使用辣椒素乳膏。PHN: 带状疱疹后神经痛; TCAs: 三环类抗抑郁药; SNRIs: 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂; IASP: 国际疼痛研究协会; EFNS: 欧洲神经科学学会联盟; NICE: 英国国立卫生与临床研究所; CPS: 加拿大疼痛协会

的效果出现得早<sup>[33]</sup>,并且在一些抑郁未得到缓解的患者(例如非典型性面部疼痛)<sup>[34]</sup>中可以获得镇痛作用,或者在慢性疼痛未得到缓解的患者(例如紧张性头痛)<sup>[35]</sup>中抑郁得到治愈。

从历史的角度来看,尽管有关 TCAs 镇痛效力有了大量的证据积累<sup>[36]</sup>,但 2000 年左右才在一些国家获得治疗神经病理性疼痛的适应证<sup>[16]</sup>,而直到最近(2017 年 5 月)欧盟决定将神经病理性疼痛适应证加入阿米替林的产品信息中,而美国 FDA 至今未批准 TCAs 用于神经病理性疼痛。近年来,研究表明 SNRIs 类药物文拉法辛(venlafaxine)和度洛西汀(duloxetine)能够减轻多发性神经病变患者的疼痛,并且安全性优于 TCAs,度洛西汀于 2004 年被美国 FDA 批准用于糖尿病周围神经病变相关的神经病理性疼痛。然而,中国目前没有任何抗抑郁药被批准神经病理性疼痛相关的适应证。

### 3.3 其他精神药物

20 世纪 50 年代,首次报道了神经阻滞剂(如氯丙嗪)用于各种镇痛,包括周围神经病理性疼痛和中枢痛<sup>[37-39]</sup>。神经阻滞药物会产生很多不良反应,导致依从性差,不适合长期使用,而慢性疼痛往往

需要数月乃至数年的治疗。20 世纪 70 年代,尽管神经阻滞剂联合抗抑郁药物用于各种疼痛状态的研究报道了阳性结果,但关于神经阻滞剂疗效的最好的治疗证据是对急性疼痛的治疗<sup>[31]</sup>,而对于用作慢性疼痛单药治疗,神经阻滞药物的疗效仍然存在疑问,治疗指南中也不予推荐。

抗焦虑药(苯二氮卓类)作为辅助治疗,用于疼痛状态下抗焦虑、镇静或缓解肌肉痉挛,因为没有确切证据表明它可以治疗神经病理性疼痛,而且常与镇痛药或其他精神药物联合使用,所以难以评价其本身的止痛作用。但氯硝西泮可能是个例外,有研究(1996 年)表明氯硝西泮可以有效缓解幻肢痛<sup>[41]</sup>,但在另一项研究(1988 年)中,劳拉西泮并未有效治疗带状疱疹后神经痛<sup>[42]</sup>。尽管如此,苯二氮卓类药物的抗焦虑和短期肌松作用确保了这类药物的持续使用,不过越来越多的证据显示出严重依赖的问题使得苯二氮卓类药物长期使用大大减少。

### 3.4 阿片类药物

由于治疗证据较弱,形成了阿片类对神经病理性疼痛无效的观念,曾经很长一段时间,阿片类药物很少处方给非癌性神经病理性疼痛的患者。直到



20 世纪 80 年代末期,对照研究表明了吗啡和芬太尼<sup>[43]</sup>以及其他阿片类药物<sup>[44]</sup>在神经病理性疼痛中也有镇痛作用。但是,近年来,许多研究发现阿片类药物会增加死亡率,长效阿片类药物能增加 90% 死亡率,而在治疗第 1 个月更危险,死亡风险会增加 4 倍<sup>[45]</sup>。目前临床指南对强阿片类药物的推荐为三线用药,并且在非癌性慢性疼痛中不建议长期使用。

他喷他多(tapentadol)是近 20 多年来美国 FDA 批准的首个具有  $\mu$ -阿片受体激动作用和去甲肾上腺素再摄取抑制(NRI)双重作用机制的中枢镇痛药物。他喷他多的 NRI 机制使得它在神经病理性疼痛有一定优势。在 1 项大样本随机试验研究<sup>[50]</sup>中显示他喷他多对中至重度糖尿病周围神经病变(DPN)相关神经性疼痛安全有效。2012 年,他喷他多缓释片被批准用于治疗糖尿病外周神经损伤引起的中至重度慢性疼痛,这是美国 FDA 批准的首个用于此适应证的阿片类药物。

