



纤维肌痛的发生机制研究进展*

魏亚梅^{1,2} 尤浩军^{1,2 △} 雷 静^{1,2 △}

(¹ 延安大学感觉与运动疾病转化医学研究中心, 延安 716000; ² 延安市运动康复医学重点实验室, 延安 716000)

摘 要 纤维肌痛 (fibromyalgia, FM) 是一种慢性弥漫性疼痛综合征, 常见于女性及中老年群体, 主要表现为肌肉骨骼持续性疼痛。由于 FM 的发生机制尚未完全明确, 临床缺乏特异的客观诊断指标及有针对性的治疗方式, 给病人带来严重困扰。目前, 被广泛接受的 FM 的发生机制包括外周与中枢敏化、线粒体功能障碍与氧化应激水平异常、自身免疫系统紊乱导致病人自发性疼痛、痛觉过敏以及异常性疼痛等。本文就 FM 的临床特征及其发生机制做相应综述, 以期临床诊断及更好地治疗 FM 提供参考。

关键词 纤维肌痛; 外周敏化; 中枢敏化; 氧化应激

纤维肌痛 (fibromyalgia, FM) 是一种以躯体多部位疼痛为特征的慢性弥漫性疼痛综合征, 常伴随睡眠障碍、认知功能障碍、疲劳和关节僵硬等症状。1950 年 Graham 提出了“疼痛综合征”的概念, 而病人并没有特定的器质性疾病^[1], 1977 年 Smythe 和 Moldofsky 发现病人疼痛区域存在压痛点, 并将该类疾病定义为“纤维肌痛”^[2]。直到 1990 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 才制订了 FM 的诊断标准, 根据 2016 年最新的诊断标准, FM 包括既定疼痛部位至少涉及 4/5, 且症状持续在相同水平 3 个月以上, 并允许其他疾病共存^[3]。FM 作为一种常见的慢性广泛性疼痛疾病, 全球患病率达 2.7%, 平均发病年龄为 30~55 岁, 主要影响女性群体, 男女患病比例为 1:6.3^[3,4]。最近一项有关中国 FM 人口统计学特征的研究指出, 中国大陆地区 FM 患病率为 0.03%~0.12%, 远低于韩国、日本等东亚国家^[4]。研究显示, 临床上 FM 诊断正确率仅有 8.2%, 常出现漏诊及误诊现象, 这可能是国内患病率低的原因^[5]。FM 临床表现复杂, 病程长, 且难治愈, 其中疼痛为最典型的症状, 严重影响病人日常生活与社会参与。目前, 被广泛接受的 FM 发生机制包括外周与中枢敏化、线粒体功能障碍与氧化应激水平异常以及自身免疫系统紊乱等。由于 FM 的发生机制尚未完全明确, 临床工作者对 FM 的了解甚少, FM 病人的诊断和治疗常出现延误, 不仅会加重病人病情, 还给个人及社会带来额外的经济压力^[5]。因此, 提高临床工作者对 FM 的认识, 明确 FM 的发生机制, 已成为 FM 有效管理中需要迫切关注的问题。本文通过对 FM 的临床特点及

发生机制做相应综述, 以期 FM 临床诊断及有针对性地治疗提供参考资料。

一、FM 的临床特征

FM 表现为广泛性肌肉骨骼自发痛、压痛、痛觉过敏 (对正常疼痛刺激反应增加) 及异常性疼痛 (非痛刺激诱发疼痛)。疼痛呈对称性, 常始于手部、背部或斜方肌, 随病程进展逐渐转变为全身弥漫性疼痛。疼痛区域常累及躯体的中轴部位, 例如颈部、肩部、背部及骨盆处^[3]。FM 的疼痛特点为持续性疼痛或发作性疼痛, 疼痛性质常见酸痛、灼痛和刺痛。FM 的疼痛程度受多方面因素的影响, 包括天气的变化、病人的工作活动、精神状态以及睡眠质量等。其中超过 90% 的 FM 病人存在睡眠问题, 主要表现为入睡困难、总睡眠时间短、觉醒次数增加、无恢复性睡眠以及呼吸暂停指数升高, 睡眠障碍是诱发 FM 病人自发痛、压痛发生的重要因素之一^[6]。此外, 女性病人较男性病人疼痛程度更严重, 对机械性压力刺激更敏感, 存在更多压痛点 (tender point, TP)^[4]。

