



卒中后中枢性疼痛的病理生理机制及治疗*

陶毅航 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 脑卒中是一种常见的神经系统疾病, 包括出血性和缺血性脑卒中, 临床表现以感觉和运动功能障碍为主。作为脑卒中难治后遗症之一的卒中后中枢性疼痛 (central post-stroke pain, CPSP), 发病时间不一, 症状不尽相同, 易与其他病理性痛混淆, 且临床疗效不佳。由于 CPSP 的发病机制不明确, 临床通常以药物治疗为主, 辅以神经调控、神经阻滞和手术治疗等手段。本文将总结 CPSP 的临床特点, 重点从丘脑功能可塑性改变及胶质细胞介导的细胞和分子机制角度探讨 CPSP 的发病机制和相关临床治疗手段, 为 CPSP 的基础研究和临床治疗提供思路。

关键词 脑卒中; 卒中后中枢性疼痛; 丘脑 ‘伤害性反应辨别器’; 胶质细胞

近年来, 随着老年社会的到来, 脑卒中的发病率逐年上升。除相应的感觉和运动功能障碍外, 卒中后中枢性疼痛 (central post-stroke pain, CPSP) 已成为脑卒中病人常出现的临床症状。CPSP 是一种连续性或间断性的与中枢神经系统病灶有关的病理性疼痛。长期罹患 CPSP 的病人, 常伴随焦虑不安、失眠及抑郁等情绪改变, 对病人的生活和康复带来严重影响^[1,2]。由于 CPSP 发生机制不明, CPSP 的临床确诊率并不高, 而治疗常以药物治疗为主, 辅以神经调控和神经阻滞疗法。近年来, CPSP 的机制研究多聚焦于中枢敏化和中枢脱抑制方面。本文将重点探讨脑卒中涉及的丘脑可塑性变化及以神经胶质细胞为主的细胞和分子机制, 并对相关临床治疗方案给予分析, 以期临床 CPSP 机制研究和靶向治疗提供新资料。

一、CPSP 临床特点及诊断

1906 年 Dejerine 和 Roussy^[3] 首次报道了 CPSP, 对丘脑后外侧局部梗死所造成的对侧肢体出现的疼痛给予了初步探究。研究发现, 大部分病人是在脑卒中后半年内 (3~6 个月内) 发生 CPSP, 也有在脑卒中 1 年半之后出现, 甚至有脑卒中后 10 年出现 CPSP 的病例报道^[2,4]。CPSP 的出现与年龄、性别等因素无明显关联, 而是与病灶的发生部位相关^[1,4]。CPSP 的发生多由丘脑损伤导致, 有报道显示 CPSP 的丘脑损伤发生率占 50%, 皮质为 4%~5%, 脑桥为 12%, 延髓为 24%^[4]。CPSP 临床表现多样, 也与脑卒中的病变部位不同有关, 可表现为烧灼、挤压、针刺、寒冷、电击样及撕裂样疼痛, 甚至触痛,

且强度各异, 个别病人的疼痛视觉模拟评分法 (visual analog scale, VAS) 评分较高, 甚至可接近 8 分^[1-5]。上述病理性疼痛可以是自发痛, 也可因情绪紧张、受凉、骤热、劳累或者活动等诱发, 经休息或治疗后缓解。长期罹患 CPSP 不但严重影响病人的情绪及性格, 更会诱发抑郁和焦虑共病现象^[5]。

目前, CPSP 在临床上没有统一的诊断标准, 通常结合病人的病史、体检以及借助检查手段 (如肌电图、CT、MRI 等) 做出诊断。现在较多采用的是由 Klit 等^[1] 推荐的诊断标准, 该标准包括: ①明确的脑卒中病史, 发病后出现疼痛; ②疼痛部位与中枢神经系统疾病所涉及躯体的部位相同; ③影像学中检测到有相应的血管病灶; ④排除其他病变所导致的疼痛。

二、CPSP 发生机制

CPSP 发病机制目前尚未明确, 中枢敏化、中枢脱抑制、丘脑功能改变、丘脑外其他脑区的功能改变及促炎细胞因子和痛觉相关受体的调节等均可能参与 CPSP 的产生和维持。中枢敏化学说和中枢脱抑制学说既往被认为可能是 CPSP 的主要原因^[2,3]。本文将从脑卒中后的丘脑功能改变所引起的痛觉内源性易化和抑制作用失衡及胶质细胞层面探讨 CPSP 的发生和发展^[6]。

