

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.17.031

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210525.0827.002.html\(2021-05-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210525.0827.002.html(2021-05-25))

神经病理性疼痛量表筛检神经病理性疼痛患者的 meta 分析*

毛娟妃, 梁冠冕[△], 丁群芳

[中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)/中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 杭州 310022]

[摘要] **目的** 评价神经病理性疼痛量表(NPQ)筛检神经病理性疼痛患者的有效性。**方法** 检索外文数据库 PubMed、Embase、Cochrane Library, 中文数据库中国知网、万方、中国生物医学文献数据库、维普中使用 NPQ 筛检神经病理性疼痛患者的相关研究, 检索时限自 2003 年 1 月至 2019 年 3 月。文献质量评价采用“诊断准确性研究质量评价工具(QUADAS tool)”, 资料分析采用 meta-disc1.4.0.0。**结果** 共纳入 6 篇研究, 7 项筛检试验共筛查 1 299 例疼痛患者, 合并灵敏度为 0.63(0.58, 0.67), 合并特异度为 0.74(0.70, 0.77), 受试者工作特征曲线下面积为 0.724。**结论** NPQ 可用于筛检神经病理性疼痛。

[关键词] 神经病理性疼痛量表; 神经病理性疼痛; 筛查; meta 分析

[中图分类号] R473.74

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)17-3020-05

Meta-analysis of neuropathic pain questionnaire in patients with neuropathic pain*

MAO Juanfei, LIANG Guanmian[△], DING Qunfang

[The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences(Zhejiang Cancer Hospital)/Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou, Zhejiang 310022, China]

[Abstract] **Objective** To evaluate the effectiveness of Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) in screening patients with neuropathic pain. **Methods** Relevant studies using NPQ to screen patients with neuropathic pain in foreign databases such as PubMed, Embase, Cochrane Library, and chinese database, such as CNKI, WanFang, Chinese Biomedical Literature database, and Viper were searched from January 2003 to March 2019. The “QUADAS Tool for Diagnostic Accuracy Research and Quality Evaluation” was used for literature quality evaluation, and meta-disc1.4.0.0 was used for data analysis. **Results** A total of 6 studies and 7 screening tests were included. A total of 1 299 patients were screened for pain, with combined sensitivity of 0.63(0.58, 0.67), combined specificity of 0.74(0.70, 0.77), and area under receiver operator characteristic curve of 0.724. **Conclusion** NPQ can be used to screen patients with neuropathic pain.

[Key words] neuropathic pain questionnaire; neuropathic pain; screening; meta-analysis

神经病理性疼痛是由躯体感觉系统或运动神经的损害或疾病导致的疼痛^[1]。神经病理性疼痛在普通人群中的发病率为 3.3%~8.2%^[2], 世界卫生组织(WHO)研究结果^[3]其患病率在一般人群中则高达 10%; 占各类慢性疼痛的 30% 以上^[4], 癌痛患者中约 32.5% 被诊断为癌症神经病理性疼痛^[5]。其顽固性和高发性不仅严重影响个人生活质量, 也给社会带来沉重的负担^[6]。因此, 早发现、早诊断、早治疗显得尤为重要。但由于其疼痛本身特性加重了诊断的难度, 且目前临床上针对神经病理性疼痛筛检的方法较少,

如皮肤神经活检, 而神经影像学检查因创伤性大和仪器成本高, 并未在临床上广泛开展。国际疼痛学会神经病理性疼痛学组推荐: ID-pain、神经病理性疼痛量表(neuropathic pain questionnaire, NPQ)^[7]、利兹神经病理性疼痛症状与体征评分(leeds assessment of neuropathic symptoms and signs scale scores, LANNS)、神经病理性疼痛评估(douleur neuropathique 4, DN4)^[8]等量表可应用于临床筛查。量表相对于特殊的仪器、痛苦的检查而言因其操作简便、经济、效率高, 易于在临床上开展。NPQ 与其他

* 基金项目: 浙江省医药卫生技术成果项目(2018ZH004)。 作者简介: 毛娟妃(1989-), 护师, 本科, 主要从事头颈外科护理研究。

[△] 通信作者, E-mail: lgm1608@163.com。

量表相比,不仅涉及疼痛性质的评估,还包括患者情绪的评估,因而能更加准确地筛查出神经病理性疼痛。但就目前现有研究而言,其诊断准确性在不同研究中报道不一。所以笔者将通过循证医学的方法,综合分析 NPQ 筛检神经病理性疼痛的有效性,以期为临床筛检神经病理性疼痛提供循证医学证据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

