



• 特约综述 •

鞘内给药治疗慢性疼痛研究进展*

窦新雨^{1,2,3} 梁辰⁴ 祝斌^{5△} 刘晓光^{1,2,3△}

(北京大学第三医院¹骨科; ²骨与关节精准医学工程研究中心; ³脊柱疾病研究北京市重点实验室;
⁴疼痛医学中心, 北京 100191; ⁵首都医科大学附属北京友谊医院骨科, 北京 100050)

摘要 目前慢性疼痛 (chronic pain) 被定义为一种疾病, 全球众多病人受其困扰, 口服镇痛药等常规治疗效果不佳且不良反应大。通过鞘内给药 (intrathecal drug delivery, ITDD) 技术可将药物注入蛛网膜下腔, 通过脑脊液循环直接作用于脑、脊髓而发挥作用, 快速、稳定、高效治疗慢性疼痛, 同时低药物剂量减少了药物不良反应, 改善了病人生活质量及心理状态。本文就当前鞘内给药治疗慢性疼痛的研究进展作一综述, 以期为当下利用 ITDD 治疗慢性疼痛及后续 ITDD 的改进提供思路。

关键词 鞘内给药; 慢性疼痛; 镇痛; 鞘内药物输注系统

Research progress on intrathecal drug delivery for chronic pain *

DOU Xinyu^{1,2,3}, LIANG Chen⁴, ZHU Bin^{5△}, LIU Xiaoguang^{1,2,3△}

(¹ Department of Orthopaedics; ² Engineering Research Center of Bone and Joint Precision Medicine; ³ Beijing Key Laboratory of Spinal Disease Research; ⁴ Pain Medicine Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; ⁵ Department of Orthopaedics, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract Nowadays, chronic pain has been defined as a disease that affects a large number of patients around the world. Conventional treatments (such as oral analgesics) have poor efficacy and enormous adverse effects. Intrathecal drug delivery (ITDD) is a technique in which drugs are injected into the subarachnoid space through the drug delivery system. And then, drugs directly act on the brain and the spinal cord through the circulation of cerebrospinal fluid, which can treat chronic pain quickly, stably and efficiently. The low drug dose of ITDD can reduce side effects and enhance the quality of life and psychological state of patients. In this article, we reviewed the latest research progress on ITDD for chronic pain, in order to provide ideas for the treatment of chronic pain by ITDD and subsequent studies about the improvement of ITDD.

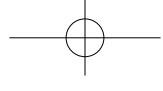
Keywords intrathecal drug delivery (ITDD); chronic pain; analgesia; intrathecal drug delivery system (IDDS)

根据国际疼痛学会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 的定义, 慢性疼痛 (chronic pain) 指持续或复发时间超过 3 个月的疼痛, 与实际或潜在组织损伤相关或类似的不愉快的感觉和情绪体验^[1,2], 表现为多灶性、不精确性、难治性, 于 2018 年被国际疾病分类第 11 次修订本 (international classification of diseases-11, ICD-11) 纳入其中。调查表明, 在中国老年群体中, 约 35% 的人受到慢性疼痛的困扰^[3]。除躯体疼痛感以外, 慢性疼痛也会影响病人的认知水平及心理状态, 诱发记忆力下降、抑郁症^[4]等, 给社会带来了巨大的经济负担^[5]。

随着技术进步, 针对慢性疼痛的治疗方法也在不断丰富, 包括药物治疗、电刺激治疗^[6]、射频治疗、针灸治疗等。作为慢性疼痛的主要治疗方法药物治疗的特殊方式, 鞘内给药 (intrathecal drug delivery, ITDD) 是将药物通过给药系统注入到蛛网膜下腔, 经由脑脊液循环直接作用于脑、脊髓而发挥作用的技术, 是治疗慢性癌痛、非癌痛的有效方法。与其他给药途径相比, 其具有快速、稳定、高效、药物剂量低、不良反应小的特点, 近年来, ITDD 获得了临床上的关注, 但因其操作技术要求较高、给药标准严格, 尚未得到广泛应用。本文就 ITDD 治疗

* 基金项目: 国家重点研发计划 (2019YFB2204905); 北京市科学技术委员会、中关村科技园区管理委员会项目 (Z191100007619023)

△ 通信作者 刘晓光 xglius@163.com; 祝斌 zhubin@bjmu.edu.cn



慢性疼痛的研究进展作一综述, 以期为 ITDD 提供用药思路、理论及操作技术支持, 为促进临床广泛应用 ITDD 治疗慢性疼痛贡献力量。

一、慢性疼痛及 ITDD 简介

1. 慢性疼痛

(1) 慢性疼痛定义: 慢性疼痛已被 IASP 定义为是一种疾病^[1], 全世界 20%~30% 的人受到慢性疼痛的困扰, 在成人中患病率达 20%^[7], 我国慢性疼痛病人人数超过 3 亿且在快速增长, 同时伴有年轻化趋势^[8]。慢性疼痛可分为伤害性 (nociceptive, 起源于组织损伤)、神经病理性 (neuropathic, 起源于神经损伤) 或可塑性 (nociplastic, 起源于敏感神经系统) 疼痛, 通常与其他躯体症状 (如低能量、睡眠受损、记忆或注意力问题以及抑郁情绪) 并存^[9-11], 影响着临床诊断及治疗决策。在临床实际情况中, 不同类型的疼痛机制之间存在相当大的重叠, 因此许多学者认为疼痛分类应该是一个连续体^[5]。为了更好地了解这种情况的复杂性, IASP 制订了一种更细致的疼痛分类法, 在核心诊断标准、常见特征、常见合并症、神经生物学-心理社会和功能后果、机制-风险-保护因素五个维度进行评估, 将神经生物学过程和心理社会特征纳入慢性疼痛的定义, 解释各种慢性疼痛状况的相似性和差异, 并指导研究和制订治疗方案^[12]。

