

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.08.034

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190327.0940.024.html(2019-03-27)

干眼的神经病理机制与针对性治疗*

龚滢欣,朱佩文 综述,邵 毅[△] 审校

(南昌大学第一附属医院眼科 330006)

[摘要] 干眼(DE)是老年人主要眼科疾病之一,可引起疼痛和不适,且这些症状可持续存在,发展为慢性,从而显著影响患者的生活质量。DE 症状包括伤害性症状与神经性症状,具体表现为干涩感、异物感、烧灼感等。DE 的病理机制比较复杂,除了目前公认的泪液高渗、炎症与泪液分泌障碍外,心理因素的作用及神经高敏感性在 DE 的发生中也具有重要的意义,且是导致 DE 症状慢性化及引起恶性循环的原因。本文就 DE 的伤害性症状及神经性症状间的差异进行了分析,并针对 DE 的神经病理机制、症状评估与治疗进行了探讨与总结。

[关键词] 干眼病;神经病理机制;神经敏化;伤害性症状;神经性症状;评估与治疗

[中图分类号] R771.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)08-1402-05

国际干眼新共识(TFOS DEWS II)将干眼(dry eye,DE)定义为“眼表的一种多因素疾病,特征是泪膜稳态的丧失,伴随眼表症状,其病因包括泪膜不稳定、泪液高渗性、眼表炎症与损伤和神经感觉异常”^[1]。DE 的常见症状可以分为伤害性症状与神经性症状,包括眼部干燥、疼痛和瘙痒。其病理生理进展中的关键要素包括泪膜不稳定性,泪液高渗性、眼表炎症与损伤。它们被认为是引起恶性循环的重要病因,与神经感觉异常一起出现^[2-4]。神经感觉异常是 DE 的主要神经性症状,持续的眼部症状会导致社会心理症状的发生与中枢敏化,进一步加重 DE 症状。由于神经性症状常被遗漏,就 DE 的神经病理机制开展神经性症状的评估与针对性治疗可以为 DE 患者提供更好的诊治。

1 DE 的神经病理机制

1.1 泪液高渗与炎性反应 泪液高渗被认为是 DE 的“核心”机制,它显著降低了角膜神经的生理敏感性和形态完整性,而角膜神经在泪液产生中起重要作用^[5]。泪液高渗状态使冷觉感受器持续活化。在暴露于高渗性泪液之后,伤害性角膜神经元开始对眨眼之间通常遇到的轻微冷却作出反应,使得疼痛信息能够被传递到大脑,这可以解释 DE 患者遇冷引起的不适^[6]。

泪液高渗状态及伤害性感受器可导致炎症,产生的炎症介质活化角膜神经并且降低活化阈值。活化的角膜神经可释放神经肽引发炎症反应从而加重炎性反应。角膜神经的活化及活化阈值的降低可导致角膜痛觉过敏及外周敏化,产生不适或神经病理痛

(neuropathic pain,NP),并增强反应的强度和持续时间,导致症状加剧,随后可导致蒸发性干眼(evaporative dry eye,EDE)。与此同时,大量潜在的致炎与刺激因素如缺乏睡眠,眼睛疲劳及风、尘埃、烟雾、致敏原等环境刺激因素的存在也是导致症状出现的原因。

1.2 泪液分泌障碍 正常人每分钟泪液分泌量约为 1.2 μL ,约有 16% 的泪液更新。泪液是复杂的生物混合物,泪液中的黏蛋白具有稳定泪膜、防止眼表干燥、清洁眼表、参与屈光及防御等多种生理功能^[7]。

眼表(角膜、结膜、副泪腺和睑板腺)、主泪腺和它们之间的神经连接由于其密切的解剖和功能联系构成一个整体功能单位,共同发挥对泪液分泌和泪膜形成的调控作用,任一环节的损害均可导致泪膜完整性和功能的破坏^[8]。正常的眼表和泪腺组织均有丰富的神经支配,通过完整的神经反射环路完成泪液分泌功能,该反馈环路中任一环节异常均将导致分泌功能的障碍^[9]。

DE 引起的角膜传入神经元的特性改变和角膜输入的中枢处理可能对泪液分泌和眼痛的调节有重要影响。大量淋巴细胞在泪腺和眼表组织的浸润及炎症因子的释放导致了免疫相关性炎症,炎症因子的释放会损害正常泪液分泌的神经传导,影响泪液分泌的质和量,形成恶性循环^[9]。子基底神经密度降低导致角膜敏感性下降,最终导致泪液分泌减少。DE 患者往往出现角膜知觉异常,共聚焦显微镜扫描结果显示角膜神经呈现异常形态改变,在干燥综合征中更明显^[10-11]。眼表知觉的减退可导致泪腺对眼表刺激反应的下降,从而引起反射性泪液减少,进一步加重眼

