



甲状腺功能减退症诱发疼痛及其影响因素 *

李晓慧 雷 静[△] 尤浩军[△]

(延安大学感觉与运动疾病转化医学研究中心, 延安 716000)

摘 要 甲状腺功能减退症(简称“甲减”)导致的疼痛是甲减的特殊临床表现之一,属于神经病理性疼痛,多发于女性及老年人群,累及肌肉、关节、头部等多个部位,严重影响病人的生活质量。目前,甲减性疼痛的发生机制不明,临床亦缺乏有针对性的治疗方案。本文总结近年来有关甲减性疼痛的相关研究,对甲减动物模型、甲减性疼痛的性质、发生发展及临床甲减疼痛治疗进行综述,以期为甲减病人的疼痛诊疗提供参考。

关键词 甲状腺功能减退;疼痛;痛觉调控

甲状腺功能减退症(hypothyroidism)简称“甲减”,是由于甲状腺功能降低或其他原因导致的甲状腺激素(thyroid hormone, TH)合成分泌减少的代谢性疾病。甲减常由药物过度治疗、手术损伤及自身免疫病等因素引起,疾病初期多以体温降低(35℃~36℃)和精神轻度萎靡为主要症状^[1]。近年来,甲减病人出现的非典型临床表现包括疼痛、焦虑、抑郁及睡眠障碍等已愈发引起研究人员的广泛关注。其中,甲减性疼痛最为常见,表现为肌肉关节痛、四肢疼痛及头痛等。甲减患病时间愈长,其疼痛感受则愈剧烈,而甲减疼痛的慢性化更为病人带来极大的身心困扰和经济负担。伴随人口老龄化进程,甲减性疼痛的发生率逐年攀升,为30%~80%,且临床缺乏有针对性的治疗方案^[1]。国内、外研究者通过动物及临床研究探索了甲减性疼痛的发生机制。目前已普遍接受,外周及中枢神经系统结构和功能的改变、神经递质分泌紊乱及代谢性因素等可能都是导致甲减性疼痛发生、发展及慢性化的因素^[2]。本文回顾了近年有关甲减性疼痛的研究进展,对甲减的动物模型、甲减性疼痛的性质、发生发展及甲减疼痛的临床治疗进行分析,以期为基础研究和临床工作者深入了解并治疗甲减性疼痛提供理论基础。

一、动物模型的建立

为研究甲减类疾病的发病机制,研究者们通过多种方式建立动物模型。常用建模方法有:化学药物诱导甲减模型、低碘甲减模型、放射性甲减模型、甲状腺切除甲减模型及转基因甲减模型等。每种造模方法各有其优缺点。

1. 模型成功的标志

目前,甲减动物模型的验证模型标准主要来自于生化检查和病理学检查两方面。多数研究以血清激素水平下降作为验证模型成功的标准。与正常动物相比,若实验动物的血清三碘甲状腺原氨酸(3, 5, 3'-triiodothyronine, T₃)及四碘甲状腺原氨酸(tetraiodothyronine, T₄)水平显著降低,而促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平显著升高,则表示造模成功。也有部分研究者以甲状腺体积增大、重量增加、甲状腺滤泡上皮增生及滤泡胶质减少等病理学改变作为模型成功的标志^[3]。

2. 甲减动物模型及分类

(1) 化学药物诱导甲减模型:化学药物诱导动物甲状腺功能减退的主要作用原理是通过干扰甲状腺球蛋白中酪氨酸残基的碘化过程以阻滞T₃/T₄的合成。该模型适用于模拟临床药物过度治疗甲亢所导致的甲减。目前研究中常用的抗甲状腺药物有甲巯咪唑(2-Mercapto-1-methylimidazole, MMI)、丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)及高氯酸钠(NaClO₄)。其中应用最广泛的是PTU加饮用水法。