1. 脊髓丘脑束功能改变

脊髓-丘脑-皮质通路的损伤可能是 CPSP 发生的主要因素。有研究指出, 脊髓丘脑束 (spinothalamic tract, STT) 是导致 CPSP 发病最可能的神经束, 也是 CPSP 发病的重要机制之一^[7]。但 STT 的功能

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81860410, 82074564, 81772451, 81473752)

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



障碍在维持 CPSP 的发展中可能作用并不大。通过对 319 例脑卒中病人进行评估, 66 例 (20.7%) 发生 CPSP, 其中 42.3% 的病人 STT 通路正常, 由此说明 CPSP 也可见于功能正常的脊髓丘脑通路的脑卒中病人^[8]。

2. 丘脑功能改变

研究表明, 在 CPSP 病人可观察到丘脑的血流量和糖代谢明显降低, 表明丘脑可能直接参与了 CPSP 的产生和维持^[9]。与 CPSP 相关的丘脑核团有腹内侧核后部 (posterior ventral medial nucleus, VMpo)、腹后外侧核 (ventral posterolateral nucleus, VPL)、腹后核 (ventral posterior nucleus, VP)、背内侧核 (medial dorsal nucleus, MD)、腹内侧核 (ventromedial nucleus, VM) 及髓板内核群等。进一步研究显示, 单纯的丘脑变性可能并不足以引起痛觉过敏, 而丘脑的缺血性或出血性损伤可诱发痛敏现象^[10]。

通过对丘脑病变定位、感觉定量和诱发电位分析, 研究发现卒中病人是否产生 CPSP 的决定因素中的丘脑发生病变部位比病变的范围更重要, 其中丘脑腹外侧区的病变发生疼痛的风险可能会更高^[11]。在丘脑注射内皮素-1 建立缺血性脑卒中动物模型中, 研究人员发现对侧出现迟发性热痛敏动物的病变部位多涉及丘脑腹后侧核团^[12]。有研究指出丘脑特异核团 (丘脑 MD 和 VM 核团) 可能起着 ‘伤害性反应辨别器’ 的作用, 能辨别和调控不同形式的伤害性刺激传入信息; 上述核团功能受损能分别引起痛觉内源性下行易化和抑制功能失衡, 进而导致不同类型的痛敏^[6,13~15]。

3. 其他脑区功能改变

近年研究显示, 大脑中其他区域如内囊后肢、脑干、尾状核、背侧壳核、豆状核、背侧基底节、顶叶皮质、延髓及岛叶等发生病变也会导致 CPSP。例如, 丘脑 VPL 和内囊梗死的 CPSP 病人的 fMRI 成像显示前扣带皮质 (anterior cingulate cortex, ACC) 和相关顶叶出现特异性信号改变, 表明了 ACC 与顶叶的功能改变可能也是 CPSP 产生和维持的因素之一^[16]。一项基于丘脑损伤的 CPSP 猕猴动物模型研究发现, 非伤害性触刺激可以激活与疼痛相关的岛叶皮质 (insular cortex, IC)、次级躯体感觉皮质 (secondary somatosensory cortex, SII)、ACC 和杏仁核等脑区^[17]。上已述及, 丘脑 MD 核团和 VM 核团作为 ‘伤害性反应辨别器’, 与其他脑区共同组成了痛觉内源性易化和抑制调控通路^[6]。因此, 不同部位脑卒中可能通过影响丘脑介导的痛觉易化和抑制调控通路, 诱发并维持病理性疼痛。

4. 胶质细胞及分子机制

脑卒中发作时, T 细胞、B 细胞、小胶质细胞和单核巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞等均参与炎症反应。一方面, 小胶质细胞和巨噬细胞等受到刺激, 释放出组胺、缓激肽、神经生长因子、白介素 (interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 等促炎细胞因子引起神经炎症, 进而引发急性脑水肿及中枢神经系统功能障碍等, 诱发 CPSP。另一方面, 上述促炎因子又能通过介导神经元和胶质细胞之间的相互作用来调节痛觉感知^[18,19]。近年来, 对神经系统炎症的进一步深入研究也为 CPSP 的病理生理机制的探索提供了新方向。