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660158,81400372);江西省自然科学基金重大项目(2016ACB21017);江西省重点研发项目(20181BBG70004)。 作者简介:龚滢欣(1997-),在读本科,主要从事角膜病与眼表疾病研究。 [△] 通信作者,E-mail:freebee@163.com。

表损害,使 DE 陷入恶性循环^[9]。伤害性泪液反射弧中感觉神经元功能障碍导致水和黏蛋白分泌减少。水与黏蛋白水平的降低将导致眼表失去稳态与防御功能。

1.3 社会心理因素 社会心理症状可导致神经病理进展与恶化,引发或加重 DE 神经性症状。当 DE 伤害性症状状态迁延为慢性时,它们可能诱发或加重抑郁状态,产生情绪障碍、压力、焦虑等状态。由这些社会心理因素引起的下丘脑-边缘系统的改变可能会干扰泪液分泌的生理昼夜节律,导致泪液分泌障碍,从而进一步加重 DE 症状。APKARIAN 等^[12]的研究表明,疼痛或刺激的感觉可以通过注意力分散和注意力集中的机制来改变,负性情绪状态可以增强疼痛和刺激的感觉,而注意力的认知调节可以干扰疼痛和刺激的感觉。DE 患者的主观幸福感得分与 DE 症状呈负相关,一部分仅有 DE 症状而无体征的患者得分最低。由此可以推测,DE 患者的心理状态可能是引起 DE 症状的神经病理机制之一。

神经可塑性也可被情绪障碍破坏,在退伍军人事务眼科诊所就诊的患者 DE 症状被发现与非眼部疼痛、抑郁和创伤后应激障碍更密切相关,而不是 DE 本身^[13]。慢性应激可诱发或加重抑郁,并破坏神经可塑性,这些对慢性应激的反应可通过抗抑郁治疗来对抗。然而,抗抑郁治疗也可能导致 DE 的发生^[14-15]。神经性眼部刺激症状或疼痛常见于有症状的 DE 患者,这些特征与症状的严重性和持久性密切相关^[16]。

1.4 神经高敏感性 眼部干燥、疼痛和瘙痒是 DE 常见的症状,有几个共同特点。多条证据表明,外周和中枢神经细胞的致敏过程参与了眼部感觉症状的产生和维持^[17]。

国际疼痛学会(IASP)将神经病理性疼痛定义为:“由躯体感觉神经系统的损伤或功能紊乱而造成的疼痛综合征”^[18]。其主要表现为痛觉敏化,如自发性疼痛、痛觉过敏和痛觉超敏。许多被诊断为患 DE 的患者常描述具有上述神经性症状。神经病理性疼痛是由外周或中枢神经系统的角膜和结膜体感神经损伤和/或超敏化(外周和中枢致敏)引起的。

中枢敏化是神经病理痛发生、维持的关键机制之一,主要涉及脊髓背角神经元的超兴奋性^[19]。中枢敏化机制主要为神经元功能及膜兴奋性和突触效能增强或抑制减少^[20]。正常情况下,脊髓背角神经元接受外周输入刺激的强度很弱,不足以诱发能向更高脑区传递的动作电位;在有外周炎症的情况下,持续的刺激可以诱导脊髓背角的突触可塑性,这种突触效能的放大使普通的阈下刺激也能产生动作电位,进而向更高级中枢传递伤害性信号^[21]。强烈和长时间的痛觉

输入会引起中枢神经系统过敏,因此刺激或疼痛会以神经性刺激或神经痛病理形式的自主活动继续存在^[22]。

2 保护性反应与适应性反应

疼痛作为即将发生或实际发生的组织损伤的生物警报,对我们的生存至关重要。然而,当它由伤害感受系统中功能失调的元件启动和/或维持时,它本身就是一种神经病理性疼痛的疾病。临界伤害感受系统提供了许多保护功能,但它在面对蒸发磨蚀监测、保存和恢复光学泪膜的中心作用是独特的,没有蒸发磨蚀,我们的视觉将失去功能^[23]。

