

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2020.12.009

• 综述 •

带状疱疹后神经痛脑网络变化静息态功能磁共振研究*

金晶^{1,2} 何雨洁^{1,2} 曹文芯^{1,2} 朱志豪^{1,2} 王梓莹^{1,2} 姜建³ 顾丽丽^{1,△}(南昌大学第一附属医院¹疼痛科; ³影像科, 南昌 330006; ²南昌大学第一临床医学院, 南昌 330000)

摘要 带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 是由水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 诱发的带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 病发后所引起的一种最为常见的并发症。在带状疱疹痊愈后, 常表现为皮肤慢性持续性的强烈神经疼痛。目前对 PHN 发病机制仍有待研究, 利用静息态功能核磁共振成像分析 PHN 病人脑部某些区域功能数值的变化可以更好地了解 PHN 的发生过程。本文基于 ReHo、ALFF 和 fALFF 等方法将从 HZ 过渡到 PHN 时期病人的脑区变化进行对比, 从而对脑区功能差异进行简要综述, 以期找到 PHN 在影像学方面的临床标记, 希望能对 PHN 未来的临床诊断、预防以及康复治疗有一定的指导意义。

关键词 带状疱疹后神经痛; 局部一致性; 低频振幅; 脑功能

带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 通常被定义为在带状疱疹皮损愈合后, 受累区出现疼痛持续至少 1 个月的神经病理性疼痛, 是带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 最常见的临床并发症^[1]。带状疱疹主要由水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 引起, 在儿童时期主要表现为原发性的水痘, 在免疫力低下的中老年人中主要表现为继发性的带状疱疹。带状疱疹病人在皮损消退后, VZV 仍潜伏于脊髓后根神经节内, 当机体免疫功能低下时, 潜伏的病毒被激活, 并大量复制, 再次激活的病毒沿感觉神经纤维迁移到皮肤发生疱疹并伴有神经痛现象。带状疱疹在我国的发病率大约为 7.7%, PHN 发病率约为 2.3%, 其中 HZ 病人发展为 PHN 的几率为 29.8%^[2]。PHN 的患病率随年龄的增加而增加, 以 70 岁为最高, 并且女性 PHN 的发病率较男性高^[3]。PHN 的发病率不仅与年龄和性别有关, 还与带状疱疹发病期疼痛程度、疱疹持续时间、疱疹受累位置、以及是否患自身免疫性疾病等因素有关^[4]。

PHN 作为一种典型的神经病理性疼痛, 病人常有痛觉过敏、自发性疼痛、感觉缺失以及机械性异常疼痛等临床症状^[5]。但目前对 PHN 的具体发病机制尚不明确, 因而无直接且有效的治疗方法, PHN

持续且剧烈性疼痛已经严重影响到病人睡眠、工作等日常活动。PHN 不仅对病人的身体及心理造成了损害, 而且病人的直接医疗费用以及生产力损失导致的间接经济损失加重了病人和社会的经济负担。因此对 PHN 的发病机制、诊断及其治疗的研究至关重要。此前已有多位学者就 PHN 的磁共振研究进展进行了综述, 从多模态磁共振^[6]以及功能和结构磁共振^[7]对 PHN 的研究进展进行了探讨。近来有报道了 HZ 进展为 PHN 过程中脑功能磁共振变化的相关研究, 因此, 本文拟对 HZ 进展为 PHN 过程脑功能网络的变化进行综述, 为 PHN 中枢机制的进一步研究提供理论依据。

一、功能影像学研究机制

静息态功能磁共振成像 (resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI) 是目前在研究 PHN 病人脑部功能活动中应用较为广泛的一种医学影像学成像技术, 其主要优势是在无创条件下准确地定位脑功能区, 并且可以清晰观测脑区活动改变, 利用血氧水平依赖 (blood oxygen level-dependent, BOLD) 原理对疼痛刺激的区域进行脑功能定位, 观察该区域的功能异常变化, 从而协助对 PHN 病人的脑部神经中枢进行后续的研究^[8]。本文主要通过 rs-fMRI 论述功能连接 (functional connectivity,

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (81960313); 江西省自然科学基金项目 (20181BAB205028、20192BAB205039)

△ 通讯作者 gll2009cn@aliyun.com

FC)、局部一致性 (regional homogeneity, ReHo)、低频振幅 (amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)、低频振幅分数 (fraction of ALFF, fALFF) 等常用的数据处理和分析方法, 对 PHN 病人、HZ 病人、健康人三者病程发展之间的脑区静息磁共振成像变化结果进行研究分析。其中 FC、ALFF 和 ReHo 这三种方法在表达脑区功能改变中各有侧重。

