

# 医学参考报

## 疼痛学专刊

Pain Medicine

第三期 NO.03

### 执行主编简介



冯智英 教授

主任医师，博士，MD&Ph D。现任浙江大学医学院附属第一医院疼痛科主任。兼任中华医学会疼痛学分会委员、中国医师协会疼痛学分会常委、中国女医师协会疼痛分会副主任委员、中国老年保健协会疼痛病学分会常务委员、中国生命关怀协会疼痛专业委员会副主任委员、浙江省医学会疼痛学分会副主任委员等。多次荣获浙大医学院优秀工作者和优秀党员，荣获首批“国之名医·青年新锐”称号。

从事疼痛临床教科研20余年，始终秉承“以患者为中心”宗旨，刻苦钻研，积极开展新技术，尤其超声引导疼痛诊治、神经射频技术、经皮穿刺半月神经节压迫术、椎间盘消融术、鞘内输注系统植入术、脊髓电刺激植入术、神经射频术等国内领先，为慢性疼痛患者解除病痛，好评如潮。

作为本学科青年学术代表，组建浙江大学医学院附属第一医院疼痛医学专科联盟，为提高基层医院诊疗水平而努力。参与主持多项国家、省部级课题，发表学术论文50余篇，参与撰写行业指南、诊疗规范和专家共识10余个，主编、副主编多本专著。



## 糖尿病远端对称性多发神经病神经病变发病机制、诊断和临床管理

【据《Nature Reviews Endocrinology》2021年5月报道】题：糖尿病远端对称性多发神经病神经病变发病机制、诊断和临床管理（谢菲尔德教学医院 作者 Gordon Sloan 等）

全球糖尿病大流行正在以惊人的速度升级，糖尿病远端对称性多发神经病（distal symmetric polyneuropathy, DSPN）是糖尿病中最常见的神经病变综合征，在所有糖尿病神经病变的50%以上，常伴有病死率上升、下肢截肢和痛性神经病变症状（痛性DSPN）。早期DSPN常呈潜伏性发展，患者可能无症状，增加了其早期诊断的困难，由于其多样化的临床表现和非典型症状，通常一旦诊断DSPN时，不可逆转的神经损伤已经发生，所以临床上诊断明确的DSPN，多数已是处于晚期阶段，因此来自谢菲尔德教学医院 Gordon Sloan 等研究者，在《Nature Reviews Endocrinology》杂志发表了一篇综述，首次讨论了起源于外周和中枢神经系统的DSPN和痛性DSPN发病机制的最新进展，以及新兴的诊断和治疗。

多伦多糖尿病神经病变专家小组曾提出对DSPN的共识定义，表明确诊DSPN的标准是存在异常的神经传导和（或）小纤维神经病的异常，具有1类证据（例如，来自皮肤活检样本或热阈值测试）及DSPN的症状和（或）体征。在临床上，此共识有助于确诊典型症状的患者。但非典型症状或体征的诊断需要神经生理测试，神经传导检查仍然是诊断和评估DSPN严重程度的金标准。临床诊断为DSPN的全球患病率在糖尿病患者中估计约为30%，在糖尿病或糖尿病前期患者中介于6%~51%之间。报告的DSPN患病率差异较大的原因有很多，包括患者选择的偏见及使用不同的诊断标准和评估方法。未来仍需要更明确的规范化流程，从而帮助提高确诊率。对糖尿

病DSPN的机制理解主要来自动物模型，已经确定了关键的潜在机制涉及高血糖、血脂异常和微血管疾病相关的下游损伤通路，导致神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、神经受累导致的营养支持受损和某些细胞死亡。痛性DSPN发生的原因可能是周围和中枢神经系统发生了大量的改变，导致神经系统整体易敏化、下行抑制系统的缺失和功能下降。

据文献了解到，国外近几年已经开发了一些床边护理点测试设备，用于在繁忙的临床实践中评估DSPN，其中包括依赖于患者的主观反应的评估设备（使用生物测量仪或Vibratip评估振动感知阈值）及提供客观评估的设备，包括DPNCheck（一种手持设备，可以在5分钟内测量腓肠神经传导速度和幅度）、SUDOSCAN（测试脚和手的运动功能）和角膜共焦显微镜（测量角膜神经纤维的形态计量参数）。创新的护理点设备具有很大的潜力，有助于早期诊断DSPN。DSPN临床管理重点包括优化血糖管理、个体化心脏代谢目标靶向控制、多学科防治糖尿病足和尽早诊断治疗神经病理性疼痛。多学科管理防治DSPN和足部并发症至关重要，目前对一线药物或者药物组合尚缺乏一致推荐。

本文介绍了新兴的一些诊断设备有助于早期诊断DSPN。本文章的贡献在于介绍了新兴的诊断设备对确诊DSPN的作用。然而，糖尿病继发的下肢截肢病例仍然呈上升趋势，部分原因是利用目前的诊断方法发现DSPN仍较晚。同时，DSPN及其临床后遗症的处理仍然是一个重大的临床挑战。痛性DSPN的临床处理也不充分。在DSPN领域，需要进一步进行大型前瞻性研究。

（南京市第一医院 慕玮瑶 编译）

### 执行主编简介



刘小立 教授

博士，教授，主任医师。现任河北医科大学第四医院期刊社《中华疼痛学杂志》副主编，九三学社社员。1978—1983年河北医科大学医学系毕业，1983—1986年获河北医科大学麻醉学系硕士学位，1998—2002年获瑞典Uppsala大学医学博士学位。1986年参与创建河北医科大学第四医院疼痛门诊，1993年参与创办《实用疼痛学杂志》—现《中华疼痛学杂志》，2000年主编《现代疼痛学》，2006年创建河北省医学会疼痛学分会，同年建立河北医科大学第四医院疼痛科。中国医师协会疼痛科医师分会常委，中国抗癌协会肿瘤康复与姑息治疗专业委员会委员，河北省医学会疼痛学分会名誉主委，河北省医师学会疼痛科医师分会名誉主委，《中华疼痛学杂志》副主编，《中国疼痛医学杂志》副主编，《医学参考报疼痛学专刊》副主编。

### 导读

- 适度饮酒可以降低疼痛的发生 2版
- 急诊科急性腰痛患者的症状可能比全科患者更严重 3版
- 慢性疼痛与COVID-19住院和死亡率 4版
- 关于人类脑干三叉神经颈复合体内部功能关系的研究 5版
- 肠道微生物群与偏头痛 6版
- 偏头痛：临床诊治和新兴疗法的综合方案 7版
- 静息状态功能磁共振成像可区分偏头痛和紧张型头痛 8版

## Sertoli 细胞移植在减弱脊髓损伤引起的神经性疼痛中的作用机制

【据《Physiology & Behavior》2022年4月报道】题：Sertoli 细胞移植可减弱脊髓损伤引起的神经性疼痛中小胶质细胞的激活并抑制 TRPC6 的表达（伊朗德黑兰伊朗医科大学医学院生理学系 作者 Behnaz Rahimi 等）

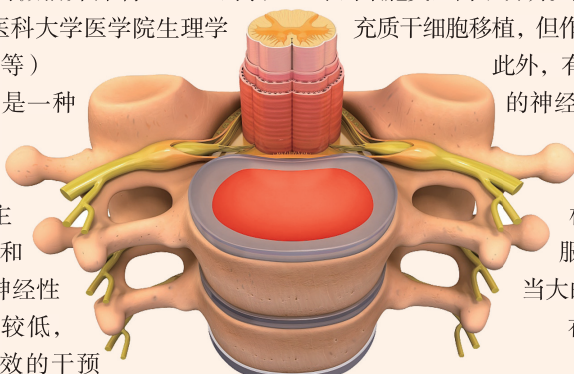
脊髓损伤（SCI）是一种毁灭性的疾病，40%~50%的脊髓损伤患者常主诉神经性疼痛，主要表现为自发性疼痛和痛觉过敏。目前缓解神经性疼痛的治疗方法效率较低，迫切需要找到安全有效的干预

措施，以减轻脊髓损伤。细胞治疗可能是治疗脊髓损伤的一种有效策略，但关于达到最优镇痛效果的细胞类型尚不明确。目前研究最多的属骨髓间充质干细胞移植，但作用时间短暂，疗效有限。

此外，有报道称，通过将未修饰的神经干细胞或胶质前体移植到脊髓损伤部位会放大疼痛。同时，细胞移植亦存在移植排斥风险，服用免疫抑制药可引起相当大的副作用。

在过去30年里的研究证

下转第2版





## 适度饮酒可以降低疼痛的发生

【据《British Journal of Anesthesia》2022年1月报道】题: 饮酒与慢性疼痛(西班牙圣地亚哥德孔波斯特拉大学作者Roya Karimi等)

疼痛一直被认为是其他疾病的伴随症状,而不是一种独立的病理状态。这导致卫生专业人员低估了疼痛的实际发生率。国际疼痛研究协会(IASP)和世卫组织为国际疾病分类第11版(ICD-11)开发了一种新的慢性疼痛综合征分类,把持续3个月以上的持续性反复发作的疼痛被定义为“慢性疼痛”。

慢性疼痛是全球范围内致残的主要原因。在美国,成年人中慢性疼痛的患病率约为20%,其中8%的患者因慢性疼痛严

重影响限制其工作和生活。在英国,慢性疼痛的患病率在35%~51%。饮酒是导致死亡和全球疾病负担的第七大风险因素,特别是在东欧、拉丁美洲大部分地区和撒哈拉以南非洲南部。在美国,86.3%的成年人一生中有过饮酒史。

在很多非传染性和传染性疾病中观察到饮酒的危害,但是也有一些研究发现饮酒的积极作用,包括改善2型糖尿病、卒中、心血管疾病、认知功能等。近期的实验表明,对疼痛患者酒精具有镇痛作用在这样的研究背景下,来自西班牙圣地亚哥孔波斯特拉大学预防医学系Roya Karimi等研究者通过meta分析来回答这样一个问题:与禁酒主义者或偶尔饮酒者相比,饮

酒男性和女性患慢性疼痛的风险是否会增加?

