

疼痛性神經病變

謝松蒼

前言

廣義的神經病變性疼痛 (neuropathic pain) 是很常見的臨床症狀，病人的描述極多，由針刺麻感到觸電似的感覺都是，神經痛是神經受傷的徵象，可能是非特異性的神經病變，如糖尿病周邊神經病變，也可能是容易以疼痛來表現的特異性感覺神經病變，疼痛性神經病變 (painful sensory neuropathy, 或稱 painful neuropathy)，如類澱粉神經病變 (amyloid neuropathy)。不論由何種原因造成的疼痛，其機轉皆極類似，最近五年來，有關造成疼痛之周邊受體 (nociceptor)，以及對於中樞神經加強或抑制疼痛的研究極多，這些研究結果對於治療的策略有啟發作用。

疼痛的神經生物學基礎

疼痛是生物的保護機轉之一，是一種備而用於萬一的功能，比如退縮反射 (withdrawal reflex)；感受疼痛的受體 (nociceptor) 位於皮膚的表皮層 (epidermis)，以及內臟器官，前者屬於體傳入神經 (somatic afferents)，後者屬於內臟傳入神經 (visceral afferents)。位於表皮層的疼痛受體，又稱游離神經末梢 (free nerve endings)，是位於背根神經節 (dorsal root ganglion) 的小型感覺神經元 (small neuron) 之周圍突起 (peripheral process)，這些神經細胞的中心突起 (central process) 則終止於脊髓之背角 (dorsal horn)。以神經組織學的觀察，職司疼痛的軸突為小直徑有髓鞘神經 (small myelinated nerve) 或無髓鞘神經 (unmyelinated nerve)，二者合稱小直徑感覺神經 (small-

diameter sensory nerves)；經由神經生理學的量測得知，這些神經則屬於 A δ 神經 (A δ fiber) 或 C 神經 (C fiber)。A δ 神經所傳導的是急性快速痛 (acute, fast pain)，而 C 神經所傳導的是慢性且慢速疼痛 (chronic, slow pain)，二者在臨床表現及神經解剖學基礎不一完全一致 (當然，一般的疼痛反應可能是這兩種疼痛的組合，而有相當程度的重疊)。

A δ 神經及 C 神經皆由背根側面之李氏束 (dorsolateral fasciculus of Lissauer) 進入背角後，A δ 神經及 C 神經即分道而行 (表 1)。A δ 神經終止於背角的第一層及第五層形成突觸，第二級感覺神經元 (second-order neuron) 由此送出軸突，跨越中線上行，即是脊髓視丘徑 (ventral spinothalamic tract)，終止於視丘 (thalamus) 的層內核 (intralaminar nucleus) 及基腹部複合體 (ventrobasal complex)。約有 10-20% 的二級神經元軸突是直接終止於視丘，其餘的，則在腹脊髓視丘徑上行途中，會經由網狀系統 (reticular formation) 而終止於視丘；位於中腦與視丘之間的腹脊髓視丘徑的神經纖維與內側經 (medial lemniscus) 的神經纖維依體表排列 (somatotopic organization) 混合在一起。

C 神經終止於背角的第二層 (即類膠質層, substantia gelatinosa) 及第三層，再經中間神經元 (interneuron) 終止於背角之第五層，第二級感覺神經元之軸突再經脊髓視丘徑向上行，多數的神經乃經由網狀系統間接終止於視丘的層內核，這一系統又稱古脊髓視丘徑 (paleospinothalamic tract)，而 A δ 神經所構成之脊髓視丘徑，則稱新脊髓視丘徑 (neospinothalamic tract)。因為 A δ 神經之脊髓視丘徑有較多的神經纖維直接終止於視丘，因此其對疼痛的定位也

表1：急性及慢性神經性痛的比較

疼痛類型	急性(快速型痛)	慢性(緩慢型痛)
神經纖維	Aδ	C
背角之次級神經元	背角之第一及第五層	類膠質層； 部份終止於第二及第三層，再終止於第五層
終止於視丘之形式	10-20%為直接終止於視丘	經腦幹網狀系統面終止於視丘
視丘之三級神經元	層內核，基腹部複合體	層內核
身體對應形態	精確	較不明確
演化	新脊髓視丘路徑，迴避反射	古脊髓視丘路徑