FC 研究的是人脑区空间上存在距离的神经活动之间在时间上的相关性, 即研究空间上不同间隔的脑区之间在神经及其生理学上是否存在一定联系。FC 分析方法主要包括: 基于种子点的相关分析方法、Granger 因果分析 (granger causality analysis, GCA) 方法、基于体素镜像同伦连接 (voxel-mirrored homotopic connectivity, VMHC) 方法、独立成分分析 (independent component analysis, ICA) 及基于图论的脑网络分析等。功能连接分析能提供与种子点相关的功能连接脑区的位置和功能连接的程度等信息, 在对比中提示不同病程病人脑内神经活动相关性改变的规律。

人脑即使在静息状态下神经元也会存在一定自发性的活动, ALFF 可以通过测量脑神经活动时 BOLD 信号偏离平均基线水平的幅度来提示脑区内神经自发活动的强度。而 fALFF 则通过采用 0.01~0.08 Hz 之间的平均信号振荡强度和整个频段振荡信号的比值, 消除了脑部自身因素对数据结果的影响, 从而提高了在检测神经元自发性活动时的灵敏度和特异性, 可以更加准确地反映脑区在静息状态下的神经元自发活动的状态。ALFF 值升高的脑区反映神经元活动的兴奋性增高, 提示此处脑区的代谢增强; ALFF 值减低, 说明神经元活动受到抑制^[9]。

ReHo 是一种可以从时间相似的角度来反映局部脑区神经活动的同步性的方法, 通过测量 Y 一个体素与邻近体素 BOLD 信号的时间序列同步性, 若 ReHo 增加则同步性增强, 若 ReHo 降低则同步性减弱。ReHo 升高提示局部神经元活动趋向于同步; ReHo 降低则提示局部神经元活动上时间并不一致, 局部脑区功能活动同步性异常表明 PHN 病人大脑结构及可塑性已经发生了变化, 这为了解 PHN 病人的中枢病理生理机制提供了更多有价值的信息^[10]。

二、不同病程的影像学分析比较

1. 从 HZ 期过渡到 PHN 期脑区变化分析

从 HZ 期过渡到 PHN 期, 从急性疼痛转为慢性疼痛, 病人行为学特征出现一系列变化, 主要表现在情感上, 发现与情感有关的脑区 ReHo、ALFF 及 fALFF 值变化将提示其可能具有诊断意义。梁豪文^[11]等发现 PHN 组较 HZ 组 ReHo 值升高的脑区有: 右侧小脑、双侧丘脑、右侧脑岛及海马体等。Cao^[12]等发现从急性期转为慢性期, PHN 病人小脑大面积的活动明显增加 (小脑 ReHo 及 ALFF 值升高), 而枕叶、颞叶、顶叶和边缘叶的某些区域活动则明显减少。Cao 等^[13]另一研究发现从 HZ 发展为 PHN, PHN 病人小脑与额叶的活动性显著增加 (小脑 ReHo 值升高), 而枕叶及边缘叶的活动性则明显降低, PHN 病人小脑与颞叶的灰质体积升高, 额叶、顶叶与枕叶的灰质体积降低。本团队研究发现^[14], 与 HZ 病人相比, PHN 病人左侧小脑扁桃体、小脑小山和左侧豆状核灰质体积显著增加 (见图 1), 同时表现出较高的受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 下面积。ROC 曲线可反映某分析方法特异性与敏感性的关系, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 越大, 其诊断准确性越高。