(1) 小胶质细胞: 小胶质细胞主要参与大脑免疫反应, 其激活后会造成神经元损伤。在病理性疼痛动物模型中, 小胶质细胞的活化和增殖显著增多, 造成细胞因子及促炎性介质的产生和释放, 导致中枢神经系统中神经纤维的敏感化, 使伤害性信息的传递增强^[19]。研究发现, 在丘脑出血后的病灶周围可观察到小胶质细胞大量且长期活化, 腹腔注射小胶质细胞活化抑制剂 (如米诺环素), 能显著逆转 CPSP^[20]。

P2X7/P2X4/P2Y12 受体在所有小胶质细胞表面均有表达, 并可由三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 或嘌呤核苷酸激活。丘脑出血后, ATP 直接激活 P2X7 受体, 从而启动下游 IL-1 β 的产生和分泌, 并促使 Ca²⁺ 释放, 进而引起大脑 ACC 和丘脑内侧区神经元兴奋性持续增加, 诱发 CPSP。现已证明, P2X7 受体抑制剂在治疗 CPSP 中既可产生镇痛作用, 又可抑制脑组织炎症反应^[21]。

丘脑出血后, 脑内小胶质细胞被激活, 其表面的 P2X4 受体也被活化, 进而释放 p38 丝裂原活化蛋白激酶、脑源性神经生长因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 及其他细胞因子, 其中 BDNF 表达的增加是产生机械性和热痛觉异常的重要因素^[22]。P2Y12 受体可以促进小胶质细胞和神经元旁分泌的改变, 增强疼痛超敏反应^[21]。CX3C 趋化因子受体 1 (CX3C chemokine receptor 1, CX3CR1) 多在小胶质细胞中表达, 使用 CX3CR1^{GFP/+} 小鼠可以抑制小胶质细胞激活, 延迟 CPSP 的产生^[23]。

(2) 星形胶质细胞: 研究证实, 在 CPSP 模型中的星形胶质细胞激活后, 产生了基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor 1, SDF1), 而 SDF1 与其受体的结合使神经元产生炎症介质 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α , 进而促进小胶质细胞活化, 并参与小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元三者之间的交互作



用来维持 CPSP^[24]。

缝隙连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 是一种特异性蛋白, 能释放一些星形胶质细胞激活介质 (如 ATP 和谷氨酸等), 并引起炎症反应。多功能转录调控因子 Ski 蛋白主要表达在人类星形胶质细胞, 靶向敲除 Ski 基因可抑制 Ras-Raf-EPK1/2 通路, 有效抑制星形胶质细胞的增生和活化, 或将成为 CPSP 的潜在治疗靶点^[25]。

(3) 少突胶质细胞: 少突胶质细胞通过与神经元胞体直接接触, 参与免疫调节功能。髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glyco-protein, MOG) 介导胶质细胞之间的相互作用, 参与少突胶质细胞诱导的疼痛^[26]。但是, 关于少突胶质细胞参与 CPSP 的证据仍不足, 前述的 CPSP 研究多集中在小胶质细胞和星形胶质细胞。

三、CPSP 临床治疗

CPSP 的临床治疗效果远不如周围神经病理性疼痛的治疗。临床多采用药物治疗、神经调控疗法、神经阻滞疗法、手术治疗及心理疗法等。CPSP 的药物治疗仅对有限的病人产生适度的疼痛缓解, 而神经调控疗法是目前的主要治疗手段。

1. 药物治疗

(1) 抗抑郁药: 抗抑郁药是 CPSP 的临床治疗首选。三环类抗抑郁药物 (如阿米替林) 在临床应用广泛, 其镇痛作用机制复杂。虽然抗抑郁药的临床应用广泛, 但其存在不可避免的不良反应, 如恶心、呕吐、消化不良以及尿潴留、嗜睡等。另有研究报道, 文拉法辛、度洛西汀等抗抑郁药物对 CPSP 有一定疗效, 但效果不如阿米替林^[2,27]。