較精確。

疼痛抑制機轉

神經系統對於疼痛訊息的處理，除了前述的感覺路徑外，並另有抑制疼痛的路徑，這些機轉在整個中樞神經系統從脊髓到大腦皮質都有，唯目前了解較透徹者，厥為脊髓與腦幹，前者即門控制理論 (gate-control theory)，而後者則有下行性疼痛抑制路徑。

脊髓之疼痛抑制機轉：即門控制理論 (gate-control theory)。這一理論於1960年代即已提出，其假說為在脊髓背角存在有“門細胞”(圖1)。來自大直徑感覺神經 (Aδ神經) 的側枝 (collaterals) 對門細胞有刺激作用，來自小直徑感覺神經 (Aδ神經及C神經) 對門細胞有抑制作用，門細胞在小直徑感覺神經末梢形成興奮性的軸突—軸突性突觸 (axoaxonal synapse)。因為神經傳導物質的釋放量與膜電位差有關；因此對於已經軸突—軸突性突觸刺激的感覺神經末梢，當再被神經衝動激發時，其相對的膜電位差會比未曾受此型突觸刺激的感覺神經末梢的膜電位差小，釋放的神經傳導物質也較少，所以，門細胞在功能上相當於抑制性的功能，此稱原發性傳入去極化 (primary afferent depolarization)。與小直徑感覺神經末梢形成突觸的次級感覺神經元 (second-order sensory neuron)，其軸突即形成脊髓視丘徑，將有關冷、熱、痛有關的感覺向上傳遞，其傳遞的訊息強弱即依各種感覺神經及門細胞作用的加成 (summation) 而調整。

門控制理論的提出，對於許多疼痛現象臨床

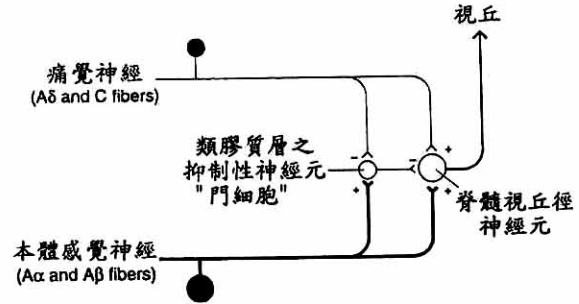


圖1：脊髓背角細胞與門控制理論 (改編自推薦讀物7)

的觀察，提供了解釋 (比如，何以大直徑感覺神經病變，亦會引起疼痛)；理論上，大直徑感覺神經的功能與疼痛無關，不應引起疼痛；若依門控制理論，則可以了解在正常運作時，大直徑感覺神經對於門細胞有興奮作用，因而間接抑制了形成脊髓視丘徑的次級感覺神經元；當發生大直徑感覺神經病變時，此種抑制性功能消失，因而加重了疼痛的感覺。然而，門控制理論的直接實驗性證據則尚缺乏，比如，何者為門細胞？因此，目前的研究方向側重於了解脊髓背角細胞的表現型 (phenotypes) 及突觸連接 (synaptic connections)；在脊髓背角的細胞，有些含有興奮性神經傳導物質 (excitatory amino acid)，如麩胺酸 (glutamate)，這些與細胞的興奮作用有關；有些含有 P 物質 (substance P)，P 物質是傳遞疼痛感覺重要的神經性蛋白質 (neuropeptides)，最近的研究顯示，對於實驗動物的皮膚給予辣椒素 (capsaicin) 的疼痛刺激，可以在支配此區的脊髓背角細胞發現有 P 物質受體 (substance p receptor) 重新分佈的現象；於

未受刺激的脊髓背角細胞，P 物質受體位於細胞膜表面；在給予疼痛刺激發後，P 物質受體則內移(internalization)到細胞質內，這一發現，連接了神經生理與細胞生物學的研究；這類神經傳導物質或神經調節物質(neuromodulator)可能是未來界定疼痛傳導的細胞學基礎。