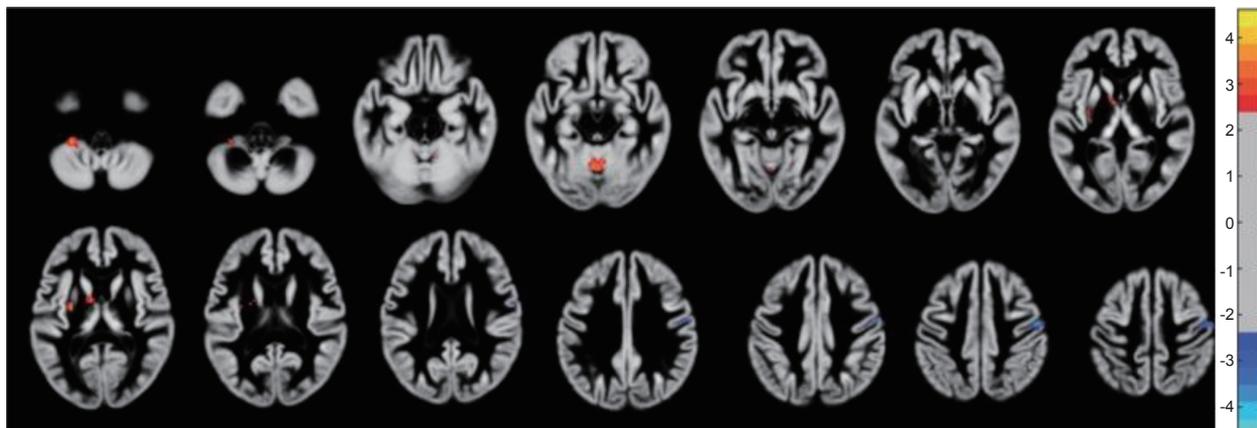


图 1 对比 HZ 病人与 PHN 病人左侧小脑前叶、小脑蚓部、左侧豆状核灰质体积增加, 右侧中央后回灰质体积减少 (红色代表灰质体积增加, 蓝色代表灰质体积减少)



以上均提示小脑的 ReHo 值与灰质体积可能是判断 HZ 转化为 PHN 的临床诊断标志, 小脑可能成为克服慢性疼痛的靶标之一。

2. PHN 病人与健康人脑区变化分析

比较健康人群和 PHN 病人从正常过渡到异常的过程发现, PHN 病人在部分脑区的活动强度、联系性及物理形态上发生一定的变化。检测这些变化的早期进程, 可以在某些方面提示如何辨别一位健康人是否有向 PHN 发展趋势, 以便临床及早作出预防和治理。

Cao 等^[13,15]发现 PHN 病人与健康人相比局部脑效率降低。在边缘叶、扣带回、颞叶、枕叶、顶叶等脑区观察得到的 ReHo、fALFF 值相较于健康人较低, 扣带皮层和前额叶是感知疼痛的情感和认知调节的关键区域, PHN 病人在扣带回和额叶反应异常, 多处脑区的代谢、功能活跃性以及同步性减弱, 可能是其在反复的疼痛下对于疼痛的感知变弱, 以减轻和逃避自身痛苦的机制。PHN 病人 ReHo、fALFF 值相较于健康人升高主要体现在小脑、脑桥、额叶(中央前回和中额回)等区, 提示 PHN 病人该部分脑区兴奋性以及联系性都有所加强, 且小脑、脑桥等区都涵盖于“疼痛矩阵”的范围内。“疼痛矩阵”是对疼痛程度增加做出反应时表现出明显激活的脑区, 这部分脑区优先参与了对疼痛的感知, 当这些脑区功能发生紊乱或障碍时, 将引起疼痛反应。Zeng 等^[16]研究表明 PHN 病人异常脑区并不局限于疼痛矩阵之内, 在脑干和边缘系统的一些其他区域也参加到局部脑活动的改变, 其中边缘系统中边缘回、扣带回参与人情绪、长期记忆和感觉的处理。由此预测 PHN 病人不仅经历身体和情感疼痛, 而且与正常对照组相比更容易出现情绪障碍, 其中疼痛矩阵和边缘系统可能发挥重要作用, 这提示其可能是临床对于 PHN 病人预防检测的重要信息。

三、相关脑区的功能分析

对上述研究结果再进一步整合分析, 发现 PHN 组病人在小脑、脑干、脑岛、颞叶、额叶等区域的 ReHo、ALFF 及 fALFF 值较急性期组和健康组普遍具有明显的涨落差异, 提示该差异与病程发展情况具有一定的相关性, 尤其是从急性期进入 PHN 这一转变更具临床意义。

有研究分析发现^[15]PHN 病人小脑 ReHo、fALFF 值增加, 由此推测高强度疼痛可能会加强恐惧、不安等负面情绪的记忆, 这在一定程度上解释了慢性疼痛病人后期出现的焦虑、抑郁等心理情感方面的症状。

脑干包括延髓、脑桥、中脑, 与痛觉的传入与调节密切相关。其中以 PAG-RVM 疼痛调节系统最能体现该脑区对疼痛的调节方式^[17]: 痛觉信息经背侧角和脊髓三角核传入导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG), 再投射入延髓头端前腹内侧核群(rostral ventromedial medulla, RVM), 同时 PAG 的激活会引起痛觉缺失现象, 即抑制痛觉经上述通路传入 RVM, 由此可知 PAG-RVM 系统与下行疼痛抑制及疼痛敏化均有关。另外延髓背侧网状核可通过抑制脊髓和髓质背角的痛觉输入发挥作用, 在条件性疼痛调节中也很重要。由此观之, 脑干的调节不论是在急性期还是在慢性期病人的痛觉认知中都是相当重要的。