MMI法: Zhao等^[4]选取4周龄雄性大鼠,通过灌胃法每日给予大鼠5 mg/100 g MMI,持续3周,成功造模。Rousseau等^[5]自雌性大鼠怀孕起每日以0.05% MMI加入饮水中喂养,产后2周母鼠及幼鼠的血清T₄水平均显著下降。

PTU法: Rastegar-Moghaddam等^[6]用0.05% PTU喂养大鼠,6周后成功建立甲减模型。Park等^[7]采用PTU饮用水法,将0.025%的PTU添加至饮水中,从妊娠第14天到后代出生后第21天连续喂

* 基金项目: 国家自然科学基金(82074564, 81860410)

[△] 通信作者 雷静 jinglei_2000@126.com; 尤浩军 haojunyou@126.com



养孕鼠及幼鼠，成功建立先天性甲减模型。

其他：Remaud 等^[8]选取雄性小鼠为实验对象，以 0.1% MMI 辅以 0.5% NaClO₄ 配置饮用水，连续喂养 28 天建立甲减模型。NaClO₄ 能够通过抑制 Na⁺/I⁻ 同向转运蛋白功能，并改变其形状来控制甲状腺细胞内可移动的碘化物量，阻碍 TH 合成。

上述通过化学药物诱导建模的方法皆具有简单易行、可重复性高及成本低等优点。不足之处在于灌胃法和饮用水加药法会导致药物剂量难控制，且停药后 T₃/T₄ 激素水平不可持久维持在低位。

(2) 低碘甲减模型：低碘甲减模型是以低碘饲料喂养大鼠，通过减少机体碘离子的供应以遏制 TH 合成，建立甲减模型。Gilbert 等^[9]试图研究母鼠甲减对幼鼠神经发育的影响，通过给孕鼠每日喂养无碘或低碘饲料（碘含量 25~125 μg/kg）以建立甲减模型。研究发现出生 10 周后的甲减幼鼠的齿状回兴奋性突触传递出现障碍，皮质 T₄ 浓度显著减少。Zhao 等^[10]以 60 μg/kg 的低碘饲料喂养成年雄性大鼠，持续喂养 16 周后，建立甲减模型，发现实验组大鼠甲状腺出现甲状腺组织增生、滤泡上皮细胞增生、滤泡腔变小。低碘甲减模型较好地模拟了食物缺碘导致的甲减。该模型的优点在于操作简单，无创性操作，可重复性好，成功率高。但是该模型同样有缺点，如造模周期较长，需要精确计算食物中碘含量及成模所需时间，且停止特殊饮食后的动物 TH 水平恢复速度快，由此限制了该模型的广泛推广。

(3) 放射性甲减模型：I¹³¹ 是一种放射性核素，发射出的 β 粒子能直接透过三级 DNA 结构，诱导 DNA 分子出现电解，从而导致甲状腺细胞死亡。Yu 等^[11]将 5mCi/kg 的 I¹³¹ 制剂溶解在生理盐水中以灌胃法建立甲减大鼠模型，每日 1 次，10 天后成模。放射性甲减模型的优点在于小剂量 I¹³¹ 即可引起永久性甲减。该模型的缺点在于增加了实验者在

放射性环境中的暴露风险，需要专业的放射性同位素防护技能，故国内外均较少使用。

(4) 甲状腺切除甲减模型：甲状腺切除是目前最常用的甲减建模方式，通过完全或部分切除实验动物的甲状腺组织，使 TH 快速而持久的降低。Alkadhi 等^[12]采用甲状腺切除的方式造模，术后大鼠的血清 T₃ 及 T₄ 浓度显著降低，建立了符合实验要求的甲减模型。该甲减模型的优点是能够模拟耳鼻喉术后出现的甲减，且根据实验目的进行选择全切或半切控制甲减降低程度，用时少，成功率高。但局限性在于手术操作的要求高（术中不当操作会伤及喉返神经致动物呛咳窒息），需要熟练的手术技巧。另外，由于容易损伤滤泡旁细胞导致低钙血症，因此术后应及时给动物补充适量葡萄糖酸钙，预防低钙诱发的抽搐。