(2) 慢性疼痛病因: 与急性疼痛不同, 慢性疼痛是指在没有急性伤害性诱发因素存在时, 病人就能感觉到疼痛^[13]。用“中枢敏化 (central sensitization)”的概念来描述在慢性疼痛过程中神经系统内的功能变化, 即过度活跃的疼痛神经基质导致神经系统过度活跃, 当外周神经系统不断向中枢神经系统发送疼痛信号, 而大脑和脊髓产生较少的抑制作用, 导致中枢神经系统中伤害性感觉神经元对正常或阈下初级传入信息的反应增加, 从而促进疼痛^[9,13,14]。Cooper 等^[15]认为慢性疼痛涉及从外周组织到中枢神经系统病理的转变, 此项研究与 Paley 等^[16]的发现表明, 在慢性疼痛状态下, 炎症细胞因子的平衡发生了变化, 使外周伤害感受器变得敏感, 疼痛阈值降低, 证明局部和全身炎症是中枢致敏和慢性疼痛发展的潜在机制之一。此外, Clauw 等^[9]在纤维肌痛病人的脑脊液中抑制疼痛的神经递质 (如 γ -氨基丁酸、5-羟色胺、去甲肾上腺素) 降低, 促进疼痛的神经递质 (如谷氨酸、P 物质) 表达增高, 表明慢性疼痛病人存在神经传递失调现象。最近, 我国学者关注到印迹细胞在学习记忆领域的重要性, 提出印迹细胞可能在疼痛慢性化的学

习记忆机制中发挥了作用^[17]。在上述多重机制的作用下, 痛阈值降低, 疼痛反应增强, 在中枢敏化主导下, 慢性疼痛得以产生和持续。

2. ITDD 的起源与发展

ITDD 历史悠久, 可追溯到 19 世纪, 由 Leonard 率先行局部麻醉药物鞘内镇痛。1898 年, Bier 首次报道了使用鞘内注射可卡因后进行手术。此外, Yaksh 等^[18]证明了吗啡具有中枢神经系统介导的镇痛作用。随后, ITDD 于 20 世纪 70 年代开始发展, Uhle 等^[19]通过评估脊髓给药后的镇痛效果, 观察到 C 纤维释放的 P 物质被脊髓吗啡抑制, 开启了在脊髓水平上调传入脊髓信息的篇章。此后, 伴随对受体神经递质系统和参与脊髓后角伤害感受的细胞内过程研究逐渐深入, Cohen 等^[20]研究了单独或联合鞘内注射吗啡以外的其他镇痛药的效果。随着对鞘内镇痛药代动力学和药效学的发展及技术进步, ITDD 的适应证由最初仅用于癌痛或严重痉挛, 扩展到慢性非癌痛的长期治疗。

二、ITDD 治疗慢性疼痛的适应证及病人选择

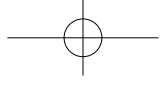
ITDD 治疗慢性疼痛的适应证可分为慢性癌痛和慢性非癌痛。ITDD 可直接将药物输送到中枢神经系统周围区域, 减少血脑屏障的隔室效应, 这意味着镇痛剂量可以大大减少, 以吗啡为例, 与口服每日剂量相比, 鞘内给药的每日剂量可减少为 12 至 300 分之一, 此外鞘内注射还会减少药物的不良反应, 对于长期治疗慢性疼痛有着深远意义, 现将适应证详述如下。

1. 慢性癌性疼痛

慢性癌痛病程长, 程度重, 特别是在转移癌或晚期癌症病人中, 超过 33% 的病人表现为中度或重度疼痛, 通常需要口服高剂量阿片类药物疼痛才能缓解, 但高剂量药物导致严重的不良反应, 包括便秘、呼吸抑制, 甚至死亡。一些研究表明, 在重度癌痛病人中, ITDD 是一种安全有效的疼痛管理方法, 可大大减少阿片类药物的需求, 即使在癌症的早期, 也应考虑对患有严重疼痛的癌症病人进行 ITDD 镇痛, 以缓解疼痛提高生活质量。

2. 慢性非癌性疼痛

慢性非癌性疼痛多来源于骨骼疾病, 以脊柱疾患多见, 如椎体压缩性骨折、椎体滑脱症、椎管狭窄症、椎间盘突出症、骨质疏松症等, 此外, 还来源于带状疱疹后神经痛、周围神经病变、周围缺血性病变、混合性疼痛综合征, 如脊柱术后疼痛综合征 (failed back surgery syndrome, FBSS)、伤害感受性疼痛、内脏痛等, 当不符合手术指征或者经其他



治疗方案（如保守治疗、介入治疗）效果不佳时，可以考虑行 ITDD 镇痛。

3. 病人选择

谨慎选择病人对于 ITDD 的治疗成功十分关键，其适应证如上所述，即在常规镇痛方式（常规药物治疗、介入治疗、康复及认知行为治疗）无效且无手术适应证时的慢性癌痛及慢性非癌性疼痛，具体包括：①中重度疼痛病人，疼痛视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分 > 4 ；②常规镇痛方式（药物治疗、介入治疗、康复及认知行为治疗）无效且无手术适应证病人；③ ITDD 试用阶段可有效控制疼痛（一般认为，至少 10 小时疼痛改善 50% 以上），功能得到改善，不良反应可耐受的病人；④采取口服或透皮给药方式时出现不可接受不良反应的病人。禁忌证包括：①严重的药物依赖；②严重血液疾病、再生障碍性贫血等；③全身或局部严重感染；④皮肤问题及植入物异物反应和过敏反应；⑤精神心理异常；⑥药物或酒精滥用史；⑦其他植入禁忌，如解剖结构异常、脑及椎管内占位性病变^[21]。

三、ITDD 常用药物

目前吗啡和齐考诺肽是唯一被美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准用于 ITDD 治疗慢性疼痛的药物。2007 年，国际神经调控学会组织多国专家，结合指南，评估循证医学证据，通过多学科镇痛专家共识会议 (polyanalgesic consensus conference, PACC)，对鞘内药物的使用作出推荐，随后于 2012 年、2017 年结合文献报道及应用情况，对专家共识进行修订，现已根据癌痛与非癌痛、局灶性疼痛与弥漫性疼痛的分类作出药物的分级推荐^[22]，本文将 ITDD 常用代表药物要点简要整理，见表 1（含镇痛机制、药物特点、PACC 推荐用量^[22]、药物适应证及不良事件）。