(2) 抗惊厥药: 常见的抗惊厥用药有卡马西平、加巴喷丁、普瑞巴林等, 但不同的抗惊厥药物的疗效也不尽相同, 其作用机制是通过降低中枢神经元的兴奋性从而达到镇痛。虽然有的抗惊厥类药物对 CPSP 有较好的疗效和可耐受性, 但长期使用该类药会产生类似于抗抑郁药的不良反应, 且作用机制不清楚, 故不推荐作为单一药物来治疗 CPSP^[4,27]。

(3) 其他药物: 阿片类药物 (如吗啡) 一直是疼痛治疗的首选, 但是其对 CPSP 的镇痛效果并不理想, 且较大的剂量才能发挥效果。静脉注射氟伏沙明、糖皮质激素以及利多卡因、氯胺酮甚至异丙酚等, 也对难治性的 CPSP 起到一定的治疗作用^[2]。 α -2 肾上腺素能受体激动药 (如可乐定), 抗心律失常药 (如美西律等) 均曾在 CPSP 的临床治疗中使用, 但目前尚不作为一线推荐用药^[28]。

(4) 中医治疗: 中医认为, CPSP 属于“中风”“痹证”及“痛症”等范畴, 是由于风痰阻络、寒邪客体的实证或者气血亏虚不荣的虚证, 致机体血脉阻滞不通、经脉运行不畅, 发为痛证。辨证施治以醒神开窍、活血散瘀、通络镇痛及滋补肝肾为主^[29]。许多方剂通过作用于中枢神经系统而产生镇痛作用, 例如清代王洪绪的阳和汤加减, 《金贵要略》中的黄芪桂枝五物汤以及通窍活血汤等都在临床治疗 CPSP 上取得了一定疗效^[30]。

2. 非药物治疗

除过上述的药物疗法, 临床常以“非药物疗法”对 CPSP 给予治疗。“非药物疗法”包括神经调控、神经阻滞及神经外科手术疗法等。

(1) 神经调控疗法: 神经调控疗法是指对大脑相应脑区进行条件刺激, 通过调节大脑功能, 产生镇痛作用。该疗法分无创和微创两种, 适用于 CPSP 药物疗效不佳的病人。微创疗法有运动皮质电刺激 (motor cortex stimulation, MCS)、深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 和脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 等。研究表明, 21 例接受 MCS 治疗的 CPSP 病人的疼痛强度显著降低, 且病灶在丘脑的 MCS 疗效远远优于丘脑外结构受损的卒中病人疗效^[31]。尽管 MCS 的刺激治疗靶点位于运动皮质, 但其镇痛机理目前仍尚不明确。有研究认为, MCS 可能是通过改变丘脑功能状态而发挥镇痛作用^[32]。DBS 是把电极放入脑内特定部位, 例如中脑导水管周围灰质区、丘脑腹后内侧核和腹后外侧核、内囊等, 通过刺激深部核团而达到镇痛目的。病人接受双侧 DBS 之后, 疼痛水平降低, 生活质量提高, 治疗有效率可达 25%~67%^[33]。SCS 是将电极植入脊髓椎管内, 通过干扰外周伤害性信号向皮质的传递来治疗外周神经痛。SCS 偶有治疗 CPSP 成功的病例, 有报道指出 SCS 能够缓解丘脑和非丘脑卒中病人的 CPSP^[34]。

无创的神经调控疗法包括经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 及经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 等。TMS 是通过磁场实现对大脑皮质或深部的脉冲刺激, 通过改变频率的高低和调节刺激部位, 以达到改变皮质兴奋性的高低。研究表明 TMS 的有效靶标是在疼痛对侧 M1 区和手部活动区, 40 例病人随机分为接受 TMS 治疗和干预组, 3 周后 TMS 组有效缓解急性 CPSP^[35]。tDCS 通过在头皮上施加低强度直流电, 引起脑内神经元的兴奋, 而实现镇痛目的, 其作用靶点也在 M1 区。1 例 45 岁病人在卒中