通过检索MEDLINE、Embase和其他数据库中关于饮酒和慢性疼痛的队列和病例对照研究,最终纳入16项研究,总病例数为642 587。饮酒与较低的慢性疼痛发生率相关[合并OR=0.76;95%置信区间(CI),0.61~0.95]。但饮酒与慢性疼痛发生之间的关联并非线性关系;在低剂量饮酒时,随着饮酒量的增加慢性疼痛发生率随之下降;但在大剂量饮酒时,二者之间的关联性是不存在的。

酒精具有镇痛作用,期望饮酒后疼痛减轻的意识状态可以增加酒精的镇痛作用。另一方面,一些慢性疼痛是

由抑郁症引起的,抑郁症患者饮酒会暂时改善其一般情绪,可见患者饮酒后疼痛的减轻不仅仅是因为酒精本身的镇痛作用,而是来自其对情绪的改善。欧洲人群习惯饮酒,饮酒对镇痛作用的研究也较多:规律饮酒降低了疼痛阈值,使得人群对酒精的镇痛作用更为敏感。此外,女性饮酒与疼痛之间的关联比男性更强,这可能与女性较高的疼痛敏感性有关。动物实验研究的结果也表明,酒精可以部分抑制疼痛感受器。

尽管此项研究存在测量误差和混杂因素,根据本研究结果认为适度的饮酒可以降低疼痛的发生率。

(北京大学人民医院 霍飞 编译)

## 瑜伽可以治疗腰痛

【据《Pain》2022年4月报道】题: 瑜伽治疗腰痛的系统评价和荟萃分析(德国埃森杜伊斯堡-埃森大学医学院作者Dennis Anheyer等)

腰痛作为一种主要的常见疾病,终生患病率约为75%。2015年内全世界超过5.3亿人遭受腰痛,从2005—2015年,患病率增加了17.3%。腰痛已成为全球残疾的主要原因之一。瑜伽源自古印度,包括身体运动、呼吸练习、放松、冥想和生活方式调整。瑜伽经常用于缓解背部疼痛。2013年发表了第一份关于瑜伽治疗腰痛的荟萃分析。这项荟萃分析发现了瑜伽对慢性腰痛的短期和中期有效性的证据。然而,证据等

级为低级到中级。为了评估瑜伽对腰痛患者的疗效和安全性,来自德国埃森杜伊斯堡-埃森大学医学院的研究者进行了一项荟萃分析。该评价是根据PRISMA系统评价和荟萃分析指南及Cochrane的建议计划和进行的。该评价作为前瞻性注册(PROSPERO注册编号:CRD42018112002)。

纳入的研究必须满足以下资格标准:研究类型为随机对照试验(RCT);参与者患有腰痛且没有年龄限制。干预类型为将瑜伽与不治疗、常规护理、其他被动治疗或任何主动治疗进行比较的研究。如果瑜伽不是主要干预措施,而是多模式干预措施的一部分,例如基于

正念的压力减轻或基于正念的认知疗法,则研究被排除在外。对瑜伽种类、长度、频率或项目持续时间没有任何限制。同时结果评估至少包括以下一项此研究才符合条件:①疼痛,②腰背部特定残疾,③生活质量。安全性数据作为次要结果测量。

这项系统评价确定了27项关于瑜伽对腰痛的影响的随机对照试验。根据荟萃分析,与不运动的对照组相比,瑜伽对疼痛、残疾和身体机能的影响从小到中各不相同,而对心理生活质量的影响往往很小。对潜在的偏倚风险的影响是稳健的。除疼痛强度外,所有其他结果并未显示参与者年龄或瑜伽剂量有任

何影响。此外,当将瑜伽与运动对照组进行比较时,没有观察到显著的效果。尽管该分析可能缺乏等效性比较的能力,但可以初步解释为显示瑜伽和锻炼的可比效果。在安全性方面,与非运动对照组相比,瑜伽与增加不良事件风险有关,但与运动对照组相比则没有增加。

因此研究者认为,与非运动对照组相比,瑜伽对疼痛、残疾和身体机能具有强大的短期和长期影响,而与运动对照组相比,效果没有显著差异。由于瑜伽和传统运动具有相似的安全性,因此瑜伽作为日常锻炼的项目可以推荐给腰痛患者。

(北京大学人民医院 李清月 编译)

### 上接第1版

明,Sertoli细胞(SCs)可释放大量细胞因子,这些细胞生长因子可以潜在地调节局部免疫功能,促进SCs和其他类型细胞的移植,以及诱导神经损伤组织的再生。通过这些机制,SCs移植可以保护神经组织,为许多疾病提供潜在的治疗益处。SCs消除了移植排斥的风险,而且与间充质干细胞具有相似的神经营养因子释放作用,因此,这种类型

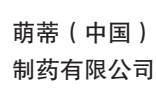
的细胞移植在改善干细胞移植后的神经性疼痛方面具有潜在价值。尽管对SCs移植在某些神经系统疾病中的有益作用及该细胞的独特特性进行了一些研究,但对该细胞移植对脊髓损伤和随后引起的神经性疼痛的影响尚未进行研究。依据以往研究背景,伊朗德黑兰伊朗医科大学医学院生理学系的Behnaz Rahimi等研究者希望进一步确定睾丸来源的Sertoli细胞对脊髓损伤引起的神经性疼痛的影

响机制。

研究采用雄性Wistar大鼠(40只),分为对照组,假治疗组(椎板切除但无脊髓损伤),脊髓损伤组(椎板切除+脊髓损伤),载体组(椎板切除+脊髓损伤+椎管内注射细胞培养液),Sertoli细胞组(椎板切除+脊髓损伤+椎管内注射Sertoli细胞)共5组,制造T12水平的脊髓损伤模型。脊髓损伤后1周,干细胞移植到损伤部位。5组实验动物

每周Basso、Beattie和Bresnahan运动能力评分、机械触诱发痛实验和热痛觉过敏测定,共6周。随后进行脊髓组织学检查和Iba-1、P2Y4、TRPC6、P-mTOR分子检测。6周后,Sertoli细胞依然存活,接受Sertoli细胞移植的动物在运动功能恢复和疼痛缓解方面有改善。与SCI组相比,移植动物的脊髓损伤空洞明显减少( $P=0.0024$ ),TRPC6、caspase3的表

下转第3版



### 医学参考报

理事长兼总编辑: 巴德年 社长: 魏海明  
副理事长兼副总编辑: 曹雪涛等 副社长: 吕春雷  
理事会秘书长: 周赞 副社长: 周赞

社址: 北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403  
邮编: 100055  
总机: 010-63265066  
网址: www.yxckb.com

### 疼痛学专刊

主编: 冯艺  
副主编: 傅志俭 刘小立 金毅 安建雄 张挺杰  
专家顾问: (按姓氏笔画排序)  
于生元 万有 王家双 吕岩 刘进  
刘延青 宋文阁 宋学军 张达颖 俞卫锋  
姚尚龙 黄宇光 崔健君 韩济生 樊碧发  
常务编委: (按姓氏笔画排序)  
万丽 王保国 冯智英 刘慧 安海燕  
李君 李勇杰 吴大胜 林建 罗芳  
郑宝森 赵晶 顾卫东 黄东 蒋宗滨  
编委: (按姓氏笔画排序)  
于灵芝 马文庭 王林 王昆 王群  
王鑫 王秀丽 王晓英 王慧星 石英

卢振和 叶菱 司马蕾 朱宏伟 任玉娥 华震  
刘岗 刘金锋 刘益鸣 刘婧芷 孙涛 孙东光  
孙新宇 李岩 李少敏 李水清 李全成 李亦梅  
杨晓秋 冷玉芳 张军 张小梅 张国华 张鸿斌  
陈焯 林福清 郁丽娜 宛春甫 孟秀丽 项红兵  
宫庆娟 贺永进 徐晨婕 郭欣欣 陶高建 黄舜  
康仙慧 彭志友 蒋文臣 韩冲芳 鄢建勳  
企业编委: 于晓彤  
编辑部主任: 许军军  
编辑: 闫琦 侯渊涛 郭云观 杨慧帆 李会芳  
学术发展部: 安海燕 李君  
技术支持: 果旭



## 急诊科急性腰痛患者的症状可能比全科患者更严重

【据《Pain Medicine》2022年5月报道】题：急诊科急性腰痛患者的症状是否比全科患者更严重—荟萃分析（巴西圣保州立大学 作者 Crystian B. Oliveira 等）

全科医生通常是腰痛患者的第一就诊选择，但目前越来越多的患者选择到急诊科就诊。例如在美国，每年近340万人因腰痛前往急诊科。在澳大利亚，腰痛是公立医院急诊科就诊的前五大原因之一。与常规诊疗类似，大多数（约95%）到急诊就诊并被诊断为腰椎疾病的患者病情并不严重（定义为没有严重的脊柱病变，如脊柱骨折、恶性肿瘤或感染）。然而，人们普遍认为，急诊科患者的疼痛程度和功能局限性比全科就诊患者更严重，而且可以解释为何急诊科倾向于选择高强效的镇痛手段，例如阿片类药物。在澳大利亚，腰痛患者在急诊科接受阿片类药物的比例（69%）明显高于全科（40%）。在美国也是同样情况，29%的腰痛患者在全科就诊时接受阿片类药物处方，而在急诊科接受阿片类药物处方的患者比例高达62%。随着近年来人们对于阿片类药物滥用风险的逐渐关注，指南并不建议使用阿片类药物作为急性腰痛的一线治疗，况且急诊科繁忙的环境特征可能会妨碍患者接受有效的疾病宣教，包括疾病自我管理的建议及提供康复有关的心理帮助。来自巴西圣保州立大学的研究者 Crystian B. Oliveira 等希望通过系统评价的方式比较常规治疗的急性非特异性腰痛患者与急诊患者的基线疼痛强度和残疾水平。

研究者在 MEDLINE、EMBASE 和 CINAHL 数据库中进行了搜索，末次检索日期为 2019 年 2 月，搜索的关键词包括腰痛、全科医学、急诊科和观察性研究（即前瞻性、回顾性队列研究、横断面研究、病例对照研究或病例系列研究），主要结果为疼痛和残疾评分（Roland-Morris Disability 量表或 Oswestry Disability 量表）。被诊断患有严重脊柱疾病（如脊柱骨折、感染、马尾综合征、恶性肿瘤、轴性脊柱关节炎），以及腰骶神经根痛（即坐骨神经痛）的患者在内的研究被排除，因为这些特定病例的症状通常比非特异急性腰痛的症状更严重。

研究者最终纳入了 10 项研究（4 项急诊科，6 项全科）中的 12 份报告结果记录，共有 6 999 例患者。急诊科和全科就诊患者的人口统计学和临床特征相似。例如，急诊科研究的平均年龄为 39.3 ~ 65.0 岁，而全科研究的平均年龄为 36.9 ~ 50.5 岁。在疼痛持续时间、体质指数中位数及平均值在两类患者中也均无显著差异。所有纳入研究均被判定为总体偏倚风险较低，研究均报告了样本选择方法、数据收集模式及评估疼痛和残疾的可靠有效工具，但急诊科和全科数据汇总分析的总体证据质量较低。

关于疼痛强度，3 项研究报告了急诊科 459 名参与者的数据，5 项研究报告了全科 5 891 名参与者的数据。综合评估显示，急诊科患者的疼痛评分（平均 69.8 分；95%CI 61.6 ~ 78.0 分；0 ~ 100 量表， $I^2=96%$ ）高于全科患者（平均 52.5 分；95%CI 47.2 ~ 57.9 分；0-100 量表， $I^2=98%$ ），平均差异为 17.3 分（95%CI 8.8 ~ 25.9）。尽管荟萃回归分析显示，急诊科就诊的急性非特异性腰痛患者较全科患者在疼痛强度方面存在临床差异，但证据质量较低（因间接性和不一致性而降级）。