下行性疼痛抑制路徑：由腦幹有二條下行的抑制疼痛的路徑，其一為源自導水管旁灰質(periaqueductal gray)，使用血清胺—鴉片為神經傳導物質的路徑(serotonergic opioid pathway)，另一為源自橋腦網狀組織(dorsolateral pontine reticular formation)，使用腎上腺素為傳導物質的路徑(adrenergic pathway)。

血清胺—鴉片路徑：導水管旁灰質細胞釋放內啡呔(endorphin)為神經傳導物質，這些神經元之末梢終止於延髓之合縫核(nucleus raphe magnus)及巨細胞神經核(nucleus gigantocellularis)，這兩處神經核釋放血清胺為神經傳導物質，下行終止於含有enkaphalin及endorphin，而位於脊髓背角之小型中間神經元，這些神經元以前述之原發性傳入去極化之作用來抑制脊髓視丘徑神經元之興奮性，而達到抑制疼痛之效果。這一路徑可以嗎啡抑制劑(如naloxone)來阻斷。

下行性腎上腺素路徑：橋腦網狀組織是主要的腎上腺源神經元(adrenergic neuron)，這些神經元之軸突下行於脊髓側柱，而終止於膠狀質層(substantia gelatinosa)，位於膠狀質層的神經元有腎上腺素 α_2 型受體(adrenergic neuron)，可以接受腎上腺素的刺激而抑制位於第五層之脊髓視丘徑神經元。此一路徑之抑制作用無法為嗎啡抑制劑所阻斷，意味著這一路徑與鴉片類物質(opioids)無關。

疼痛是一種感覺(sensation)，但對疼痛的認知與後續的反應，則已涉及知覺(perception)的層次，同樣的疼痛刺激(noxious stimulus)在不同個體可以造成不同的知覺與反應，意味著在大腦層次，會對疼痛刺激作進一步的詮釋，這些涉及的腦區稱為次級感覺皮質(secondary sensory cortex)或是相關感覺皮質(associa-

tion sensory cortex)，除此以外，前帶狀皮質(anterior cingulate cortex)亦扮演重要角色，如最近，以功能性磁共振造影(functional magnetic resonance imaging, fMRI)及正子放射斷層造影(positron emission tomography, PET)對大腦各區作功能性之影像學研究，發現前帶狀皮質，是與疼痛感覺有關的重要腦區之一。這些位於視丘以上，調節疼痛知覺的皮質構造是目前仍持續研究的課題。

神經病變性疼痛之細胞學基礎

大腦對於疼痛的察覺完全依職司疼痛感覺的神經是否送出訊息到大腦皮質，於正常感覺神經，只有當位於皮膚的痛覺受體被刺激時才會興奮。當感覺神經有病變時，受傷神經的興奮性增加，即使痛覺受體未被激發，感覺神經亦持續傳遞訊息至大腦，或是痛覺受體雖受刺激，但使痛覺受體未被激發，大腦對於這些訊息並不考慮痛覺受體是否受到刺激，只單純認定在痛覺受體部位有痛的刺激，此即造成神經病變性疼痛之機轉。對於造成這一機轉的種種因素，近年則略有了解，而這些了解對設計新的治療方式將有所幫助。

對於這些機轉的研究，有賴於疼痛性神經病變實驗模式(neuropathic pain model)的提出，雖然疼痛是一種知覺，但疼痛在實驗動物會引起一些刻板性的行為(stereotyped behaviors)以為指標。目前常用的幾種疼痛性神經病變模式，都是以神經受傷的方法為之，包括有Bennett模式(Bennett's model)，Chang模式(Chang's model)，Selzar模式(Selzar's model)，光化反應模式(photochemical-induced model)•Bennett模式或稱慢性狹窄性傷害(chronic constriction injury)是在實驗動物的坐骨神經(sciatic nerve)輕輕打結，打結的鬆緊程度以阻斷神經束外層血管(epineurial vessels)的血流為目的，因此這是一種缺血性神經病變(ischemic neuropathy)；Selzar模式則在坐骨神經靠近背側的一束以緊結(tight ligation)，造成實驗動物之肢體疼痛；Chang模式則是在支配下肢

