

· 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2025-0057

视神经脊髓炎谱系疾病相关疼痛发病机制 与治疗进展

柴文, 张红鸭[✉], 高攀, 陈小武, 李方明
(深圳大学总医院神经内科, 广东 深圳 518055)

【摘要】 视神经脊髓炎谱系疾病 (NMOSD) 是一组自身免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病, 主要累及视神经和脊髓。疼痛是 NMOSD 病程中的常见临床症状, 严重影响患者生活质量。目前, 临床应用糖皮质激素、免疫抑制剂、止痛剂等药物可部分缓解 NMOSD 伴疼痛, 但仍存在疼痛易复发、加重或持续且疗效不佳的挑战。基于此, 文章对 NMOSD 相关疼痛的临床特点、发病机制及治疗进展进行总结, 以期为临床治疗及管理提供参考。

【关键词】 视神经脊髓炎谱系疾病; 疼痛; 发病机制; 治疗

Advances in the pathogenesis and treatment of pain in neuromyelitis optica spectrum disorders

CHAI Wen, ZHANG Hongya[✉], GAO Pan, CHEN Xiaowu, LI Fangming

(Department of Neurology, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen 518055, China)

Corresponding author: ZHANG Hongya, E-mail: hongya_zhang99@szu.edu.cn

【Abstract】 Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is a group of autoimmune-mediated inflammatory demyelinating disorders of the central nervous system, mainly involving the optic nerve and spinal cord. Pain is a common clinical symptom in the course of NMOSD, which severely affects the quality of life of patients. At present, clinical use of glucocorticoids, immunosuppressants, analgesics and other drugs can partially alleviate NMOSD complicated with pain. However, recurrence, aggravation or persistence of the pain, and low efficacy remain the challenges. Consequently, progress in clinical characteristics, pathogenesis and treatment of NMOSD-related pain was reviewed, aiming to provide reference for the clinical treatment and management.

【Key words】 Neuromyelitis optica spectrum disorders; Pain; Pathogenesis; Treatment

视神经脊髓炎谱系疾病 (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) 是一组自身免疫介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病, 其发病机制主要与水通道蛋白 4 (aquaporin 4, AQP4) 抗体高度相关, 常累及视神经和脊髓, 也可累及脑干、间脑、大脑等中枢神经系统其他部位^[1]。流行病学调查显示, NMOSD 在中国人群中的年发病率为 0.278/10 万, 显著高于高加索人群^[2]。该病致残率高、复发率高。疼痛是 NMOSD 病程中除视力障碍、肢体无力、肢体麻木、尿便障碍等症状以外的常见临床伴随症状, 对患者残疾程度和生活质量造成显著影响, 其临床治疗存在一定挑战, 目前此方面的深入报道及临床可参考诊治指南依据

有限。基于此, 本文对国内外 NMOSD 相关疼痛的临床特点、发病机制、治疗等方面的研究新进展作一综述。

1 NMOSD 相关疼痛的流行病学 与临床表现

国内外多项研究显示, NMOSD 存在较高的疼痛发生率。Xue 等^[3]对国内单中心 145 例 NMOSD 患者进行回顾性研究发现 80.7% 合并疼痛。Ayzenberg 等^[4]基于德国 13 个中心 166 例 AQP4 抗体阳性 NMOSD 患者研究显示, 75.3% 的患者存在慢性疼痛。更早的研究也支持 NMOSD 相关疼痛的高发生

收稿日期: 2025-02-24

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金面上项目 (2021A1515220074)

作者简介: 柴文, 硕士研究生, 研究方向: 神经感染和免疫疾病、脑血管病、睡眠障碍, E-mail: chaiwen@szu.edu.cn; 张红鸭, 通信作者, 主任医师, 研究方向: 神经感染和免疫疾病, E-mail: hongya_zhang99@szu.edu.cn

率^[5,7]。另有研究表明,约25%的NMOSD患者中,疼痛是最严重的临床症状表现,而超过50%在复发时的首发症状以疼痛加重出现^[8]。统计显示,NMOSD的疼痛发生率显著高于多发性硬化(34%~47.1%)^[5,6,9]。

NMOSD相关疼痛类型主要包括神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)、痛性强直痉挛(painful tonic spasms, PTS)、视神经炎相关眼痛、头痛以及其他肌肉骨骼疼痛等^[3,10]。其中,NP见于80%以上NMOSD患者,不仅在NMOSD发作急性期出现,也是慢性疼痛存在的最主要形式^[3,10],常累及躯干或四肢,一般表现为束带感、烧灼感、针刺感、电击样痛或神经性瘙痒等特点,少数病例表现为三叉神经痛。有研究报道,痛性强直痉挛在NMOSD中的发生率为22.61%~43.79%,多见于脊髓炎恢复期,表现为肢体或躯干反复发作性肌肉痉挛,伴随剧烈疼痛和肌张力障碍^[11-12]。眼痛或眼球后疼痛多见于视神经炎急性期,眼球活动可使疼痛加重。部分NMOSD报道存在头痛,一般表现为枕颈部位疼痛、阵发性偏侧头痛或脑膜炎相关头痛^[3,10]。部分NMOSD患者发生背痛^[10]。Xue等^[3]研究发现,约60.7%(117例)的NMOSD伴疼痛患者存在至少两处部位的疼痛,下肢、躯干受累最常见,其次为颈肩部和上肢。