### 3.5 局部用药

**3.5.1 利多卡因贴剂** 神经瘤或疼痛性瘢痕引起的神经病理性疼痛的患者,使用局部麻醉剂阻断电压依赖性钠离子通道,产生短期镇痛方面可能是非常有效的,利多卡因多年来一直以这种方式使用。研究显示通过静脉内输注给予的利多卡因也可以缓解神经病理性疼痛<sup>[43]</sup>。然而,口服治疗的结果令人失望,并且由于危险的不良反应让临床医生难以接受。有研究证实 5% 利多卡因贴剂(lidocaine medicated plaster)局部给药可以有效治疗带状疱疹后神经痛<sup>[47-48]</sup>,1999 年美国 FDA 批准 5% 利多卡因贴剂用于带状疱疹后神经痛的治疗,成为第一个被美国 FDA 批准用于此适应证的药物。

**3.5.2 辣椒素贴剂** 辣椒素(capsaicin)是辣椒辛辣的主要成分物质,1846 年 Thresh 从辣椒果实中提取出来并命名为 capsaicin<sup>[49]</sup>。早在 1850 年,就有人在使用红辣椒后,牙痛的症状得到立刻缓解<sup>[50]</sup>。作为香草酸类(vanilloids)物质的代表,辣椒素通过与感觉神经纤维上的 TRPV1 受体作用,可以产生长时间的镇痛效果,并且由于 TRPV1 分布于 C 类和部分 A- $\delta$  类神经纤维及其胞体上,不同于局麻药的是辣椒素仅选择性的阻滞了感觉传导,而不影响运动功能<sup>[48]</sup>。所以辣椒素在治疗神经病理性疼痛中具有一定的应用价值。2009 年,美国 FDA

和欧盟分别批准 8% 辣椒素贴剂用于治疗带状疱疹后神经痛和外周神经病理性疼痛。但是,长期重复使用高浓度的辣椒素贴的安全性还不清楚,尤其是关于表皮神经纤维的变性问题<sup>[25]</sup>。

### 3.6 联合用药

神经病理性疼痛治疗药物的选择应考虑药物的疗效、安全性和患者的临床情况(如:并发症、禁忌证、合并用药情况等)。药物选择应个体化。对于难治性神经病理性疼痛可考虑联合用药,联合用药应考虑:①药物机制不同;②药物疗效相加或协同;③药物不良反应不相加<sup>[1]</sup>。

目前联合用药的证据有限,推荐尚无定论。IASP 对神经病理性疼痛联合治疗的随机对照试验进行了分析,2 项结果显示,加巴喷丁联合吗啡或去甲替林优于单药治疗(在一项研究中为安慰剂),且副作用未增加。然而,规模最大的研究(非安慰剂对照)结果显示,对于中等剂量单药治疗无应答的患者,采用中等剂量的普瑞巴林联合度洛西汀(剂量分别为 300 和 60 mg·d<sup>-1</sup>),对比高剂量普瑞巴林和度洛西汀单药治疗(剂量分别为 600 和 120 mg·d<sup>-1</sup>),在疗效或不良反应方面没有差异<sup>[51-53]</sup>。由于证据结论不一,对联合治疗的推荐没有确定的结论。不过,普瑞巴林或加巴喷丁和度洛西汀或三环类抗抑郁药的组合或许可以作为对中等剂量单药治疗无应答而需要增加单药剂量患者的替代治疗选择<sup>[25]</sup>。

## 4 神经病理性疼痛在中国的药物治疗现状

神经病理性疼痛是一个持续的过程,病情可能出现反复,需要长期治疗。2013 年中国《神经病理性疼痛诊疗专家共识》指出:早期进行药物干预,保证患者睡眠休息,可促进机体自我修复而可能达到阻止疾病进展的目的,是目前的主要治疗手段。<sup>[1]</sup>目前中国的流行病学数据以及循证医学证据并不完善,对药物治疗的推荐主要是参照国际指南。国内外指南和共识中推荐的主要治疗药物中,只有普瑞巴林和加巴喷丁在国内被批准用于带状疱疹后神经痛,其他均未获得神经病理性疼痛相关的适应证,因此,希望能有越来越多的中国循证证据,更好地指导中国临床医生处方和患者用药。