关于残疾程度，2 项研究报告了急诊科 756 名参与者的残疾指标，3 项研究报告了全科 468 名参与者的相关数据。结果提示，急诊科就诊的急性非特异性腰痛患者（平均 65.2；95%CI 48.1 ~ 82.3；0-100 量表， $I^2=99%$ ）的残疾程度也高于在全科就诊的患者（平均 43.4；95%CI 38.8 ~ 48.0；0-100 量表， $I^2=85%$ ）。同样低质量的证据（因间接性和不一致性而降级）表明急诊科患者的残疾评分高于全科患者。

最后研究者得出结论，有低质量等级的证据表明在急诊科寻求治疗的急性非特异性腰痛患者可能报告的疼痛强度和残疾程度要高于在一般诊疗中看到的此类患者。造成这些差异的根本原因尚不清楚，可能受到多方面因素的影响，希望未来有更多关于心理社会因素或卫生保健系统特征的调查可以解释这一发现。

（北京大学人民医院 杨蕙帆 编译）

## 疼痛科学教育加运动疗法可能有益于治疗慢性非特异性脊柱疼痛

【据《The Journal of Pain》4月报道】题：疼痛科学教育加运动疗法治疗慢性非特异性脊柱疼痛：随机临床试验的系统回顾和荟萃分析（西班牙穆尔西亚奥列卡大学 作者 Lorenzo Bonatesta 等）

慢性非特异性脊柱疼痛（chronic nonspecific spinal pain, CNSP）是指脊柱相关的肌肉骨骼所出现的慢性疼痛。CNSP 的特点是严重的情绪困扰及功能性残疾，且不能直接归因于已知的疾病或损伤过程。CNSP 是致残疾的主要原因，给发达国家带来了沉重的社会和财政负担。文献研究发现，有 1/5 的 CNSP 患者在 6 个月内因病缺勤。与影响工作的可能相关因素包括情绪困扰，如灾难化和对疼痛的恐惧等。CNSP 患者疼痛和残疾管理的指南将运动和教育策略作为主要选择。运动计划可能包括一般的有氧运动、肌肉拉伸运动或以上的不同组合，这些组合的效果有中到强等级的证据支持；然而针对患者的教育对管理 CNSP 症状的作用仅有低到中等强度等级的证据支持。这些教育项目大多基于传统的教育模式，侧重于解剖损伤和生物力学改变，但结果显示对患者带来的收益并不理想。

疼痛科学教育（pain science education, PSE）作为治疗慢性疼痛的教育方法受到了从业者的欢迎，该方法涉及疼痛体验相关的生物和心理过程，其重点是帮助患者重新认识自身的疼痛，因为疼痛与 CNSP 患者的组织或结构损伤之间似乎没有明确的关系。在过去几年中，对这一方法进行了几次系统评价，支持了 PSE 可用于减少 CNSP 患者的疼痛和残疾。这些研究汇集了 PSE 干预其他治疗相结合的效果，如手法干预、干针、运动干预等。然而，PSE 尚无单独使用，常与运动疗法结合使用。运动疗法和 PSE 可在短期、中期和长期改善疼痛和身体功能。目前尚未发表关于 PSE 加运动疗法在短期和长期治疗 CNSP 相关症状方面的有效性系统评价。来自西班牙穆尔西亚奥列卡大学的研究者 Lorenzo Bonatesta 通过系统综述，目的是评估

PSE 加运动疗法对 CNSP 患者疼痛、残疾、运动恐惧和灾难的有效性。

研究者在 Academic search Complete、CENTRAL、CINAHL Complete、IBECs、Lilacs、PsycInfo、Pubmed、Scielo、SportDiscus 和 Web of Science 等数据库进行检索，末次搜索日期是在 2021 年 3 月 1 日。将评估 PSE 与运动疗法对 CNSP 患者疼痛、残疾、运动恐惧症和灾难的有效性的随机对照试验纳入研究。PSE 和运动疗法与其他类型疗法相结合的研究被排除。研究者提取了关于患者特征（年龄、性别、疼痛部位和持续时间）、干预措施（PSE 内容、资源、运动类型、持续时间、重复次数、集合、会话）、对照组特征、结果分析、退出率等。应用 Cochrane Collaboration risk of bias Tool 21 评估个体研究的偏差风险。

最终共有 8 项随机对照试验（ $n=622$ ）被纳入分析，并选择了其中 5 项进行荟萃分析。只有一项研究将 PSE 联合运动治疗与单纯 PSE 进行了比较，结果显示在 8 周时，PSE 组的疼痛减轻程度更大（ $P < 0.05$ ，极低质量证据），但在随访期（3 个月，极低质量证据）未发现差异。残疾和运动恐惧没有随着时间的推移而改变（极低质量证据）。PSE 联合运动治疗与单纯运动治疗相比在短期和中期内改善了疼痛（ $P=0.002$ ，低质量证据； $P=0.01$ ，低质量证据）。在残疾方面，两组间显示并没有差异。同样在短期内，运动恐惧没有差异，但有低质量证据提示在中期 PSE 联合运动治疗更加有效。也有低质量证据支持在短期内疼痛的灾难化在联合组中更低。PSE 加运动疗法与多模式物理疗法的疗效比较，中期时段疼痛、残疾、运动恐惧和灾难化程度均更低（低质量和极低质量证据）。

综合以上结果，研究者认为，尽管有证据表明 PSE 加运动疗法可以减少 CNSP 相关症状，但是，均是基于小样本的低质量数据。由于随访期短且研究数量有限，这些证据仍需要进一步的调查研究。

（北京大学人民医院 杨蕙帆 编译）

### 上接第 2 版

达水平和活化的小胶质细胞数量明显减少，p-mTOR、P2Y4R 的表达明显增加。

Sertoli 细胞释放营养因子，具有强大的独特的免疫调节活性，本文旨在将 Sertoli 细胞作为一种独特的、有前景的细胞移植用于脊髓损伤后的神经性疼痛。该研究表明 Sertoli 细胞在减少脊髓损伤后的神经性疼痛和神经炎症的作用及其与一些疼痛相关受体的关联，包括 P2Y4 和 TRPC6。在接受 Sertoli 细胞的大鼠中，脊髓损伤 1 周后，脊髓损伤引起的异常痛觉和痛觉过敏较损伤组减少，甚至在细胞移植 5 周后，疼痛阈值已达到对照组动物水平。重要的是，与大鼠损伤组相比，Sertoli 细胞移植大鼠的运动功能（BBB）恢复更容易。组织学研究还显示，病变造成的空洞变小，支持细胞组中激活的小胶质细胞数量减少。与损伤组相比，Sertoli 细胞移植大鼠 TRPC6 受体表达明显降低，P2Y4 受体表达明显增加。分子研究结果表明，

caspase-3 在 SCs 组中表达下降。此外，在 Sertoli 细胞组中 P-mTOR 增加。这些数据有力地表明，SCs 移植可以被认为是有吸引力和有效的治疗靶点。

综上，该研究表明 SCs 在降低 TRPC6 表达方面的作用，并可能在减少钙摄取从而导致小胶质细胞活化减少方面的作用。似乎小胶质细胞活化的降低及 SCs 的免疫调节能力可以减轻脊髓损伤后的神经性疼痛。此外，大鼠接受 SCs 后，caspase-3 表达水平和空腔大小显著下降，与受伤大鼠相比，这有利于运动功能的恢复。

虽然还需要许多研究来阐明这种细胞在脊髓损伤中的作用机制的其他方面，但这项工作为靶向 SCs 作为细胞治疗研究的新候选目标可能带来的好处提供了一个令人信服的理由。SCs 移植产生的镇痛作用可能是脊髓损伤引起的慢性疼痛的一种有希望的治疗方法。

（北京大学人民医院 李晓燕 编译）



## 慢性疼痛与 COVID-19 住院和死亡率

【据《Pain》2022年4月报道】题：慢性疼痛和 COVID-19 住院和死亡率：英国生物样本库队列研究（英国格拉斯哥大学 作者 Claire E. Hastie 等）

慢性疼痛会降低生活质量，严重影响生活幸福感，据联合国统计成人慢性疼痛的患病率估计在 35.0% ~ 51.3%。也就意味着全球范围内，每 5 名成年人中就至少有 1 人受到慢性疼痛的影响。自 2019 年起，全球范围内新冠肺炎大流行，一些慢性病患者，例如心脏病、糖尿病和肥胖，被证实与较高的新冠肺炎病死率相关。但是，大量临床疼痛患者先前存在的肌肉骨骼疼痛会因冠状病毒感染而出现加剧情况，关于慢性疼痛是否与冠状病毒感染或新冠肺炎死亡有关的研究有限；最近的一项研究观察到，在患有镰状细胞病的儿童和成人中，那些先前因疼痛而经常进行急性护理的人比没有此病史的人更有可能在患新冠肺炎期间住院。然而，尚不清楚这种关系是否存在于普通人群中。为探索自我报告慢性疼痛的英国生物库参与者是否新冠肺炎住院和死亡率风险更高，来自英国的 Claire E. Hastie 等研究者们对此进行一项前瞻性的队列研究。

在 2006—2010 年期间，英国生物样本库招募了 502 624 名参与者，年龄在 37 ~ 73 岁。在基线时，使用触摸屏问卷和护士管理的访谈来收集人口统计、健康、环境和生活方式数据，并使用标准化方案记录生物测量。对于作为二元和序数变量的慢性疼痛，“疼痛条件”分组仅包含三叉神经痛、带状疱疹和头痛。对于慢性广泛性疼痛，“疼痛状况”分组还包括背痛/问题、坐骨神经痛/椎间盘/神经问题、

足底筋膜炎、腕管综合征，以及没有其他症状的关节骨性/脊柱性关节炎/脊柱炎/关节炎。基线暴露数据，包括慢性疼痛（> 3 个月，在 7 个预先指定的身体部位中至少有 1 个）和慢性广泛性疼痛（> 3 个月，全身），与新冠肺炎的住院或死亡率有关。对慢性疼痛与新冠肺炎住院之间的关系进行了单变量或多变量泊松回归分析，并对与新冠肺炎死亡率之间的关系进行了 COX 回归分析。多变量分析对社会人口混杂因素进行了增量调整，然后是生活方式风险因素，最后是长期状况。

结果发现在拥有完整数据的 441 403 名英国生物库参与者中，3 180 人（0.7%）因新冠肺炎而住院，1 040 人（0.2%）死于新冠肺炎。即使调整了所有协变量（发病率比为 1.16；95%CI 1.08 ~ 1.24； $P < 0.001$ ），慢性广泛性疼痛也与新冠肺炎入院有关（发病率比为 1.33；95%CI 1.06 ~ 1.66； $P=0.012$ ）。有明确的证据表明，疼痛部位的数量与剂量反应关系（完全调整后的全球  $P$  值  $< 0.001$ ）。调整所有协变量后，慢性疼痛（ $HR=1.01$ ，95%CI 0.89 ~ 1.15， $P=0.834$ ）与新冠肺炎病死率之间没有相关性。