虽然疼痛是主要的,甚至唯一的角膜刺激感觉,但并不是所有支配角膜的感觉神经应作为伤害性感受器。有些感受器在受刺激后不会产生不适感但会引起泪液分泌,从而保护眼表。中枢致敏的动态响应性增强了由神经损伤和炎症引起的外周疼痛反应,源于躯体感觉神经系统的显著可塑性。这也是适应性反应产生的基础机制。

3 DE 的症状

DE 的常见症状包括干涩感、异物感、烧灼感、痒感、畏光、眼红、视物模糊、视力波动,可以分为伤害性症状与神经性症状。伤害性症状常与组织损伤和正常神经系统有关,而神经性症状与生理神经系统的功能障碍有关,而这与眼部组织损伤并不一定相关。

3.1 伤害性症状 干眼伤害性症状的出现是由感觉神经活化诱发的眼表损伤所引起。对角膜的伤害性刺激活化各亚群的角膜感觉神经纤维(机械,多模态和冷),诱发不同特质的不适和疼痛。患者对症状的描述差别很大,可能部分是由于不同类型的角膜伤害感受器和角膜伤害感受器组合的可变激活及对来自不同神经病理机制响应的差异。

3.2 神经性症状 DE 的神经性症状可以解释有症状但无相应临床眼表体征的患者。在 DE 患者中,有部分患者表现为有不适的症状但无眼表病变临床体征的情况。许多 DE 患者都有慢性疼痛综合征,表现出逐步增加的严重 DE 症状但不伴有或伴有轻微的眼表病变临床体征。神经病理性疼痛是由躯体感觉神经系统损伤或病变引起的疼痛,可以解释这些患者的情况。如角膜神经痛,一种有 DE 类似症状却无“眼干”体征的疾病,常伴有角膜机械觉过度敏感、角膜神经密度及中央区朗格汉斯细胞(Langerhans cell, LC)密度明显增高,且与症状严重程度呈正相关^[24]。ONG 等^[25]的研究通过定量感觉检查(quantitative sensory tes, QST)证实,DE 症状报告与眼表疾病可测量体征之间的不一致程度与临床疼痛和痛觉过敏有关。

表 1 伤害性疼痛与神经性疼痛的差异

DE 的症状	伤害性疼痛	神经性疼痛
本质	对有害刺激的生理反应	神经系统生理功能异常
引发	与组织损伤有关、与刺激强度成正比	与组织损伤关系不密切、可以由神经损伤引发
与泪液功能障碍的联系	有关	无关
组织修复、刺激消除后	疼痛消失	疼痛不消失
DE 常规治疗	有效	无效
局部麻醉剂作用效果	有效	无效

神经病理性疼痛不属于眼表病变^[26],因此由神经病理机制引发症状的患者往往容易被漏诊。DE 患者泪液产生障碍体证的有无还取决于检查方法的精确度,这受眼表检查所使用的荧光染色剂的数量及浓度的影响。无临床体征表现还可能是由于患者 DE 症状产生与泪液功能障碍无关或仅有较低的相关性,即体征的缺失是由神经病理机制引起相关症状的结果。

3.3 两种症状差异 伤害性症状常与组织损伤和正常神经系统有关,游离角膜神经末梢暴露于泪液蒸发和干旱环境可延长伤害性症状。然而,神经性症状与生理神经系统的功能障碍有关,而这与眼部组织损伤并不一定相关。伤害性(生理)疼痛与症状有关,这种症状可以成为慢性的,并且能反映出损伤的程度并在痊愈后消失。而神经性症状有明显的特征,即在无明显损伤的情况下可以转变为慢性^[27]。对密集和长时间的外周伤害感受输入的神经可塑性反应可引起中枢神经系统的敏感性,可解释局部麻醉剂不能减轻角膜疼痛。表 1 阐述了两种症状的差异。

4 DE 神经性症状的评估与治疗

临床实践中使用的典型测试方法不足以评估 DE 患者角膜与泪液功能障碍无直接关系的体感状态^[28]。因此由神经病理机制引发症状的患者往往容易被漏诊,这造成了诊断与治疗的困难,就 DE 的神经病理机制开展神经性症状的评估与针对性治疗可以为 DE 患者提供更好的诊治。

4.1 神经性症状的评估 在无泪液功能障碍和针对泪液功能障碍治疗无效的 DE 可考虑神经病理机制。患有压力和焦虑相关抑郁症状和/或提供非眼部疼痛报告的 DE 患者也应怀疑具有 DE 症状的神经病理机制。DE 的标准治疗不能减轻躯体感觉功能障碍的症状^[28],因而对具有 DE 神经性症状的患者应对其症状进行评估,以便对其进行针对性治疗。