在国内,相当一部分医师对神经病理性疼痛的认识不足,诊疗观念相对落后,不能有效识别和诊断神经病理性疼痛,可能还停留于使用伤害感受性疼

痛的治疗方法,如使用非甾体抗炎药长期治疗慢性病理性疼痛,不仅疗效不确切,还会造成消化系统不良反应等安全性问题。另外,对于药物的使用剂量不足,疗程过短,影响治疗的结果和信心,如普瑞巴林,作为国内外指南推荐的一线用药,推荐剂量为  $150 \sim 600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  (在中国人群的 PHN 临床研究的结果显示,54.7% 的患者达到了  $600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,仅 11.5% 的患者还维持在  $150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ <sup>[54]</sup>), IASP 指南中提及 4 周推荐,4 周达到最佳有效剂量才能充分评估药物的镇痛效果<sup>[19]</sup>;但在中国实际临床中,大部分患者的使用剂量为  $150 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,治疗疗程不足 2 周。

## 5 结论

近年来,神经病理性疼痛的研究和药物开发已经取得了一些进展,也不断有临床实践指南和专家共识提供有效的临床用药指导,推进了神经病理性疼痛的规范化治疗,目前抗癫痫药(普瑞巴林和加巴喷丁)和抗抑郁药(三环类抗抑郁药、度洛西汀和文拉法辛)是神经病理性疼痛的一线用药。但是,神经病理性疼痛目前的治疗现状仍不尽如人意,约一半左右的神经病理性疼痛患者不能充分缓解疼痛,这可能与我们对神经病理性疼痛机制的认识不足有关<sup>[17]</sup>。这预示着需要对神经病理性疼痛的病理生理学进一步的研究,寻找更多安全有效的治疗。

## 【参考文献】

- 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(12):705-710.
- Heydari M, Shams M, Hashempour M H, et al. The origin of the concept of neuropathic pain in Early Medieval Persia (9th~12th century CE) [J]. AMHA, 2015, 13(Suppl.):S9.
- Fothergill J. Of a painful affection of the face[J]. Medical Observations and Inquiries, 1957, 5:129-142.
- Rowland R. A treatise on neuralgia[M]. London: S Highley, 1838.
- Alam N, Merskey H. Neuralgia: the history of a meaning [J]. Pain Res Manag, 1(3):165-172.
- Marcet A. History of a singular nervous or paralytic affection, attended by with anomalous morbid sensations[J]. Med Chir Trans London, 1811(2):215.
- Wallenberg A. Acute bulbaraffection (Embolie der Art. Cerebellar Post. Inf. Sinistr.) [J]. Arch Psychiatr Nervenkr, 1895(27):504-540.
- Dejerine J, Roussy G. La syndrome thalamique[J]. Rev Neurol (Paris), 1906(114):521-532.
- Head H, Holmes G. Sensory disturbances from cerebral lesions [J]. Brain, 1911(34):102-254.
- Holmes G. Contributions to medical and biological research[M]. New York: Paul B Hober, 1919:239-246.
- Behan R J. Pain: Its origin, conduction, perception and diagnostic significance[M]. New York: V Appleton, 1914:198-203.
- Riddoch G. The clinical features of central pain[J]. Lancet, 1938(234):1093-1098, 1150-1156, 1205-1209.
- Weir Mitchell S, Morehouse G R, Keen W W. Gunshot wounds and other injuries of nerves[M]. Philadelphia, PA: Lippincott, 1864.
- Denmark A. An example of symptoms resembling tic douloureux produced by a wound in the radial nerve[J]. Med Chir Trans London, 1813(3):48-52.
- Merskey H, Bogduk N, editors. Classification of chronic pain[M]. 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994.
- Scadding J W. Treatment of neuropathic pain: historical aspect[J]. Pain Medicine, 2004, 5(Suppl.):S3-S8.
- Jensen T S, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain[J]. Pain, 2011(152):2204-2205.
- Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain[J]. Eur J Neurol, 2006, 13(11):1153-1169.
- Dworkin R H, O' Connor A B, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations[J]. Pain, 2007, 132(3):237-251.
- Moulin D E, Clark A J, Gilron I, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain-consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society[J]. Pain Res Manag, 2007, 12(1):13-21.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(9): 1113-1188.
- Dworkin R H, O'Connor A B, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update[J]. Mayo Clin Proc. 2010, 85(Suppl.): S3-S14.
- Moulin D E, Clark A J, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society[J]. Pain Res Manag, 2014, 19(6):328-335.
- National Institute for Health and Care Excellence. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings[EB/OL].(2013-11-12)[2017-10-12]. <http://www.guidance.nice.org.uk/cg173>.
- Finnerup N B, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated Neu PSIG recommendations[J]. Lancet Neurology, 2015, 14(2):162.
- Blom S. Tic douloureux treated with a new anticonvulsant: experiences with G 32883[J]. Arch Neurol, 1963(30):285-290.
- Mc Quay H, Carroll D, Jadad A R, et al. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review[J].BMJ, 1995(311):1047-1052.