的腰椎第四及第五節之脊神經 (spinal nerves of the lumbar 4 and 5 segments) 以緊結造成神經受傷致神經性疼痛；光化反應模式則先對實驗動物施以靜脈注射可被雷射光激發之化學物質，再以雷射光照射坐骨神經，以造成缺血及神經受傷。

綜合各種實驗模式，可知神經受傷是引起神經病變性疼痛的條件之一。Dyck 對於周邊神經病變患者之神經切片病理研究結果也顯示：神經軸突受傷是神經病變性疼痛的主要因素之一，神經痛的程度與神經軸突退化 (axonal degeneration) 的速度 (急性與慢性) 有關而與何種神經的退化關係較小。

鈉離子通道：神經傳導仰賴鈉離子通道 (sodium channels) 的活化，鈉離子通道在正常的神經軸突只存在於蘭氏結 (node of Ranvier)，當鈉離子通道被激發時，鈉離子由細胞外大量流入細胞內，改神經軸突膜上的膜電位，造成可傳遞性的動作電位 (action potential)；於正常神經，在蘭氏結與蘭氏結之間的神經軸突為髓鞘 (myelin sheaths) 所包覆，有絕緣作用，動作電位只能與下個蘭氏結形成迴路而傳遞神經衝動，此種傳導為跳躍式傳導 (saltatory conduction)。許氏細胞 (Schwann cell) 對於鈉離子通道在蘭氏結區域群集 (clustering) 扮演重要的角色。於受傷的神經，鈉離子通道的表達會增加 (up-regulation)，同時分佈亦不侷限於蘭氏結，會散佈於整條神經軸突，因此神經衝動的傳導不再遵循跳躍式傳導的原則，而是由前一區的鈉離子通道向鄰近區的鈉離子通道傳遞，傳導速度會明顯下降；其次，鈉離子通道的表達增加，則鈉離子通道的活性增加，在沒有外在刺激使鈉離子通道激活時，異常表達的鈉離子通道也會持續被激發，因此大腦的感覺區會持續的“認定”身體某部位持續地受到刺激，而此種被異常激發的神經衝動，會較正常的神經衝動強烈，而品質也會改變；這是神經病變性疼痛的細胞神經生理學基礎。England 量測受傷神經的鈉離子通道濃度，發現其濃度較正常神經增加，且特別集中於再生神經軸突起 (regenerating axons) 形成的神經偽瘤 (neuroma)。最近的研究發

現，在各種鈉離子通道亞型 (subtypes) 中，一種稱為 SCN3 亞型的鈉離子通道 (sodium channel, SCN3) 廣泛存於背根神經節的小型感覺神經元。這一型的鈉離子通道在前述的慢性狹窄性傷害之神經痛模式有大量且異常的表達。這些結果提供了異常的鈉離子通道表達是神經痛的細胞形態學基礎。

過去對於可以激發痛覺神經或與痛覺有關之小型感覺神經元的受體了解有限，最近五年來，因為分子生物學基因選殖 (cloning) 的發展，發現許多可以激發小型感覺神經元的受體及物質，目前已知在小型感覺神經元有鈉離子通道，辣椒素受體 (vallinoid receptor) 以及神經營養物質 (neurotrophin) 都與小型感覺神經元的興奮性有關；緩激素 (bradykinin) 及細胞激素 (cytokines) 亦可激發 (或提高) 小型感覺神經元之興奮性。後者如腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 或介白質 (interleukins)，於離體研究模式可以直接興奮周邊痛覺神經。這些結果顯示激發小型感覺神經元的機轉比之前的想像要複雜得多，其次，這些機轉也可能提供設計神經病變性疼痛治療的策略。

