

• 综 述 •

卒中后中枢性疼痛发病机制及非药物治疗
研究进展 *何璐羽^{1,3} 李维梅¹ 杨乐医^{2,3} 王贺波^{1,2,3,4 Δ}(¹ 华北理工大学研究生学院, 唐山 063000; ² 河北医科大学研究生学院, 石家庄 050000; ³ 河北省人民医院神经内科, 石家庄 050000; ⁴ 河北省脑网络与认知障碍疾病重点实验室, 石家庄 050000)

摘 要 卒中后中枢性疼痛 (central post-stroke pain, CPSP) 是一种脑卒中后致残率、致死率较高的中枢性神经病理性疼痛综合征, 以自发痛、痛觉过敏、痛觉超敏和感觉异常为主要临床表现。CPSP 的发病机制尚未完全明确, 当前主要认为由中枢去抑制化、中枢敏化以及离子通道异常假说等共同作用, 且药物治疗效果也并不尽如人意。近年来, CPSP 发病机制和非药物治疗的相关研究进展迅猛。本文就 CPSP 临床表现、诊断、发病机制及非药物治疗研究进展等方面进行阐述, 尤其从疾病临床表现角度对发病机制进行分析, 并简要概述了重复经颅磁刺激、经颅直流电刺激、脑深部电刺激、脊髓电刺激、脑机接口等相关非药物治疗, 以提高临床医师对 CPSP 的认知。

关键词 卒中后中枢性疼痛; 神经病理性疼痛; 卒中; 非药物治疗; 发病机制

Pathogenesis and nonpharmacological treatment of central post-stroke pain *

HE Lu-yu^{1,3}, LI Wei-mei¹, YANG Le-yi^{2,3}, WANG He-bo^{1,2,3,4 Δ}(¹ School of Graduate, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China; ² School of Graduate, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; ³ Department of Neurology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China; ⁴ Key Laboratory of Brain Networks and Cognitive Disorders, Hebei Province, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract Central post-stroke pain (CPSP), a central neuropathic pain syndrome, occurs after a cerebrovascular accident and has a high rate of disability and death. CPSP is characterized by spontaneous pain, allodynia, hyperalgesia and paraesthesia. The underlying mechanisms of CPSP have not been well understood. Current evidence suggests that it is primarily attributed to the combined effects of central disinhibition theory, central sensitization, and abnormal ion channel function. Unfortunately, the effect of drug treatment is not satisfactory. In recent years, rapid progress has been made in the pathogenesis and nonpharmacological treatment of CPSP. This article reviews the clinical manifestations, diagnosis, especially the pathogenesis and nonpharmacological treatment of CPSP. In particular, the pathogenesis of CPSP is analyzed from the perspective of clinical manifestations of the disease and related non-drug therapy such as repetitive transcranial magnetic stimulation, transcranial direct electrical stimulation, deep brain stimulation, spinal cord stimulation and brain-computer interface technology are briefly summarized, in order to improve clinicians' understanding of CPSP.

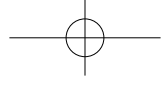
Keywords central post-stroke pain; neuropathic pain; stroke; nonpharmacological treatment; pathogenesis

神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是损伤或疾病累及躯体感觉系统所导致的疼痛, 可分为外周和中枢性神经病理性疼痛两种类型; 中枢性神经

病理性疼痛包括脊髓损伤相关的、大脑损伤相关的中枢性神经病理性疼痛, 包括多发性硬化相关疼痛、卒中后中枢性疼痛 (central post-stroke pain, CPSP) ^[1]

* 基金项目: 河北省自然科学基金 (H2020307041); 中央引导地方科技发展资金项目 (236Z7745G); 河北省省级科技计划资助 (242W7703Z)