(5) 转基因甲减模型：利用转基因技术，可在实验动物基因组的特殊位点插入特定基因序列，建立所需的实验动物模型。研究显示，通过靶向删除编码小鼠 TR-β 基因的外显子，达到阻碍 TR-β₁ 及 TR-β₂ 合成的目的，减少 TH 的产生。Contreras-Jurado 等^[13]在苏氨酸 TR-β₁ 突变体的转基因模型鼠上成功制作了甲减模型。该方法造模的优势是造模成功率高，且成模迅速。弊端在于技术要求高、操作难度大及实验经费需求高，较难广泛推广使用。

上述甲状腺功能减退动物模型建模的方法及优缺点见表 1。

二、甲减对伤害性反应及疼痛的影响

1. 临床甲减病人的痛觉改变

甲减性疼痛以肌肉痛最为常见，常发生于四肢及肩背部，以四肢远端骨骼肌及肩带肌为主，严重时累及关节，引起关节疼痛、屈曲受限、活动不便等症状^[14]。临床研究证明，甲减会影响机体对伤害性刺激的感受，主要表现为肢端感觉异常，病人主诉四肢麻木并伴有刀割样或烧灼样疼痛，物理诊查

表 1 甲状腺功能减退动物模型建模方法及优缺点

建模方法	优点	缺点	参考文献
化学药物诱导甲减模型	简单易行，可重复性高，成本低	药物剂量难控制，停药后 T ₃ /T ₄ 激素水平不可持久维持在低位	[6]
低碘甲减模型	操作简单，无创性操作，可重复性好，成功率高	造模周期较长，需要精确计算食物中碘含量及成模所需时间，停止特殊饮食后的动物 TH 水平恢复速度快	[9]
放射性甲减模型	小剂量 I ¹³¹ 即可引起永久性甲减	增加实验者放射性环境暴露风险，需要专业的放射性同位素防护技能	[11]
甲状腺切除甲减模型	能根据实验目的进行选择全切或半切控制甲减降低程度，用时少，成功率高	手术操作的要求高（易触及喉返神经致呛咳窒息），需要熟练的手术人员	[12]
转基因甲减模型	造模成功率高，成模迅速	技术要求高，操作难度大，实验经费高	[13]



可发现双下肢末梢型感觉障碍及手-袜套样感觉缺失^[15]。Ørstavik等^[16]以38例甲减病人作为研究对象,发现47%甲减病人的四肢远端存在触诱发痛、弥漫性肌肉自发痛及手足部位痛觉过敏等多种临床表现。

另外,甲减性疼痛并不仅局限于四肢及肩背部,也有甲减病人伴发头面部疼痛的案例。《头痛疾病国际分类》中表明,约三分之一的甲减病人都有罹患头痛的经历,通常发生于确诊甲减后的1~2月内,发作频率随病程进展而不断增高,每次发作持续4~72小时^[17]。

2. 实验性甲减对伤害性反应的影响

动物研究发现,实验性甲减大鼠也出现伤害性反应异常的表现,但对于甲减导致伤害性反应敏化或减退的结论却是矛盾的。在实验性妊娠甲减动物模型,Alves等^[18]发现出生后的仔鼠对伤害性热刺激敏感,运动能力显著降低,但对伤害性机械刺激的反应则不受影响。同样,为验证甲减对前扣带回皮层疼痛信息的处理和突触传递的影响,Yi等^[19]在实验性甲减小鼠的研究中发现甲减导致的热痛觉过敏现象,而对伤害性机械刺激亦无影响。Rohani等^[20]在先天性甲减幼鼠的后足跖面注射1%~10%福尔马林,以测试其疼痛敏感性和反应性。研究者发现从出生后第7天起,甲减幼鼠的抬脚及舔足平均次数明显高于正常幼鼠,且福尔马林浓度愈高,抬脚次数也愈频繁,表明甲减幼鼠的疼痛反应与伤害性刺激的刺激强度呈正相关。相反,Bruno等^[21]分别建立了成年甲亢大鼠模型及妊娠甲减大鼠模型,以甩尾反射指标评估其伤害性感受,发现初期甲状腺功能减退大鼠及新生幼鼠的热敏感性降低,而甲亢大鼠则出现热痛敏现象。上述实验结果之间的矛盾现象,其可能原因与外周伤害性机械和热刺激所诱发的痛反应接受不同的痛觉内源性下行调控作用有关^[22-24]。