1. 阿片类受体激动剂

G 蛋白耦联阿片类受体激动剂可分为 μ 、 δ 及 κ 三种，被认为主要在脊髓背角的第二层（胶状质）发挥作用，其镇痛机制为：①突触前作用：与 N 型电压依赖性 Ca^{2+} 通道相互作用，减少 Ca^{2+} 内流，阻止再摄取，从而抑制神经递质（P 物质、乙酰胆碱等）的释放；②突触后作用：抑制腺苷酸活化酶，导致 K^{+} 通道开放，增加 K^{+} 外流，突触后膜超极化，使得突触后二级神经元反应迟钝。

（1）吗啡：吗啡是慢性疼痛 ITDD 的首选阿片类药物，其亲水性强，起效慢，作用时间长，注入后其扩散速度强于其他阿片类药物，从而镇痛范围

更广。鉴于其有效性^[13]和长期的 ITDD 历史，它被认为是 ITDD 镇痛的金标准，通常 ITDD 1 mg 吗啡相当于硬膜外给药 10 mg、静脉注射 100 mg 或口服 300 mg。值得注意的是，由于吗啡是 G 蛋白偶联受体的强激活剂，因此脱颗粒肥大细胞激活成纤维细胞，可能更容易产生鞘内脑膜肿块^[23]。

（2）氢吗啡酮：氢吗啡酮属于吗啡的衍生物，其作用机制类似于吗啡，镇痛作用是吗啡的 5~10 倍，常用于对吗啡耐受或不良反应较严重的病人。但在 Johansen 等^[24]关于羊模型临床前研究中，氢吗啡酮高浓度时易产生占位性肉芽肿。

（3）芬太尼：芬太尼是亲脂性阿片类药物，起效快，作用时间短，因其在长时间 ITDD 中效果良好，但较吗啡作用范围小，被作为治疗慢性非癌性局部疼痛的一线药物。Yaksh 等^[25]开展的临床前试验证明在高浓度时，没有产生占位性肉芽肿。

（4）舒芬太尼：舒芬太尼属亲脂性阿片类药物，特点与芬太尼类似。Monsivais 等^[26]通过对 12 名慢性神经病理性疼痛的病人行 ITDD 舒芬太尼长期治疗，观察到病人疼痛评分明显下降，且未观察到与药物毒性直接相关的并发症，也没有发生肉芽肿生成或致死性结局。

2. α -2 受体激动剂

与阿片类药物机制类似， α -2 受体激动剂与突触前受体及突触后受体均可相互作用，导致突触前 Ca^{2+} 内流减少，突触后 K^{+} 内流增加，从而启动突触后细胞膜的超极化。可乐定是 ITDD 最常见的 α -2 受体激动剂，Feng 等^[27]的研究表明，当对大鼠鞘内输注可乐定后，可显著抑制神经免疫激活，即抑制神经胶质激活、促炎细胞因子产生以及核转录因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB) 激活和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 激活，从而产生镇痛作用。可乐定与局部麻醉药和吗啡联合使用可协同镇痛^[22]。可乐定主要与阿片类药物联合用于治疗神经性疼痛。此外，鞘内注射可乐定可降低吗啡耐受的风险，从而降低因剂量增加导致的阿片类药物不良反应风险^[19]。可乐定已被证明在疼痛控制方面以剂量依赖的方式有效，高剂量时，疼痛控制更好，心血管不良反应少，在低剂量时具有更多的心血管不良反应^[28]。

3. γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体激动剂

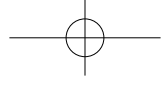
GABA 受体分为 3 种亚型：GABA_A、GABA_B 和 GABA_C 受体，GABA_A 和 GABA_B 受体与疼痛控制有关，GABA_A 受体是细胞膜上的化学门控通道，