这是首次在普通人群中探索慢性疼痛与新冠肺炎住院和死亡率之间关系的研究。从对英国生物库数据的分析表明慢性疼痛（单独部位或全身）与住院新冠肺炎之间存在关联，但与死亡率的关系尚不清楚。有待于进一步地研究并确定疼痛是否与长期 COVID 有关。

（南京市第一医院 徐晨婕 慕玮瑶 编译）

## 氯胺酮在慢性疼痛治疗领域的专家调查

【据《European Journal of Pain》2022年4月报道】题：氯胺酮治疗慢性疼痛：一项德尔菲调查（法国 Clermont-Ferrand 调查平台 作者 Marion Voute 等）

慢性疼痛一直以来都是难以治疗的，推荐的治疗措施有效性也有限。临床医生也倾向于去寻找其他方面的药物治疗疼痛，例如氯胺酮，一种全麻药，N-甲基-D-天门冬氨酸（NMDA）受体拮抗剂。在过去的 20 年里，曾有氯胺酮被作为镇痛药物治疗神经病理性疼痛、纤维性肌痛、复杂区域疼痛综合征（CRPS）或者是偏头痛的报道。在过去的几十年里，发表了若干关于氯胺酮治疗慢性疼痛使用剂量、用药方式、使用周期等方面的综述或者研究。事实上，临床指南已经提出了支持氯胺酮在慢性疼痛中使用的证据，但这些建议主要都依赖于小样本的随机对照研究，或者是一些前瞻性、观察性的研究。最近的系统综述或 meta 分析指出关于氯胺酮在治疗慢性疼痛方面效果有限，而且这种效果因人而异。因为不同研究之间的异质性，在欧洲关于氯胺酮在慢性疼痛患者当中的具体应用尚无明确建议。在这样的临床背景下，来自法国 Clermont-Ferrand 调查平台的 Marion Voute 与其他机构的研究者搜集相关领域专家意见，目的是达成一个关于氯胺酮在慢性疼痛中应用的国家共识，开展了这项德尔菲调查，又称专家咨询法。

这项德尔菲调查应用的是合作性以互联网为基础的问卷，这项问卷基于慢性疼痛中氯胺酮应用的相关文献检索之后建立的，包含了 96 个问题。它讨论了氯胺酮的有效性和优点、副作用和毒性反应、使用方法、一些伴随的治疗及结果评估等方面。共有 28 位专家完成了这项研究的所有问题，有 81.3% 的问题得出了一个共识性的答案。氯胺酮在疼痛治疗方面的第一个适应证就是神经病理性疼痛，能达到中等程度甚至很好的效果，还可以应用在其他方面包括纤维性肌痛、CRPS、中枢或外周的神经病理性疼痛、伤害性疼痛、阿片撤退、舒缓治疗抑郁状态。专家们指出使用氯胺酮不良反应发生率很低。关于给药途径，推荐的是静脉输注 0.5 ~ 0.9 mg/（kg·d）的剂量持续 4 天。在医院的住院病房或者是门诊均可，一季度应用 1 次。最终氯胺酮的效果是在输注后 1 个月来评估，专家们也鼓励同时结合其他非药物治疗。

总之，这项德尔菲调查为氯胺酮在难治性慢性疼痛中的应用确立了一项疼痛方面的专家共识，主要体现在四个方面：①治疗神经病理性疼痛效果评估应在用药后 1 个月。②在大部分所列的疾病治疗范围内，没有发现毒性反应，不良反应发生率很低，小于 3%。③推荐静脉应用的剂量是 0.5 ~ 0.9 mg/（kg·d）。④推荐同时应用其他非药物手段治疗。

（北京大学人民医院 王璐 编译）

## 内收肌管阻滞与关节内类固醇联合利多卡因注射治疗膝骨关节炎

【据《Korean J Pain》2022年4月报道】题：内收肌管阻滞与关节内类固醇联合利多卡因注射治疗膝骨关节炎的比较：一项随机对照研究（马来西亚霹雳州太平医院 作者 Lee Hwee Ming 等）

膝关节骨关节炎（knee osteoarthritis, KOA）相关疼痛是全球范围内的一个主要公共卫生问题，导致了患者功能障碍。轻度至中度 KOA 疼痛的主要治疗方法是非甾体类抗炎药。然而仍没有有效的药物治疗 KOA 的疼痛和功能性残疾。当药物治疗失败时，通常建议患者进行膝关节置换手术。然而有大量的患者即使未通过药物治疗实现疼痛控制也不愿意接受手术，这使得非药物干预成为中重度 KOA 疼痛患者最受欢迎的选择。微创疗法有可能为缓解疼痛提供帮助，这些包括关节内和周围神经注射、消融和冲击波治疗。内收肌管阻滞（adductor canal block, ACB）或许能帮助患者获益，因为它提供了与股神经阻滞（femoral nerve block, FNB）相当的镇痛效果，通过促进早期活动减少阿片类药物的消耗，研究显示镇痛效果可持续 1 ~ 3 个月。ACB 或隐神经（saphenous nerve, SN）阻滞通过局部麻醉用于膝关节术后疼痛缓解，最常见于全膝关节置换术后。与广泛使用的关节内类固醇利多卡因注射（intra-articular steroid-lidocaine injection, IASLI）相比，ACB 在用于微创 KOA 疼痛控制方面具有新颖性。在此背景下，来自马来西亚霹雳州太平医院的研究者 Lee Hwee Ming 等人希望通过前瞻性单盲随机试验，评估 ACB 与 IASLI 相比在控制慢性 KOA 疼痛方面的疗效，同时观察其对功能和生活质量（QoL）结果的影响。

研究者从 2019 年 7 月至 2020 年 5 月期间招募受试者，并在 2020 年 8 月完成随访。患者纳入标准为持续时间至少 6 个月的前内侧膝关节疼痛，与 KOA 的膝关节放射学检查结果相匹配，骨关节炎 Kellgren-CLawrence（KL）等级为 2 ~ 4 级，负重时视觉模拟评分（VAS）

疼痛评分至少为 4/10。患者需同意在进入研究后接受膝关节内注射或关节周围神经阻滞。注射前 5 ~ 7 天内停用抗血小板药物，发热或注射部位皮肤病需推迟手术。IASLI 在超声引导下关节间隙的上外侧入路，关节腔内注射曲安奈德 40 mg+1% 利多卡因 2 ml。收肌管内侧以长收肌为界，外侧以股内侧肌为界，位于缝匠肌和缝匠肌下筋膜的上方。内收肌管阻滞采用高频探头，于超声引导下进入收肌管，将由 0.5% 布比卡因 5 ml+1% 利多卡因 5 ml+0.9% 氯化钠注射液 10 ml 组成的注射液注入 SN 周围。入组患者分别在基线、注射后 1 小时、1 个月和 3 个月记录疼痛数值评定量表（NRS）评分及膝关节损伤和骨关节炎结果评分（KOOS）。

研究招募了 66 例膝关节患者，其中 2 人失访。入组患者年龄呈正态分布（ $P=0.463$ ）。疼痛评分的平均差异在干预后 1 小时最为显著，IASLI 组为 -4.28（ $P < 0.001$ ，Cohen'sd=2.17），ACB 组为 -4.97（ $P < 0.001$ ，Cohen'sd=2.95），然而，组间差异不明显（ $P=0.350$ ）。在干预后 1 个月，NRS 评分在两者中均呈现下降趋势，IASLI 组为 -2.5（ $P < 0.001$ ，Cohen'sd=1.34），ACB 组为 -2.06（ $P=0.006$ ，Cohen'sd=0.95），组间差异无统计学意义（ $P=0.416$ ）。与 ACB 组（-2.38）相比，IASLI 组（-1.09）干预后 3 个月 NRS 评分的平均差异不太明显（ $P=0.077$ ）；在 ACB 组中观察到较大的效应量（Cohen'sd=1.085）。ACB 组 3 个月时 NRS 评分的平均差异为 -2.38，差异具有统计意义（ $P=0.004$ ）。与 IASLI 组（56.2%）相比，ACB 组（59.4%）的镇痛药使用率更高，但差异无统计学意义（ $P=0.802$ ）。

因此研究者得出最终结论，ACB 提供更持久的镇痛作用，有可能改善慢性 KOA 患者长达 3 个月的功能和生活质量的同时没有明显的并发症。但这一结果仍需要进一步研究。

（北京大学人民医院 杨慧帆 编译）





## 关于人类脑干三叉神经颈复合体内部功能关系的研究

【据《Pain》2022年4月报道】题：人类脑干三叉神经颈复合体内部功能关系的实验证据（提尼克岛 Hamburg-Eppendorf 大学医学中心系统神经科学系 作者 Hauke Basedau 等）

一直以来就有面部和枕区感觉系统之间存在功能互动的假设，并由此提出三叉神经颈复合体的概念。这一概念并不新鲜，已经在动物模型中得到证实。这些动物模型表明三叉神经核复合体和上颈段之间存在“功能连续体”，即一个系统的过度兴奋将导致另一个系统致敏。直到现在，三叉神经颈复合体这一概念在人类中仅存在间接证据。例如，一些原发性头痛综合征（三叉神经眼支皮支疼痛）可以通过枕大神经阻滞（GON 阻滞）进行调节的事实支持这一概念。另一个临床观察是，许多头痛患者将疼痛描述为开始于颈部，随后放射至头部。这被解释为从颈部到头部的疼痛，并由此引发的讨论外周结构如颈部肌肉或颈部关节对偏头痛和相关症状的影响。另一种最近在动物模型中发现的替代理论认为，颈与三叉神经传入在三叉神经核共定位，提示周围枕神经通过颅缝与硬脑膜直接连接。总体而言，人类中以上相互关系的病理生理机制的客观证据很少，这种功能性相互关联是从颈部到头部的单向关联还是亦有反向关联尚不清楚。基于上述研究背景，来自马提尼克岛 Hamburg-Eppendorf 大学医学中心系统神经科学系的 Hauke Basedau 等作者重点关注这一主题，并使用电痛阈（EPTs）研究健康受试者在局部用辣椒素作为致敏剂后三叉神经和枕叶之间相互作用的关系。