三、甲减致痛机制

目前甲减性疼痛的发生机制尚未完全明了,甲状腺激素不足对周围神经系统及中枢神经系统的结构及功能均会产生明显影响。

1. 解剖结构改变

(1) 周围神经系统:甲减可导致弥漫性外周感觉与运动神经病变,其中最常累及肢体远端神经纤维。Salas-Lucia等^[25]发现甲减大鼠的腓肠神经出现了节段性脱髓鞘及有髓纤维大量缺失的病理改变。Magri等^[26]对甲减病人肢体皮肤进行活检,并检测其表皮内神经纤维密度(intraepidermal nerve fiber, IENF),发现多达60%的远端肢体及20%的近端肢

体的IENF异常降低,提示甲减患病过程中存在外周细神经纤维损害,可能是导致甲减大鼠出现痛觉过敏的主要外周因素。另有研究发现,髓鞘脱失是导致肢体感觉障碍及手-袜套样感觉缺失的重要原因,这与甲减状态下的树突-轴突相关基因Srg-1表达障碍有关^[27]。

(2) 中枢神经系统:TH水平下降可能导致脑内灰质结构的重塑。甲减病人磁共振成像检查结果显示:与健康受试者相比,甲减病人相关大脑皮质,如额上/下回、中央前/后回、枕下回以及颞上回等部位,灰质体积显著缩小^[28]。此外,研究人员还在甲减大鼠模型中发现了丘脑-皮质的神经元轴突密度显著降低,以及由于轴突脱髓鞘所导致的大脑半球间胼胝体连接和白质体积缩小现象^[29]。上述大脑结构(尤其是痛觉调控相关脑区,如大脑皮质、丘脑)所发生的改变,会严重影响高位中枢对伤害性信息的处理、加工及整合功能。

2. 分子机制

(1) 神经生长因子:TH通过调节大脑中众多神经生长因子(nerve growth factor, NGF),如髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、2',3'-环腺苷酸3'-磷酸二酯酶(2',3'-Cycloadenosyl 3'-phosphodiesterase, CN-Pase)、髓鞘相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)、蛋白脂质蛋白(proteolipid protein, PLP)及脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)基因的表达影响中枢神经系统的生长发育,对感觉神经的形成及痛觉的传导调控过程起重要作用^[30]。研究显示,TH供给不足可延迟大脑皮质的少突胶质细胞中MBP、MAG及CNPase等特定髓鞘基因的转录,减少BDNF、PLP和髓鞘相关少突胶质细胞碱性蛋白数量,干扰神经纤维髓鞘的形成,致使神经冲动的传导出现异常^[31]。

(2) 炎症因子:白介素-6(interleukin-6, IL-6)与肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是与痛觉过敏关系密切的炎症细胞因子,其可作用于谷氨酸受体,激活神经元兴奋性,神经元持续异常放电,导致伤害性反应增强。Zirak等^[32]在甲减大鼠的脊髓背角神经元中观察到IL-6和TNF- α 表达均显著上调。IL-6和TNF- α 的表达增多能诱导免疫细胞的积聚和激活,导致神经炎症的发生,诱导痛觉过敏。

(3) 致痛物质:一氧化氮及一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)对脊髓水平的伤害性反应敏化起重要作用。研究显示,先天性甲减影响脊髓背角浅层(I-II)NOS的发育表达。与正常幼鼠相比,甲