疼痛的評估

疼痛是一種生理現象與知覺反應的組合，知覺的闡釋涉及經驗及情緒；因此單純地以實驗室檢查評估神經疼痛，顯然不切實際。因此評估的原則有二：疼痛的嚴重程度，神經受傷的程度。前者乃以一系列的量表為之，最著名的是 McGill 的疼痛量表 (McGill Pain Score)，這一量表是列出各種與疼痛有關的感覺症狀，使受試者勾選及評分，因為不同疾病的疼痛表現有所差異 (如神經性疾病與骨關節性疾病)，依此量表又衍生出各種疼痛量表，以適合各種疾病。神經病變性疼痛程度的評估，一般亦以問卷量表為之，如視覺類比評分 (visual analog scale, VAS)，然因為個人的經驗不同，因此這種評估對於任一受試者的疼痛程度是否異於常模 (norm) 的判斷，並無診斷意義，但是對同一病患的追蹤，即很有意義。

對於造成疼痛的神經受傷則以下列三種方法評估：心理物理學(psychophysics)，生理與病理三大類，有些還屬於研究階段。其主要的原理都在於檢查有無小神經病變(small-fiber neuropathy)：

心理物理檢查(psychophysical test)：主要是感覺神經功能定量檢查(quantitative sensory testing, QST)，以冷、熱刺激，測定對這些感覺的閾值(threshold)。感覺神經功能檢查檢測整個感覺系統(從周邊神經到中樞神經)，其結果只能判斷這一系統有無功能障礙，要確認病變在周邊神經，還需輔以病理檢查。(有關感覺神經功能定量檢查的詳細說明，請參見當代醫學 297 期)。

生理學檢查：傳統的神經傳導檢查只能檢測大直徑感覺神經(large-diameter sensory nerve)，若要檢測小直徑感覺神經，需要藉助雷射誘發電位(laser-evoked potentials)，才能激發小直徑感覺神經，但因所需激發能量甚高，目前僅止於實驗室的研究用途。

病理學檢查：傳統的神經切片，在電子顯微鏡下，可以觀察小直徑有髓鞘神經及無髓鞘神經(請參見當代醫學 229 期)；最近利用皮膚切片及免疫化學染色，可以在光學顯微鏡下直接觀察位於表皮層的游離神經末梢(圖2)。應用此種檢查方法，發現在原發疼痛性感覺神經病變(idiopathic painful sensory neuropathy)的患者皮膚，這些表皮神經明顯地減少，顯示神經退化是造成疼痛性感覺神經病變的原因之一。

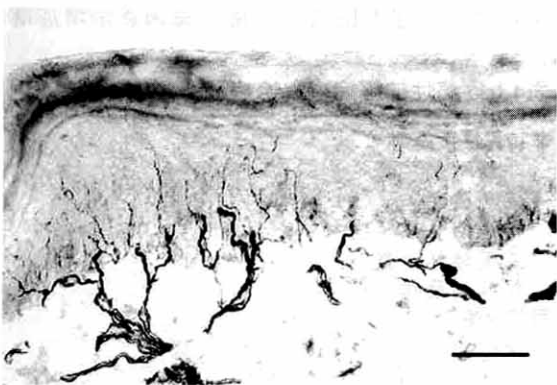


圖2：利用神經切片觀察位於表皮層之小直徑感覺神經末梢

疼痛性感覺神經病變

會造成疼痛的周邊神經病變可大別為兩類，一類是一般廣泛性運動感覺神經病變(sensory-motor neuropathy)，這類疾病如糖尿病性神經病變，癌性神經病變(carcinomatous neuropathy)，血管性神經病變(vasculitic neuropathy)，或是慢性脫髓鞘神經病變，另一類則是以疼痛為主要表現，運動神經病變的症狀無或極輕微(表2)；有些疾病很早就已被描述，但最近幾年對於其分子機轉才比較清楚(如類澱粉神經病變)；有些則是近年才有詳細病理描述的疾病(如小直徑感覺神經病變)。