FM 常与其他疾病共存, 如偏头痛、脊柱关节炎、间质性膀胱炎、肠易激综合征、炎性肠病及慢性前列腺炎等, 因此 FM 病人会出现其他相关疼痛症状, 包括头痛、胸壁疼痛、腹痛、外阴痛和盆腔疼痛等^[3]。值得注意的是, FM 常见于 55~64 岁女性, 因此临床上应注意区别诊断更年期综合征的多发性疼痛。FM 主要累及关节、肌肉, 但关节无肿胀, 而更年期女性的多发性疼痛多因骨质疏松, 导致骨骼性疼痛并伴随肌肉疼痛, 或者因关节炎引起关节肿胀性疼痛。此外, 由于 TP 与肌筋膜激痛

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81860410, 82074564)

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



点不易辨别,临床上肌筋膜疼痛综合征常被误诊为 FM。事实上 TP 部位软组织无明显病理改变,且触压仅引起局部疼痛,而肌筋膜激痛点部位存在肌肉结节,触压可引起牵涉痛。

二、FM 的发生机制

FM 病人自发性疼痛、痛觉过敏以及异常性疼痛的发生机制复杂。研究表明,外周与中枢神经系统敏化、线粒体功能障碍与氧化应激水平异常及自身免疫系统紊乱等机制在 FM 的产生及维持中均发挥着重要作用。

1. 外周敏化

据报道,临床上 20%~35% 的 FM 病人与神经病变病人存在症状重叠,表现出刺痛、灼痛、触痛等神经病理性疼痛的特征,约 50% 的 FM 病人存在神经纤维形态与功能上的异常^[7]。因此,诸多研究指出 FM 的潜在发生机制可能与周围神经纤维选择性损伤密切相关。Evdokimov 等^[8]通过皮肤活检与角膜共聚焦显微镜发现,FM 病人的表皮神经纤维密度显著降低,角膜神经支配也普遍减少,且 FM 病人疼痛程度与神经纤维减少程度呈正相关。外周 C 类触觉传入纤维可以将触觉刺激编码为愉悦的感觉信息,并可以通过促进催产素的释放对疼痛起到抑制作用,因此 FM 的发生可能与此类感受器的功能缺失有关。该研究还发现 FM 病人外周神经纤维功能异常,表现为伤害感受器自主活动增多,伤害性信息持续不断地传入,诱发 FM 病人的自发性疼痛。此外,研究还显示 FM 病人炎性细胞因子水平显著增加,如白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 与 IL-17A,其增加程度与疼痛严重程度呈正相关^[9]。IL-6 与 IL-17A 的表达增加,可引起外周伤害感受器敏化,导致 FM 病人痛觉过敏。

值得注意的是,微小 RNA (miRNA) 表达异常是导致 FM 神经纤维病理变化的重要原因之一。Leinders 等^[10]对 FM 病人皮肤组织进行活检,结果显示 let-7d miRNA 的表达上调,其表达水平与病人表皮神经纤维密度呈负相关。Let-7d 可以直接靶向调控神经生长因子 (nerve growth factor, NGF),使 NGF 翻译受阻,降低其表达,并减少雪旺细胞的增殖与迁移,从而抑制神经再生。Let-7d miRNA 的异常表达与慢性疼痛相关,let-7d 可以通过抑制蛋白质翻译,来降低 μ 阿片受体表达,导致机体镇痛系统功能减弱。此外,FM 外周神经纤维的病理变化还受到中枢神经系统的调控。Harte 等^[11]发现大鼠大脑皮质岛叶中谷氨酸的含量增加会导致后爪表皮内神经纤维密度显著降低,表明中枢神经系统