Δ 通信作者 王贺波 wanghbhope@hebm.edu.cn



等。CPSP 作为脑卒中后遗症之一，是指缺血性或出血性脑卒中导致脑内中枢感觉系统通路（包括延髓、丘脑、皮质）受累后出现的、与病灶有关的躯体疼痛与感觉异常。最早于 1906 年被 Déjerine 和 Roussy 描述为“丘脑综合征”，随着医学影像技术的发展，“卒中后中枢性疼痛”被广泛应用，以精准描述这一疾病。CPSP 病人不仅表现为疼痛，还可表现为烧灼感、蚁行感等感觉异常，严重影响病人工作、生活^[2]，但并未引起临床医师的重视。CPSP 发病机制尚未明确，目前的药物治疗也不尽如人意。研究显示，约 80% 的 CPSP 病人没有得到充分的治疗^[2]。为进一步提高临床对 CPSP 的认知，本文从临床症状入手，对 CPSP 发病机制进行分析，并对其非药物治疗研究进展进行综述。

一、CPSP 的临床特征

CPSP 是一种慢性疼痛综合征，约 45.8% 的 CPSP 病人在卒中事件 3 个月内被诊断，少数病人甚至可在卒中 1~6 年后出现 CPSP^[3]，但可能持续存在，甚至表现为终身疼痛。CPSP 在发病、临床表现、疼痛强度及体征方面一致性差，不同病人的表述差异很大，为其临床研究带来较大困难^[2]。流行病学调查显示，CPSP 患病率为 1.0%~12.0%^[1]，不同部位受损，发生率略有不同。有关 CPSP 发病年龄、性别和病灶部位的研究目前尚未得到一致的结果。

CPSP 病人可表现为自发痛、诱发性疼痛和感觉异常。疼痛部位通常与其中枢感觉系统受损区域一致。其疼痛性质有多种，如烧灼样、针刺样、压迫样、电击样或冰冻痛甚至撕裂样感觉，疼痛程度也有着较大跨度。部分病人还伴有肢体麻木、蚁行感等感觉异常及肌肉僵硬或运动障碍等表现，严重者出现持续性重度疼痛，对病人工作、生活造成影响，甚至使病人出现焦虑、抑郁和睡眠障碍等情绪及心理问题，更会诱发抑郁和焦虑共病现象^[4]。

由于 CPSP 存在临床异质性，目前尚无统一诊断标准。目前多采用 Klit 等^[5]提出的诊断标准，该标准分为强制性标准和支持标准。强制性标准包括：①与中枢神经系统病变相对应的肢体疼痛；②存在脑卒中病史，卒中时或卒中后出现疼痛；③影像学病变证实中枢神经系统病变，或查体发现与病变相对应的肢体阴性或阳性感觉体征；④排除其他原因的疼痛（如伤害性或周围神经病理性疼痛），或认为其他原因的可能性很小。支持标准包括：①与运动、炎症或其他局部组织损伤无关；②疼痛多被表述为烧灼感、冷痛、电击样痛、酸痛、压迫、刺痛和针刺感；③触觉或寒冷引起的诱发性疼痛或感觉障碍。

二、发病机制

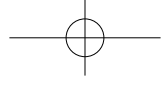
脊髓丘脑束是中枢感觉系统的重要组成部分，脑卒中造成脊髓丘脑束损伤可导致痛温觉减退或缺失，也可导致反常的 CPSP。CPSP 的发病机制有多种假说，包括中枢去抑制化、中枢敏化以及离子通道异常假说等，但均未得到公认，目前多认为可能由多种机制共同参与^[2]。丘脑是感觉系统中继核团，丘脑腹侧和后前枕部、岛叶后部、内侧顶盖参与伤害性感觉处理，这些部位损伤更容易出现 CPSP。对于周围神经病理性疼痛的发病机制，安建雄等^[6]提出“全神经损伤假说”，即周围神经损伤引起的周围性 NP 可引起包括大脑、脊髓、神经节和对侧周围神经在内的广泛结构改变和功能障碍。但作为 CPSP 最常见的类型，丘脑痛动物实验研究并未发现类似现象，提示两者发病机制可能存在差异。临床实践中，脑内中枢感觉系统受累部位的不同，CPSP 临床表现亦不相同，其潜在的发病机制可能存在差异^[7]。