- [28] Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 1998(280):1837-1842.
- [29] Rice A S C, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study[J]. Pain, 2001(94):215-224.
- [30] Backonja M, Beydoun A, Edwards K R, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 1998(280):1831-1836.
- [31] Monks R, Merskey H. Psychotropic drugs. In: Wall PD, Melzack R, editors. Textbook of pain. 4th ed.[M]. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999:1155-1186.
- [32] Paoli F, Dorcourt G, Cossa P. Preliminary note on the action of imipramine in painful states[J]. Rev Neurol (Paris), 1960(102):503-504.
- [33] Langohr H D, Stohr M, Petruch F. An open and double-blind cross-over study on the efficacy of clomipramine (Anafranil) in patients with painful mono- and polyneuropathies[J]. Eur Neurol, 1982(21): 309-317.
- [34] Lascelles R G. Atypical facial pain and depression[J]. Br J Psychiatry 1966(112):651-659.
- [35] Lance J W, Curran D A. Treatment of chronic tension headache[J]. Lancet, 1964(42):1236-1239.
- [36] Sindrup S H, Jensen T S. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action[J]. Pain, 1999(83):389-400.
- [37] Sadove M S, Rose R F, Balagot R C, et al. Chlorpromazine in the management of pain[J]. Mod Med, 1955(23):117-120.
- [38] Margolis L H, Gianascol A J. Chlorpromazine in thalamic pain syndrome[J]. Neurology, 1956(6):302-304.
- [39] Sigwald J, Bouttier D, Caille F. The treatment of zona and of its associated pains. Study of the results obtained with levomepromazine[J]. Therapie, 1959(14):818-824.
- [40] Monks R, Merskey H. Psychotropic drugs. In: Wall PD, Melzack R, editors. Textbook of pain. 4th edition[M]. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999:1155-1186.
- [41] Bartusch S L, Sanders B J, D' Alessio J G, et al. Clonazepam for the treatment of lancinating phantom limb pain[J]. Clin J Pain, 1996(12):59-62.
- [42] Max M B, Schafer S C, Culnane M, et al. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia[J]. Neurol, 1988(38):1427-1432.
- [43] Rowbotham M C, Reisner-Keller L A, Fields H L. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia[J]. Neurology, 1991(41):1024-1028.
- [44] Fields H L, Baron R, Rowbotham M C. Peripheral neuropathic pain: An approach to management. In: Wall PD, Melzack R, editors. Textbook of pain. 4th edition[M]. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999:1523-1533.
- [45] Ray W A, Chung C P, Murray K T, et al. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain[J]. JAMA, 2016, 315(22):2415-2423.
- [46] Schwartz S, Etropolski M, Shapiro D Y, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial[J]. Current Medical Research & Opinion, 2011, 27(1):151.
- [47] Rowbotham M C, Davies P S, Verkempinck c, et al. 1996. Lidocaine patch: double-blind, controlled study of a new treatment for postherpetic neuralgia[J]. Pain, 1996,65(1):39-44.
- [48] Galer B S, et al. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study[J]. Pain,1999,140(80):533-538.
- [49] Caterina M J, Julius D. The vanilloid receptor:a molecular gateway to the pain pathway[J]. Annu Rev Neurosci, 2001(24):487-517.
- [50] Szallasi A, Blumberg P M. Vanilloid (capsaicin) receptors andmechanisms[J]. Pharmacol Rev, 1999, 51(2):159-212.
- [51] Chaparro L E, Wiffen P J, Moore R A, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012(7):CD008943.
- [52] Gilron I, Jensen T S, Dickenson A H. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside[J]. Lancet Neurol, 2013(12):1084-1095.
- [53] Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"—a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain[J]. Pain, 2013, 154(12):2616-2625.
- [54] Guan Y, Ding X, Cheng Y, et al. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China.[J]. Clinical Therapeutics, 2011, 33(2):159-166.