后表现为 CPSP 和抑郁症, 接受 tDCS 治疗 6 个月后, 其疼痛显著改善, 抑郁症状显著减轻^[36]。

上述非药物治疗手段避免了药物治疗所带来的耐受性和药物依赖性问题, 具有广泛的临床治疗前景。

(2) 神经阻滞疗法: 神经阻滞疗法不但可以阻断伤害性信息的传导, 还可以改善血液循环, 加速脏器恢复功能, 临床也被证明有较好的镇痛效果^[37]。CPSP 的神经阻滞治疗方式有药物神经阻滞和物理神经阻滞, 常用的有 0.25%~0.5% 利多卡因或普鲁卡因等药物, 或采用热凝、冷凝、压迫等物理方法阻断伤害性信息传导的通路进行阻滞。常见的阻滞部位有星状神经节、颈上神经节以及臂丛神经节等。有研究显示 CPSP 可能与交感神经过度兴奋有关, 超声引导下的星状神经节或颈上神经节阻滞可对 CPSP 起到一定疗效^[38]。

(3) 神经外科手术: CPSP 脑部手术有内外侧丘脑切断术、中脑传导束毁损术、扣带回前部切除术和皮质切除术等, 用于治疗焦虑、恐惧、抑郁等伴有精神异常的顽固性 CPSP^[39,40]。手术疗法对 CPSP 虽然有一定的疗效, 但其安全性、稳定性和远期疗效仍有待进一步详细探究。

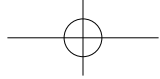
四、小结

CPSP 是发生在缺血性或出血性脑卒中后的慢性神经性疼痛综合征, 其病理生理机制复杂, 临床疗效不佳。丘脑损伤是产生 CPSP 的主要部位, 而中枢敏化学说、中枢脱抑制学说、丘脑功能改变、胶质细胞及促炎细胞因子的调节等可能均参与 CPSP 的产生和维持。CPSP 的临床治疗目前仍以药物治疗为主, 但药物产生的依赖、成瘾、耐受性以及毒副作用日益突出, 而神经调控及神经阻滞等非药物疗法越来越受到临床关注。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(9):857-868.
- [2] Choi HR, Aktas A, Bottros MM. Pharmacotherapy to manage central post-stroke pain[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(2):151-160.
- [3] Dejerine J, Roussy G. Le syndrome thalamique[J]. *Rev Neurol*, 1906, 14:521-532.
- [4] Kumar G, Soni CR. Central post-stroke pain: current evidence[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 284(1-2):10-17.
- [5] Shyu BC, Huang ACW. Central poststroke pain, comorbidity, and associated symptoms in animal and human models[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1099:253-265.
- [6] 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.
- [7] Jang SH, Seo JP, Lee SJ. Diffusion tensor tractography studies of central post-stroke pain due to the spinothalamic tract injury: a mini-review[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:787.
- [8] Kumar A, Bhoi SK, Kalita J, *et al*. Central poststroke pain can occur with normal Sensation[J]. *Clin J Pain*, 2016, 32(11):955-960.
- [9] Pierre C, Mann MW, Moretti JL, *et al*. Central pain and thalamic hyperactivity: a single photon emission computerized tomographic study[J]. *Pain*, 1991, 47(3):329-336.
- [10] Anttila JE, Pöyhönen S, Airavaara M. Secondary pathology of the thalamus after focal cortical stroke in rats is not associated with thermal or mechanical hypersensitivity and is not alleviated by intra-thalamic post-stroke delivery of recombinant CDNF or MANF[J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(4):425-438.
- [11] Vartiainen N, Perchet C, Magnin M, *et al*. Thalamic pain: anatomical and physiological indices of prediction[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 3):708-822.
- [12] Blasi F, Herisson F, Wang S, *et al*. Late-onset thermal hypersensitivity after focal ischemic thalamic infarcts as a model for central post-stroke pain in rats[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(7):1100-1103.
- [13] 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.
- [14] You HJ, Lei J, Niu N, *et al*. Specific thalamic nuclei function as novel 'nociceptive discriminators' in the endogenous control of nociception in rats[J]. *Neuroscience*, 2013, 232:53-63.
- [15] 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.
- [16] Seghier ML, Lazeyras F, Vuilleumier P, *et al*. Functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging in a case of central poststroke pain[J]. *J Pain*, 2005, 6(3):208-212.
- [17] Nagasaka K, Takashima I, Matsuda K, *et al*. Brain activity changes in a monkey model of central post-stroke pain[J]. *Exp Neurol*, 2020, 323:1130-1196.
- [18] 孙建梅, 刘彤彤, 唐宗湘. 神经源性炎症痛的分