1. 自发痛

自发痛是 CPSP 病人最常见的临床表现，无明确外界刺激即表现为持续或间歇性疼痛。有学者认为脑卒中感觉传导通路受损，去神经传入继发神经元环路发生改变，随着时间的推移中枢神经细胞发生可塑性变化，中枢感觉通路神经元自发性异位放电可能是 CPSP 自发痛的潜在机制^[8]。Kuan 等^[9]破坏大鼠丘脑外侧核团后发现嘌呤受体 P2X 配体门控离子通道 7 (purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel 7, P2X7R) 表达增高并异常激活小胶质细胞，促进了白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、脑源性神经营养因子等生物因子释放介导炎症反应，通过钙离子通道促进谷氨酸释放，神经细胞兴奋性增高。大鼠脑电图可见丘脑内侧核团 (medial thalamus, MT) 及前扣带回皮质 (anterior cingulate cortex, ACC) 自发性脑电图活动发生显著改变，考虑 ACC-MT 通路去抑制化异常激活，与大鼠持续性疼痛行为相关。有研究表明前额叶皮质编码并调控自发痛，Ma 等^[10]建立大鼠自发痛模型，发现前边缘叶皮质 (prelimbic cortex, PL) 中存在特异性编码自发痛的神经元群，PL 神经元电生理兴奋性与自发痛程度正相关，可诱发并加剧大鼠自发痛。这些特异性编码自发痛的神经元与自发性异位放电神经元之间的调控关系，尚需进一步研究确定。

2. 诱发性疼痛

除了特征性自发痛，CPSP 病人多存在诱发性疼痛即痛觉超敏 (allodynia)/过敏 (hyperalgesia)，正常非伤害性刺激被感知为疼痛，或轻微疼痛刺激被



感知为剧烈疼痛,严重影响 CPSP 病人日常生活甚至影响病人的身心健康^[7]。伤害性感觉神经纤维对传入的反应性增加被认为是诱发疼痛的基础^[5]。参与伤害性反应处理的丘脑腹侧核群、后岛叶及大脑皮质,伤害性神经元兴奋性增高,早期即可表现为感觉过敏^[9]。最早由 Head 和 Holmes 等提出的去抑制化理论经过修订及补充,目前认为丘脑外侧核群病变致使丘脑内侧核群抑制性神经通路阻断,丘脑内侧核群去抑制化,神经元异常兴奋,对疼痛刺激反应性增高^[7],临床表现为痛觉超敏/过敏。Lu 等^[11]在大鼠实验中发现嘌呤受体 P2X 配体门控离子通道 4 受体 (purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel 4, P2X4R) 介导中枢去抑制化提高大鼠神经元反应性,大鼠对疼痛刺激产生缩爪、舔爪等阳性体征,引发痛觉过敏。有研究认为丘脑损伤后,离子通道活性改变参与痛觉超敏的形成。Fang 等^[12]在出血性卒中大鼠模型中发现,铁离子超载增加 VPL 神经元组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 表达水平,HDACs 促进组蛋白 H3 (histone H3, H3) 与电压门控钾通道亚家族成员 2 (voltage-gated Potassium Channel 1.2, Kv1.2) 的编码基因电压门控钾通道亚家族 A 成员 2 (potassium voltage-gated channel subfamily A member 2, KCNA2) 启动子区域的结合,抑制 Kv1.2 的表达。丘脑腹后外侧核 (ventral posterolateral nucleus of thalamus, VPL) 神经元电压门控钾通道电流减少,神经元兴奋性增高,大鼠机械性疼痛阈值显著下降,出现痛觉超敏。神经炎症参与中枢致敏化,可进而引起痛觉过敏^[5]。大鼠丘脑出血 CPSP 模型中,炎症因子趋化因子 C-X-C-基元受体 4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 水平明显升高,MCP-1 与趋化因子 C-C 基元受体 2 (C-C chemokine receptor 2, CCR2) 结合直接促进兴奋性递质谷氨酸与 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 信号传导,提高神经元反应性,大鼠后爪痛觉超敏反应显著增高,提示神经炎症通过介导中枢致敏化在痛觉超敏发挥作用^[13]。Gritsch 等^[14]采用小鼠 VPL 注射胶原酶的出血性 CPSP 模型研究发现,术后 2 天两组小鼠对伤害性-2℃冷刺激缩爪反应增强,且可持续 12 天。14 天后 CPSP 小鼠在非伤害性 18℃冷刺激环境停留时间明显少于在 30℃冷刺激环境停留时间,提示 VPL 的单侧病变可产生持久性较强的冷刺激超敏反应以及冷异常性疼痛。有关 CPSP 诱发性疼痛的机制较为复杂,仍需在动物实验中明确。