表 1 ITDD 治疗慢性疼痛常用药物

类型	镇痛机制	药物名称	试验剂量 ^[22]	初始治疗剂量 ^{◇ [22]}	最大浓度 ^[22]	每日最大剂量 ^{‡ [22]}	药物特点	适应证 ^[22]	药物不良反应
阿片类 受体激动剂	①突触前作用：与 N 型电压依赖性 Ca ²⁺ 通道相互作用，减少 Ca ²⁺ 内流，阻止再摄取，从而抑制神经递质（P 物质、乙酰胆碱等）的释放；②突触后作用：抑制腺苷酸活化酶，导致 K ⁺ 通道开放，增加 K ⁺ 外流，突触后膜超极化，使得突触后二级神经元反应迟钝	吗啡	0.1~0.5 mg	每日 0.1~0.5 mg	20 mg/ml	15 mg	亲水性，起效慢，作用时间长，扩散速度强，镇痛范围广，ITDD 镇痛金标准	①癌性疼痛伴局限性或弥漫性的伤害性或神经病理性疼痛的一线药物 ②非癌性疼痛伴局限性或弥漫性的伤害性或神经病理性疼痛的一线药物 ①癌性疼痛伴局限性的伤害性或神经病理性疼痛的二线药物 ②癌性疼痛伴弥漫性的伤害性或神经病理性疼痛的一线药物 ③与丁哌卡因联合使用时，非癌性疼痛伴局限性的伤害性或神经病理性疼痛的二线药物 ④非癌性疼痛伴弥漫性的伤害性或神经病理性疼痛的一线药物	药物耐受、痛觉过敏、瘙痒、外周水肿、呼吸抑制、尿潴留、便秘、性腺功能减退
		氢吗啡酮	0.025~0.1 mg	每日 0.01~0.15 mg	15 mg/ml	10 mg	亲水性，镇痛作用是吗啡的 5~10 倍	①癌性疼痛伴局限性的伤害性或神经病理性疼痛的二线药物 ②与布比卡因和齐考诺肽联合应用时，癌性疼痛伴弥漫性的伤害性或神经病理性疼痛的三线药物 ③非癌性疼痛伴局限性的伤害性或神经病理性疼痛的一线药物 ④非癌性疼痛伴弥漫性的伤害性或神经病理性疼痛的四线药物	与吗啡类似，鞘内肉芽肿形成风险增加
		芬太尼	15~75 μg	每日 25~75 μg	10 mg/ml	1000 μg	亲脂性，起效快，作用时间短，较吗啡作用范围小	①癌性疼痛伴局限性的伤害性或神经病理性疼痛的二线药物 ②与布比卡因和齐考诺肽联合应用时，癌性疼痛伴弥漫性的伤害性或神经病理性疼痛的三线药物 ③非癌性疼痛伴局限性的伤害性或神经病理性疼痛的一线药物	与吗啡类似
		舒芬太尼	5~20 μg	每日 10~20 μg	5 mg/ml	500 μg	亲脂性，与芬太尼类似	①癌性疼痛伴局限性的伤害性或神经病理性疼痛的三线药物 ②与其他药物联合应用时，非癌性疼痛伴局限性的伤害性或神经病理性疼痛的四线药物	与吗啡类似
α-2 受体 激动剂	与突触前受体及突触后受体均可相互作用，导致突触前 Ca ²⁺ 内流减少，突触后 K ⁺ 内流增加，从而启动突触后细胞膜的超极化	可乐定	5~20 μg	每日 20~100 μg	1000 μg/ml	600 μg	以剂量依赖的方式有效，高剂量时，疼痛控制更好，主要与阿片类合用，降低阿片类不良反应风险	与其他药物联合应用时， ①癌性疼痛伴局限性或弥漫性的伤害性或神经病理性疼痛的三线或四线药物 ②非癌性疼痛伴局限性或弥漫性的伤害性或神经病理性疼痛的二线药物	口干、失眠、夜惊、抑郁倾向
钙通道 阻滞剂	选择性地阻断脊髓背角中的突触前 N 型钙通道。通过抑制降钙素基因相关肽、谷氨酸和 P 物质的释放，破坏疼痛信号传递	齐考诺肽	1~5 μg	每日 0.5~1.2 μg	100 μg/ml	19.2 μg	治疗慢性疼痛疗效显著，可突然停药而无撤药反应	①癌性疼痛伴局限性的伤害性或神经病理性疼痛的一线药物 ②非癌性疼痛伴局限性的伤害性或神经病理性疼痛的一线药物	头晕、恶心、眼球震颤、神志不清、记忆障碍、抑郁病人自杀风险增加
Na ⁺ 通道 阻滞剂	阻断神经元细胞膜中的电压门控 Na ⁺ 通道，从而阻断动作电位传播，达到抑制疼痛的作用	丁哌卡因	0.5~2.5 mg	每日 0.01~4 mg	30 mg/ml	15~20 mg	优先对神经根发挥作用，常与阿片类联用，减少其用量及不良反应风险 ^[33]	与阿片类药物联合应用时， ①癌性疼痛伴局限性或弥漫性的伤害性或神经病理性疼痛的二线药物 ②非癌性疼痛伴局限性的伤害性或神经病理性疼痛的二线药物	低血压、四肢无力、感觉异常、尿潴留、神经毒性

◇ 因行 ITDD 病人大多曾有口服大量镇痛药物效果不佳历史，因此药物初始剂量应根据既往服用阿片类药物行等量换算后确定，表中为 PACC 推荐初始用量

‡ 当癌性疼痛病人出现后期耐药情况时，ITDD 每日最大剂量由医师根据病人需求而合理调整，表中为 PACC 推荐最大用量



属促离子型受体,与突触后膜 Cl^- 通道相耦联,通道激活后, Cl^- 内流入细胞,导致突触后膜超极化,产生突触抑制作用, GABA_B 受体属于 G 蛋白耦联受体,主要分布于突触前末梢上,激活后抑制 Ca^{2+} 内流,在突触前抑制中起重要的作用,此外,可增加突触后膜对于 K^+ 的渗透性, K^+ 内流增加导致突触后膜超极化,使得二级神经元疼痛迟钝。咪达唑仑是一种具有 GABA_A 受体激动剂活性的苯二氮草类药物,用于鞘内治疗,也可作为局部麻醉药用于脊髓麻醉。Prochazka 等^[29]的研究表明,一次性鞘内注射咪达唑仑 (2~5 mg) 作为补充,可使腰部慢性疼痛以及 FBSS 的病人获得充分的疼痛缓解,鞘内注射咪达唑仑可引起剂量依赖性镇静。巴氯芬是一种 GABA 类似物和 GABA_B 受体激动剂,主要用于通过突触后二级运动神经元的超极化来治疗痉挛,在慢性疼痛合并痉挛时可作为辅助剂使用。此外,巴氯芬可能有助于减少中枢性疼痛综合征、FBSS、神经从疾病疼痛和幻肢痛,其药物不良事件包括嗜睡、肌张力减退、癫痫发作、自主神经不稳定、心动过缓、呼吸抑制及肉芽肿形成。加巴喷丁作为一种 GABA 衍生物,主要做抗惊厥药使用。最近 Teng 等^[30]的研究将 ITDD 加巴喷丁联合吗啡与单独吗啡比较,证明了联合应用加巴喷丁时,用较低剂量的吗啡可获得类似的镇痛效果,但会伴有较高的头晕和嗜睡发生率。

4. N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体拮抗剂

NMDA 受体位于突触后膜,是一种兴奋性氨基酸受体,具有独特的双重门控通道,它既受膜电位控制也受其他神经递质控制, NMDA 受体被激活后,增加了膜对 Ca^{2+} 的通透性,导致 Ca^{2+} 内流增加,该受体的反复激活导致中枢神经元过度兴奋,产生异常性疼痛和痛觉过敏。氯胺酮是最常用的非竞争性 NMDA 受体拮抗剂,主要用于胃肠外给药,且因氯胺酮狭窄的治疗窗口,可能会导致许多严重的剂量依赖性不良反应,如情绪障碍、知觉改变和智力功能下降,此外,氯胺酮的神经毒性作用也值得注意。Vranken 等^[31]的研究表明鞘内注射会导致神经毒性,推荐 ITDD 氯胺酮仅适用于患有慢性疼痛的晚期癌症病人。