脑岛主要接受内侧丘脑的直接投射, 是内侧痛觉系统重要组成部分。此外, 脑岛也是“疼痛矩阵”的核心脑区之一, 在急性疼痛、PHN 病人自发性疼痛、触诱发痛中能被显著激活^[18]。而 Bingel 等^[19]对健康者进行疼痛刺激, 发现岛叶前部对于疼痛刺激的反应随时间推移而减弱。Zhang 等^[20]用弥散峰度成像(diffusional kurtosis imaging, DKI)方法发现 PHN 病人的双侧脑岛灰质的 DKI 参数明显下降, 提示该脑区的微结构异常。这些结果提示脑岛在整个疼痛调节中并不仅仅只是单纯兴奋。此外, 岛叶前部还与疼痛情感动机、感觉整合及记忆有关, 而病人因长期慢性疼痛产生的负性情绪如焦虑、抑郁等相关信息也需脑岛进行处理, 疼痛感觉及伴随负性情绪的处理均可使岛叶激活, 可见脑岛在急性期转入慢性疼痛过程中发挥着重要作用。

额叶是精神智能相关脑区, 也是高级认知功能的重要脑区。额上回和额中回均属于前额叶, 前额叶与疼痛相关^[21]。Li 等^[22]发现前额叶的部分脑区如左侧前额叶、左侧中部前额叶等的 ReHo 值与疼痛强度呈明显负相关, 推测前额叶与 PHN 病人慢性疼痛过程相关, 左侧前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)可能与感觉和疼痛体验的情感维度有关。另外 PFC 还与认知功能^[23]如工作记忆、决策、运动规划和执行职能等相关。该脑区在各研究中观测值差异较大, 临床意义较为复杂。Liu 等^[24]采用动脉自旋标记成像法(arterial spin labeling, ASL)研究发现 PHN 病人双侧前额叶脑血流量增加, 这种长期慢性疼痛引起的这种脑区灌注变化, 提示该区结构功能有所改变, 可能与导致神经重塑的机制有关。

PHN 病人的颞叶广泛部位出现了 ALFF 值的降低^[25], 提示其在 PHN 病人中发生的改变。王思丹等^[26]用 VBM-DARTEL 方法发现 PHN 病人左侧颞

上回等皮层灰质体积减少, Gerstner 等^[27]也在颞下颌关节紊乱综合征的病人发现双侧颞上回的灰质体积减少。这些脑区神经元活动较常人活动减弱,可能反映了这些脑区正常的脑功能遭到抑制或破坏。但是,付维亮等^[28]发现 PHN 病人颞下回与杏仁体外侧基底部的功能连接增强,而颞下回又是视觉信息与物体识别的关键部位,这提示颞叶在慢性疼痛病程中有着更复杂的神经机制。以上研究结果均表明 PHN 病人颞叶区域脑功能出现了不同方面的改变与紊乱。

除上述脑区之外, PHN 病人的顶叶、枕叶数值升高或降低的现象均有出现, PHN 病程的转入对顶叶和枕叶相关神经元的刺激是兴奋作用还是抑制作用有待深入研究。PHN 涉及到多个脑区的磁共振成像数值变化,探讨这些脑区正常功能及其在 PHN 发生发展过程中可能出现的结构或功能变化,有望将此作为 PHN 这一疾病的影像学标记,对临床诊断和治疗工作的开展具有积极的指导意义。

四、总结与展望

PHN 作为一种“不死的癌症”,其高发病率、持续且剧烈的疼痛已经严重影响到了中老年人的生活与工作。通过既往 rs-fMRI 在 PHN 中的研究可知^[29], PHN 病人的小脑、脑岛、额叶、扣带回等脑区的 ReHo 值、ALFF 值、fALFF 值与正常人脑区相比存在异常,提示着 PHN 病人从发病以及病情的转归过程中脑区的变化,这对 PHN 临床预防以及康复有着重要指导意义。因此,未来联合 rs-fMRI 中各种数据分析方法对 PHN 病人的脑区基础活动的变化以及脑区间功能连接进行深入研究,不失为 PHN 中枢机制研究以及临床指导的一个新思路。通过运用 rs-fMRI 的各种数据分析方法对病人异常脑区进行整合、对比、分析和总结,不仅可为 PHN 的临床治疗提供影像学标记和佐证,相关脑区的分析结果也可用于提示 HZ 病人进一步发展为 PHN 的脑区功能变化情况,rs-fMRI 对于 PHN 病人的愈后情况的监测和复查也具有一定的指导意义。