3. 感觉异常

CPSP 的其他感觉异常包括灼烧感、麻木以及痛温觉减退^[7]。一项大型队列研究发现,卒中后感觉障碍病人出现 CPSP 的发病率为 9.9%,其中约 58.8% 表现为烧灼性疼痛。上述 CPSP 病人的神经电生理检查中可发现体感诱发电位均提示异常,出现皮肤交感损害的病人约 70.6%^[15]。考虑病变累及岛叶和接收背侧丘脑感觉信号的前扣带皮质,岛叶温度觉输出以及与温度调节相关的边缘网络失衡,温度整合功能丧失,从而对无害温度产生烧灼感^[16]。Boivie 等^[17]对 27 例 CPSP 病人躯体感觉异常进行了分析,发现 85% 病人在温度 0~50℃ 范围内存在感觉障碍,当温度超出以上阈值范围时,病人均可感受到烧灼感。影像学可见病变部位多位于丘脑腹后核 (ventral posterior nucleus, VP)。VP 接收内侧丘系、脊髓丘系痛温觉信号并传导至感觉皮质区的中继站,该通路功能减退,则病人出现温度觉障碍,具体机制尚需进一步研究。

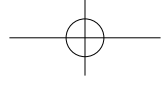
4. 情绪心理问题

边缘系统损伤可引起 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 信号传导异常,导致情绪及自主神经失调,出现睡眠障碍、情绪不稳定。部分 CPSP 病人伴随的精神心理功能异常等合并症,亦可能与边缘系统受损有关。Shi 等^[18]制备出血性 CPSP 大鼠模型,应用迷宫测试和旷场实验评估焦虑,新奇摄食实验、强迫游泳实验以评估抑郁,研究发现旷场实验中大鼠位于中心区的时间和行进距离显著减少,新奇摄食实验的摄食潜伏期及强迫游泳试验不动时间均延长,提示 CPSP 大鼠存在焦虑、抑郁。该研究认为卒中后激活缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)/核苷酸结合寡聚结构域样受体热蛋白域相关蛋白 3 [nucleotide binding oligomeric domain (NOD)-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3] 信号通路,通过介导炎症级联反应及氧化应激,促进神经元可塑性改变,改变前扣带皮质和前额叶皮质等大脑区域功能,导致 CPSP 大鼠焦虑、抑郁行为明显。CPSP 的发病机制仍存在很多不明之处,而其伴随情绪心理问题的机制更为复杂。

三、非药物治疗

1. 非侵入性治疗

(1) 重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS): rTMS 是一种常用的可调节性非侵入性经颅磁刺激技术,通过产生一种足以使皮质表面轴突去极化的电场,从而激活大脑皮质,