5. 钙通道阻滞剂

电压依赖性钙通道存在多种亚型 (L、N、P、Q 及 T 亚型),其中 N 亚型与疼痛感受有关。齐考诺肽是一种合成肽,可选择性地阻断脊髓背角中的突触前 N 型钙通道。通过抑制降钙素基因相关肽、

谷氨酸和 P 物质的释放,破坏疼痛信号的传递,是目前临床上唯一应用于 ITDD 的钙通道阻滞剂。ITDD 应用齐考诺肽治疗慢性疼痛疗效显著,可突然停药而无撤药反应。但其药物不良反应的发生率较高 (如头晕、恶心、眼球震颤、平衡障碍、意识混乱等),FDA 指出,一些病人可能会出现严重的精神、情绪变化 (如精神错乱、抑郁、幻觉和警觉性下降),有精神障碍病史的病人不应使用该药物。此外,该药治疗窗口狭窄,即最小有效浓度与最低中毒浓度比较接近,使用时应注意剂量的精准控制。Pope 等^[32]提出一种弹性夜间给药方式,用于提高齐考诺肽的安全性和有效性,降低药物不良反应。

6. Na^+ 通道阻滞剂

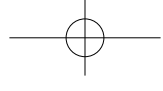
主要指部分局部麻醉药,通过阻断神经元细胞膜中的电压门控 Na^+ 通道,从而阻断动作电位传播,达到抑制疼痛的作用。与所有其他靶向脊髓背角的鞘内药物不同,局部麻醉药被认为优先对神经根丝发挥作用,通常把局部麻醉药与阿片类药物联合使用,这可减少阿片类药物的用量及发生不良反应的风险,疼痛控制效果良好^[33]。常见应用于 ITDD 的局部麻醉药有丁哌卡因、罗哌卡因及丁卡因。丁哌卡因是 ITDD 使用最多的局部麻醉药, Bienfait 等^[34]的研究表明 ITDD 丁哌卡因-吗啡比罗哌卡因-吗啡在保证安全性的前提下,更为有效,且成本更低。

四、鞘内药物输注系统 (intrathecal drug delivery system, IDDS) 及技术要点

ITDD 可分为一次性鞘内药物注射或鞘内药物持续输注给药,一次性鞘内药物注射主要应用于 ITDD 药物测试。此外,最近新兴的药物靶向平台 (如转染平台或一些反义寡核苷酸) 可能仅需要一次鞘内注射就可以与靶点结合。而慢性疼痛的治疗多使用鞘内药物持续输注给药,虽然已实现大脑和脑室的 ITDD,但目前仍集中于向脊髓鞘内空间输送,因此重点介绍 ITDD 系统装置及技术要点。

1. IDDS

IDDS 可分为外部式 IDDS、半植入式 IDDS 及全植入式 IDDS,主要部件包括药物输送泵或端口以及植入导管 (输注系统)。外部式 IDDS 通过流动输液泵输注药物,因导管暴露于环境,具有较高的感染率;半植入式 IDDS 导管位于体内,移动输液泵位于体外,比外部系统具有更低的感染风险,易于管理且价格低廉,但携带移动输液泵妨碍了病人的卫生及生活,通常用于药物治疗的测试阶段或预期寿命小于 3 个月 (有时为 6 个月) 的慢性癌痛病人;全植入式 IDDS 因系统全部植入体内,病人



感染风险低, 药物管理方便, 使病人具有极大的独立性, 但因其侵入性及价格昂贵, 当经济条件允许, 病人又同时希望降低感染风险、减少对正常活动的影响时可选择使用, 适用于预期寿命大于 6 个月的慢性疼痛病人 (如慢性非癌痛病人及预后较好的慢性癌痛病人), 因而全植入式 IDDS 成为治疗慢性非癌痛最常用的系统, 现将主要部件详述如下。

(1) 药物输送泵: 可分为固定流速泵和可变流速泵。

固定流速泵: 其目的是向目标区域提供持续稳定的药物, 由提供动力的气体压力腔包裹着钛制储药器, 泵以机械方式运行, 身体热量使腔内的气体膨胀, 将药物通过导管挤压到目标部位。由于该装置是纯机械式的, 没有电机失速的风险, 系统寿命更长, 压力和温度等外部因素对药物输送的影响很小。但因药物是连续输送, 无法满足个人需求, 也没有病人推注的机制, 可能导致慢性疼痛病人耐受性的发展和不良反应的增加, 而疼痛控制无效, 因此美国已不再使用固定流量泵来治疗慢性疼痛, 但其他国家地区仍有使用。

可变流速泵: 目前最常用的可变速率泵有蠕动连续泵以及阀控推注泵。

蠕动连续泵以 SynchroMed®II 泵为代表, 泵由一个压力低于 3~5 psi 的低压金属波纹管储药器组成, 波纹管周围有加压气体对其施加压力, 可根据药物的体积改变体积, 储药器滚轮通过在沿管道的多个点位的堵塞作用, 以控制药物流动, 经由齿轮传动的转子系统, 通过内部导管以蠕动方式输送药物, 泵允许病人通过其独特的个人治疗管理器编程系统, 针对自身疼痛情况来控制药物推注方式及流速。值得注意的是, 药物流速会受外部压力等环境因素的影响, 且病人若行开放式、坐式或站立式机器的磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 后, 会发生持续 20 分钟的电机失速, 该泵的寿命一般为 5~7 年。

阀控推注泵以 Prometra®II 泵为代表, 由两个微阀 (入口阀和出口阀)、剂量室和流量激活阀组成, 药物通过打开的入口阀进入剂量室, 此后入口阀关闭, 出口阀随之打开, 药物通过该正压阀控方式得以输送。正因为这种设计, 泵不受外部因素 (如压力、温度变化) 而导致剂量波动。应注意的是, 行 MRI 时, 流量激活阀关闭以防止药物离开泵体, 因此行 MRI 后需要移除该泵更换药物, 重置阀门, 该泵的寿命大约 10 年。