的兴奋性增加影响了外周神经纤维结构的改变。

总之,FM 病人外周神经纤维结构与功能的改变为临床上诊断 FM 提供了新思路,即皮肤活检或角膜共聚焦显微镜可以作为临床上级诊断 FM 病人疼痛严重程度以及监测各种干预措施治疗 FM 疗效的客观检查工具。然而,两者的相关性目前尚无统一论,需要更多研究对周围神经纤维进行多参数评估,以更好地阐明 FM 与神经纤维结构改变以及功能异常之间的关系。

2. 中枢敏化

FM 病人弥漫性痛觉过敏和异常性疼痛的临床症状被普遍认为与中枢敏化有关,其机制包括脊髓及脊髓以上高位中枢疼痛调控功能发生改变,引起中枢神经系统过度兴奋和内源性痛觉下行抑制能力减弱。

(1) 脊髓水平:脊髓是伤害性信息传入通路的初级中转站,是引起中枢敏化的重要部位。Uta 等^[12]发现在利血平诱导的 FM 模型大鼠中,脊髓背角浅层神经元兴奋性突触后电流增加,抑制性突触后电流减少,导致脊髓背角浅层神经元对机械刺激敏感化,自发活动增多。功能性磁共振研究发现,静息状态下 FM 病人传递痛温觉的脊髓丘脑束神经元活动增加,传递精细触觉的脊髓背柱神经元活动减少,导致 FM 痛觉过敏^[13]。Martucci 等^[14]发现接受阿片类药物治疗后疼痛得到改善的 FM 病人,脊髓腹侧与背侧传递伤害性与非伤害性信息的神经元活动趋近于健康对照组。

FM 的产生与维持还与脊髓疼痛抑制功能障碍有关。动物研究发现,生理状态下的大鼠脊髓内含有 $\alpha 5$ 亚基的 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA), $\alpha 5$ -GABA_A 受体发挥抗伤害感受作用,但在利血平诱导的 FM 模型大鼠中该受体表达上调,促进痛觉过敏的发生,表明脊髓 GABA 疼痛抑制系统功能失调^[15]。该研究还发现,利血平增强了大鼠腰段脊髓中小胶质细胞活化标志物 OX-42 的表达,小胶质细胞激活增加。脊髓内抑制性神经元需维持细胞内低 Cl⁻ 水平才能发挥抑制外周伤害性信息传递作用,FM 状态下脊髓内小胶质细胞活化增加,释放脑源性生长因子并激活酪氨酸激酶 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 信号通路,降低了 K⁺-Cl⁻ 协同转运蛋白 KCC2 的表达,引起脊髓浅层 (I-II 层) 神经元内 Cl⁻ 浓度增加,从而减弱脊髓内抑制性神经元的功能,促进 FM 慢性持续性疼痛的发生与发展。通过基础与临床的研究得出,减弱脊髓伤害性信息而增强非伤害性信息的传入,促进 GABA 疼痛抑制系统功能可为有效缓解 FM 带来新的治疗思路,



但由于其分子机制尚未完全清楚, 还需进一步深入研究。

(2) 脑形态学可塑性变化: 随着影像学技术迅速发展, 愈来愈多证据表明 FM 病人多个与疼痛相关的脑区萎缩, 如前扣带回、岛叶、前额叶皮质及后扣带回^[16]。前扣带回与岛叶为内侧痛觉系统的重要组成部分, 主要传递伤害性刺激的情绪成分, 参与痛觉的编码与调控。Mussio 等^[17]发现前扣带回喙侧的 N-甲基-D-天冬氨酸受体激活对疼痛起到抑制作用, 该区域灰质体积减少会导致疼痛抑制功能障碍, 诱发 FM。You 等^[18]表明丘脑腹内侧 (ventromedial, VM) 核团-岛叶皮质-中脑导水管周围灰质腹外侧区-脊髓背外侧索-脊髓背角深层 (III、IV 层) 组成痛觉下行抑制传导通路。并且临床资料显示, FM 病人疼痛部位的数量与左侧前岛叶体积呈负相关, 表明岛叶介导的痛觉下行抑制功能障碍, 对 FM 的发生起到促进作用^[19]。此外, 前额叶皮质与后扣带回为默认模式网络 (default mode network, DMN) 的重要组成部分, 具有情绪处理与疼痛感知的功能。临床研究发现, 采用经颅直流电刺激前额叶皮质治疗后, FM 病人疼痛评分显著下降^[20]。以上研究提示 FM 病人大脑神经结构发生可塑性变化, 导致参与痛觉感知和调控的脑区功能障碍, 从而促进痛觉过敏的发生。目前脑灰质萎缩的原因尚不清楚, 有研究表明可能与谷氨酸和谷氨酰胺水平增多导致神经元损伤相关^[21]。