疼痛是NMOSD患者生活质量下降的重要原因,且常与抑郁共病。Fujihara等^[13]对193例北美NMOSD患者的问卷数据进行分析发现,与尿便障碍和性功能障碍相比,疼痛严重程度是NMOSD患者总体生活质量的最强负性预测因子,其显著影响患者的工作能力、身体和心理健康。Zhang等^[14]基于北京协和医院单中心NMOSD人群研究显示,与无疼痛患者相比,NP显著影响患者的扩展残疾状态量表(Expanded Disability Status Scale, EDSS)和健康状况调查简表(The Short-Form-36 Health Survey, SF-36)评分,结果提示更严重的残疾和更差的身心健康状况;该研究还显示,NMOSD伴疼痛患者中近半数合并抑郁,提示与更差的日常生活功能表现有关。Chavarro等^[15]报道,NMOSD患者的NP与抑郁程度呈中度相关。

2 NMOSD相关疼痛的发病机制

NMOSD的发病机制较为复杂,涉及体液免疫异常激活、致病抗体通过血脑屏障、中枢神经系

统的细胞毒性损伤和相关炎症反应^[16]。而NMOSD病程中相关疼痛发生与维持机制目前尚不完全清楚。既往研究从不同方面揭示NMOSD患者发生疼痛可能是多个环节多因素交互的结果,这些因素包括星形胶质细胞损伤、谷氨酸代谢紊乱、炎症因子释放、疼痛抑制调节障碍、脊髓等部位感觉通路破坏、脑结构与功能重组、其他免疫合并症与治疗相关因素如骨质疏松等^[3,10]。

2.1 星形胶质细胞损伤与谷氨酸代谢紊乱

AQP4抗体与星形胶质细胞足突的AQP4结合后,通过激活补体依赖的细胞毒性反应、抗体依赖的细胞毒性反应等多种机制,造成星形胶质细胞损伤和死亡^[17]。在这一过程中,与AQP4在星形胶质细胞上共表达的兴奋性氨基酸转运体2(excitatory amino acid transporter 2, EAAT2)被抑制或下调,造成星形胶质细胞对细胞外谷氨酸的再摄取功能受损^[18]。NMOSD病损区的谷氨酸在细胞外过度积累,导致神经元异常激活和兴奋性毒性损伤,例如脊髓背角痛觉神经通路的传递强化、痛觉抑制性神经元损伤等,这是造成NP和其他类型疼痛的重要机制。

2.2 细胞因子异常释放与炎症通路

NMOSD的发生发展涉及多种细胞因子异常释放参与疼痛病理机制^[10]。既往研究显示,星形胶质细胞的初始损伤与小胶质细胞激活诱导肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-6等炎症因子的释放相关。这些细胞因子协同作用,不仅参与中性粒细胞、小胶质细胞等炎症细胞的进一步活化和募集,增强炎症损伤和诱导疼痛的“外周敏化”^[19],而且可增强脊髓背角感觉通路的谷氨酸能信号,诱导“中枢敏化”^[20],从而在多个环节参与疼痛的诱导和维持。

基于NMOSD疼痛大鼠模型的转录组学分析显示,IL-1 β 是疼痛相关分子事件的核心节点,IL-1 β 的表达与星形胶质细胞损伤后的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)释放和小胶质细胞的嘌呤能受体P2X(Purinergic receptor P2X, P2XR)异常激活有关。给予ATP受体拮抗剂,可有效逆转模型大鼠的神经病理性疼痛,提示ATP-IL-1 β 通路在NMOSD疼痛中起重要作用^[21]。

IL-6在NMOSD的外周免疫激活、血脑屏障破坏、中枢神经损伤等多环节均发挥重要作用^[16,22]。研究显示,脊髓损伤患者的脑脊液具有更高的IL-6

浓度,应用 IL-6 受体拮抗剂可改善神经疼痛症状,提示 IL-6 及其受体系统可能参与脊髓损伤后疼痛机制^[23]。基于脊髓损伤性疼痛的大鼠模型研究,IL-6 及其受体诱导和维持疼痛的相关机制可能包括激活 Janus 激酶 / 信号转导和转录激活因子 3 信号通路 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway, JAK/STAT3) 和丝裂原活化蛋白激酶 38 (mitogen-activated protein kinase 38, p38MAPK) 信号通路、影响谷氨酸转运体 -1 (glutamate transporter-1, GLT-1) 水平,从而阻碍谷氨酸再摄取,并诱导感觉神经元的伤害性敏化^[22, 24-26]。最近研究显示, NMOSD 伴疼痛患者血浆补体 C5a 水平较不伴疼痛组更高,且 C5a 水平与疼痛类型是否为 NP 无关,而与更高的焦虑程度、更差的生活质量相关^[19]。鉴于补体系统在 NMOSD 发病机制中的重要作用,相关补体通路对疼痛的影响有待进一步探索。