澱粉神經病變

以“類澱粉”稱呼這一神經病變，純粹是因為“類澱粉”之染色特性所致，類澱粉神經病變可以是全身性類澱粉症(systemic amyloidosis)的一種表現，也可以是以神經系統為主要表現的家族性類澱粉神經病變(familial amyloid polyneuropathy，簡稱FAP)，具有“類澱粉”染色特性的化學物質很多，目前也已了解有幾種亞型類澱粉神經病變的分子機轉，包括 transthyretin, apolipoprotein A-1 及 gelsolin(表3)。這些分子機轉也許不盡相同，但臨床表現與周邊神經病理檢查結果則類似。典型的振現是有家族史，以神經病變性疼痛或小直徑感覺神經缺失為臨床表徵，同時伴有自主神經病變的症狀，周邊神經則可以見到類澱粉質的沉積(amyloid deposit)；因為類澱粉質的沈積不限於神經，內臟器官如腎臟、肝臟亦可能受犯，因此這些病人的照顧應不

表2：疼痛性神經病變

傳遺性	類澱粉神經病變
後天性	原發性
	小直徑感覺神經病變
	次發性(廣泛性周邊神經病變)
	糖尿病性神經病變
	癌性神經病變
	脫髓鞘性神經病變
	血管性神經病變

表3：家族性類澱粉神經病變

Type	同義詞(分佈)	分子機轉
I	Portuguese type Swedish type Japanese type	Transthyretin (Val 30 Met)
II	Indiana type	Transthyretin (Ser 77 Tyr)
III	Iowa type	Apolipoprotein A-1
VI	Finnish type	Gelsolin

限於神經系統。

小直徑感覺神經病變

這是最近數年來開始較深入研究的神經病變，事實上，臨床上注意到這樣的表現已有一段時間，但苦於小直徑感覺神經的檢查無客觀的標準，一向僅只於症狀的描述。典型的症狀可以是套襪式分佈(glove–stocking distribution)或是僅只腳底及腳趾，少數則僅只有手掌及手指的針刺、麻痛感，此種症狀可以因為溫度改變而加劇，多數是冷所致神經痛(cold–induced hyperalgesia)，但亦有因熱而加劇者(heat–induced hyperalgesia)，主觀的描述可以諸如“燒燙感”、“灼熱感”，有些會伴隨有自主神經的症狀。雖然病人覺得對溫度變得敏感而造成神經痛，但是施以感覺神經功能檢查卻發現對於冷覺、熱覺的閾值(threshold)都升高，意味著這一疾病與小直徑感覺神經的退化有關。最近五年，利用皮膚切片觀察表皮層的游離神經末梢，證實了小直徑感覺神經病變患者的表皮神經(epidermal nerves)數量有明顯的減少。

引起小直徑感覺神經病變的原因有次發性及原發性。次發性的以糖尿病神經病變所致的最常見，其他較少見的，則如血管性神經病變，自體免疫神經病變。另有相當多數的病患，則查不到前述的原因，為原發性小直徑神經病變(idiopathic small–fiber sensory neuropathy)，文獻上曾描述的腳底熱痛症候群(burning feet syndrome)應屬於此類；有關這一疾病之可能機轉，有些學者認為與交感神經過度興奮有關，稱為交感神經依賴型神經痛(sympathetically maintained pain)，可以甲型交感神經拮抗劑

所阻斷(α -adrenergic receptor)，然而只有部份患者有效，因此其確切機轉可能更為複雜。

藥物治療

疼痛性周邊神經病變的治療是臨床醫師的一大挑戰。治療原則可以分成兩類(表4)，一類是非特異性的止痛劑，如使用非固醇類抗發炎劑(nonsteroid anti–inflammatory drugs, NSAID)或麻醉藥劑(narcotics)，前者與前列腺素(prostaglandin)有關，後者與鴉片受體(opioid receptor)有關，然因為疼痛性周邊神經病變與這兩種機轉較無相關，因此效果不盡理想；另一類是針對前述的周邊神經病變性疼痛的機轉，如鈉離子通道的興奮性與腦幹之下行性抑制路徑，這類藥物包括抗癲癇藥物及三環抗憂鬱藥物。對於局部神經疼痛的患者，若無法口服藥物或效果不彰，則可以使用局部藥物如辣椒素或局部麻醉劑(如 lidocaine)軟膏，極度難治的局部疼痛患者，外科手術，如背根切除(dorsal rhizotomy)以阻斷疼痛訊息的傳入，則是另一種理論上可行的解決方法。然這些效果有待評估。