参 考 文 献

[1] 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3):161-167.
 [2] Yang F, Yu S, Fan B, *et al*. The epidemiology of herpes zoster and postherpetic neuralgia in china: Results from a cross-sectional study[J]. Pain Ther, 2019, 8(2):249-259.
 [3] Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review

of incidence and complications of herpes zoster: Towards a global perspective[J]. BMJ Open, 2014, 4(6):e004833.
 [4] Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, *et al*. A systematic review and Meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia[J]. Pain, 2016, 157(1):30-54.
 [5] Peng WW, Guo L, Jin QQ, *et al*. Biological mechanism of post-herpetic neuralgia: Evidence from multiple patho-psychophysiological measures[J]. Eur J Pain, 2017, 21(5):827-842.
 [6] 曹琬钰, 关丽明. 多模态磁共振成像在带状疱疹后神经痛的研究进展 [J]. 磁共振成像, 2019, 10(2):157-160.
 [7] 刘佳琦, 姜建. 带状疱疹后神经痛功能磁共振研究进展 [J]. 实用放射学杂志, 2019, 35(1):142-145.
 [8] 伍颖, 王烈菊, 郁丽娜, 等. 带状疱疹后神经痛病人脑功能性磁共振成像的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(5):371-375.
 [9] Zou QH, Zhu CZ, Yang Y, *et al*. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF[J]. J Neurosci Methods, 2008, 172(1):137-141.
 [10] Zuo XN, Xu T, Jiang L, *et al*. Toward reliable characterization of functional homogeneity in the human brain: preprocessing, scan duration, imaging resolution and computational space[J]. Neuroimage, 2013, 65:374-386.
 [11] 梁豪文, 肖礼祖, 秋云海, 等. 带状疱疹不同阶段局部一致性脑功能磁共振对比研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(10):717-721.
 [12] Cao S, Qin B, Zhang Y, *et al*. Herpes zoster chronification to postherpetic neuralgia induces brain activity and grey matter volume change[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(1):184-199.
 [13] Cao S, Song G, Zhang Y, *et al*. Abnormal local brain activity beyond the pain matrix in postherpetic neuralgia patients: A resting-state functional MRI study[J]. Pain Physician, 2017, 20(2): E303-E314.
 [14] Liu JQ, Gu LL, Huang Q, *et al*. Altered gray matter volume in patients with herpes zoster and postherpetic neuralgia[J]. J Pain Res, 2019, 12:605-616.
 [15] Cao S, Li Y, Deng W, *et al*. Local brain activity differences between herpes zoster and postherpetic neuralgia patients: A resting-state functional MRI study[J]. Pain Phys, 2017, 20(5):E687-E699.
 [16] Zeng P, Huang JB, Wu SX *et al*. Characterizing the structural pattern predicting medication response in herpes zoster patients using multivoxel pattern analysis[J]. Front Neurosci, 2019, 13:00534.
 [17] Napadow V, Sclocco R, Henderson LA. Brainstem neuroimaging of nociception and pain circuitries[J]. Pain Rep, 2019, 4(4):e745.
 [18] 王海滨, 李浪平, 顾卫东. 功能磁共振成像在神经病理性疼痛研究中的应用进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23 (6):405-410.