(2) 植入导管: 导管与各自的 IDDS 配套, 一

般由不透射线的硅酮或聚氨酯材料制成, 导管标准外径为 1.2~1.5 mm。理论上, 如果导管尖端靠近疼痛产生区域, 可以获得分段镇痛, 将导管尖端远离疼痛产生区域会降低脂溶性药物的疗效。

2. IDDS 植入技术要点

植入导管在局部麻醉下插入, 病人躺下或向前弯曲, 穿刺点一般选择 L₂ 以下的低位点, 在透视引导下, Tuohy 针以 45° 角插入, 当针进入蛛网膜下腔后, 移除管心针并插入导管, 直到导管尖端位于病人疼痛区域鞘内脊神经支配节段 (如治疗下腹部疼痛, 导管尖端应放置在 T₈~T₁₀ 水平), 见有脑脊液流出则证明穿刺成功, 于近肌肉处的导管前部行肌肉固定, 将导管主体引至已制作好的皮下囊袋 (一般在上腹部, 所需区域应保证泵距离周围骨性结构 > 5 cm, 避免存在瘢痕、缺陷和明显感染的皮肤区域), 全植入式 IDDS 在此连接药物输送泵, 将泵埋入皮下, 半植入式 IDDS 在此连接端口系统, 经皮穿刺将系统连接到外部药物泵。

五、ITDD 治疗慢性疼痛相关进展

ITDD 现已成为临床上公认的一种有效治疗慢性疼痛的方式。早在 1999 年, Anderson 等^[35] 在一项涉及 30 名慢性非癌痛病人的前瞻性研究中, 报道了 ITDD 吗啡治疗 3 个月后疼痛 VAS 评分下降 37%; 随后, Rauck 等^[36] 在一项针对 119 名慢性癌痛病人的研究中, 发现 ITDD 吗啡治疗 1 个月后病人平均疼痛评分下降 31%, 这些研究充分证明了吗啡作为 ITDD 首选药物的有效性。此外, 随着最近大量基础研究及临床研究的开展及报道, 表明了 ITDD 在治疗多种慢性疼痛方面有着良好的效果, 现将当前研究进展及其结果概括如下。

1. 关于治疗慢性癌痛

Perruchoud 等^[37] 的荟萃分析表明: 与基线相比, 病人通过鞘内给药, 慢性癌痛在统计学差异显著且持续减少。研究表明, 胰腺癌病人的慢性癌痛发生率高。Puntillo 等^[38] 研究表明, 应用 ITDD 2 个月后, 病人 VAS 评分由 8.8 降至 4.4; Carvajal 等^[39] 总结了 18 项包含至少 236 名胰腺癌慢性癌痛病人的研究, 总结性指出 ITDD 对于疼痛缓解的积极作用。因原发性或转移性骨癌引起慢性癌痛的具体细胞和分子机制不明, 治疗骨癌癌痛仍是临床的重大挑战。最近一些基础研究表明, 通过 ITDD 注入不同药物治疗骨癌癌痛是有效的方法, Khasabova 等^[40] 通过 ITDD 使用消散素 D1 和 E1, 减少了骨癌癌痛小鼠的痛觉过敏; Yang 等^[41] 证明了当经 ITDD 注入去乙酰化酶 Sirtuin 1 激活剂 SRT1720 后, 可能通过环



磷酸昔效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB)/CREB 调控转录共激活因子 1 (CREB regulated transcription coactivator 1, CRTC1) 信号通路减轻小鼠骨癌癌痛; He 等^[42] 研究了鞘内注入组蛋白去乙酰化酶抑制剂亚乙基苯胺异羟肟酸, 抑制了脊髓背角和背根神经节胶质细胞的活化, 从而减轻大鼠骨癌疼痛; Gu 等^[43] 通过 ITDD 注入吡格列酮, 通过调节脊髓背角中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR γ)/磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路来抑制大鼠骨癌慢性癌痛。Giglio 等^[44] 进行的一项观察性研究中, 通过皮下端口与 ITDD 联合注入吗啡及左旋丁哌卡因, 结果显示不仅充分控制了癌痛, 也缓解了抑郁、焦虑和睡眠障碍等癌症相关症状。由此可见, ITDD 是充分治疗慢性癌痛的有效途径, 同时减少了药物全身不良反应, 使病人生存质量得以提升。

2. 关于治疗慢性非癌痛

Shao 等^[45] 开展了一项临床研究, 利用鞘内注入齐考诺肽治疗神经性疼痛, 通过生活质量调查量表-36、疼痛灾难量表、Beck 抑郁量表、Oswestry 残疾指数进行评估, 结果显示治疗显著改善了神经病理性疼痛病人的疼痛、功能以及情绪; Duarte 等^[46] 对 20 名接受 ITDD 的非癌痛病人进行了长达 13.5 年的随访研究, 结果表明在疼痛强度及心理社会变量 (如应对能力、自我效能、抑郁评分、生活质量、家务能力、行动能力、睡眠质量和社交生活能力)

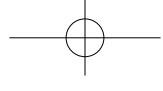
方面, 病人较基线均有显著改善; 此后 Sommer 等^[47] 进行了更长时间的队列研究, 评估了 27 名慢性非癌痛病人经 ITDD 泵入阿片类药物的效果, 结果显示, 经过 3 年的治疗, ITDD 药物剂量达到稳定状态, 不良反应和并发症发生率较低, 即使经过 15 年的时间跨度和多次更换泵系统后, 该治疗仍有降低疼痛强度的效果, 表明了 ITDD 治疗慢性非癌痛的良好效果。Wu 等^[48] 通过 ITDD 注入丁哌卡因治疗坐骨神经慢性收缩损伤大鼠, 观察到疼痛缓解与脊髓背角和坐骨神经中小胶质细胞 M1 极化的抑制、小胶质细胞 M2 极化增加以及干扰素调节因子 5 (interferon regulatory factor 5, IRF5)/嘌呤能受体 P2X4 (P2X4 receptor, P2X4R) 和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein 1, HMGB1)/Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 通路的抑制有关, 为预防性 ITDD 应用丁哌卡因的抗神经病变作用提供了分子和生化证据。由此可见, ITDD 是长期治疗慢性非癌痛病人的理想方案之一。