2.3 疼痛通路兴奋 - 抑制性调节失衡

NMOSD 通过多种途径导致疼痛感觉通路的兴奋 - 抑制性调节机制紊乱,其不仅涉及功能解剖层面,也涉及分子信号层面。一方面,谷氨酸能系统的异常活化,在脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 和 TNF、IL-1 β 和 IL-6 等促炎细胞因子、活化的小胶质细胞协同作用下,使脊髓背角等部位感觉神经元的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 受体和 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA) 受体被异常激活,致使痛觉通路信号传导效率提高、C 纤维突触长时程增强 (long-term potentiation, LTP)^[27-28]。另一方面, NMOSD 相关的疼痛抑制性调节系统障碍,如细胞外蓄积的谷氨酸在 BDNF 的协同下,作用于 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 能中间神经元表达的 AMPA 受体,致使 GABA 能神经元毒性损伤^[10, 28]。此外,星形胶质细胞损伤导致甘氨酸-谷氨酰胺-GABA 代谢轴紊乱,继而致使 GABA 能神经元失活^[29]。进一步研究发现,星形胶质细胞损伤可致 2-花生四烯酰甘油酯 (2-arachidonoyl glycerides, 2-AG) 释放减少,后者削弱 GABA 能系统的疼痛抑制作用^[10]。

2.4 脊髓损伤与痛觉传导异常

从功能解剖学层面分析, NMOSD 的病变分布特点主要累及脊髓,涉及疼痛感觉通路的兴奋 - 抑

制性调节失衡,故与疼痛的高发生率相关。Asseyer 等^[10]发现, NMOSD 患者的脊髓背角、脊髓丘脑上行束 (spinothalamic tract, STT) 受累可能是 NP 发生的重要因素。Zhang 等^[14]研究提示, NMOSD 首次发病脊髓受累,可能作为 NP 发生的评估预测因子。NMOSD 的脊髓病变常累及中央灰质和背角,破坏痛觉传导的初级传入纤维,而存活神经元背景放电增强,对无害触觉刺激 (如轻触) 传入产生过度反应,形成机械性痛觉超敏状态^[30]。研究显示,与颈髓相比, NMOSD 患者胸髓病变预示着更严重的慢性疼痛^[31];究其原因可能与胸髓背角作为痛觉信号整合的关键区域有关,且该区域接受大量自主神经投射,后者的调节功能紊乱可能进一步加重疼痛症状^[20]。此外, NMOSD 多累及脊髓导水管周围灰质,该处抑制性神经通路损伤可能造成疼痛感觉通路调节失衡,后者加重中枢敏化,从而使疼痛加重^[28]。

2.5 脑结构与功能重组

一系列神经影像学提示大脑皮质和皮质下核团作为疼痛高级处理中枢,参与 NMOSD 相关疼痛机制的发生。丘脑腹后核 (ventral posterior nucleus, VPN) 作为 STT 的接收核团可能参与疼痛信号调节。Asseyer 等^[32]发现, AQP4-IgG 阳性的患者丘脑腹后核体积与疼痛强度呈负相关,但与不伴疼痛组相比, NMOSD 伴疼痛组的丘脑腹后核体积未见显著减少,提示 VPN 的解剖变异可能影响 NMOSD 发生严重 NP 的风险,更大体积的丘脑腹后核可能对疼痛强度有更强的抑制作用。Wang 等^[33]基于中国女性 NMOSD 研究表明, AQP4 抗体阳性患者的疼痛强度与整个丘脑的体积呈负相关,丘脑各核团体积与 NMOSD 疼痛强度的关联性需要进一步分析。

Wang 等^[33]研究显示,与不伴 NP 组相比, NMOSD 女性患者伴 NP 组有更小的海马和苍白球体积,而伏隔核体积也与疼痛强度呈负相关。海马和苍白球与疼痛的情绪处理有关,其体积萎缩可能影响疼痛的负性情绪体验,加剧疼痛感知。而伏隔核作为奖赏回路重要部分,其结构异常可能影响多巴胺能介导的疼痛情感调节。上述脑结构的变化可能与 NMDA 受体异常激活介导的突触重塑有关。此外,功能影像学研究发现, NMOSD 伴 NP 患者的左侧杏仁核低频振荡振幅 (amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF) 减少,且 ALFF 值与神经病理性疼痛 4 项问卷 (Douleur Neuropathique 4