(3) 脑功能活动变化: 脑功能连接指在完成复杂的认知或感知过程中, 空间上不同脑区之间神经生理活动的相关性。研究显示, FM 与大脑网络内在纤维功能连接异常相关。Hsiao 等^[22]通过静息状态脑磁图发现, FM 病人 DMN 与双侧岛叶之间呈减弱的功能连接, 并且功能连接强度与病人压痛点数量以及疼痛严重程度呈负相关。此后, Usui 等^[23]表明音乐治疗可以通过增强 DMN 与岛叶之间的功能连接, 有效缓解 FM 病人的慢性疼痛, 这一研究支持了 Hsiao 等的结论。Kim 等^[24]发现 FM 病人丘脑后部与下顶叶之间存在功能连接增强, 功能连接强度与病人手部疼痛阈值呈明显负相关变化。该研究还发现, 病人表现出丘脑后部与中脑导水管周围灰质之间功能连接减弱。Nasseef 等^[25]在模拟 FM 样疼痛的小鼠中发现, 中脑导水管与躯体感觉皮质以及皮质下 (如丘脑等) 多个区域呈减弱的功能连接。You 等^[18]课题组研究发现, 丘脑背内侧 (mediodorsal, MD) 核团与丘脑 VM 核团作为“伤害性反应鉴别器”, 分辨外周 A δ 和 C 纤维的伤害性传

入, 并分别介导伤害性机械性刺激引起的下行易化和热刺激诱发的下行抑制作用。此外, 该课题组研究发现炎症性肌肉痛模型及帕金森病模型大鼠由于丘脑 MD 及 VM 核团功能紊乱, 痛觉下行易化作用增强及下行抑制作用减弱。丘脑 MD 及 VM 核团功能活动是否参与和如何参与 FM, 目前尚无文献报道。因此, 丘脑功能活动变化可能成为进一步探索 FM 机制的研究方向之一。

另有研究表明, FM 病人前扣带回中阿片受体结合能力下降, 可能与诱导其基因转录的细胞因子 IL-4 表达水平降低有关^[26]。这表明内源性阿片镇痛系统活性改变可能是导致 FM 发生的原因之一, 同时也为临床上外源性阿片药物的治疗不能有效改善 FM 病人的疼痛提供一种解释。

(4) 神经递质水平改变: FM 痛觉过敏被普遍认为与中枢神经系统内神经递质水平异常密切相关。脑内兴奋性神经递质含量的增加, 使伤害性信息的传递增强, 是诱发 FM 痛觉过敏的重要因素。基于 3D 高分辨率磁共振波谱技术研究发现, FM 病人临床疼痛严重程度与岛叶及后扣带皮质中谷氨酸水平呈正相关^[27]。该研究还发现岛叶、中后扣带皮质及丘脑中 N-乙酰天冬氨酸 (N-acetylaspartate, NAA) 水平与病人疼痛敏感性呈负相关。NAA 是一种反应神经元密度和功能的标志物, 其水平降低表明 FM 可能由伤害性处理脑区神经元功能障碍所致。由正电子发射断层扫描研究发现, FM 病人大脑皮质中 GABA_A 受体代偿性上调, 表明中枢内抑制性神经递质 GABA 减少, 痛觉抑制功能减弱, 促进了 FM 的产生与维持^[28]。另有研究显示, FM 病人脑脊液中 5-羟色胺 (5-hydroxytryptophan, 5-HT) 与去甲肾上腺素 (noradrenaline, NA) 及其代谢物水平降低, 使用 5-HT 和 NA 双重再摄取抑制剂治疗, 例如米那普伦和度洛西汀, 可以有效缓解 FM 的疼痛^[29]。研究已证实, 5-HT 与 NA 为参与内源性痛觉下行抑制作用的关键神经递质, 其含量减少, 会引起痛觉下行抑制功能减弱, 导致 FM 病人出现痛敏^[18]。因此, FM 病人中枢神经系统内兴奋性神经递质水平增高, 抑制性神经递质水平降低, 以及参与痛觉下行抑制的主要神经递质水平下降与 FM 痛觉过敏和异常性疼痛的产生有关。