该研究通过刺激一个区域和测量相应对区域的电痛阈（EPT）来探讨三叉神经和枕区之间的功能关系，包括2项单盲、随机方案。研究在方案I中招募了40名

健康参与者，在局部应用辣椒素前后，分别在双侧 V1（沿瞳孔中线眉毛上方 2 cm）和枕大神经（GON）皮区，以及左前臂使用带有 WASP 刺激电极的恒定电流刺激施加电刺激[单次刺激，持续 2 ms，矩形脉冲高达 400 mV，无极性变化]。分别在 20 min 和 60 min 后以上述方式随机重复 EPT 测量。然后在线预注册方案 II，检测同侧三叉神经皮支 V2（眶下孔，2 cm 鼻旁）和 V3（颞孔，唇下 1 cm）。与基线相比，应用辣椒素刺激枕大神经 20 min 后测量增加了同侧 V1 的 EPT ( $P=0.006$ )，而应用辣椒素刺激三叉神经增加了同侧 GON 的 EPT ( $P=0.023$ ) 及对侧 GON 的 EPT ( $P=0.001$ )。方案 II 证实了这些结果，并额外显示辣椒素 GON 刺激增加了所有 3 个同侧三叉神经皮支的 EPT，V1 的三叉神经刺激导致双侧 GON、同侧 V2 和 V3 的 EPT 增加。这些数据提供的证据表明，人类三叉神经皮支在功能上与枕叶皮支相连，或者更精确地说，与 GON 的感觉区相连，反之亦然。研究者还发现，这种效应并不局限于同侧，而是从 V1 到同侧及对侧 GON 的双侧效应。此外，这种功能性调节作用扩展到三叉神经的所有 3 个分支。

这项研究表明，支配头部前部（三叉神经）和头部后部（枕大神经）的 2 条不同神经形成一个功能单位，其中来自一个系统的疼痛输入调节另一个相应系统的 EPT。这可以通过伤害性传入的会聚或脑干水平抑制性神经元的募集来解释。因为这些神经系统也是来自脑膜和颈部结构的伤害性传入输入的主要中继神经元，这样的功能单位也可以解释偏头痛等原发性头痛综合征许多方面的临床表现。

（北京大学人民医院 李岩 编译 北京大学人民医院 田雪 审校）

## 氯胺酮对难治性慢性疼痛的治疗：一项 1 年性随访研究

【据《Pain》2022年4月报道】题：氯胺酮对难治性慢性疼痛的治疗：一项 1 年性随访研究（法国克莱蒙费朗大学医院 作者 Alexandrine Corriger 等）

慢性疼痛是慢性原发性疼痛（纤维肌痛和肌痛）、复杂区域疼痛综合征和慢性神经性疼痛的统称。抗抑郁药、抗癫痫药及阿片类是慢性疼痛的主要治疗药物。尽管使用了这些药物，仍有超过 60% 的患者症状没有改善或好转，并且经常出现不良反应。

麻醉药物氯胺酮，属于 N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗剂，经研究对幻肢痛、带状疱疹后神经痛和 CRPS 这些难治性慢性疼痛具有改善作用。虽然氯胺酮已被用于疼痛门诊治疗慢性疼痛，但其疗效仍存在争议，且缺乏对患者进行 3 个月以上随访的研究。对此，来自法国克莱蒙费朗大学医院的 Alexandrine Corriger 等人进行了一项为期 1 年的随访研究，旨在评估氯胺酮对 1 年以上难治性慢性疼痛的影响。

研究共纳入 256 例 18 岁以上因经受不同程度 6 个月以上难治性疼痛而进行单次氯胺酮治疗的患者。并在治疗开始后 1 周及之后每月进行随访，共随访至 12 个月。这些患者大部分经静脉（227/256）间隔 3 天（42.3%，96/227）、4 天（11.9%，27/227）或 5 天（30.4%，69/227）进行单次氯胺酮给药，半数以上给药剂量在 100 ~ 222 mg（38.8%，88/227）和 222 ~ 270 mg（26.9%，61/227）的区间中。纳入前统计基线数据，每次随访进行数字疼痛评定量表（numeric pain rating scale, NRS），医院焦虑抑郁量表（hospital anxiety and depression scale, HADS），生活质量 12 项简短调查（12-item short-form survey, SF-12），伴随的药物和非药物治疗，以及不良事件的评估统计。因失访，第 1 个月样本量减为 219 人，第 3 个月 180 人，第 6 个月 163 人，第 9 个月 154 人，第 12 个月 93 人。

结果显示，与基线平均 NRS 评分（ $6.8 \pm 1.8$ ）相比，治疗 1 周（ $5.7 \pm 1.9$ ），6 个月（ $5.7 \pm 2.0$ ）及 12 个月（ $5.7 \pm 1.8$ ）的平均 NPRS 评分均有所降低（ $P < 0.001$ ）。研究还进一步分析了氯胺酮对轻度（ $5.1 \pm 1.9$ ）、中度（ $6.2 \pm 1.6$ ）、重度（ $7.7 \pm 1.3$ ）3 种疼痛程度的受访者的疼痛缓解情况，结果证明在不同程度疼痛中其作用无明显差异。与基线  $10.2 \pm 4.4$  的焦虑评分相比，氯胺酮治疗 1 周（ $9.4 \pm 4.4$ ），6 个月（ $8.3 \pm 4.5$ ）和 12 个月（ $8.1 \pm 4.3$ ）受试者的焦虑程度有明显缓解（ $P < 0.001$ ）。对于抑郁评分的降低和生活质量评分的增加与之类似。不良反应方面，开始治疗后 1 周，50% 患者存在不良反应（108/218），在 1 个月后就减少为 13%（28/172），并随时间的延长发生率进一步降低。通过对轻、中、重度疼痛患者疼痛轨迹的分析，发现相比轻度疼痛，女性更易遭受重度疼痛（ $RR=2.21$ ，95%CI 1.01 ~ 4.87， $P=0.049$ ），半数重度疼痛患者原发于纤维肌痛（52%，66/127）。相应地重度疼痛患者其抑郁焦虑（ $P < 0.001$ ）水平也随之增高，生活质量（ $P=0.001$ ）则随之降低。

本研究为首项治疗慢性疼痛随访超过 1 年的观察性研究，不仅证实了氯胺酮对不同程度疼痛的治疗作用，同时明确了不同的疼痛缓解轨迹。根据总结的疼痛特征、焦虑水平、抑郁水平或生活质量，这些变量可能可以预测氯胺酮的治疗反应。研究还表明，高剂量的氯胺酮比低剂量更有效，患者对各种氯胺酮治疗方案受性良好。有待于进一步研究和优化使用氯胺酮有效的患者亚型，以期慢性难治性疼痛患者提供个体化的最有效、安全的治疗方案。

（北京大学人民医院 李月 编译）

## 急性内脏疼痛与躯体疼痛的中断功能对比研究

【据《Pain》2022年4月报道】题：与躯体疼痛相比，疼痛形式是否在急性内脏疼痛的中断功能中起作用？（德国埃森大学医学院神经学系神经转化和行为科学中心 作者 Julian Kleine-Borgmann 等）

疼痛，尤其是组织损伤引起的疼痛，可引起人们的注意力而促使恐惧和保护性行为。疼痛可通过集中和重新改变注意力而干扰正在进行的认知过程，即疼痛的“中断功能”。这种中断功能可应用于急性实验、临床疼痛及慢性疼痛，影响工作记忆、视觉处理和注意力转变。

疼痛的“中断功能”对慢性疼痛的病理生理学和治疗具有一定的临床意义。但目前主要使用躯体疼痛模型进行外部疼痛感受研究，而未使用内部感受实验疼痛模型。与躯体疼痛刺激相比，内脏痛更加普遍，二者在疼痛—认知的相互作用的中断功能可能不同。然而，目前缺乏关于内脏和躯体疼痛对认知的干扰，以及在相关认知如疼痛的期望和恐惧中的调节作用的研究。针对此，来自德国埃森大学医学院神经学系神经转化和行为科学中心 Julian Kleine-Borgmann 等研究者研究比较健康受试者的不同形式的急性疼痛中断功能，尤其是记忆编码和识别。

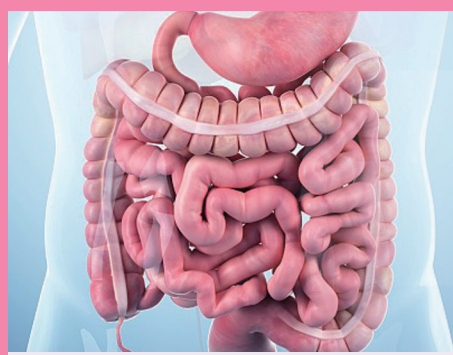
研究共纳入 39 人，实验采用分类任务的形式，通过建立识别在 MR 扫描仪后投屏上的实验图片的视觉刺激，给予或不给予内脏或躯体疼痛刺激，对每个疼痛刺激的不愉快和疼痛强度进行评级，以按钮方式确定识别任务，以正确反应百分比、正确反应的时间，疼痛不愉快强度和程度 VAS 等级评分变量，探讨内脏和躯体疼痛刺激对认知任务表现的影响。再进一步在无痛疼痛刺激的条件下，给予之前相同数量新图像的新旧混合视觉刺激新任务，通过置量表评分，探讨内脏和躯体疼痛对事物编码的中断功能。实验中采用直肠气囊扩张作为内脏疼痛的临床模型和躯体形式的皮肤热疼痛，观察疼痛形式对视觉编码和识别任务中视觉处理和记忆性能的影响。

在实验中，因技术故障和疼痛不愉快程度未达到实验前的基础水平，9 名参与者未纳入。30 名参与者完成了实验，其中男性 7 名，平均年龄（ $25.8 \pm 8.8$ ）岁。结果显示在实验过程中，对刺激强度与感知的疼痛不愉快进行仔细和动态调整的匹配，内脏模型对认知能力损害较大，呈中度影响。任务表现不受期望或与疼痛相关的恐惧的调节。因此在健康个体中，即使在匹配的不愉快水平下，急性内脏疼痛也能够干扰记忆编码，并且这种影响相对独立于疼痛相关的认知或情绪。在急性和慢性内脏疼痛中，实验结果低估了慢性疼痛对认知能力的不利影响。

慢性疼痛患者经常发生认知障碍，与内脏疼痛相关的认知障碍可能在慢性疼痛中更为明显。慢性内脏疼痛对认知影响，可表现为患者疼痛相关的注意力控制增强、情景视觉空间记忆缺陷。慢性内脏疼痛背景下的联想学习也可发生改变。这种学习改变会影响慢性疼痛的发展和维持。与其他疼痛状况相比，尤其是慢性内脏痛，其具有高情感、不愉快及高发病率的精神疾病，可能会损害情景记忆，增加日常功能受损并增加慢性内脏疼痛的情绪负担。本研究可帮助缩小神经认知与外在感受和内在感受不断发展领域间的差距，有助于理解症状感知和认知的不同。