对临床疼痛或刺激的评估始于症状的产生和加剧,包括症状发生的频率和持续时间、特征、模式强度和辐射及伴随症状^[29]。现在临床上使用麦吉尔神经病理性疼痛问卷、NEI-VFQ-25 视觉特异性评估等反映患者对自身症状主观的感受。这些评估方法通过

简单的问答形式使医生能在短时间内获得患者的症状信息。除此之外,共聚焦显微镜可检测角膜基底下神经丛中与躯体感觉功能障碍有关的形态学变化^[28]。定量感觉测试可使用 Cochet-Bonnett 或 Belmonte 感觉计来识别躯体感觉功能障碍,包括灵敏度增加和降低^[28]。

4.2 DE 的针对性治疗 针对 DE 的神经性症状,应采用综合治疗。缓解慢性疼痛或刺激症状的最有益的一种综合治疗方法是使用保护性或抗炎症因子药物来治疗日益加重的眼表损伤与采取抗神经病理痛的治疗方法来治疗眼表感受器功能障碍^[30]。

由于炎症被认为是 DE 的神经病理基础的重要组成部分之一,许多抗炎药物例如环孢菌素、皮质类固醇^[31]和四环素及泼尼松龙^[32]等被广泛运用于 DE 的治疗。除此之外,角膜体感功能障碍可以通过自身血清治疗。自身血清不仅能提供多种神经递质改变角膜神经功能^[33],还能抑制角膜与结膜上皮的凋亡以利于 DE 所致的上皮病的治愈^[34]。人工泪液仍然是治疗 DE 的主要方法,应用人工泪液治疗可相对改善眼表炎症,增加眼表润滑和眼表湿度,营养眼表和视神经,改善对比敏感度,甚至有助于提高视力。近年来随着对本病的发病机制研究的不断深入,中西医结合治疗 DE 取得新的进展,对于有手术禁忌证的患者,临床可应用人工泪液等西药同对患者进行辩证施治后的中医药结合治疗^[35]。研究表明治疗可以增加 DE 患者泪液中的乳铁蛋白含量,促进 DE 患者泪液的分泌,延长其泪膜破裂时间^[36],为 DE 的治疗提供了新思路。

基于心理因素对 DE 的影响,心理治疗也是 DE 治疗中不可或缺的组成成分。如前所述,DE 患者持续眼部症状会导致一系列心理问题,使神经病理症状恶化,形成恶性循环。门控理论强调大脑早疼痛处理中的中心作用,因而认知行为治疗抑郁症等类似社会心理问题大获成功^[37]。如前所述,慢性应激可以加重抑郁等一系列不良情绪,因而适当使用抗抑郁药可改善症状。

DE 神经病理疼痛可能是由周围和/或中枢敏感引起的,疼痛治疗药物可提供显著的缓解。针对神经

系统过敏所致的神经病理疼痛的治疗,一线药物包括包括抗惊厥药物(如卡马西平),三环类抗抑郁药、阿片类药物等^[38]。 γ -氨基丁酸(γ aminobutyric acid, GABA)是抑制中枢神经系统神经递质的重要药物^[39]。加巴喷丁和普瑞巴林最初被用作抗惊厥药物,现在被认可为治疗神经病理性疼痛与中枢神经病理性疼痛的一线药物^[40]。这些药物与神经元上电压依赖性钙通道的 α -2- δ 亚基结合,使钙内流减少,从而降低中枢神经系统神经元的兴奋性^[41]。

5 总 结

综上所述,DE 的神经病理机制包括炎症、泪液高渗及分泌障碍、社会心理因素与神经高敏感性。由于 DE 的感觉障碍、自发疼痛、异常疼痛和痛觉过敏的特征,DE 可表现为慢性神经性疼痛病症,与神经系统的功能障碍有关。针对 DE 的神经性症状,可进行症状的评估以防漏诊的发生,并依据其神经病理机制开展抗炎与抗神经病理疼痛的针对性治疗。