以“neuropathic pain”“NP”“pain measurement”“neuropathic pain questionnaire”“NPQ”“clinical study”“humans”为英文检索词,检索外文数据库 PubMed、Embase、Cochrane Library;以“神经病理性疼痛”“神经病理性疼痛问卷”“NPQ”“神经病理疼痛量表”为中文关键词,检索中国知网、万方、中国生物医学文献数据库(CBM)和维普同期中文文献。研究时限自 2003 年 1 月至 2019 年 3 月。

1.2 文献纳入与排除标准

(1)纳入标准:①研究目的为评价或探讨神经病理性疼痛筛查工具 NPQ 的筛查效果;②研究对象为疼痛病程长或反复发作 3 个月及以上的患者;③金标准为从事疼痛专业的主治医师的医疗诊断。(2)排除标准:①重复及未发表,数据资料不全及无法获取四格表数据,即真阳性数(true positive, TP)、假阳性数(false positive, FP)、真阴性数(true negative, TN)、假阴性数(false negative, FN);②筛查工具是 NPQ 以外的其他筛查工具;③综述、会议、个案报道、学位论文、基础研究等。(3)观察指标:灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比、受试者工作特征(receiver operator characteristic curve, ROC)曲线及曲线下面积(area under curve, AUC)。

1.3 文献筛选及质量评价

采用 PENNY 等^[9]等提出的“诊断准确性研究质量评价工具(quality assessment of diagnostic accuracy studies, QUADAS)”对文献质量进行评价。该量表有 14 个条目,每个条目的评价标准以“是”“否”“不清楚”表示。满足条目标准的为“是”,不满足或未提及条目标准的为“否”,部分满足或从无法从文献中得到相关信息的为“不清楚”。完全符合条目标准,文献

质量高为 A 级;部分满足条目标准,文献质量中等为 B 级;完全不符合标准,文献质量低为 C 级。由两位作者同时且独立地评价文献质量,有疑义两人协商讨论,或由第 3 位作者仲裁。

1.4 文献资料提取

由两位作者按照事先设计的资料提取表独立提取资料,有疑义两人协商讨论,或由第 3 位作者仲裁。提取资料包括:(1)基本资料:第一作者、发表年限、地区、诊断界值、样本量。(2)诊断参数信息:TP、FP、TN、FN。

1.5 统计学处理

采用 meta-Disc1.4.0.0 软件进行数据分析。计算合并灵敏度和特异度、AUC、绘制 ROC 曲线,若曲线呈“肩臂”状分布,说明存在阈值效应,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

共纳入 6 篇文献,其中 1 篇中文文献、5 篇英文文献,文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献的一般特征

6 篇文献中有 7 项筛检试验,共筛查 1 299 例疼痛患者,年龄 35~75 岁,见表 1。

2.3 纳入文献的质量评价

依据 QUADS 工具对纳入文献进行文献质量评价及等级分级,其中 1 篇文献为 A 级,5 篇为 B 级,见表 2。

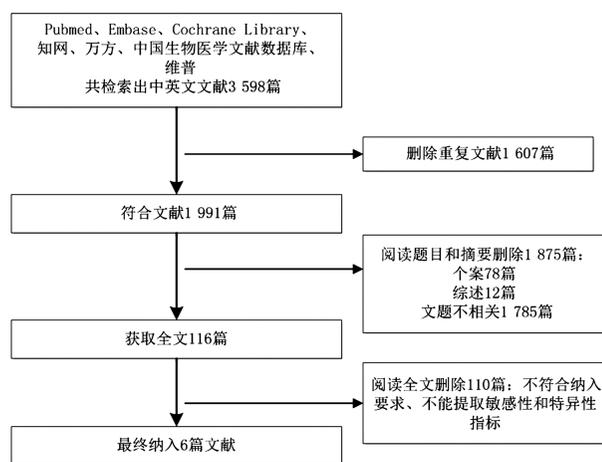


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入文献的一般特征

项目	发表年份	样本量 (n)	界值	国家	量表类型	年龄(岁)	TP (n)	FP (n)	FN (n)	TN (n)
李君等 ^[9]	2011	140	≥0	中国	NPQ	61.77±13.28	37	6	33	64
KRAUSE 等 ^[10]	2003	532	≥0	美国	NPQ	47.14±15.78	99	59	50	173