减幼鼠的脊髓背角 Laminae I-II 层 NADPH-d 反应细胞和 NOS-ir 细胞显著减少, 可能导致伤害性感觉信息加工通路出现功能受损, 介导增强的疼痛相关行为反应^[33]。

(4) 神经递质: 研究显示, 甲减大鼠的大脑皮质、小脑、纹状体及延髓等脑区的单胺类神经递质水平下降, 尤以去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 及 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 浓度的降低最为显著^[34]。5-HT 浓度降低会再次抑制 BDNF 的表达, 从而加重疼痛^[35]。此外, TH 还可通过抑制神经元特异性 K^+/Cl^- 协同转运蛋白 KCC2 的表达来阻碍 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能纤维的发育和成熟过程^[36]。GABA 水平降低, 能减弱其对感觉神经活动的抑制作用, 进一步诱发痛敏。

(5) 细胞内信号转导: NGF 相关的酪氨酸激酶 A (tyrosine protein kinase A, TrkA) /P75 神经生长因子受体 (75 neurotrophin receptor, P75^{NTR}) 信号通路在神经系统发育过程中起关键作用。相关研究发现, 甲减大鼠初级躯体感觉皮质 (primary somatosensory cortex, S1) 细胞 (主要是神经元) 凋亡增多, 这些凋亡细胞主要分布于皮质 I-III 层^[37]。这是由于 TH 水平下降后 NGF 与 TrkA/P75^{NTR} 结合激活下游区的传导通路, 如 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB) 通路及 c-Jun 氨基末端激酶 (c-jun n-terminal kinase, JNK) 通路, 从而抑制大脑皮质中与增殖相关的靶蛋白合成, 如 Bcl-2、Bcl-x (L); 以及促进 P75^{NTR}、半胱氨酸蛋白酶-3 (caspase-3)、caspase-7、Bax 等与凋亡相关靶蛋白过度表达^[38]。这一过程阻碍大脑皮质中神经元的增殖和存活, 加快神经元凋亡, 影响大脑皮质对疼痛的感知和调控功能。

(6) 离子通道: 伤害性信息的传入有赖于初级传入神经纤维上的不同类型的离子通道 (包括钾、钠和钙通道) 的开放及关闭, 其中电压门控钾离子通道 (voltage gated potassium ion channel, K_v) 对神经元兴奋性的影响始于游离神经末梢, 通过影响静息电位和动作电位阈值来调节伤害性信号的传递。在 K_v 家族各个亚单位中, $K_v1.1$ 和 $K_v1.2$ 在疼痛传递中起重要作用, 干扰 $K_v1.1$ 通道的表达会导致 $K_v1.1$ 电流减少, 兴奋性增高, 诱发机械性痛觉过敏^[39]。TH 水平降低也会抑制神经细胞及非神经细胞中 Na^+ , K^+ -ATP 酶转运 Na^+ 和 K^+ 的速率, 引起细胞内 K^+ 浓度变化。有研究显示, 雌性小鼠甲减模型也出现了机械性痛敏的现象, 检查发现甲减小鼠坐骨神经中接受 A δ -纤维传入的神经元兴奋性增加,

并且 $K_v1.1$ 的表达明显降低, 表明 $K_v1.1$ 可能是引起甲减性疼痛和致敏的潜在靶点^[40]。

3. 代谢性因素

临床甲减致痛原因, 亦可能由于机体 TH 供给匮乏导致交感神经系统兴奋性受抑, 引起病人出现失眠、抑郁、注意力不集中等行为及心理变化而造成。TH 是合成红细胞蛋白的必要物质, 缺乏 TH 会导致贫血和疲劳等相关症状, 还可致机体组织供血供氧不足, 运动时骨骼肌血液流量减少, 可能是造成四肢部位疼痛的原因。