参考文献

- [1] 邵毅. 国际干眼新共识(TFOS DEWS II)解读[J]. 眼科新进展, 2018, 38(1): 1-12.
- [2] The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)[J]. Ocul Surf 2007, 2007(5): 75-92.
- [3] BAUDOIN C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface[J]. J Fr Ophtalmol, 2007, 30(3): 239-246.
- [4] BAUDOIN C, MESSMER E M, ARAGONA P, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction[J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(3): 300-306.
- [5] HIRATA H, MIZERSKA K, MARFURT C F, et al. Hyperosmolar tears induce functional and structural alterations of corneal nerves: electrophysiological and anatomical evidence toward neurotoxicity[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(13): 8125-8140.
- [6] HIRATA H, ROSENBLATT M I. Hyperosmolar tears enhance cooling sensitivity of the corneal nerves in rats: possible neural basis for cold-induced dry eye pain[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(9): 5821-5833.
- [7] MANTELLI F, ARGÜESO P. Functions of ocular surface mucins in health and disease[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008, 8(5): 477-483.
- [7] 丛晨阳, 毕宏生, 温莹. 干眼症发病机制和治疗方法的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(3): 464-467.
- [8] 刘会娟, 黄悦, 张琰. 大鼠干眼模型的建立及其角膜神经的改变[J]. 眼科新进展, 2014, 34(5): 422-427.
- [9] 刘祖国, 杨文照. 干眼症的发病机制[J]. 眼科, 2005, 14

- (5): 342-345.
- [10] ZHANG M, CHEN J, LUO L, et al. Altered corneal nerves in aqueous tear deficiency viewed by in vivo confocal microscopy[J]. Cornea, 2005, 24(7): 818-824.
- [11] LABBE A, LIANG Q, ZHANG Y, et al. Corneal nerve structure and function in patients with non-Sjogren dry eye: clinical correlations[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(8): 5144-5150.
- [12] APKARIAN A V, BUSHNELL C M, TREEDE R D, et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease[J]. Eur J Pain, 2005, 9(4): 463-485.
- [13] GALOR A, FELIX E R, FEUER W, et al. Dry eye symptoms align more closely to non-ocular conditions than to tear film parameters[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(8): 1126-1129.
- [14] KOCER E, KOCER A, OZSUTCU M, et al. Dry eye related to commonly used new antidepressants[J]. Clin Psychopharm, 2015, 35(4): 411-413.
- [15] SCHAUMBERG D A, DANA R, BURING J E, et al. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies[J]. Arch Ophthalmol, 2009, 127(6): 763-768.
- [16] GALOR A, ZLOTCAVITCH L, WALTER S D, et al. Dry eye symptom severity and persistence are associated with symptoms of neuropathic pain[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(5): 665-668.
- [17] ANDERSEN H H, YOSIPOVITCH G, GALOR A. Neuropathic symptoms of the ocular surface: dryness, pain, and itch[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2017, 17(5): 373-381.
- [18] TREEDE R D, JENSEN T S, CAMPBELL J N, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes[J]. Neurology, 2008, 70(18): 1630-1635.
- [19] COSTIGAN M, SCHOLZ J, WOOLF C J. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage[J]. Ann Rev Neurosci, 2009, 32(1): 1-32.
- [20] LATREMOLIERE A, WOOLF C J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity[J]. J Pain, 2009, 10(9): 895-926.
- [21] 颜思思, 叶佳瑜, 蒋永亮, 等. 神经病理痛中枢敏化的 TRPV1 机制及电针干预作用[J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(3): 88-91.
- [22] ROSENTHAL P, BORSOOK D. The corneal pain system. Part 1: The missing piece of the dry eye puzzle[J]. Ocul Surf, 2012, 10(1): 2-14.
- [23] ROSENTHAL P, BORSOOK D. Ocular neuropathic pain[J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(1): 128-134.
- [24] 李一敏. 角膜神经痛的临床研究[D]. 上海: 复旦大学, 2012.