Questions, DN4)评分和麦吉尔疼痛问卷(McGill Pain Questionnaire, MPQ)评分(包括感觉和情感描述)均呈负相关,提示杏仁核的自发活动参与了疼痛感知调节^[34]。

除海马外,其他与边缘系统关联的大脑皮质区域也参与了疼痛感知的调节。MRI有关研究发现,NMOSD伴NP患者的左颞叶区域存在显著的灰质和白质结构异常,表现为左颞叶及其邻近区域的局部沟回指数下降,以及周围白质纤维束(如颞顶联合区域)在分数各向异性、平均扩散率等参数上的改变,提示左颞叶相关脑网络对疼痛处理与整合能力的影响^[35]。

前岛叶作为疼痛感知和情感整合的关键脑区,与杏仁核、丘脑在功能上高度关联。MRI有关研究发现,NMOSD伴NP患者的前岛叶ALFF值与疼痛持续时间和复发次数呈负相关,提示前岛叶活动异常可能对NMOSD的NP慢性化有显著影响^[34]。

综上所述,NMOSD患者的疼痛可能涉及脑内多处结构与功能异常,由丘脑、边缘系统、多个脑叶及其白质连接形成的疼痛调节网络对于NMOSD的疼痛感知强度与疼痛慢性化可能存在调节作用。

3 NMOSD 相关疼痛的治疗

目前临床上对NMOSD患者疼痛的治疗手段仍主要以药物对症止痛为主,部分免疫调节药物经研究可能在控制NMOSD病情复发或进展的同时也对疼痛有潜在缓解作用。此外,临床研究者也在积极探索各种针对NMOSD相关疼痛的非药物治疗和其他新型治疗方法。下文所述相关治疗研究进展的证据等级基于《牛津循证医学中心证据分级2011版》。

3.1 对症止痛药物

3.1.1 抗癫痫药

抗癫痫药目前是治疗NMOSD患者NP和PTS的一线药物^[36]。对于PTS,与其他抗癫痫药相比,钠通道阻滞剂如卡马西平、奥卡西平等有更好的疗效,可使PTS的疼痛程度和痉挛频率显著下降(证据等级:3)^[11]。钙通道阻滞剂如加巴喷丁、普瑞巴林等通过调节中枢神经系统的钙通道($\alpha 2\delta$ 亚基),抑制谷氨酸、去甲肾上腺素等递质的释放,从而减轻中枢敏化相关的慢性NP,但有研究显示其对于NP的治疗有效率仅46%(证据等级:3)^[3]。

3.1.2 抗抑郁药

三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressant, TCA)、选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI)通过抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取、增强下行抑制脊髓通路中的单胺类和去甲肾上腺素神经传递,导致痛觉降低^[10]。其中,SNRI因作用靶点更精准、不良反应更少而更适合作为疼痛治疗的一线药物(证据等级:3)。考虑到疼痛和抑郁的共病率高,发病机制存在交叉,联合应用抗癫痫药与抗抑郁药物可能有助于进一步缓解疼痛和提高生活质量。然而,临床上NMOSD疼痛患者的抗抑郁治疗往往容易被忽视。对就诊于北京协和医院的NMOSD伴疼痛患者研究发现,疼痛-抑郁共病人群的抗抑郁治疗率为0^[37],可见临床上对于疼痛抑郁共病治疗的严重忽视。Chavarro等^[15]研究显示,仅约40%的NMOSD患者接受抗抑郁治疗,其中仅50%治疗有效。

3.1.3 肌松弛药

巴氯芬和替扎尼定等中枢性肌松弛药主要通过抑制谷氨酸等兴奋性神经递质的释放,增强GABA、甘氨酸等抑制性神经递质系统作用来缓解肌肉痉挛,对病理性疼痛也有一定缓解作用。但有研究显示其对于PTS的缓解效果不及钠通道阻滞剂(证据等级:3)^[36],故临床上常被作为钠通道阻滞剂的联合用药。

3.1.4 阿片类药物

曲马多、美沙酮、羟考酮等在NMOSD患者疼痛缓解治疗中的作用尚存在争议。有研究认为,NMOSD患者的导水管周围灰质受累,造成该区域原本富集阿片类受体功能异常,可能会影响患者对阿片类药物的敏感性^[38]。考虑该类药物的中枢抑制副作用和成瘾性,目前一般将其作为临床二线用药(证据等级:4)^[10]。此外,弱 μ -阿片受体激动剂他哌他多(tapentadol)等新型阿片类镇痛药可能为NMOSD伴疼痛治疗带来潜在获益^[10]。

3.2 免疫调节药物

系列研究报道了传统免疫抑制剂和多种新型免疫靶向药在控制NMOSD病情复发、残疾进展中的作用^[1,39],而对于NMOSD疼痛的缓解效果仍有待更多高质量研究证据。