续表 1 纳入文献的一般特征

项目	发表年份	样本量 (<i>n</i>)	界值	国家	量表类型	年龄(岁)	TP (<i>n</i>)	FP (<i>n</i>)	FN (<i>n</i>)	TN (<i>n</i>)
HALLSTROM 等 ^[11]	2011	40	≥0	瑞典	NPQ	43~56	14	0	14	12
MERCADANTE 等 ^[12]	2009	167	≥0	意大利	NPQ	65.7	30	25	30	46
MERCADANTE 等 ^[12]	2009	167	≥0	意大利	NPQ-SF	65.7	30	28	30	43
BACKONJA 等 ^[13]	2003	278	≥0	美国	NPQ-SF	47.14±15.78	71	36	39	132
TERKAWI 等 ^[14]	2017	142	≥0	阿拉伯	NPQ-SF	51.0±15.5	66	23	11	24

表 2 文献质量评价

项目	项目 1	项目 2	项目 3	项目 4	项目 5	项目 6	项目 7	项目 8	项目 9	项目 10	项目 11	项目 12	项目 13	项目 14	总体评价
李君等 ^[9]	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	是	B
KRAUSE 等 ^[10]	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	是	B
HALLSTROM 等 ^[11]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	A
MERCADANTE 等 ^[12]	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	B
MERCADANTE 等 ^[12]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	B
BACKONJA 等 ^[13]	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	不清楚	不清楚	是	是	是	B
TERKAWI 等 ^[14]	不清楚	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	B

项目 1: 病例谱是否包含了各种病例及易混淆的疾病病例; 项目 2: 研究对象的选择标准是否明确; 项目 3: 金标准是否能准确区分有病、无病状态; 项目 4: 金标准和待评价试验检测的间隔时间是否足够短, 以避免出现疾病病情的变化; 项目 5: 是否所有的标本或随机选择的标本均接受了金标准试验; 项目 6: 是否所有病例无论待评价试验的结果如何, 都接受了相同的金标准试验; 项目 7: 金标准试验是否独立于待评价试验; 项目 8: 待评价试验的操作是否描述的足够清楚且可进行重复; 项目 9: 金标准试验的操作是否描述的足够清楚且可进行重复; 项目 10: 待评价试验的结果判读是否是在不知晓金标准试验结果的情况下进行的; 项目 11: 金标准试验的结果判读是否是在不知晓待评价试验结果的情况下进行的; 项目 12: 当解释试验结果时, 可获得的临床资料是否与实际应用中可获得的临床资料一致; 项目 13: 是否报告了难以解释/中间试验结果; 项目 14: 对退出研究的病例是否进行解释。

2.4 meta 分析结果

ROC 曲线未呈“肩臂”状分布, Spearman 相关系数为 0.296, $P=0.518$, 说明不存在阈值效应所致的异质性。6 篇研究结果间存在异质性 ($I^2=75.6\%$, $P=0.0004$), 遂采用随机效应模型。meta 分析结果显示: 合并诊断比值比为 4.66(2.62, 8.29), 合并灵敏度为 0.63(0.58, 0.67), 合并特异度为 0.74(0.70, 0.77), AUC 为 0.724(标准误为 0.0501), 见表 3~5、图 2。最后根据纳入研究对象的基本特征(年龄、量表类型)进行亚组分析, 见表 6。

表 3 异质性检验结果

项目	合并诊断比值比(95%CI)
李君等 ^[9]	11.96(4.58, 31.22)
KRAUSE 等 ^[10]	5.81(3.70, 9.11)
HALLSTROM 等 ^[11]	25.00(1.35, 463.04)
MERCADANTE 等 ^[12]	1.84(0.91, 3.71)
MERCADANTE 等 ^[12]	1.54(0.77, 3.08)
BACKONJA 等 ^[13]	6.68(3.90, 11.42)
TERKAWI 等 ^[14]	6.26(2.66, 14.75)

表 4 合并灵敏度检验结果

项目	合并灵敏度(95%CI)
李君等 ^[9]	0.53(0.41, 0.65)
KRAUSE 等 ^[10]	0.66(0.58, 0.74)
HALLSTROM 等 ^[11]	0.50(0.31, 0.69)
MERCADANTE 等 ^[12]	0.50(0.37, 0.63)
MERCADANTE 等 ^[12]	0.50(0.37, 0.63)
BACKONJA 等 ^[13]	0.65(0.55, 0.73)
TERKAWI 等 ^[14]	0.86(0.76, 0.93)

表 5 合并特异度检验结果

项目	合并特异度(95%CI)
李君等 ^[9]	0.91(0.82, 0.97)
KRAUSE 等 ^[10]	0.75(0.68, 0.80)
HALLSTROM 等 ^[11]	1.00(0.74, 1.00)
MERCADANTE 等 ^[12]	0.65(0.53, 0.76)
MERCADANTE 等 ^[12]	0.61(0.48, 0.72)
BACKONJA 等 ^[13]	0.79(0.72, 0.85)
TERKAWI 等 ^[14]	0.51(0.36, 0.66)