六、总结与展望

慢性疼痛的病因多种多样, 因其顽固性、难治性, 影响病人原发病的治疗及生活质量, 受慢性疼痛困扰的病人数量众多且在不断增加, 给临床带来了严峻的挑战。随着相关研究成果的积累以及临床应用的推进, ITDD 已成为公认治疗慢性疼痛的有效方法, 在缓解病人疼痛、降低药物不良反应、改善病人的生存质量和心理状态等方面卓有成效。但 ITDD 也会引起一些风险及并发症, 根据其来源可分为两类, 药物来源并发症包括药物的不良反应 (见表 1) 和药物引起的戒断综合征, IDDS 来源的风险及并发症 (见表 2) 包括

表 2 与 IDDS 相关的风险及并发症

分类	风险及并发症	预防措施
植入过程 相关	穿刺后头痛	病人在手术后 24 h 内保持平卧, 防止头痛加重, 同时进行补液 (鞘内或静脉给药), 提升颅压
	出血	
	血肿	术前确保病人凝血功能正常, 植入过程中谨慎仔细操作, 充分止血, 避免损伤到血管、神经及脊髓
	脊髓损伤	
	脑脊液漏	避免手术过程中硬膜撕裂, 正确连接及充分固定导管
	泵位置造成病人不适	制作上腹部皮下囊袋时, 应充分掌握及考虑到囊袋周围的解剖结构, 应保证泵放入囊袋后距离周围骨性结构 > 5 cm, 以避免对病人在蹲、坐、站立时造成不适
	感染	保证设备及操作过程中的无菌, 合理应用抗生素, 密切检测病人感染相关指标
设备相关	伤口崩裂	仔细充分缝合伤口
	导管移位	
	导管泄漏	确保导管严密性, 术中仔细固定导管, 确保导管通畅
	导管扭结	
	导管与泵连接错误	紧密连接导管与药物输送泵并仔细确认
操作相关	肉芽肿形成	导管尖端置于脊髓旁的鞘囊内可减少肉芽肿的形成 ^[49]
	泵编程错误	设置合理有效的给药编程
	用药不正确	充分参考药物推荐, 制订合理用药方案

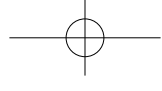


植入相关的风险、设备相关的并发症及程序操作相关的风险。因此,在技术革新、设备完善以及用药策略方面仍需进一步探索,例如追求鞘内植入技术精准化、微创化,优化药物输注泵给药机制、延长药物输注泵寿命,探索更为有效的慢性疼痛鞘内药物等。因此,持续的基础及临床研究对促进 ITDD 的发展进步至关重要,这需要相关研究者和临床医师坚持不懈、孜孜以求。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Treede RD, Rief W, Barke A, *et al.* Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11)[J]. *Pain*, 2019, 160(1):19-27.
- [2] 宋学军,樊碧发,万有,等. 国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(9):641-644.
- [3] 罗尔丹,王遥,卞鹰. 我国老年人慢性疼痛特点及近年变化趋势——基于中国健康与养老追踪调查数据[J]. *实用老年医学*, 2021, 35(7):684-687.
- [4] 权紫微,李铭麟,苑莉莉,等. 老年慢性疼痛与抑郁症的关系研究进展[J]. *实用老年医学*, 2023, 37(3):223-225.
- [5] Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances[J]. *Lancet*, 2021, 397(10289):2082-2097.
- [6] 樊碧发,冯智英,顾柯,等. 脊髓电刺激治疗慢性疼痛专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(6):406-409.
- [7] Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, *et al.* Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4(4):D11279.
- [8] 樊碧发. 中国疼痛医学发展报告[M]. 北京:清华大学出版社, 2020.
- [9] Clauw DJ. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s)[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2015, 29(1):6-19.
- [10] Mansfield KE, Sim J, Jordan JL, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic widespread pain in the general population[J]. *Pain*, 2016, 157(1):55-64.
- [11] Schneiderhan J, Clauw D, Schwenk TL. Primary care of patients with chronic pain[J]. *JAMA*, 2017, 317(23):2367-2368.
- [12] Fillingim RB, Bruhl SS, Dworkin RH, *et al.* The ACTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT): an evidence-based and multi-dimensional approach to classifying chronic pain conditions[J]. *J Pain*, 2014, 15(3):241-249.
- [13] Tajerian M, Clark JD, Pablo G, *et al.* Nonpharmacological interventions in targeting pain-related brain plasticity[J]. *J Neural Transplant Plast*, 2017, 2017: 2038510-2038573.
- [14] Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential mechanisms underlying centralized pain and emerging therapeutic interventions[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12:35.
- [15] Cooper MA, Kluding PM, Wright DE. Emerging relationships between exercise, sensory nerves, and neuropathic pain[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10:372.
- [16] Paley CA, Johnson MI. Physical Activity to reduce systemic inflammation associated with chronic pain and obesity: a narrative review[J]. *Clin J Pain*, 2016, 32(4):365-370.
- [17] 齐雪涛,西珂,万有. 慢性疼痛的中枢记忆印迹细胞机制[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2023, 29(3):164-171.
- [18] Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics[J]. *Science*, 1976, 192(4246): 1357-1358.
- [19] Uhle EI, Becker R, Gatscher S, *et al.* Continuous intrathecal clonidine administration for the treatment of neuropathic pain[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2000, 75(4):167-175.
- [20] Cohen SP, Dragovich A. Intrathecal analgesia[J]. *Med Clin North Am*, 2007, 91(2):251-270.
- [21] De Andrés J, Rubio-Haro R, De Andres-Serrano C, *et al.* Intrathecal drug delivery[M]. New York: Springer New York, 2020:75-108.
- [22] Deer TR, Pope JE, Hayek SM, *et al.* The polyanalgesic consensus conference (PACC): recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines[J]. *Neuromodulation*, 2017, 20(4):405-406.
- [23] Yaksh TL, Eddinger KA, Kokubu S, *et al.* Mast cell degranulation and fibroblast activation in the morphine-induced spinal mass: role of mas-related G protein-coupled receptor signaling[J]. *Anesthesiology*, 2019, 131(1):132-147.
- [24] Johansen MJ, Satterfield WC, Baze WB, *et al.* Continuous intrathecal infusion of hydromorphone: safety in the sheep model and clinical implications[J]. *Pain Med*, 2004, 5(1):14-25.
- [25] Yaksh TL, Steinauer JJ, Veasart SL, *et al.* Alfentanil: correlations between absence of effect upon subcutaneous mast cells and absence of granuloma formation after intrathecal infusion in the dog[J]. *Neuromodulation*, 2013, 16(5):459-466.
- [26] Monsivais JJ, Monsivais DB. The long-term safety and efficacy of intrathecal therapy using sufentanil in chronic intractable non-malignant pain[J]. *Korean J Pain*, 2014, 27(3):297-300.