四、甲减性疼痛的治疗

针对甲减病因, 以补充左旋甲状腺素 ($L-T_4$) 的激素替代疗法为目前主流的治疗方式。早在 1890 年, 研究者将羊甲状腺移植到患有严重甲减的病人身上或将羊甲状腺提取物注射给甲减病人, 从而达到改善甲状腺功能减退病情的目的。目前, 合成 TH 制剂 $L-T_4$ 依旧是世界上使用最广泛的处方药之一, 世界卫生组织将其视为甲状腺功能减退的首选治疗药物。

临床研究表明, 愈早外源性补充 TH, 对甲减引起的功能障碍和甲减性疼痛的治疗效果会愈好。Penza 等^[41]对一位 60 岁女性甲减伴随 3 月余足部烧灼痛病人给予甲状腺素治疗, 该病人 TH 水平逐渐恢复, 烧灼痛强度也呈现渐进性减弱。而 Brzozowska 等^[42]使用 $L-T_4$ 治疗一位病程达 3 年的甲减伴纤维多发性神经病病人, 尽管缓解了病人的肌肉痛症状, 但病人下肢远端出现的持续性运动和感觉障碍并未得到显著改善。尽管激素替代疗法被证明临床有效, 但该疗法也存在明显的局限性, 例如治疗效果可能会因病人缺乏治疗依从性、剂量不足、吸收不良及耐受性差等因素的影响而降低。另外, 长期 T_4 治疗还可能会诱发心血管疾病、骨质疏松及糖尿病等不良反应。

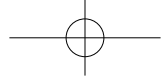
五、小结

综上所述, 甲减伴发的以肌肉痛为主的疼痛症状是机体生理生化多方面改变综合作用的结果。甲减诱发的外周及中枢神经系统结构和功能上的变化可能是甲减性疼痛的主因, 但其详细的病理机制仍待进一步研究。探究慢性甲减疼痛病人中 TH 作用的相关科学问题, 能为临床提供更具针对性的治疗方案, 同时亦是提高甲减性疼痛治疗效果的希望之路。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Sarac F, Savas S, Yalcin MA, *et al.* The frequency of