（遵义医科大学附属医院 王海英 王袁 编译）





## 肠道微生物群与偏头痛

【据《Neurobiol Pain》2022年4月报道】题：肠道微生物群与偏头痛（丹麦哥本哈根大学作者 Joshua Crawford 等）

每年偏头痛造成的直接经济成本超过90亿美元。偏头痛的发病机制尚不清楚，自19世纪以来一直存在争议。第一种假说是由生理学家埃米尔·海因里希·杜博伊斯·雷蒙德提出的，他认为偏头痛是一种脊髓疾病，其中睫脊中枢（C8-T2）交感神经被激活，导致血管收缩，使身体另一侧出现疼痛和偏头痛症状。另一位生理学家查尔斯·爱德华·布朗·塞夸德几乎立即反驳了这一理论。布朗·塞夸德在的脊髓实验中发现交感神经激活可能不是偏头痛的原因，相反，偏头痛是由交感神经系统瘫痪，导致血管扩张而引起的。英国医生 P.W.Latham 将结合以上假说后提出偏头痛首先是血管收缩，然后是血管扩张。然而，过去30年来的一系列科学研究结果对偏头痛血管起源提出了质疑。若偏头痛并非起源于血管异常，那么其潜在机制是什么呢？

目前公认的是三叉神经系统在偏头痛病理生理学中具有重要作用。许多研究表明，三叉神经激活和血管活性肽仍与偏头痛病理有关，近年来随着降钙素基因相关肽（CGRP）在偏头痛中的重要性发现，偏头痛病理生理学和治疗方面取得了突破。超过一半的三叉神经节神经元含有CGRP。CGRP已被证明在偏头痛发作期间释放，偏头痛治疗药物，如曲普坦已被证明可抑制CGRP的释放。根据这些发现，针对CGRP和CGRP受体的单克隆抗体和CGRP受体拮抗剂（Gepant）已经开发上市。

有趣的是，已经观察到偏头痛与胃肠道疾病之间相互关联。恶心和呕吐在头痛患者中的常见症状。高频换气、腹泻、便秘和恶心的患者中头痛的患病率较高，同时胃肠道症状随着头痛频率的增加而增加。此外越来越多的研究表明，肠易激综合征（IBS）患者偏头痛的发病率较高。胃轻瘫（胃排空延迟）是另一种长期与偏头

痛相关的胃肠道疾病。偏头痛发作的患者中，胃排空时间与头痛、恶心和畏光的强度显著相关。值得注意的是，相当多的偏头痛患者主诉某种特定的食物是其偏头痛发作的诱因。Peatfield 等人1984年的一项调查显示，19%的报告巧克力是其诱因，18%的人则认为奶酪是其诱因，11%的人则认为柑橘类水果是其诱因，由于饮食是影响肠道微生物群组成的主要环境因素，食物与偏头痛之间的联系表明肠道微生物群与偏头痛有关。随着偏头痛越来越被认为是一种神经系统疾病，肠道微生物群可能与神经系统疾病相关，可见其与偏头痛有关也就不足为奇了。例如阿尔茨海默病患者的肠道微生物群发生了改变，尤其是丁酸产生菌的数量减少，而促炎菌的数量增加。另有证据表明肠道微生物群与其发病机制相关的神经退行性疾病是帕金森病，产生短链脂肪酸的细菌和与婴儿期的总体微生物成分显著减少。肠道微生物群与神经系统疾病及偏头痛相关的确切机制尚不清楚。这篇综述中总结了最近研究的直接和间接证据，这些证据揭示了肠道微生物群在偏头痛发病机制中的潜在作用。

### 偏头痛患者肠道微生物群的直接证据

在临床上发现大量使用腭类药物治疗的患者出现头痛，硝酸甘油（NTG）干预啮齿动物已被用于模拟偏头痛。NTG模型与人类偏头痛患者的有许多共同特征，例如共同的疼痛行为、中枢致敏和皮质扩散抑制（cortical spreading depression, CSD）。采用NTG单给药的啮齿动物模型显示出面部和后肢的超敏反应及畏光。然而该模型也有一些方面令人担忧。例如小鼠需要超生理剂量的NTG来诱导偏头痛样疼痛行为，并且不会表现出自发性疼痛。

最近研究发现，口服10天广谱抗生素治疗延长了腹腔注射NTG产生的面部机械性超敏反应，并且增强了NTG诱导的野生型小鼠三叉神经脊神经尾核（Sp5C）中肿瘤坏死因子 $\alpha$

的表达。利用无菌小鼠（germ-free, GF）和粪便微生物群移植（fecal microbiota transplantation, FMT）进一步观察到肠道微生物群剥夺显著延长了NTG诱导的偏头痛样疼痛，FMT肠道定植有力地逆转了小鼠的疼痛延长。TNF基因缺失或其受体拮抗作用显著抑制抗生素治疗导致偏头痛样疼痛延长。综上所述，肠道微生物群的波动能通过调节三叉神经伤害感受系统中的TNF信号而参与偏头痛的发病机制。在另一项研究中观察到NTG降低了小鼠后爪的机械阈值，并对Sp5C中的c-Fos、降钙素基因相关肽（CGRP）和TNF的表达进行了差异调节。偏头痛患者肠道菌群的移植给GF小鼠表现出更严重的NTG诱导的偏头痛样疼痛，表明肠道微生物群可能参与正常的机械性疼痛感觉和病理性偏头痛。长期服用NTG可显著降低热阈值，改变微生物群和相关代谢物的生成。NTG组的粪球菌减少也被发现与人类的临床相关，并与抑郁情绪增加有关。

短链脂肪酸（SCFA）胃肠道细菌的代谢产物，参与一系列局部和全身效应，如葡萄糖稳态、饱腹感、抗炎作用和脑信号。微生物群组成与SCFA的产生直接相关，用SCFAs治疗可减少NTG诱导的痛觉过敏。这种SCFA治疗可减少肠道内的炎症，从而减少肠壁损伤，防止NTG引起的三叉神经核神经元丢失。有研究的结果表明，SCFAs可以作为偏头痛和相关肠道疾病的一种新疗法。

### 偏头痛患者肠道微生物群的间接证据

饮食是肠道微生物群的关键调节因素。饮食变化可以解释肠道微生物群50%以上的变化，而基因变化只能解释大约10%。有许多研究饮食干预对偏头痛治疗的效果，其中最多的是生酮饮食。生酮饮食是一种高脂肪、低碳水化合物、中等蛋白质的饮食，将身体代谢从以葡萄糖为主要能量来源转变为脂肪酸。生酮饮食也会改变肠道微生物群。一项对96例

女性偏头痛患者进行的生酮饮食研究显示，从改用生酮饮食后1个月开始，偏头痛发作频率、头痛天数和药物摄入都有所减少，并持续到随后的6个月一份病例报告还显示，生酮饮食后偏头痛发生率降低，即便停止生酮饮食后仍保持其治疗效果。在一项随机安慰剂对照试验中，Ramsden 等人评估了饮食干预对增加n-3脂肪酸并减少或不减少n-6亚油酸的效果。这项试验的数据表明，这两种干预措施都降低了头痛的频率和严重程度。这些饮食干预导致n-3脂肪酸衍生的内源性大麻素增加，而n-6脂肪酸衍生的内源性大麻素减少。

益生菌是偏头痛的另一种潜在疗法，与饮食干预一样，益生菌能够改变肠道微生物群。在NTG诱导的偏头痛小鼠模型中，口服益生菌混合物显著抑制抗生素治疗引起的偏头痛样疼痛延长。63例偏头痛患者中，与安慰剂组相比益生菌补充的3个月试验没有取得任何益处。在一项随机双盲对照试验中，与安慰剂对照组相比，在40例发作性偏头痛患者和39例慢性偏头痛患者中，为期8周的益生菌试验显著降低了偏头痛的严重程度、频率和药物使用。然而63例偏头痛患者中，与安慰剂组相比益生菌补充的3个月试验没有取得任何益处。两项随机临床试验结果的不一致可能是由于它们使用了不同的益生菌菌株。

皮质扩散抑制（cortical spreading depression CSD）的特征是大脑神经元中的兴奋波随后受到抑制，这种抑制在整个大脑中缓慢传播。CSD被认为是偏头痛先兆发生的机制，也可能是无先兆偏头痛发作的触发事件。迷走神经是肠道和大脑之间的关键通信点，可以调节微生物群组成改变对大脑活动功能的影响，动物和人类研究表明，迷走神经信号与偏头痛发病机制有关。Ayata 小组调查了迷走神经在CSD中的作用，观察到迷走神经传入感觉纤维对孤束核（NTS）的激活诱导CSD抑制。从NTS到蓝斑和中缝背核的投射释放出去甲肾上腺素和5-羟色胺，

这是迷走神经抑制CSD的关键介质。使用迷走神经刺激，先前的研究表明，这种刺激可以直接抑制偏头痛模型动物和偏头痛患者的偏头痛。

### 未来研究展望

对肠道微生物群在偏头痛中作用的研究加深了对偏头痛病理生理学的理解，并为新疗法探索了令人兴奋的新途径。然而，迫切需要进一步的研究来确定引起偏头痛的确切微生物组变化。了解这些变化可能导致基于微生物组的非阿片类偏头痛治疗的个性化，例如饮食干预或微生物组代谢物补充。与传统药物或抗体输注相比，这些治疗的另一个好处是成本低。值得注意的是，还需要在不同的偏头痛动物模型中进一步研究肠道微生物群对偏头痛的作用。未来使用经验证的模型（如遗传模型）进行微生物组研究将大大增强对偏头痛发病机制的理解。先前的研究表明，NTG诱导的偏头痛啮齿动物模型中同时存在面部和后爪超敏反应及畏光。尽管偏头痛患者有肢体疼痛的报告，但头痛是偏头痛患者的典型症状。因此，需要更多的研究来证明后足超敏反应是否可以作为偏头痛的指标。此外，更好地了解肠道微生物组分的改变如何影响迷走神经信号，将有助于更好地定向迷走神经调节，以开发偏头痛的新疗法。这种低风险的非侵入性治疗将使偏头痛患者大大获益。

近年来已有大量证据表明肠道微生物群与偏头痛有关。使用动物模型和人体研究的研究表明，与健康对照组相比，偏头痛患者的肠道微生物群发生了改变。先前的研究也显示了针对肠道微生物群和迷走神经信号的多种不同治疗的有益效果，如特殊饮食、益生菌和迷走神经刺激。这些令人兴奋的发现留下了许多重要的机制问题有待于未来探索，但也为开发个性化的基于微生物组的偏头痛疗法开辟了可能性。

（北京大学人民医院 杨慧帆 编译）



## 偏头痛：临床诊治和新兴疗法的综合方案

【据《Lancet》2021年3月报道】题：系列综述——偏头痛：临床诊治和新兴疗法的综合方案（丹麦哥本哈根大学健康与医学科学院 作者 Messoud Ashina 等）

偏头痛是一项重大的公共卫生挑战，是世界范围内50岁以下人群致残的主要原因，影响着全球超10亿人口。目前的治疗手段包括急性药物、预防性药物和非药物治疗。尽管有一系列可用的治疗方案，但仍然存在着治疗不足、难以坚持治疗和获得治疗困难等挑战。在本系列文章中，来自丹麦哥本哈根大学健康与医学科学院的研究者 Messoud Ashina 等人介绍目前偏头痛的治疗方法，分别回顾了有效性、耐受性和安全性方面的现有证据，并介绍了最近批准的（过去3年）的新兴疗法如何整合到临床实践中。