治療疼痛性周邊神經病變的藥物治療，在最近的文獻回顧分析(meta–analysis)發現，經過大規模雙盲及交叉試驗(double–blind and cross–over)，發現幾種有效的治療策略：

三環類抗憂鬱劑(tricyclic anti–depressant)：這一類型藥物包括 amitriptyline, imipramine, desipramine，一般由睡前一次的低劑量(10mg 或 25 mg)開始，可以避免藥物造成頭暈、步態不穩的副作用，每週逐漸增加劑

表4：疼痛性神經病變之治療

非特異性止痛劑
非固醇類抗發炎劑
麻醉藥劑
神經病變性疼痛抑制劑
三環類抗憂鬱劑
抗癲癇藥物
局部治療
辣椒素
局部麻醉劑
外科手術治療

量，一般在每天 100 mg 可達止痛作用，最高可達每天 150 mg。當投與抗憂鬱劑治療神經痛時，研究者常會懷疑是因憂鬱症狀的改善；進一步評估患者，發現並無憂鬱症狀；可能的機轉在於這一類型藥物提高了單胺類神經傳導物質（monoamine），而前述的疼痛抑制路徑及中心，如導水管旁灰質（periaqueductal gray）的神經傳導物質即是單胺類，因此三環類抗憂鬱劑乃作用於中樞神經系統而抑制對疼痛的感覺。

抗癲癇藥物 (Anti-epileptic drugs)：以 carbamazepine (商品名，Tegretol) 的效果最好，phenytoin (商品名，Aleviatin 或 Dilantin) 次之。目前已知 carbamazepine 及 phenytoin 的主要抗癲癇作用機轉乃是抑制鈉離子通道，因此抗癲癇藥物之可以治療神經痛，應與阻斷周邊神經鈉離子有關。目前雖無直接證據支持，但是在前述的動物疼痛模式，已知於受傷的神經，其鈉離子通道的異常分佈（增加）或是鈉離子通道的異常放電（ephratic discharge）都會造成神經痛的感覺，因此抗癲癇藥物之止痛機轉可能與抑制周邊神經的離子通道有關。

展 望

過去五年來，對於周邊神經疼痛的基礎及臨床研究都進入了一個新的紀元。對於種種疼痛受體的了解，開啟了吾人認識疼痛的另一扇門，也提供了新的治療方向；另一方面，興奮性胺基酸及抑制性胺基酸（inhibitory amino acids）的

神經傳導物質可能在神經病變性疼痛的產生有其角色，免疫系統或自體免疫疾病與小直徑感覺神經病變有無相關，都提供吾人更廣的思考空間。

推薦讀物

1. Bennett GJ: An animal model of neuropathic pain: a review. *Muscle Nerve* 16: 1040, 1993.
2. Bucher SF et al: Cerebral functional magnetic resonance imaging of vestibular, auditory, and nociceptive areas during galvanic stimulation. *Ann Neurol* 44: 120, 1998.
3. Coelho T: Familial amyloid polyneuropathy: new developments in genetics and treatment. *Curr Opin Neurol* 9: 355, 1996.
4. Galer BS et al: Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurol* 48: 332, 1997.
5. Holland NR et al: Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Ann Neurol* 44: 47, 1998.
6. Holland NR et al: Intraepidermal nerve density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurol* 48: 708, 1997.
7. Kiernan JA: General sensory system. In Kiernan JA (ed.) *Barr's The Human Nervous System*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, p.341, 1998.
8. Kingery WS: A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 73: 123, 1997.
9. Max MB et al: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 326 1250, 1992.
10. Snider WD et al: Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. *Neuron* 20: 629, 1998.
11. Turk DC et al: The McGill Pain Questionnaire reconsidered: confirming the factor structure and examining appropriate uses. *Pain* 21: 385, 1985.