- [27] Feng X, Zhang F, Dong R, *et al.* Intrathecal administration of clonidine attenuates spinal neuroimmune activation in a rat model of neuropathic pain with existing hyperalgesia[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 614(1-3):38-43.
- [28] Filos KS, Goudas LC, Patroni O, *et al.* Hemodynamic and analgesic profile after intrathecal clonidine in humans: a dose-response study[J]. *Anesthesiology*, 1994, 81(3):591-601.
- [29] Prochazka J, Hejcl A, Prochazkova L. Intrathecal midazolam as supplementary analgesia for chronic lumbar pain-15 years' experience[J]. *Pain Med*, 2011, 12(9):1309-1315.
- [30] Teng L, Dai J, Shao H, *et al.* Gabapentin enhances the antinociceptive effect of intrathecal morphine in refractory cancer pain patients[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(12):7611-7616.
- [31] Vranken JH, Troost D, Wegener JT, *et al.* Neuropathological findings after continuous intrathecal administration of S(+)-ketamine for the management of neuropathic cancer pain[J]. *Pain*, 2005, 117(1-2):231-235.
- [32] Pope JE, Deer TR. Intrathecal pharmacology update: novel dosing strategy for intrathecal monotherapy ziconotide on efficacy and sustainability[J]. *Neuromodulation*, 2015, 18(5):414-420.
- [33] Hayek SM, McEwan MT, Veizi E, *et al.* Effects of bupivacaine on opioid patient-controlled intrathecal analgesia in chronic pain patients implanted with drug delivery systems[J]. *Pain Med*, 2021, 22(1):22-33.
- [34] Bienfait F, Jubier-Hamon S, Seegers V, *et al.* First evaluation switching from ropivacaine to highly concentrated bupivacaine in intrathecal mixtures for cancer pain[J]. *Neuromodulation*, 2021, 24(7):1215-1222.
- [35] Anderson VC, Burchiel KJ. A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain[J]. *Neurosurgery*, 1999, 44(2):289-301.
- [36] Rauck RL, Cherry D, Boyer MF, *et al.* Long-term intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain[J]. *J Pain*, 2003, 4(8):441-447.
- [37] Perruchoud C, Dupoirion D, Papi B, *et al.* Management of cancer-related pain with intrathecal drug delivery: a systematic review and meta-analysis of clinical studies[J]. *Neuromodulation*, 2022, S1094-7159(21)06969-5.
- [38] Puntillo F, Giglio M, Preziosa A, *et al.* Triple intrathecal combination therapy for end-stage cancer-related refractory pain: a prospective observational study with two-month follow-up[J]. *Pain Ther*, 2020, 9(2):783-792.
- [39] Carvajal G. Pancreatic cancer related pain: review of pathophysiology and intrathecal drug delivery systems for pain management[J]. *Pain Physician*, 2021, 24(5):E583-E594.
- [40] Khasabova IA, Golovko MY, Golovko SA, *et al.* Intrathecal administration of Resolvin D1 and E1 decreases hyperalgesia in mice with bone cancer pain: involvement of endocannabinoid signaling[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2020, 151:106479.
- [41] Yang C, Huang X, Wang S, *et al.* Intrathecal administration of SRT1720 relieves bone cancer pain by inhibiting the CREB/CRTC1 signalling pathway[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 715:134623.
- [42] He XT, Hu XF, Zhu C, *et al.* Suppression of histone deacetylases by SAHA relieves bone cancer pain in rats via inhibiting activation of glial cells in spinal dorsal horn and dorsal root ganglia[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):125.
- [43] Gu W, Sun Y, Gu W, *et al.* The analgesic effects of pioglitazone in the bone cancer pain rats via regulating the PPARgamma/PTEN/mTOR signaling pathway in the spinal dorsal horn[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131:110692.
- [44] Giglio M, Preziosa A, Mele R, *et al.* Effects of an intrathecal drug delivery system connected to a subcutaneous port on pain, mood and quality of life in end stage cancer patients: an observational study[J]. *Cancer Control*, 2022, 29:1389415496.
- [45] Shao MM, Khazen O, Hellman A, *et al.* Effect of first-line ziconotide intrathecal drug therapy for neuropathic pain on disability, emotional well-being, and pain catastrophizing[J]. *World Neurosurg*, 2021, 145:e340-e347.
- [46] Duarte RV, Raphael JH, Sparkes E, *et al.* Long-term intrathecal drug administration for chronic nonmalignant pain[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2012, 24(1):63-70.
- [47] Sommer B, Karageorgos N, AlSharif M, *et al.* Long-term outcome and adverse events of intrathecal opioid therapy for nonmalignant pain syndrome[J]. *Pain Pract*, 2020, 20(1):8-15.
- [48] Wu CC, Chang CY, Tzeng CY, *et al.* Preventive intrathecal injection of bupivacaine alleviated microglia activation and neuropathic pain in a rat model of chronic constriction injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13):7197.
- [49] Hassenbusch S, Burchiel K, Coffey RJ, *et al.* Management of intrathecal catheter-tip inflammatory masses: a consensus statement[J]. *Pain Med*, 2002, 3(4): 313-323.