3. 氧化应激与线粒体功能障碍

氧化应激是指体内氧化和抗氧化作用失衡, 生理代谢产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 不能被抗氧化物质及时清除, 攻击细胞及线粒体膜脂质中的多不饱和脂肪酸, 使细胞与线粒体氧化



损伤, 导致细胞裂解、线粒体数量减少及线粒体氧化磷酸化功能障碍。越来越多的研究表明, FM 的病理变化与氧化应激水平增加有关。Brum 等^[30]发现在利血平诱导的 FM 模型小鼠中, 比目鱼肌与腓肠肌中 ROS 含量增加, 抗氧化剂过氧化氢酶水平降低。另有研究发现, FM 病人抗氧化剂超氧化物歧化酶水平降低, 并且其水平与 FM 病人肌肉疼痛评分呈负相关^[31]。ROS 可以通过诱发脊髓敏化参与痛觉过敏的发展与维持, 并伴随炎症细胞因子释放, 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 和 IL-6 等, 通过激活伤害感受器介导外周与中枢敏化, 使机体痛阈降低, 出现痛觉过敏。

辅酶 Q10 作为线粒体复合物 I、II 与线粒体复合物 III 之间的电子载体参与线粒体呼吸链过程, 该物质缺乏会引起线粒体功能障碍, 导致 ROS 产生增多, 氧化应激水平增加。Favero 等^[32]发现, 在利血平诱导的 FM 模型大鼠腓肠肌中辅酶 Q10 含量显著降低, 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1, PGC-1) 表达降低, PGC-1 是线粒体基因转录调节因子, 具有调节线粒体的形态、数量及功能的作用, 其表达减少导致线粒体功能障碍, 促进氧化应激水平增加。该研究还发现, 补充具有抗氧化功能的褪黑素能够有效降低 FM 模型大鼠的氧化应激水平。此外, Brum 等^[30]发现不仅在外周结构, 脊髓中也存在线粒体损伤与氧化应激水平增加, 并且补充辅酶 Q10 可以明显抑制小鼠机械性痛觉过敏与冷痛觉过敏。如上所述, 线粒体功能障碍与氧化应激参与 FM 的发生机制可能为: 辅酶 Q10 缺乏导致线粒体复合物活性与膜电位降低, 影响线粒体功能, 促进 ROS 的产生增多, 增加氧化应激水平, 引起外周与中枢敏化, 从而诱发疼痛。因此, 补充维生素 C、褪黑素等抗氧化剂可能成为有效管理 FM 的方式。

4. 自身免疫机制

近年来, 免疫系统在慢性疼痛发生机制中的作用得到广泛关注, 研究人员发现自身免疫系统功能紊乱可能是 FM 发生的基础。一项 Meta 分析研究指出, FM 病人免疫系统紊乱, 免疫细胞调节因子 IL-6、IL-4 及 IL-17A 水平增加, 促进伤害性感受神经元放电增加, 导致 FM 病人痛觉过敏^[9]。另有研究表明, FM 病人经过高压氧治疗后, 免疫细胞因子 IL-17A、IL-22、IL-9、TNF- α 及干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ) 水平降低, 病人疼痛程度明显得到改善^[33]。