- [25] ONG E S, FELIX E R, LEVITT R C, et al. Epidemiology of discordance between symptoms and signs of dry eye [J]. 2018, 102(5):674-679.
- [26] BELMONTE C, NICHOLS J J, COX S M, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3):404-437.
- [27] ROSENTHAL P, BARAN I, JACOBS D S. Corneal pain without stain; is it real? [J]. Ocul Surf, 2009, 7(1):28-40.
- [28] SPIERER O, FELIX E R, MCCLELLAN A L, et al. Corneal mechanical thresholds negatively associate with dry eye and ocular pain symptoms[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(2):617-625.
- [29] 沈永锋, 俞文华, 杜权, 等. 神经性疼痛的诊断和评估[J]. 中国现代医生, 2016, 54(18):164-168.
- [30] GALOR A, LEVITT R C, FELIX E R, et al. Neuropathic ocular pain: an important yet underevaluated feature of dry eye[J]. Eye, 2015, 29(3):301-312.
- [31] 倪书钦. 干眼症的治疗[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(3):332-334.
- [32] KIM J Y, RYU J S, PARK S Y, et al. Comparison of topical application of TSG-6, cyclosporine, and prednisolone for treating dry eye[J]. Cornea, 2016, 35(4):536-542.
- [33] LAMBIASE A, MICERA A, SACCHETTI M, et al. Alterations of tear neuromodulators in dry eye disease[J]. Arch Ophthalmol, 2011, 129(9):981-986.
- [34] KOJIMA T, HIGUCHI A, GOTO E, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases [J]. Cornea, 2008, 27 Suppl 1;S25-30.
- [35] 赵小静. 中西医结合治疗干眼症的现状与展望[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(2):299-301.
- [36] 石晶琳, 缪晚虹. 针刺对干眼症患者泪液中乳铁蛋白及泪液分泌影响的随机对照试验[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(9):1003-1008.
- [37] HAANPAA M L, BACKONJA M M, BENNETT M I, et al. Assessment of neuropathic pain in primary care[J]. Am J Med, 2009, 122;S13-21.
- [38] WEINER D K. Office management of chronic pain in the elderly[J]. Am J Med, 2007, 120(4):306-315.
- [39] HIRATA H, OKAMOTO K, BEREITER D A. GABA (A) receptor activation modulates corneal unit activity in rostral and caudal portions of trigeminal subnucleus caudalis[J]. Neurophysiol, 2003, 90(5):2837-2849.
- [40] ATTAL N, CRUCCU G, BARON R, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(9):e1113-1188.
- [41] JENSEN T S, MADSEN C S, FINNERUP N B. Pharmacology and treatment of neuropathic pains[J]. Curr Opin Neurol, 2009, 22(5):467-474.

(收稿日期:2018-12-25 修回日期:2018-02-19)

(上接第 1401 页)

大学学报(医学版), 2017, 55(2):26-31.

- [18] ZHANG H T, DI X M, YU H M, et al. Dosimetry study of three-dimensional print template-guided precision I-125 seed implantation[J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(7S):C159-165.
- [19] 张颖, 林琦, 袁苑, 等. 3D 打印个体化模板联合 CT 引导¹²⁵I 粒子植入治疗胸壁转移瘤 1 例[J]. 山东大学学报(医学版), 2016, 54(4):94-96.
- [20] JIANG Y, JI Z, GUO F, et al. Side effects of CT-guided implantation of I-125 seeds for recurrent malignant tumors of the head and neck assisted by 3D printing non co-planar template[J]. Radiat Oncol, 2018, 13(1):18.
- [21] 王俊杰, 范京红, 王俊杰, 等. 3D 打印模板联合 CT 引导¹²⁵I 粒子治疗盆腔复发直肠癌的剂量学分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(47):3782-3786.
- [22] HAN T, YANG X D, XU Y, et al. Therapeutic value of 3-D printing template-assisted I-125-seed implantation in the treatment of malignant liver tumors[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10:3277-3283.
- [23] HUANG M W, ZHANG J G, ZHENG L, et al. Accuracy evaluation of a 3D-printed individual template for needle guidance in head and neck brachytherapy [J]. J Radiat Res, 2016, 57(6):662-667.
- [24] JI Z, JIANG Y L, SU L, et al. Dosimetry verification of I-125 seeds implantation with Three-Dimensional printing non-coplanar templates and CT guidance for paravertebral/retroperitoneal malignant tumors[J]. Technol Cancer Res Treat, 2017, 16(6):1044-1050.
- [25] 王俊杰. 3D 打印技术与精准粒子植入治疗学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2016.
- [26] LI J, YU M, XIAO Y, et al. Computed tomography fluoroscopy-guided percutaneous(¹²⁵I) seed implantation for safe, effective and real-time monitoring radiotherapy of inoperable stage T1-3N0M0 non-small-cell lung cancer[J]. Mol Clin Oncol, 2013, 1(6):1019-1024.
- [27] 朱衍菲, 张宇, 朱凌琳, 等. 机器人导航辅助 CT 引导下肺恶性肿瘤放射性粒子植入术的临床应用[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(8):681-685.

(收稿日期:2018-12-26 修回日期:2019-01-16)