- muscle pain in patients with primary hypothyroidism and biochemical characteristics according to age[J]. *Eur Geriatr Med*, 2013, 4:S138.
- [2] Baksi S, Pradhan A. Thyroid hormone: sex-dependent role in nervous system regulation and disease[J]. *Biol Sex Differ*, 2021, 12(1):25.
- [3] 张倩为, 綦一澄, 汤明明, 等. 碘与甲状腺疾病的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021, 27(7):1373-1379.
- [4] Zhao X, Cao Y, Jin H, *et al*. Hydrogen sulfide promotes thyroid hormone synthesis and secretion by upregulating sirtuin-1[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:838248.
- [5] Rousseau JP, Buteau-Poulin A, Kinkead R. Maternal thyroid hormone deficiency and cardiorespiratory disorder in rat pups[J]. *Exp Neurol*, 2019, 320:112960.
- [6] Rastegar-Moghaddam SH, Hosseini M, Alipour F, *et al*. The effects of vitamin D on learning and memory of hypothyroid juvenile rats and brain tissue acetylcholinesterase activity and oxidative stress indicators[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2022, 395(3): 337-351.
- [7] Park JS, Lee SH. Effects of maternal hypothyroidism on the pubertal development in female rat offspring[J]. *Dev Reprod*, 2021, 25(2):83-91.
- [8] Remaud S, Ortiz FC, Perret-Jeanneret M, *et al*. Transient hypothyroidism favors oligodendrocyte generation providing functional remyelination in the adult mouse brain[J]. *Elife*, 2017, 6:e29996.
- [9] Gilbert ME, Hedge JM, Valentín-Blasini L, *et al*. An animal model of marginal iodine deficiency during development: the thyroid axis and neurodevelopmental outcome[J]. *Toxicol Sci*, 2013, 132(1):177-195.
- [10] Zhao J, Yu J, Shan Z, *et al*. MicroRNA expression profiles of the thyroid after goiter formation and involution in rats under different iodine regimens[J]. *Endocrine*, 2021, 73(3):598-608.
- [11] Yu D, Zhou H, Yang Y, *et al*. The bidirectional effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on anxiety-and depression-like behaviors in rats[J]. *Horm Behav*, 2015, 69:106-115.
- [12] Alkadhi KA, Alzoubi KH. Comparison of effects of spatial and non-spatial memory acquisition on the camkii pathway during hypothyroidism and nicotine treatment[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(4):1930-1937.
- [13] Contreras-Jurado C, García-Serrano L, Martínez-Fernández M, *et al*. Impaired hair growth and wound healing in mice lacking thyroid hormone receptors[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e108137.
- [14] 黄菁梅, 谭焕源. 以肌无力/肌痛为首发症状的甲状腺功能减退症 7 例 [J]. *内科*, 2009, 4(5):806-807.
- [15] Qureshi AG, Jha SK, Iskander J, *et al*. Diagnostic challenges and management of fibromyalgia[J]. *Cureus*, 2021, 13(10):e18692.
- [16] Ørstavik K, Norheim I, Jørum E. Pain and small-fiber neuropathy in patients with hypothyroidism[J]. *Neurology*, 2006, 67(5):786-791.
- [17] Filipchuk M, Gassmann J, Castro Zamparella T, *et al*. High rates of (treated) hypothyroidism among chronic migraine patients consulting a specialized headache clinic: are we missing something?[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(2):1249-1254.
- [18] Alves I, Cruz K, Mota C, *et al*. Experimental hypothyroidism during pregnancy affects nociception and locomotor performance of offspring in rats[J]. *Eur J Pain*, 2013, 17(9):1291-1298.
- [19] Yi J, Zheng JY, Zhang W, *et al*. Decreased pain threshold and enhanced synaptic transmission in the anterior cingulate cortex of experimental hypothyroidism mice[J]. *Mol Pain*, 2014, 10:38.
- [20] Rohani MH, Akbari Z, Behzadi G. Congenital hypothyroidism alters formalin-induced pain response in neonatal rats[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2009, 27(1):53-57.
- [21] Bruno AN, Fontella FU, Bonan CD, *et al*. Activation of adenosine A(1) receptors alters behavioral and biochemical parameters in hyperthyroid rats[J]. *Behav Brain Res*, 2006, 167(2):287-294.
- [22] You HJ, Lei J, Sui MY, *et al*. Endogenous descending modulation: spatiotemporal effect of dynamic imbalance between descending facilitation and inhibition of nociception[J]. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 21):4177-4188.
- [23] You HJ, Lei J, Xiao Y, *et al*. Pre-emptive analgesia and its supraspinal mechanisms: enhanced descending inhibition and decreased descending facilitation by dexmedetomidine[J]. *J Physiol*, 2016, 594(7):1875-1890.
- [24] You HJ, Lei J, Pertovaara A. Thalamus: the 'promoter' of endogenous modulation of pain and potential therapeutic target in pathological pain[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 139:104745.
- [25] Salas-Lucia F, Pacheco-Torres J, González-Granero S, *et al*. Transient hypothyroidism during lactation alters the development of the corpus callosum in rats. An in vivo magnetic resonance image and electron microscopy study[J]. *Front Neuroanat*, 2020, 14:33.
- [26] Magri F, Buonocore M, Oliviero A, *et al*. Intraepidermal nerve fiber density reduction as a marker of pre-clinical asymptomatic small-fiber sensory neuropathy in hypothyroid patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 163(2):279-284.
- [27] Krebs J. The influence of thyroid hormone on Ca²⁺ signaling pathways during embryonal development[J]. *Curr Top Med Chem*, 2021, 21(13):1121-1128.
- [28] Zhang Y, Yang YQ, Tao B, *et al*. Gray matter and regional brain activity abnormalities in subclinical hypothyroidism[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:582519.