3.2.1 IL-6 通路靶向药物

托珠单抗(tocilizumab)、萨特利珠单抗(satralizumab)通过阻断IL-6相关信号通路控制炎

症进展、预防病情复发的同时,可能对疼痛有潜在治疗作用。其中托珠单抗可显著降低年复发率和EDSS,同时改善疼痛数字评分(numerical rating scale, NRS)(证据等级:4)^[40-42]。一项早期研究显示,7例NMOSD患者使用托珠单抗12个月后,NRS评分从 3.0 ± 1.5 降至 0.9 ± 1.2 ($P < 0.05$)^[40];对19例更大样本的分析则显示NRS可从 3.2 ± 2.2 降至 1.7 ± 2.6 ^[41]。Ringelstein等^[42]的研究也得出类似结论。

萨特利珠单抗可广泛抑制IL-6通路。一篇来自日本的病例报道显示,萨特利珠单抗有效抑制了NMOSD患者的痛性痉挛发作频率和程度,且治疗6个月可实现症状完全缓解^[43]。但已发表的2项Ⅲ期临床试验则均未发现萨特利珠单抗可显著缓解NMOSD疼痛(证据等级:2)^[44-45],其治疗有效性仍存在争议。

3.2.2 B细胞耗竭药物

伊奈利珠单抗(inebelizumab)通过靶向B细胞表面的CD19抗原,减少循环中的B细胞数量以控制NMOSD病情发展。Aktas等^[46]发布的N-MOMentum研究最新亚组分析结果显示,在95例接受伊奈利珠单抗治疗3年无发作的NMOSD患者中,SF-36中的躯体疼痛评分(SF-36 bodily pain score, SF36-BPS)较基线评分明显改善,但这种改善主要集中于SF36-BPS基线评分 <40 的人群,后者存在程度更重的疼痛。该研究的敏感性分析排除了急性发作对于疼痛的影响,提示伊奈利珠单抗对于NMOSD患者的疼痛可能会有额外缓解作用(证据等级:3)。临床应用时间更久的CD20靶向药利妥昔单抗(rituximab)虽已被证实可改善NMOSD患者生活质量^[1],但尚无针对疼痛缓解效果的相关研究。

3.2.3 补体通路靶向药

依库珠单抗(eculizumab)特异性靶向终端补体C5,防止其分裂为C5a和C5b,从而抑制补体相关炎症反应,并可能对疼痛缓解有潜在作用。基于AQP4抗体阳性的NMOSD患者的随机双盲研究并未显示依库珠单抗对于EDSS评分和欧洲多维健康量表视觉模拟评分(EuroQol Visual Analogue Scale, EQVAS)的显著改善(证据等级:2)^[47]。

3.2.4 吗替麦考酚酯

吗替麦考酚酯通过阻断嘌呤核苷酸的从头合成路径,从而抑制T/B细胞的活化增殖。一项基于中国南方AQP4抗体阳性的NMOSD人群多中心、前

瞻性研究显示,低剂量吗替麦考酚酯(1 000 mg/d)治疗可显著降低简版McGill疼痛评分^[48],提示吗替麦考酚酯对于NMOSD患者疼痛缓解的可能获益(证据等级:3)。

3.3 非药物治疗

3.3.1 经皮神经电刺激

经皮神经电刺激是一种非侵入性治疗方法,通过电极对疼痛区域周围的皮肤施加电脉冲来激活 $A\beta$ 纤维,以抑制脊髓背角的痛觉神经纤维信号传递,还可通过激活中枢神经的内啡肽释放来加强镇痛效果。近年来经皮神经电刺激已广泛应用于包括NP在内的各种急慢性疼痛治疗,且不良反应轻微。新近一项随机双盲试验研究了该疗法对于NMOSD脊髓炎后NP的治疗效果,治疗组通过佩戴便携式经皮神经电刺激装置每天接受时长3h的双向脉冲刺激,与假刺激组平行随访4周后,2组均出现疼痛评分显著下降,但组间差异无统计学意义(证据等级:3)^[49]。经皮神经电刺激疗法对于NMOSD相关疼痛的潜在获益有待进一步研究。

3.3.2 扰频器疗法

扰频器疗法是另一种非侵入性电镇痛技术,其通过放置在患者疼痛区域附近皮肤的电极施加特定频率的无痛电脉冲信号,该信号直接作用于C纤维,从而干扰后者的痛觉信息传递。一项针对NMOSD合并中枢NP患者的随机单盲假对照试验显示,连续10个工作日、35 min/d的扰频器疗法干预使患者的NRS疼痛评分中位数从5.0降至1.5,但疗效维持未能达到60 d^[50]。该试验还观察到,扰频器疗法对患者的抑郁、焦虑也有一定改善(证据等级:3)。