此外, Goebel 等^[34]发现将 FM 病人血清中提取的免疫球蛋白 IgG 腹膜注射到小鼠体内后, IgG 在背根神经节与感觉神经元及卫星胶质细胞 (satellite glial cell, SGC) 结合, SGC 活性标志物胶质纤维酸性蛋白表达增多, 小鼠出现机械与冷刺激疼痛阈值降低等 FM 样症状, 随着 IgG 水平降低, 疼痛症状逐渐消退。SGC 激活后显著增加该细胞之间间隙连接耦合强度, 增强神经元兴奋性, 还可以通过释放 IL-1 β 、ATP、NGF 及降钙素基因相关肽激活伤害性感受器, 导致伤害性反应增强^[35]。另外, SGC 激活会刺激背根神经节释放趋化因子, 诱导巨噬细胞及 T 淋巴细胞的聚集与激活, 释放更多炎症因子 (如 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 等), 作用于伤害感受神经元使其敏化, 自发放电增加, 导致痛觉过敏。目前, 基于免疫途径设计抗体治疗疼痛的临床研究主要包括抗降钙素基因相关肽药物治疗偏头痛, 抗 NGF 药物治疗关节炎疼痛、慢性腰痛及癌性疼痛等。因此, 针对 FM 引起的免疫系统功能紊乱开发免疫抗体治疗可能为减轻病人疼痛提供新思路。

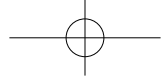
三、总结

FM 是一种复杂的弥漫性疼痛综合征, FM 以肌肉骨骼自发痛、压痛、痛觉过敏与异常性疼痛为主。由于 FM 在临床上具有高度异质性, 基础研究中缺乏经典的动物模型来准确模拟其典型症状, 因此 FM 的发生机制仍未完全明晰, 临床亦缺乏特异的客观诊断指标及针对性的治疗措施。FM 的发生与多种因素显著相关, 包括外周与中枢神经系统敏化, 氧化应激和线粒体功能障碍以及自身免疫系统紊乱等。未来研究还需进一步探索 FM 发生相关的分子机制, 开发针对性的治疗方式, 以缓解疼痛, 提高病人的生活质量。

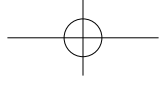
利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Graham W. The fibrositis syndrome[J]. Bull Rheum Dis, 1953, 3:33-34.
- [2] Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome[J]. Bull Rheum Dis, 1977, 28(1):928-931.
- [3] 朱谦, 樊碧发, 傅志俭, 等. 纤维肌痛临床诊疗中国专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(10):721-727.
- [4] Jiao J, Cheng Z, Wang W, et al. Demographic characteristics and clinical features of fibromyalgia in china: a cross-sectional study[J]. Rheumatol Ther, 2021, 8(2):817-831.