### 一、药物治疗

药物治疗是偏头痛急性治疗的主要手段。在急性药物包括、非甾体抗炎药（NSAIDs）和曲普坦，而麦角生物碱和辅助止吐药的使用频率较低。自2019年以来，美国食品和药物管理局（FDA）已批准两种新药类别 gepants 和 ditans 用于偏头痛的急性治疗。由于安全性和耐受性较差，实践指南不鼓励常规使用阿片类药物和巴比妥类药物。

1. 非甾体类 非甾体抗炎药被广泛用于偏头痛的急性药物，有效的非甾体抗炎药包括布洛芬、阿司匹林和双氯芬酸。在中度或重度头痛的偏头痛发作期间，26%偏头痛患者在治疗后2小时内没有出现疼痛，而安慰剂治疗后的这一比例为12%。类似地，24%服用阿司匹林的患者在2小时内疼痛缓解，而服用安慰剂的患者疼痛缓解率为11%。

2. 曲普坦类 偏头痛特异性药物，常用于中/重度发作，尽管建议在疼痛发作早期强度较轻时服药。中/重度头痛发作期间，32%的患者口服舒马曲普坦缓解（安慰剂组11%）。如果皮下注射，59%的患者可以免于疼痛（安慰剂组15%）。然而皮下注射的使用并不普遍，因为口服制剂更便宜，也更容易获得。尽管如此，对于需要快速起效、中重度疼痛或出现严重恶心、呕吐的患者非口服给药是首选。曲普坦类药物的不良反应包括短暂的感觉异常、眩晕和心悸，几乎没有证据表明曲普坦使用者发生血管事件的风险增加。然而由于曲普坦是血管收缩剂，所以理论上的风险仍然存在，对于有冠心病、脑血管疾病或未控制高血压病史的患者，建议谨慎使用或避免使用。

3. Gepant（小分子降钙素基因相关肽受体拮抗剂）首个 gepant 于2019年获得FDA批准。Rimegepant（瑞美吉泮）是FDA最近批准的另一种口腔崩解片。在中度或重度头痛发作中，21%患者服用75 mg 瑞美吉泮可在2小时内缓解疼痛（安慰剂组11%）。瑞美吉泮表现出良

好的安全性和耐受性特征，但它们的治疗效果可能并不显著。因此这些药物的使用将仅限于非甾体抗炎药和曲普坦类药物禁忌或无效的患者。

4. 地坦类 拉米地坦于2019年获得FDA批准。在中度或重度头痛发作的偏头痛患者中，Ⅲ期试验发现，在32%的偏头痛患者中，200 mg 拉米地坦可在2小时内缓解疼痛，100 mg 拉米地坦可在28%的患者中缓解疼痛（安慰剂组15%）。拉米地坦与暂时性驾驶障碍和无法自我评估障碍程度有关。因此在服用药物后至少8小时不建议操作车辆或其他机械。拉米地坦可能仅限于非甾体抗炎药和曲普坦禁用或无效的患者。

5. 麦角生物碱 治疗偏头痛最古老的药物之一。酒石酸麦角胺为口服用药，二氢麦角胺以鼻内、皮下和肌肉注射形式给药。口服麦角生物碱的效果不如曲普坦，总体耐受性差，恶心是常见的不良事件。由于血管事件的风险增加，有冠心病、脑血管病或未控制高血压病史的患者禁用。因此，欧洲头痛联合会建议避免常规使用麦角生物碱。除欧洲以外，麦角生物碱仍被广泛使用，在美国被视为曲普坦的替代品。

6. 止吐药物 对于偏头痛发作引起严重恶心或呕吐的患者，建议将止吐药作为辅助治疗。在加拿大头痛协会的循证指南文件中，建议使用多潘立酮和甲氧氯普胺作为偏头痛的辅助治疗。

7. 治疗及预防策略 全世界仅有不到1/4的患者使用偏头痛专用药物。非偏头痛药物的使用令人担忧，因为不理想的急性治疗导致药物过度使用，是转化为慢性偏头痛的关键风险因素。临床实践指南鼓励临床医生对每一位偏头痛发作患者使用急性药物。通常建议在使用一种急性药物连续3次失败后，换用另一种急性药物替代。急性药物的改变之前都应审查治疗失败的根本原因（例如，剂量不足、给药途径不当）。预防性药物用于降低偏头痛发作的频率、严重程度或持续时间。根据欧洲头痛联合会的共识，建议对每个月至少有2天发作且与生活质量受损相关的偏头痛患者开始预防性治疗。建议在开始或更换预防药物后不久进行积极的随访。通过评估每月偏头痛天数的减少、治疗依从性和不良事件来评估治疗反应。其他重要的结果指标是减轻发作期间的疼痛强度、减少偏头痛相关残疾和急性用药。为此，应鼓励患者使用头痛日历。同样，这将有助于在必要增加剂量时做出明智的临床决策。如果预防治疗失败，应在全面审查潜在原因后考虑转诊专家治疗。

8. 抗抑郁药 阿米替林和文拉法辛目前正在临床实践中使用。阿米替林在预防偏头痛方面显示出与托吡酯相似的有益效果，而支持文拉法辛使用的研究很少。阿米替林的常见不良反应包括体重增加、头晕和便秘。在世界范围内，阿米替林仍被广泛使用，可考虑用于抑

郁症或睡眠障碍的偏头痛患者。

9. 降压药  $\beta$  受体阻滞剂是世界范围内使用的常见偏头痛预防药物。如普萘洛尔、美托洛尔和阿替洛尔已被证明对偏头痛的预防治疗有效，有证据支持坎地沙坦的作用，但赖诺普利的证据较少，其他抗高血压药物（如氯沙坦和氨氯地平）预防偏头痛的有效性尚未调查。

10. 抗惊厥药 托吡酯和丙戊酸钠这两种抗惊厥药被认为是预防偏头痛的有效药物，尽管它们的安全性差异很大。鉴于其致畸性丙戊酸钠不建议用于有生育潜力的妇女，高质量的证据支持托吡酯作为首选抗惊厥药物，而且没有体质量增加的风险，常见不良反应包括体质量减轻、疲劳、恶心、抑郁、认知问题和感觉异常。

11. 氟桂利嗪 钙通道阻滞剂，在一些国家用于偏头痛的预防治疗，但在美国尚不可用。常见的不良反应包括体质量增加、疲劳、恶心和便秘，而药物诱发的帕金森病是一种罕见但严重的副作用。

12. 肉毒杆菌毒素A 在预防慢性偏头痛方面的有效性已得到充分证实，而与安慰剂相比发作性偏头痛患者的有效性结果没有差异。耐受性优于托吡酯且没有关全身不良事件报告。最常见的不良事件包括颈部疼痛、肌肉无力和注射部位疼痛。

13. 抗CGRP单克隆抗体 有四种CGRP（fremanezumab、galcanezumab 和eptinezumab）或其受体的单克隆抗体（erenumab）用于预防发作性偏头痛和慢性偏头痛，其有效性安全性和耐受性良好。最常见的不良反应是注射部位相关反应（如疼痛和红斑），二烯单抗则是便秘。此外，使用抗CGRP或其受体的单克隆抗体具有潜在的免疫原性，对心血管安全性（例如，大脑或心血管事件）值得担忧。

14. 其他 褪黑素、泛癸烯酮（也称为辅酶Q10）、镁和核糖黄素也有可能用于预防偏头痛。这些补充剂很容易获得，但支持其使用的研究很少。

### 二、非药物治疗

一些非药物疗法对偏头痛患者有好处，可以单独使用，也可以作为药物的辅助治疗。它们为临床管理提供了更多方法，同时也最大限度地减少了不必要的药物暴露。证据最充分的非药物疗法包括神经调节和生物行为疗法，如认知行为疗法（CBT）、生物反馈和放松训练。支持使用物理疗法、睡眠管理、针灸和饮食调整的证据较少。

1. 神经调节装置 包括植入式装置和非侵入性装置。植入式设备因收效甚微而极具争议。相比之下，非侵入性神经调节装置对偏头痛患者有益且耐受性良好。FDA批准了几种非侵入性治疗方法，包括单脉冲经颅磁刺激（s-TMS）和三叉神经外刺激（e-TNS），用于偏头痛的急性和预防性治疗。无创迷走神经刺激和远程神经电调控已被批准用于偏



头痛的急性治疗。神经调控的益处可能仅限于短期，因为关于长期影响的数据不足。无创迷走神经刺激的证据质量较高，与偏头痛急性治疗相关的e-TNS证据质量适中。就预防治疗而言，e-TNS的质量等级为中等，s-TMS的质量等级低。随着神经调控装置研究的进展，有希望的治疗方法可能会出现，并为药物治疗提供重要的替代方法。

2. 生物行为疗法 包括CBT、生物反馈和放松训练。美国头痛协会建议将其用于偏头痛的预防治疗，并报告A级证据。生物行为疗法为许多患者提供重要的治疗选择，包括那些有心理残疾症状或特殊考虑的患者，如妊娠或偏好非药物治疗的患者。

3. 饮食方法 很少有证据支持饮食干预对偏头痛的影响。在避免饮食诱因方面，临床医生应避免推断特定食物与偏头痛发作的因果关系。错误的归因和回忆偏差可能会导致不必要的回避。一些证据表明，体质量减轻可能会减少偏头痛患者头痛天数的频率。因此，需要高质量的研究来证实饮食方法在偏头痛临床治疗中的作用。

4. 物理疗法 广泛的肌肉骨骼疼痛在偏头痛患者中很常见。因此有人认为物理疗法（如手法治疗和伸展运动）可能会改善临床结果。然而一项随机对照试验发现，物理疗法作为偏头痛药物的辅助治疗没有额外的益处。另一项对照试验的荟萃分析发现，物理治疗可以缩短偏头痛发作的持续时间，但对疼痛强度和发作频率没有影响。因此不能就物理疗法对偏头痛患者的潜在益处得出结论。

5. 睡眠质量 偏头痛患者经常出现睡眠差，46%存在睡眠不足。尽管普遍存在但对睡眠管理的研究仍处于起步阶段，只有少数随机对照试验表明，CBT干预对失眠症的慢性偏头痛患者有益。未来的研究应该评估各种睡眠疗法对有无合并失眠症患者的益处。

6. 针灸 针灸治疗偏头痛已经争论了20年，尚未达成任何共识。3项大型随机对照试验发现，与假针灸相比，针灸对偏头痛的疗效不佳或甚微。然而，2016年Cochrane的一篇综述得出结论，如果将针灸作为急性药物的辅助治疗，可能会减少发作性偏头痛患者的头痛频率。由于假针灸治疗的局限性针灸治疗偏头痛的评估变得更加复杂。因此，大多数可用数据都有其固有的偏见，这表明针灸的益处可能归因于安慰剂效应。尽管如此，针灸可以作为预防药物无效或禁忌的患者的替代品。