表 6 亚组分析结果

项目	文献数量	灵敏度(95%CI)	I ²	特异度(95%CI)	I ²	诊断比值比(95%CI)	I ²	AUC	标准误
年龄									
<60 岁	4	0.69(0.64,0.73)	82.7% ^a	0.74(0.70,0.76)	85.3% ^a	6.27(4.56,8.62)	0%	0.773	0.017
≥60 岁	2	0.51(0.44,0.58)	0%	0.72(0.66,0.78)	91.1% ^a	3.09(0.99,9.67)	84.6% ^a	0.488	0.059
量表类型									
NPQ	4	0.59(0.53,0.64)	59.7% ^a	0.77(0.72,0.81)	86.7% ^a	5.51(2.24,13.53)	76.2% ^a	0.648	0.102
NPQ-SF	2	0.68(0.61,0.73)	90.8% ^a	0.70(0.64,0.75)	87.9% ^a	4.01(1.53,10.48)	83.0% ^a	0.712	0.090

^a: P<0.05。

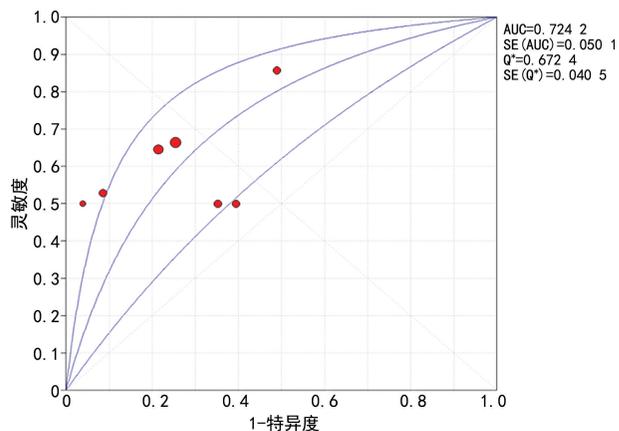


图 2 ROC 曲线

2.5 敏感性分析

将合并灵敏度或特异度差异较大的研究——李君等^[9]、TERKAWI 等^[14]、HALLSTROM 等^[11] 分别排除后,再进行 meta 分析,结果显示合并灵敏度、特异度数值变化不大,说明结果的稳定性较好。

3 讨论

2003 年 KRAUSE 等^[10] 研制了 NPQ 并验证了其信度,研究表明 NPQ 可用于评估神经病理性疼痛,灵敏度为 64%,特异度为 74%。同年,其又研制了 NPQ 简表,仅保留了麻木感、针刺感、触发感,3 项特异判断项。相关研究显示,NPQ 简表与原量表在筛检神经病理性疼痛时具有一致的诊断效果^[13]。

本研究共纳入 6 篇文献,共计 1 299 例患者进行了 meta 分析,以确定 NPQ 筛检神经病理性疼痛的有效性。结果显示:NPQ 对鉴别神经病理性疼痛合并灵敏度是 0.63,合并特异度是 0.74,AUC 为 0.724,提示 NPQ 鉴别神经病理性疼痛的有效性为中度。

亚组分析结果显示,60 岁以下与 60 岁及以上患者的合并灵敏度存在差异,分别是 0.69 和 0.51,说明 NPQ 筛检的灵敏度随着年龄的增长而降低,同时也可能因老年人的各项生理机能的下降导致对疼痛不敏感造成 NPQ 筛检灵敏度下降。对于量表类型,原量表 NPQ 合并灵敏度为 0.59,合并特异度为 0.77,

简表 NPQ-SF 的合并灵敏度为 0.68,合并特异度为 0.70,两者之间存在差异且与 BACKONJA 等^[13] 结论不一致。提示原量表与简表在筛检神经病理性疼痛患者之间有差异,依据此 meta 分析结果,简表筛检效果高于原量表。