- 子机制及研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(7):486-493.
- [19] Dworsky-Fried Z, Kerr BJ, Taylor AMW. Microbes, microglia, and pain[J]. *Neurobiol Pain*, 2020, 7:100045.
- [20] Hanada T, Kurihara T, Tokudome M, *et al.* Development and pharmacological verification of a new mouse model of central post-stroke pain[J]. *Neurosci Res*, 2014, 78:72-80.
- [21] Kuan YH, Shih HC, Tang SC, *et al.* Targeting P(2)X(7) receptor for the treatment of central post-stroke pain in a rodent model[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 78:134-145.
- [22] Lu HF, Xu CY, Zhang L, *et al.* A new central post-stroke pain rat model: autologous blood injected thalamic hemorrhage involved increased expression of P2X4 receptor[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 687:124-130.
- [23] Barcelon EE, Cho WH, Jun SB, *et al.* Brain microglial activation in chronic pain-associated affective disorder[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:213.
- [24] Yang F, Luo WJ, Sun W, *et al.* SDF1-CXCR4 signaling maintains central post-stroke pain through mediation of glial-neuronal interactions[J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:226.
- [25] Zhao X, Wang XW, Zhou KS, *et al.* Expression of Ski and its role in astrocyte proliferation and migration[J]. *Neuroscience*, 2017, 362:1-12.
- [26] Clemente D, Ortega MC, Melero-Jerez C, *et al.* The effect of glia-glia interactions on oligodendrocyte precursor cell biology during development and in demyelinating diseases[J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7:268.
- [27] Gurba KN, Chaudhry R, Haroutounian S. Central neuropathic pain syndromes: current and emerging pharmacological strategies[J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(5):483-516.
- [28] Matsuura W, Harada S, Tokuyama S. Effects of adjuvant analgesics on cerebral ischemia-induced mechanical allodynia[J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(5):856-862.
- [29] 章薇, 娄必丹, 李金香, 等. 中医康复临床实践指南·缺血性脑卒中(脑梗死)[J]. *康复学报*, 2021, 31(6):437-447.
- [30] 张威, 赵庆春, 史国兵. 黄芪桂枝五物汤治疗神经痛的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(7):1564-1566.
- [31] Guo S, Zhang X, Tao W, *et al.* Long-term follow-up of motor cortex stimulation on central poststroke pain in thalamic and extrathalamic stroke[J]. *Pain Pract*, 2022, 22(7):610-620.
- [32] Brown JA, Barbaro NM. Motor cortex stimulation for central and neuropathic pain: current status[J]. *Pain*, 2003, 104(3):431-435.
- [33] Ward M, Mammis A. Deep brain stimulation for the treatment of dejerine-roussy syndrome[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2017, 95(5):298-306.
- [34] Tanei T, Kajita Y, Takebayashi S, *et al.* Predictive factors associated with pain relief of spinal cord stimulation for central post-stroke pain[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2019, 59(6):213-221.
- [35] Zhao CG, Sun W, Ju F, *et al.* Analgesic effects of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with acute central poststroke pain[J]. *Pain Ther*, 2021, 10(2):1085-1100.
- [36] Hassan AB, Danazumi MS, Abdullahi A, *et al.* Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) delivered via dorsolateral prefrontal cortex on central post-stroke pain and depression: a case report[J]. *Physiother Theory Pract*, 2022, 38(11):1799-1806.
- [37] 樊碧发. 交感神经阻滞的临床应用原则[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2004, 10(1):4-9.
- [38] Liu Q, Zhong Q, Tang G, *et al.* Ultrasound-guided stellate ganglion block for central post-stroke pain: a case report and review[J]. *J Pain Res*, 2020, 13:461-464.
- [39] Bouthillier A, Weil AG, Martineau L, *et al.* Operculo-insular cortectomy for refractory epilepsy. Part 2: is it safe[J]. *J Neurosurg*, 2019, 1-11.
- [40] 胡永生, 李勇杰, 石长青, 等. 脑立体定向止痛手术治疗中枢性疼痛[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2005, 11(4):197-200.

《中国疼痛医学杂志》编辑部

地址: 北京市海淀区学院路38号, 北京大学医学部

联系电话: 010-82801712; 010-82801705

电子邮箱: pain1712@126.com

杂志官网: <http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

微信公众平台号: 中国疼痛医学杂志 (cjpml712)