### 三、患者个体化

偏头痛是一种异质性疾病，随着时



## 静息状态功能磁共振成像可区分偏头痛和紧张型头痛

【据《Front. Neuroscience》2022年4月报道】题：静息状态功能磁共振成像可区分偏头痛和紧张型头痛（武汉大学人民医院 作者 Yajuan Wang 等）

偏头痛（migraine）是继紧张型头痛（tension-type headache, TTH）之后第二常见的原发性头痛疾病，也是全球第二大致残原因。偏头痛和TTH在临床实践中表现出许多相似之处。大约37%最初诊断为TTH的患者在晚期出现偏头痛样发作。由于偏头痛引起的神经心理功能障碍和神经影像学异常等功能损害比TTH引起的更严重，因此迫切需要区分偏头痛患者和TTH患者。偏头痛患者通常表现出认知、心理功能和静息状态功能连接（resting-state functional connectivity, rsFC）异常，而TTH患者很少表现出这些功能损伤。神经心理学表现与神经影像学特征之间的相互作用可能是区分偏头痛与TTH患者的潜在特征之一。杏仁核和海马是与认知和情绪相关的关键脑区。与健康对照组相比，偏头痛患者两个大脑区域的rsFC发生了变化。然而，缺乏直接比较偏头痛和TTH之间大脑功能连通性的研究。因此，尚不清楚上述rsFC改变是偏头痛的特异性改变，还是头痛复发的一般标志。为了解决这个问题，来自武汉大学人民医院神经内科的研究者Yajuan Wang进行以下的研究，对年龄、性别和教育年限匹配的偏头痛患者和TTH患者进行了神经心理学测试和rsFC分析，探讨与认知和情绪相关的大脑区域（杏仁核和海马）的rsFC改变是否可用于区分偏头痛患者和紧张型患者。

所有参与者均于2018年7月至2019年12月在武汉大学人民医院招募。本研究共包括24名健康志愿者、24名偏头痛患者和24名紧张型头痛患者。3组患者的年龄、性别比例和教育年限互相匹配。偏头痛患者和紧张型头痛由两名神经内科医生根据国际头痛疾病分类第3版（ICHD-3）进行诊断。患者纳入标准包括：①年龄在18岁至60岁之间，受过6年以上教育，②在过去3个月内每月至少头痛一次，以及③有

至少6个月的偏头痛或紧张型头痛病史。如果患者：①有磁共振成像（MRI）禁忌证，②除偏头痛或紧张型头痛外，还有任何其他疾病，③有酒精或药物滥用史，④妊娠或哺乳期，则被排除在外。为了尽量减少即将发生的头痛或先前头痛的影响，所有患者在MRI扫描时至少72小时内没有头痛。认知功能使用蒙特利尔认知评估（MoCA）进行评估，总分为30分，得分26表示认知正常。参与者分别使用焦虑自评量表（SAS）和抑郁自评量表（SDS）评估焦虑和抑郁状态。SAS、SDS评分越高，焦虑、抑郁症状越严重。由于双侧杏仁核和海马在神经心理功能中的重要作用，因此选择它们作为rsFC分析的区域。此外研究者通过接收者操作特征（ROC）分析进一步评估了潜在rsFC改变的准确性，以区分偏头痛患者和非偏头痛患者（包括健康志愿者和紧张型患者）。使用多线性回归模型计算头痛特征和rsFC特征之间的关联。

研究结果显示，偏头痛患者的MoCA评分低于健康志愿者（ $P=0.010$ ），SAS评分高于HCs（ $P=0.017$ ）。

与健康志愿者和紧张型头痛患者相比，偏头痛患者的左侧杏仁核（图1）和左侧海马（图2）的rsFC也减少。这些rsFC特征表现出显著的区分能力，灵敏度为82.6%，曲线下面积（AUC）为0.868。此外，在经过Bonferroni校正后，只有偏头痛组与头痛频率显著相关，差异具有统计学意义（图3）。

研究者最终得出结论，通过磁共振成像检查枕叶杏仁核和海马区的rsFC，可用于区分偏头痛患者和TTH患者。

（北京大学人民医院 杨慧帆 编译）

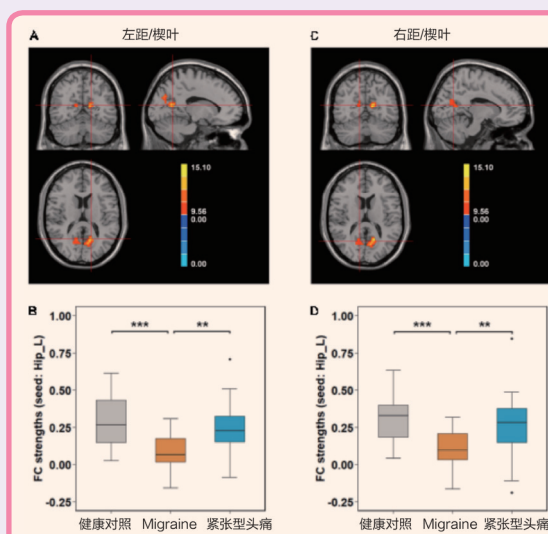


图2 rsFC强度的组间差异（种子点：左侧海马）。与HCs和TTH患者相比，偏头痛患者左侧海马的rsFC降低，左侧距/楔叶（-15、-60、15）（A、B）和右侧距/楔叶（12、-63、15）（C、D）。rsFC，静息状态功能连接

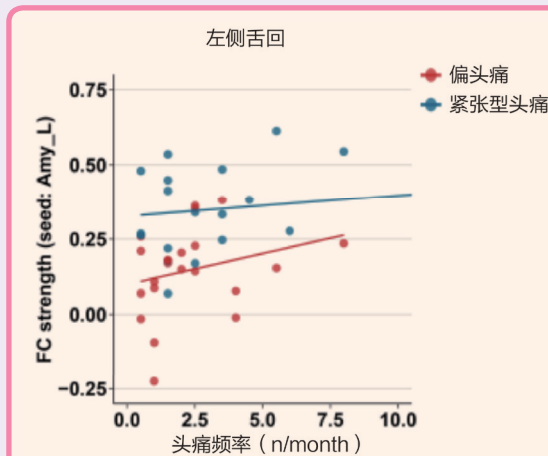


图3 偏头痛（红色）和TTH紧张型头痛（蓝色）组左侧杏仁核与左侧舌回的rsFC强度与头痛频率之间的关系

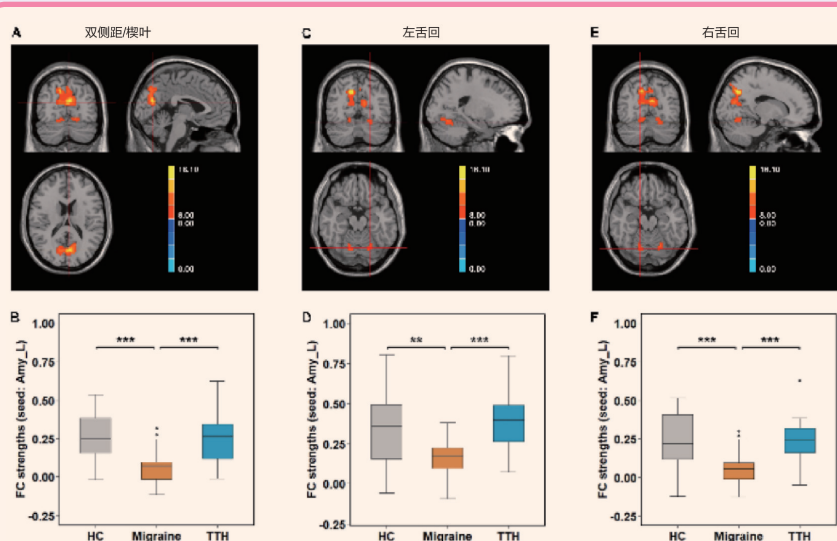


图1 rsFC强度的组间差异（左侧杏仁核）。与HCs和TTH患者相比，偏头痛患者双侧距/楔叶（-3、-72、18）（A、B），左侧舌回（-21、-66、-18）（C、D）和右侧舌回（15、-69、-18）（E、F）的左侧杏仁核rsFC降低。rsFC，静息状态功能连接；Amy\_L，左侧杏仁核；HCs，健康对照；TTH，紧张型头痛

### 上接第7版

间推移临床表现可能会有所不同。为了优化临床护理，迫切需要治疗方法来识别患者的临床特征、偏好和需求，从而避免采用一般的标准化方法。

1. 偏好 患者偏好是影响治疗依从性和满意度的重要因素。对于急性药物，患者偏好能够快速缓解疼痛（30分钟内）的药物。关于预防性药物，患者认为有效性是最重要的方面，其次是快速有效和无不良事件。临床医生应始终根据每位患者的特定需求制定个性化的治疗策略。

2. 教育 患者教育对于实现长期治疗成功和治疗依从性非常重要。临床医生必须努力及时实施教育策略，最好是开始治疗之前。在后续咨询中，临床医生应评估治疗反应和依从性，并讨论患者自己对当前治疗策略的期望和满意度。建议尽早调整预期，以建立现实和适当的治疗目标。

3. 医患沟通 建议在开始或改变治疗后的数周内积极随访。医生与患者之间的沟通往往不够充分，可以通过使用开放式问题和有效工具（如HERT和M-TOQ）或治疗评估获益。

4. 简化药物计划 使用针对患者个人特征和偏好定制的简化药物计划，可提高依从性。每日一次的用药方案和使用药盒十分重要。使用电子头痛日记和自动提醒系统可以促进患者坚持治疗，并成为未来的研究重点。

### 四、新兴疗法

过去10年中，偏头痛新疗法的开发取得了重大进展，正在进行的试验的结果仍在等待中（NCT03855137、NCT0370320、NCT04197349和NCT03238781）。偏

头痛预防的新兴疗法包括两种CGRP受体拮抗剂，atogepant和rimegepant，以及一种抑制信号分子垂体腺苷环化酶激活多肽（PACAP）的单克隆抗体（Lu-AG09222）。尽管许多治疗方法可有效治疗偏头痛，但仍存在一些障碍。首先，需进一步深入研究偏头痛的生物学机制，以确定潜在的基于机制的药物靶点。其次，需要制定精确的医学策略，为每位患者独特的偏头痛症状量身定制新疗法。最后，临床医生应该使用基于证据的多学科方法来优化临床实践并解决尚未解决的治疗需求。

（北京大学人民医院 杨慧帆 编译）

### 小测验

亲爱的读者朋友，为了检验自己的读报效果，做做下面的小测验吧。

- ICD-11中将慢性疼痛的时限定义为（ ）  
A.3个月 B.1个月
- 氯胺酮是NMDA受体（ ）  
A.激动剂 B.拮抗剂
- 以下哪种疾病和偏头痛联系最为密切（ ）  
A.纤维肌痛 B.肠易激综合征