- [5] 梁东风, 张颖, 冀肖健, 等. 纤维肌痛的误诊及影响因素分析[J]. 解放军医学院学报, 2021, 42:798-801.
- [6] Andrade A, Vilarino GT, Sieczkowska SM, *et al.* The relationship between sleep quality and fibromyalgia symptoms[J]. *J Health Psychol*, 2020, 25(9):1176-1186.
- [7] Grayston R, Czanner G, Elhadd K, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 48(5):933-940.
- [8] Evdokimov D, Frank J, Klitsch A, *et al.* Reduction of skin innervation is associated with a severe fibromyalgia phenotype[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(4):504-516.
- [9] Andrés-Rodríguez L, Borràs X, Feliu-Soler A, *et al.* Peripheral immune aberrations in fibromyalgia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 87:881-889.
- [10] Leinders M, Doppler K, Klein T, *et al.* Increased cutaneous miR-let-7d expression correlates with small nerve fiber pathology in patients with fibromyalgia syndrome[J]. *Pain*, 2016, 157(11):2493-2503.
- [11] Harte SE, Clauw DJ, Hayes JM, *et al.* Reduced intraepidermal nerve fiber density after a sustained increase in insular glutamate: a proof-of-concept study examining the pathogenesis of small fiber pathology in fibromyalgia[J]. *Pain Rep*, 2017, 2(3):e590.
- [12] Uta D, Tsuboshima K, Nishijo H, *et al.* Neuronal sensitization and synaptic facilitation in the superficial dorsal horn of a rat reserpine-induced pain model[J]. *Neuroscience*, 2021, 479:125-139.
- [13] Martucci KT, Weber KA, Mackey SC. Altered cervical spinal cord resting-state activity in fibromyalgia[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(3):441-450.
- [14] Martucci KT, Weber KA, Mackey SC. Spinal cord resting state activity in individuals with fibromyalgia who take opioids[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:694271.
- [15] De la Luz-Cuellar YE, Rodríguez-Palma EJ, Franco-Enzástiga Ú, *et al.* Blockade of spinal α_5 -GABA_A receptors differentially reduces reserpine-induced fibromyalgia-type pain in female rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 858:172443.
- [16] Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, *et al.* Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 44(1):68-75.
- [17] Mussio CA, Harte SE, Borszcz GS. Regional differences within the anterior cingulate cortex in the generation versus suppression of pain affect in rats[J]. *J Pain*, 2020, 21(1-2):121-134.
- [18] 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.
- [19] Liu HY, Chou KH, Lee PL, *et al.* Right anterior insula is associated with pain generalization in patients with fibromyalgia[J]. *Pain*, 2022, 163(4):572-579.
- [20] Brietzke AP, Zortea M, Carvalho F, *et al.* Large treatment effect with extended home-based transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in fibromyalgia: a proof of concept sham-randomized clinical study[J]. *J Pain*, 2020, 21(1-2):212-224.
- [21] Feraco P, Nigro S, Passamonti L, *et al.* Neurochemical correlates of brain atrophy in fibromyalgia syndrome: a magnetic resonance spectroscopy and cortical thickness study[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(6):395.
- [22] Hsiao FJ, Wang SJ, Lin YY, *et al.* Altered insula-default mode network connectivity in fibromyalgia: a resting-state magnetoencephalographic study[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1):89.
- [23] Usui C, Kirino E, Tanaka S, *et al.* Music intervention reduces persistent fibromyalgia pain and alters functional connectivity between the insula and default mode network[J]. *Pain Med*, 2020, 21(8):1546-1552.
- [24] Kim DJ, Lim M, Kim JS, *et al.* Structural and functional thalamocortical connectivity study in female fibromyalgia[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):23323.
- [25] Nasseef MT, Ma W, Singh JP, *et al.* Chronic generalized pain disrupts whole brain functional connectivity in mice[J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(5):2406-2416.
- [26] Üçeyler N, Buchholz HG, Kewenig S, *et al.* Cortical binding potential of opioid receptors in patients with fibromyalgia syndrome and reduced systemic interleukin-4 levels-a pilot study[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:512.
- [27] Lee J, Andronesi OC, Torrado-Carvajal A, *et al.* 3D magnetic resonance spectroscopic imaging reveals links between brain metabolites and multidimensional pain features in fibromyalgia[J]. *Eur J Pain*, 2021, 25(9):2050-2064.
- [28] Pomares FB, Roy S, Funck T, *et al.* Upregulation of cortical GABA_A receptor concentration in fibromyalgia[J]. *Pain*, 2020, 161(1):74-82.
- [29] Welsch P, Üçeyler N, Klose P, *et al.* Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 2(2):Cd010292.
- [30] Brum EDS, Fialho MFP, Fischer SPM, *et al.* Relevance of mitochondrial dysfunction in the reserpine-induced experimental fibromyalgia model[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(10):4202-4217.
- [31] Dos Santos JM, Rodrigues Lacerda AC, Ribeiro VGC, *et al.* Oxidative stress biomarkers and quality of life are contributing factors of muscle pain and lean body mass in



医师的学习兴趣,有效激发其学习知识的主观能动性,提高临床教学质量。

本研究结果表明,将3D重建技术应用于疼痛科微创临床教学工作,可以大大提高进修医师对教学工作的满意度。此外,还可以提高进修医师的考核成绩,帮助进修医师创造立体思维,增加学习兴趣。有利于激发进修医师的学习主动性和学习兴趣,优化学习效果,帮助进修医师加强临床微创操作技能,拉近进修医师与上级医师的距离。本研究不足之处为:参加研究的进修医师数量较少,且主要采用问卷调查的方法,可能导致本研究的结论有一定的局限性。