- [29] Moog NK, Entringer S, Heim C, *et al.* Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development[J]. *Neuroscience*, 2017, 342:68-100.
- [30] Niiyama T, Kuroiwa M, Yoshioka Y, *et al.* Sex differences in dendritic spine formation in the hippocampus and animal behaviors in a mouse model of hyperthyroidism[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14:268.
- [31] Memarpour S, Beheshti F, Baghchehi Y, *et al.* Neuronal nitric oxide inhibitor 7-nitroindazole improved brain-derived neurotrophic factor and attenuated brain tissues oxidative damage and learning and memory impairments of hypothyroid juvenile rats[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(11):2775-2785.
- [32] Zirak A, Soleimani M, Jameie SB, *et al.* Related fluoxetine and methylprednisolone changes of TNF- α and IL-6 expression in the hypothyroidism rat model of spinal cord injury[J]. *Cell J*, 2021, 23(7):763-771.
- [33] Afarinesh MR, Behzadi G. The effects of de-whiskering and congenital hypothyroidism on the development of nitrergic neurons in rat primary somatosensory and motor cortices[J]. *Cell J*, 2018, 20(2):157-167.
- [34] Tousson E, Ibrahim W, Arafa N, *et al.* Monoamine concentrations changes in the PTU-induced hypothyroid rat brain and the ameliorating role of folic acid[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2012, 31(3):282-289.
- [35] 王威, 徐静, 万燕杰. CCI大鼠延髓头端腹内侧核5-HT1A受体参与疼痛-抑郁共病的可能机制[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(4):256-263.
- [36] Liu B, Wang Z, Lin L, *et al.* Brain GABA⁺ changes in primary hypothyroidism patients before and after levothyroxine treatment: A longitudinal magnetic resonance spectroscopy study[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 28:102473.
- [37] Zhang F, Chen J, Lin X, *et al.* Subclinical hypothyroidism in pregnant rats impaired learning and memory of their offspring by promoting the p75NTR signal pathway[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(5):688-697.
- [38] Zhang F, Lin X, Liu A, *et al.* Maternal subclinical hypothyroidism in rats impairs spatial learning and memory in offspring by disrupting balance of the TrkA/p75^{NTR} signal pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(9):4237-4250.
- [39] Alles SRA, Smith PA. Peripheral voltage-gated cation channels in neuropathic pain and their potential as therapeutic targets[J]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2021, 2:750583.
- [40] Suda M, Takatsuru Y, Amano I, *et al.* Adult-onset hypothyroidism causes mechanical hypersensitivity due to peripheral nerve hyperexcitability based on voltage-gated potassium channel downregulation in male mice[J]. *J Neurosci Res*, 2022, 100(2):506-521.
- [41] Penza P, Lombardi R, Camozzi F, *et al.* Painful neuropathy in subclinical hypothyroidism: clinical and neuropathological recovery after hormone replacement therapy[J]. *Neurol Sci*, 2009, 30(2):149-151.
- [42] Brzozowska MM, Banthia S, Thompson S, *et al.* Severe hypothyroidism complicated by myopathy and neuropathy with atypical demyelinating features[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2021, 2021:5525156.

• 消 息 •

2022年10月17日“世界镇痛日”——主题：提高疼痛的综合疗护能力

自2004年10月国际疼痛学会(The International Association for the Study of Pain, IASP)倡议设立“世界镇痛日”，确定每年10月第3个周一为“世界镇痛日(Global Day Against Pain)”，并冠以一个主题，该主题也成为整个年度即“世界抗痛年(Global Year Against Pain)”主题。全国各地疼痛科可根据实际情况，举行义诊及宣传活动，进行疼痛科普教育、疼痛医学咨询等。我们的口号是：“免除疼痛是患者的基本权利，是医师的神圣职责”。健康所系，性命相托，需要我们共同努力，以敬畏之心做好疼痛医学研究和医疗服务！

2022—2023年“世界抗痛年”主题为“提高疼痛的综合疗护能力(Integrative Pain Care)”

2022年10月17日世界镇痛日

2022年10月17—23日中国镇痛周

2022年10月—2023年10月世界抗痛年