从以上结果可知,所纳入的各项研究间存在不同程度的异质性,在一定程度上说明 NPQ 作为独立指标筛检其疼痛的有效性存在一定的局限性。2008 年国际疼痛学会神经病理性疼痛特别兴趣小组重新制订的神经病理性疼痛分级系统中也提到仅依据患者的临床病史、主诉、问卷所得的结果仅达到“疑似神经病理性疼痛”这一诊断水平,而达到最高等级的“明确的神经病理性疼痛”则需要客观的检测^[15]。这同时也说明 NPQ 并不能代替临床诊断。而 NPQ 及 LANNS、DN4 等也只作为筛查的第 1 步,即是否为神经病理性疼痛的筛查,而对其疼痛的性质、程度则需要进一步评估,诸如使用 McGill 疼痛问卷(McGill pain questionnaire,MPQ)^[16-17]、简化版 McGill 疼痛问卷(short-form McGill pain questionnaire-2,SF-MPQ-2)^[18-19]。尽管本研究发现 NPQ 不是最佳的神经病理性疼痛筛检工具,但可以通过应用于不同的研究对象来提高其筛检神经病理性疼痛患者的有效性。目前,国内筛查神经病理性疼痛的量表或问卷大部分是从国外引进,而基于国内实际情况的自主研制甚少,临床医护人员应该积极尝试研制新的神经病理性疼痛筛检工具,指导临床医护人员为患者提供更有效的优质服务,以改善现有神经病理性疼痛评估工具的不足。

由于本研究仅纳入 6 篇文献且未进行偏倚检测,同时没有检索未发表的研究,故不能排除潜在的发表偏倚。期待后续纳入更多相关研究,从循证医学角度提出更有力的证据说明 NPQ 筛检效果,为神经病理性疼痛筛查工具的研究提供参考依据。

参考文献

- [1] NANNA B, FINNERUP N B. Pain, 23[M]. 北京:北京大学医学出版社,2017:807-810.
- [2] 查磊琼,彭志友,冯智英. 神经病理性疼痛药物治疗新靶点研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018,42(6):402-406.
- [3] SCHOLZ J, FINNERUP N B, ATTAL N, et al. The iasp classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain[J]. Pain, 2019, 160(1):53-59.
- [4] 卢一慧,童莺歌,柴玲,等. 评估型和诊断型神经病理性疼痛量表的研究进展[J]. 全科护理 2019,17(33):4134-4137.
- [5] 陈灿,申龙海,刘芳. 癌症神经病理性疼痛应用普瑞巴林联合阿片类药物治疗效果评估[J]. 中国实用医药,2019,14(33):124-126.
- [6] 樊宇超,卢帆,杨邦祥,等. 神经病理性疼痛症状问卷中文版及初步验证[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018,24(10):757-762.
- [7] MATHIESON S, MAHER C G, TERWEE C B, et al. Neuropathic pain screening questionnaires have limited measurement properties. A systematic review[J]. Clin Epidemiol, 2015, 68(8):957-966.
- [8] 张金,李润芝,牛小媛. 中文版 dn4 神经病理性疼痛量表的制定与评估[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016,22(8):628-631.
- [9] 李君,冯艺,韩济生,等. 三个中文版神经病理性疼痛诊断量表的制定与多中心验证[J]. 中国疼痛医学杂志,2011,17(9):549-553.
- [10] KRAUSE S J, BACKONJA M M. Development of a neuropathic pain questionnaire[J]. Clin J Pain, 2003, 19(5):306.
- [11] HALLSTROM H, NORRBRINK C. Screening tools for neuropathic pain: can they be of use in individuals with spinal cord injury? [J]. Pain, 2011, 152(4):772-779.
- [12] MERCADANTE S, GEBBIA V, DAVID F, et al. Tools for identifying cancer pain of predominantly neuropathic origin and opioid responsiveness in cancer patients[J]. J Pain, 2009, 10(6):594-600.
- [13] BACKONJA M M, KRAUSE S J. Neuropathic pain questionnaire-short form[J]. Clin J Pain, 2003, 19(5):315.
- [14] TERKAWA A S, BACKONJA M M, ABOLKHAIR A, et al. Development and validation of arabic version of the neuropathic pain questionnaire-short form[J]. SJA, 2017, 11(Suppl 1):S53-62.
- [15] FINNERUP N B, HAROUTOUNIAN S, KAMERMAN P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice[J]. Pain, 2016, 157(8):1599-1606.
- [16] MAIN C J. Pain assessment in context: a state of the science review of the mcgill pain questionnaire 40 years on[J]. Pain, 2016, 157(7):1387-1399.
- [17] PATRICK C J, KRAMER M D, TELLEGEN A, et al. Development and preliminary validation of a simplified-wording form of the multi-dimensional personality questionnaire[J]. Assessment, 2013, 20(4):405-418.
- [18] DWORKIN R H, TURK D C, TRUDEAU J J, et al. Validation of the short-form McGill pain questionnaire-2 (SF-MPQ-2) in acute low back pain[J]. J Pain, 2015, 16(4):357-366.
- [19] 李君,冯艺,韩济生,等. 中文版简版 McGill 疼痛问卷-2 的制订与多中心验证[J]. 中国疼痛医学杂志,2013,19(1):42-46.

(收稿日期:2020-12-22 修回日期:2021-04-11)