3.4 嵌合抗原受体-T细胞疗法

嵌合抗原受体-T细胞疗法(chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T)是一种新型免疫疗法,其通过基因工程技术将嵌合抗原受体导入患者自身T细胞,使后者能高效识别并杀灭特定靶细胞。该疗法的应用探索范围现已延伸至神经免疫病领域^[51]。Qin等^[52]基于12例AQP4抗体阳性的复发/难治性NMOSD患者的一项1期开放性单臂临床研究发现,输入靶向B细胞成熟抗原的CAR-T细胞后,患者表现出良好的临床反应,在无额外免疫抑制治疗的条件下,其中11例中位随访5.5个月无病情复发,且所有患者的残疾和生活质量结局均改善,而SF-36的疼痛维度评分也表现

出显著改善(证据等级:4)。Qin等^[53]观察到,B细胞成熟抗原CAR-T细胞可同时清除患者外周和中枢神经系统中的浆细胞和浆母细胞,表现出较强的血脑屏障透过性,并可重塑中枢神经系统的免疫炎症环境,提示其对于疼痛机制的可能抑制作用。CAR-T疗法有望成为控制NMOSD进展及预防复发、改善疼痛的新选择。

4 结语与展望

综上所述,NMOSD有较高的疼痛发生率,临床表现多样,其中NP和痛性痉挛为临床常见形式。NMOSD相关疼痛严重影响患者生活质量,并有较高的抑郁共病率。NMOSD相关疼痛的诱导与维持机制可能涉及胶质细胞损伤、谷氨酸代谢障碍、促炎细胞因子释放、疼痛抑制功能失调、疼痛高级中枢的功能与结构重组等多个环节。基于NMOSD相关疼痛的发生机制,目前临床治疗推荐以对症止痛药物、免疫抑制治疗、非药物神经康复为主。此外,肉毒毒素注射、经颅磁刺激治疗、有氧运动和心理干预、中医药治疗等也有望作为未来NMOSD疼痛治疗探索的新选择。CAR-T细胞应用、基因编辑技术、新的免疫治疗靶点等新技术的深入探索,可能为NMOSD疼痛治疗提供更具潜力的方向。早期进行NMOSD相关疼痛识别与干预,多方法多学科联合、个体化精准治疗决策,有助于降低NMOSD伴随疼痛的致残率,最大程度改善患者生活质量。

利益冲突声明:本研究未受到企业、公司等第三方资助,不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会神经免疫学组. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2025版)[J]. 中华神经科杂志, 2025, 58(7): 687-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250211-00075.
Chinese Society of Neuroimmunology. Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (2025 Edition) [J]. Chin J Neurol, 2025, 58(7): 687-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250211-00075.
- [2] TIAN D C, LI Z, YUAN M, et al. Incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in China: a national population-based study[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2020, 2: 100021. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2020.100021.
- [3] XUE H, YANG W, ZHAO Y, et al. Pain in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Mult Scler Relat Disord, 2022, 68: 104192. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104192.
- [4] AYZENBERG I, RICHTER D, HENKE E, et al. Pain, depression, and quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder: a cross-sectional study of 166 AQP4 antibody-seropositive patients[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021, 8(3): e985. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000985.
- [5] KANAMORI Y, NAKASHIMA I, TAKAI Y, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study[J]. Neurology, 2011, 77(7): 652-658. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318229e694.
- [6] QIAN P, LANCIA S, ALVAREZ E, et al. Association of neuromyelitis optica with severe and intractable pain[J]. Arch Neurol, 2012, 69(11): 1482-1487. DOI: 10.1001/archneurol.2012.768.
- [7] ASSEYER S, SCHMIDT F, CHIEN C, et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2018, 4(3): 2055217318796684. DOI: 10.1177/2055217318796684.
- [8] ZHAO S, MUTCH K, ELSONE L, et al. Neuropathic pain in neuromyelitis optica affects activities of daily living and quality of life[J]. Mult Scler, 2014, 20(12): 1658-1661. DOI: 10.1177/1352458514522103.
- [9] HYUN J W, JANG H, YU J, et al. Comparison of neuropathic pain in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis[J]. J Clin Neurol, 2020, 16(1): 124-130. DOI: 10.3988/jcn.2020.16.1.124.
- [10] ASSEYER S, COOPER G, PAUL F. Pain in NMOSD and MOGAD: a systematic literature review of pathophysiology, symptoms, and current treatment strategies[J]. Front Neurol, 2020, 11: 778. DOI: 10.3389/fneur.2020.00778.
- [11] LIU J, ZHANG Q, LIAN Z, et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica spectrum disorders: prevalence, clinical implications and treatment options[J]. Mult Scler Relat Disord, 2017, 17: 99-102. DOI: 10.1016/j.msard.2017.07.004.
- [12] LI Q Y, WANG B, YANG J, et al. Painful tonic spasm in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: Prevalence, subtype, and features[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 45: 102408. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102408.
- [13] FUJIHARA K, HATTORI S, KLEITER I, et al. Patient-reported burden of symptoms in neuromyelitis optica: a secondary analysis on pain and quality of life[J]. J Neurol Sci, 2021, 428: 117546. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117546.
- [14] ZHANG X, PEI L, XU Y, et al. Factors correlated with neuropathic pain in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Mult Scler Relat Disord, 2022, 68: 104213. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104213.
- [15] CHAVARRO V S, MEALY M A, SIMPSON A, et al. Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2016, 3(6): e286. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000286.
- [16] 张梦洁, 秦新月. 视神经脊髓炎谱系疾病生物靶向治疗研