- [19] Bingel U, Schoell E, Herken W, *et al.* Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system[J]. *Pain*, 2007, 131(1-2):21-30.
- [20] Zhang Y, Yu T, Qin BY, *et al.* Microstructural abnormalities in gray matter of patients with postherpetic neuralgia: A diffusional kurtosis imaging Study[J]. *Pain Physician*, 2016, 19(4):E601-E611.
- [21] Bogdanov VB, Viganò A, Noirhomme Q, *et al.* Cerebral responses and role of the prefrontal cortex in conditioned pain modulation: An fMRI study in healthy subjects[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 281:187-198.
- [22] Li J, Huang X, Sang K, *et al.* Modulation of prefrontal connectivity in postherpetic neuralgia patients with chronic pain: A resting-state functional magnetic resonance-imaging study[J]. *J Pain Res*, 2018, 11:2131-2144.
- [23] D'Esposito M, Postle BR. The cognitive neuroscience of working memory[J]. *Annu Rev Psychol*, 2015, 66:115-142.
- [24] Liu J, Hao Y, Du MY, *et al.* Quantitative cerebral blood flow mapping and functional connectivity of postherpetic neuralgia pain: A perfusion fMRI study[J]. *Pain*, 2013, 154(1):110-118.
- [25] 廖翔, 陈富勇, 陶蔚, 等. 带状疱疹后遗神经痛病人脑基础活动改变的功能核磁共振研究 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2015, 42(10):947-954.
- [26] 王思丹, 鲁毅, 赵卫, 等. VBM-DARTEL 法观察带状疱疹后遗神经痛病人脑灰质体积的形态学改变 [J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(9):1337-1340, 1356.
- [27] Gerstner G, Ichesco E, Quintero A, *et al.* Changes in regional gray and white matter volume in patients with myofascial-type temporomandibular disorders: A voxel-based morphometry study[J]. *J Orofac Pain*, 2011, 25(2):99-106.
- [28] 付维亮, 陶蔚, 陈富勇. 带状疱疹后神经痛病人杏仁核的功能连接改变研究 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2018, 45(8):841-852.
- [29] 洪顺达, 顾丽丽, 刘佳琦, 等. 带状疱疹后神经痛病人静息态镜像同伦功能连接研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(1):23-28.

(上接第 926 页)

- [3] Schultz DM, Orhurhu V, Khan F, *et al.* Patient satisfaction following intrathecal targeted drug delivery for benign chronic pain: Results of a single-center survey study[J]. *Neuromodulation*, 2020, 5:32378289.
- [4] 王昆, 金毅. 难治性癌痛专家共识 (2017 年版) [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(16):787-793.
- [5] Deer TR, Caraway DL, Wallace MS. A definition of refractory pain to help determine suitability for device implantation[J]. *Neuromodulation*, 2014, 17(8):711-715.
- [6] Deer TR, Caraway DL, Wallace MS. A definition of refractory pain to help determine suitability for device implantation[J]. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2014, 17(8):711-715.
- [7] Huang Y, Li X, Zhu T, *et al.* Efficacy and safety of ropivacaine addition to intrathecal morphine for pain management in intractable cancer[J]. *Mediat Inflamm*, 2015: 439014.
- [8] Liu HJ, Gao XZ, Liu XM, *et al.* Effect of intrathecal dexmedetomidine on spinal morphine analgesia in patients with refractory cancer pain[J]. *J Palliat Med*, 2014, 17(7):837-840.
- [9] 张先红, 黄东, 杨金凤, 等. 鞘内泵入吗啡联合地塞米松治疗癌性骨痛的随机对照研究 [J]. *肿瘤*, 2015, 35(4):439-445.
- [10] 田凯. 鞘内氢吗啡酮联合用药自控镇痛治疗难治性癌痛价值分析 [J]. *中国实用医药*, 2020, 15(2):142-144.
- [11] 谢文强, 李伟彦, 刘健, 等. 持续鞘内吗啡联合布比卡因用于中重度晚期癌痛病人的疗效和安全性 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2012, 28(6):585-587.
- [12] 马钰, 陈岩, 咸峰, 等. 鞘内注射右美托咪定联合吗啡对晚期癌症病人癌性疼痛及血清炎性因子的影响 [J]. *癌症进展*, 2019, 17(10):1198-1200, 1236.
- [13] 黄君安, 易仁合, 孙岸灵, 等. 持续鞘内吗啡联合罗哌卡因用于中、重度晚期癌痛病人的疗效观察 [J]. *中国医学创新*, 2016, 13(4):43-46.
- [14] Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: The fourth step in the World Health Organization analgesic ladder?[J]. *Cancer Control*, 2000, 7:149-156.
- [15] McDowell GC, Winchell J. Role of primary care physicians in intrathecal pain management: A narrative review of the literature[J]. *Postgrad Med*, 2018, 130(4): 411-419.
- [16] Nah SY, Saya D, Barg J, Vogel Z. Opiate receptor agonists regulate phosphorylation of synapsin I in cocultures of rat spinal cord and dorsal root ganglion[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993, 90(9):4052-4056.
- [17] 章沿锋, 杨旖欣, 冯智英. 鞘内药物输注系统植入术适应证和药物选择的进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(10):723-728.
- [18] Chen GH, Spiegel MA, Magram YC, *et al.* Evaluation of fixed intrathecal bupivacaine infusion doses in the oncologic population[J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(7):984-990.