综上所述,在进修医师疼痛科微创治疗的临床教学过程中,充分利用3D重建技术可以取得满意的教学效果,这种方法具有常规传统教学方式难以达到的优势。但是,要达到满意的教学效果,进修医师需要有扎实的理论基础,上级医师使用3D重建辅助方式指导进修医师开展教学,才能充分发挥3D重建技术的优势。因此,3D重建技术在疼痛科微创治疗教学中具有广阔的应用前景,值得进一步推广。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 贾东林,李水清,蒋洁,等. 多元化联合教学模式在超声引导下疼痛介入治疗中的应用[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(1):197-200.
- [2] 郑宝森,邓乃封. 疼痛介入治疗的新理念[J]. 麻醉与监护论坛, 2005, 12(5): 334.
- [3] 吕卓敏,翟丽娜,李超,等. 疼痛微创介入治疗临床教学方法初探[J]. 医学影像学杂志, 2018, 28(6): 1036-1038.
- [4] 王敏,宋鑫,柯松,等. 3D打印技术辅助教学方式提高骨科学教育目标层次的效果[J]. 中华医学教育杂志, 2020, 40(5):358-361.
- [5] 伍涛,肖志宏,颜学亮. 3D成像技术在临床医学专业本科生脊柱外科学教学中的应用[J]. 中华医学教育杂志, 2020, 40(10):792-795.
- [6] 胡晓铁,杨渊峰,戴辰晨,等. 3D重建/打印肾肿瘤疾病模型结合PBL教学法在泌尿外科临床实习教学中的应用初探[J]. 中国高等医学教育, 2021, 1:77-79.
- [7] 孙丽丽,王帅,张淑伟,等. 多元化教学模式在妇科超声教学中的应用研究[J]. 中国继续医学教育, 2019, 11(15):16-18.
- [8] 杨蓓蓓,刘莉红,孙艳华,等. 多元化教学法联合“专业学习共同体”在肌骨超声教学中的应用效果[J]. 中国继续医学教育, 2021, 13(15):35-38.
- [9] 杨裕佳,向茜,王丽芸,等. 肌骨超声医师培养模式初探[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(11):52-54.
- [10] 章仁杰,张华庆,贾翀宇,等. 3D成像模型在住院医师腰椎置钉教学中的应用[J]. 安徽医学, 2022, 21(3):106-107,110.
- [11] 邹阿鹏,李传波,安丰敏. 3D成像技术在运动医学骨科临床教学中的应用研究[J]. 中国继续医学教育, 2022, 14(13):144-148.
- [12] 韩影,王然,陆丽娟. 3D重建在三叉神经第二支射频治疗穿刺路径选择中的应用[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(12):903-907.
- [13] 赵大敏,徐欢,崔二辉,等. 3D打印导板辅助治疗原发性三叉神经痛的疗效观察[J]. 局解手术学杂志, 2021, 30(1):66-69.
- [14] 朱永强,吴定权,宋魁,等. CT多平面重建引导圆孔穿刺射频治疗三叉神经上颌支痛的价值[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(10):774-777.
- patients with fibromyalgia[J]. Biology, 2022, 11(6):935.
- [32] Favero G, Bonomini F, Franco C, *et al.* Mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of a fibromyalgia model: the potential benefits of melatonin[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3):765.
- [33] Guggino G, Schinocca C, Lo Pizzo M, *et al.* T helper 1 response is correlated with widespread pain, fatigue, sleeping disorders and the quality of life in patients with fibromyalgia and is modulated by hyperbaric oxygen therapy[J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37 (Suppl) 116(1):81-89.
- [34] Goebel A, Krock E, Gentry C, *et al.* Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice[J]. J Clin Invest, 2021, 131(13):e144201.
- [35] Xu M, Bennett DLH, Querol LA, *et al.* Pain and the immune system: emerging concepts of IgG-mediated autoimmune pain and immunotherapies[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(2):177-188.

(上接第701页)