- 究进展[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(4): 289-294. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.003.
- ZHANG M J, QIN X Y. Research progress on biological targeted therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. J Southwest Med Univ, 2024, 47(4): 289-294. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.003.
- [17] ANDERSON M, LEVY M. Advances in the long-term treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. J Cent Nerv Syst Dis, 2024, 16: 11795735241231094. DOI: 10.1177/11795735241231094.
- [18] ALISCH M, FOERSTERLING F, ZOCHOLL D, et al. Distinguishing neuromyelitis optica spectrum disorders subtypes: a study on AQP4 and C3d epitope expression in cytokine-primed human astrocytes[J]. *Glia*, 2025, 73(5): 1090-1106. DOI: 10.1002/glia.24675.
- [19] TONG Y, LIU J, YANG T, et al. Association of pain with plasma C5a in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders during remission[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18: 1039-1046. DOI: 10.2147/NDT.S359620.
- [20] BRADL M, KANAMORI Y, NAKASHIMA I, et al. Pain in neuromyelitis optica: prevalence, pathogenesis and therapy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(9): 529-536. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.129.
- [21] ISHIKURA T, KINOSHITA M, SHIMIZU M, et al. Anti-AQP4 autoantibodies promote ATP release from astrocytes and induce mechanical pain in rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 181. DOI: 10.1186/s12974-021-02232-w.
- [22] SERIZAWA K, TOMIZAWA-SHINOHARA H, MIYAKE S, et al. Interleukin-6: evolving role in the management of neuropathic pain in neuroimmunological disorders[J]. *Inflamm Regen*, 2021, 41(1): 34. DOI: 10.1186/s41232-021-00184-5.
- [23] DAVIES A L, HAYES K C, DEKABAN G A. Clinical correlates of elevated serum concentrations of cytokines and autoantibodies in patients with spinal cord injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2007, 88(11): 1384-1393. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.08.004.
- [24] LEE J Y, PARK C S, SEO K J, et al. IL-6/JAK2/STAT3 axis mediates neuropathic pain by regulating astrocyte and microglia activation after spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2023, 370: 114576. DOI: 10.1016/j.expneurol.2023.114576.
- [25] SUN J, ZHOU Y Q, XU B Y, et al. STING/NF- κ B/IL-6-mediated inflammation in microglia contributes to spared nerve injury (SNI)-induced pain initiation[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2022, 17(3-4): 453-469. DOI: 10.1007/s11481-021-10031-6.
- [26] GUPTARAK J, WANCHOO S, DURHAM-LEE J, et al. Inhibition of IL-6 signaling: a novel therapeutic approach to treating spinal cord injury pain[J]. *Pain*, 2013, 154(7): 1115-1128. DOI: 10.1016/j.pain.2013.03.026.
- [27] BRADL M, KANAMORI Y, NAKASHIMA I, et al. Pain in neuromyelitis optica: prevalence, pathogenesis and therapy[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(9): 529-536. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.129.
- [28] ZHANG X, XU Y, PEI L. Review of neuromyelitis optica spectrum disorder with pain-depression comorbidity[J]. *Chin Med Sci J*, 2021, 36(4): 316-322. DOI: 10.24920/003859.
- [29] ANDERSEN J V. The glutamate/GABA-glutamine cycle: insights, updates, and advances[J]. *J Neurochem*, 2025, 169(3): e70029. DOI: 10.1111/jnc.70029.
- [30] PELLKOFER H L, HAVLA J, HAUER D, et al. The major brain endocannabinoid 2-AG controls neuropathic pain and mechanical hyperalgesia in patients with neuromyelitis optica[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71500. DOI: 10.1371/journal.pone.0071500.
- [31] TACKLEY G, VECCHIO D, HAMID S, et al. Chronic neuropathic pain severity is determined by lesion level in aquaporin 4-antibody-positive myelitis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(2): 165-169. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314991.
- [32] ASSEYER S, KUCHLING J, GAETANO L, et al. Ventral posterior nucleus volume is associated with neuropathic pain intensity in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 46: 102579. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102579.
- [33] WANG T, LIAN Z, WU X, et al. Subcortical structural abnormalities in female neuromyelitis optica patients with neuropathic pain[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2020, 37: 101432. DOI: 10.1016/j.msard.2019.101432.
- [34] WANG G, CHEN X, WANG X, et al. Abnormal brain spontaneous neural activity in neuromyelitis optica spectrum disorder with neuropathic pain[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1408759. DOI: 10.3389/fneur.2024.1408759.
- [35] CHEN H, LIAN Z, LIU J, et al. Brain changes correlate with neuropathic pain in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2021, 53: 103048. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103048.
- [36] ABBOUD H, SALAZAR-CAMELO A, GEORGE N, et al. Symptomatic and restorative therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *J Neurol*, 2022, 269(4): 1786-1801. DOI: 10.1007/s00415-021-10783-4.
- [37] 张雪, 裴丽坚, 徐雁, 等. 疼痛抑郁共病对视神经脊髓炎谱系疾病患者生活质量的影响[J]. *中国医学科学院学报*, 2022, 44(6): 1023-1027. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.14864.
- ZHANG X, PEI L J, XU Y, et al. Influence of pain-depression comorbidity on quality of life in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Acta Acad Med Sin*, 2022, 44(6): 1023-1027. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.14864.
- [38] 孙庆利, 孙阿萍, 郑梅, 等. 视神经脊髓炎谱系病患者疼痛的初步研究[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2017, 24(6): 381-384. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2017.06.001.
- SUN Q L, SUN A P, ZHENG M, et al. The study of pain in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2017, 24(6): 381-384. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2017.06.001.
- [39] KÜMPFEL T, GIGLHUBER K, AKTAS O, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) -revised recommendations of the

- Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) . Part II : Attack therapy and long-term management [J]. *J Neurol*, 2024, 271 (1): 141-176. DOI: 10.1007/s00415-023-11910-z.
- [40] ARAKI M, MATSUOKA T, MIYAMOTO K, et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study [J]. *Neurology*, 2014, 82 (15): 1302-1306. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000317.
- [41] ARAKI M. Blockade of IL-6 signaling in neuromyelitis optica [J]. *Neurochem Int*, 2019, 130 : 104315. DOI: 10.1016/j.neuint.2018.10.012.
- [42] RINGELSTEIN M, AYZENBERG I, HARMEL J, et al. Long-term therapy with interleukin 6 receptor blockade in highly active neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72 (7): 756-763. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0533.
- [43] UZAWA A, MORI M, IWAI Y, et al. Complete relief of painful tonic seizures in neuromyelitis optica spectrum disorder by satralizumab treatment [J]. *Intern Med*, 2022, 61 (18): 2785-2787. DOI: 10.2169/internalmedicine.9036-21.
- [44] YAMAMURA T, KLEITER I, FUJIHARA K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (22): 2114-2124. DOI: 10.1056/NEJMoa1901747.
- [45] TRABOULSEE A, GREENBERG B M, BENNETT J L, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19 (5): 402-412. DOI: 10.1016/S1474-4422 (20) 30078-8.
- [46] AKTAS O, PAUL F, SATO D, et al. Improvements in pain and disability contribute to improved quality of life after inebilizumab treatment in attack-free neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) participants (P11-8.008) [J]. *Neurology*, 2025, 104 (7_Supplement_1): 2363. DOI: 10.1212/wnl.0000000000209098.
- [47] PITTOCK S J, BERTHELE A, FUJIHARA K, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (7): 614-625. DOI: 10.1056/NEJMoa1900866.
- [48] HUANG Q, WANG J, ZHOU Y, et al. Low-dose mycophenolate mofetil for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a prospective multicenter study in South China [J]. *Front Immunol*, 2018, 9 : 2066. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02066.
- [49] VISHNEVETSKY A, ROMANOW G, LEVY M. A transcutaneous electrical nerve stimulation device for the relief of neuropathic pain in NMOSD: a randomized, double-blind, sham-controlled trial [J]. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2024, 10 (4): 20552173241301018. DOI: 10.1177/20552173241301018.
- [50] MEALY M A, KOZACHIK S L, COOK L J, et al. Scrambler therapy improves pain in neuromyelitis optica: a randomized controlled trial [J]. *Neurology*, 2020, 94 (18): e1900-e1907. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009370.
- [51] KONITSIOTI A M, PRÜSS H, LAURENT S, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for autoimmune diseases of the central nervous system: a systematic literature review [J]. *J Neurol*, 2024, 271 (10): 6526-6542. DOI: 10.1007/s00415-024-12642-4.
- [52] QIN C, TIAN D S, ZHOU L Q, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy CT103A in relapsed or refractory AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders: phase 1 trial interim results [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1): 5. DOI: 10.1038/s41392-022-01278-3.
- [53] QIN C, ZHANG M, MOU D P, et al. Single-cell analysis of anti-BCMA CAR T cell therapy in patients with central nervous system autoimmunity [J]. *Sci Immunol*, 2024, 9 (95): eadj9730. DOI: 10.1126/sciimmunol.adj9730.

(责任编辑: 谢汝莹 洪悦民)