对 CPSP 有一定疗效。Zhao 等^[19]采用 10 Hz 频率, 80% 静息运动阈值 (resting motor threshold, RMT) 强度的 rTMS 刺激初级运动皮质 (primary motor cortex, M1), 每日 1 次, 每周 6 天。治疗 3 周后 rTMS 组数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分下降 20.29%, 远高于空白对照组的 0.49%; rTMS 组中文版简化 McGill 疼痛问卷 (short-form McGill pain questionnaire-2, SF-MPQ-2) 下降 22.25%, 亦明显优于空白对照组的 3.02%, 表明 rTMS 在缓解 CPSP 疼痛过程中发挥一定作用。在既往研究中 Mohammad 以参数为 10 Hz, 80%~90% RMT 对疼痛对侧 M1 区进行 rTMS 刺激, 3~5 天 1 次, 共治疗 5 次, 平均治疗时间 21 天。根据受试者疼痛日记平均疼痛评分发现总体疼痛评分由 7.0 降至 6.3, 其中约 42.8% 疼痛减轻 18%~26%, 疼痛得到一定程度缓解。治疗后冷阈值下降 13.8℃, 冷痛阈值由 15.6℃降至 5.6℃, 温阈值上升 7.8℃, 温度觉过敏明显改善^[20]。但 de Oliveira 等^[21]的研究并未发现 CPSP 病人可从 rTMS 治疗获益, 采用 10 Hz 频率、120% RMT 强度的 rTMS 对运动前区皮质 (premotor cortex, PMC)/前额叶背外侧皮质 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 进行刺激, 2 周后病人视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分、神经病理性疼痛问卷评分、汉密顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 评分未明显降低, 提示 PMC/DLPFC 行 rTMS 未能缓解 CPSP 的疼痛和焦虑症状。Liu 等^[22]对 6 项共纳入 288 例 CPSP 病人 rTMS 治疗的随机对照试验进行了荟萃分析, 结果提示 rTMS 可有效缓解 CPSP 疼痛, 改善肢体运动。尽管如此, 该荟萃分析中的 RCT 试验多为小样本, 且有关 CPSP 病人 rTMS 刺激的部位、强度、频率并未达成一致, 尚需高质量、大样本随机对照研究证实。

(2) 经颅直流电刺激 (transcranial direct electrical stimulation, tDCS): tDCS 通过向大脑输入微弱的恒定直流电流, 选择性影响局部区域钠、钙离子通道活性来调节神经元的兴奋性, 在多项研究中被发现可改善 CPSP 症状。周权等^[23]在 CPSP 病人应用常规药物治疗基础上, 对半数病人 M1 区加以 1.4 mA 电流强度的单靶点 tDCS 治疗, 每日 1 次, 单次持续 20 分钟。4 周后 tDCS 组 VAS 平均分下降 3.96, 疼痛缓解有效率 96.08%, 明显高于对照组的 82.35%。匹茨堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 平均下降 6.61 分, 高于对照组的 4.28 分, 表明 tDCS 较大幅度改善了 CPSP 病人的疼痛、睡眠障碍和日常活动质量。Baik 等^[24]采

用 2 mA 强度 tDCS 对 CPSP 病人 M1 区治疗, 每日 20 分钟, 每周 5 次, 持续 2 周。治疗完成 1 周后, 对 tDCS 组进行独立分析时发现简明疼痛评估量表 (brief pain inventory, BPI) 评分均值由治疗前的 71 降至治疗后的 68.55; 贝克抑郁量表 (Beck depression inventory, BDI) 均值降低 6.81 分; 欧盟 5 维健康量表 (Euro quality of life-5 dimensions, EQ5D) 由 11.18 降至 10.55, 证实 tDCS 对 CPSP 疼痛、抑郁及生活质量的改善发挥作用。但仍需要进一步研究, 以了解 tDCS 在 CPSP 中的潜在益处。最近双靶点 tDCS 改善疼痛作用引起学者们广泛关注, 邱义等^[25]对 M1 及 DLPFC 同步刺激的镇痛效果及优势进行了研究, 结果发现与假刺激组相比, 双靶点 tDCS 对中等强度短时热痛、辣椒素诱发的持续性疼痛以及压痛阈值具有显著的调控作用, 且优于单靶点 tDCS 组; 受试者疼痛恐惧量表评分越高, 双靶点 tDCS 的镇痛效果越好; 为其潜在应用及发展方向提供新思路。tDCS 总体较为安全, 但有研究认为 tDCS 发挥镇痛作用可能存在时间依赖性, 对 CPSP 疼痛产生短期影响, 未来需进一步延长治疗时间以探究 tDCS 长期影响及有效性^[24]。

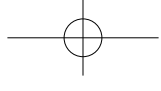
2. 侵入性治疗

(1) 脑深部电刺激 (deep brain stimulation, DBS):

DBS 是一项常见的侵入性外科方法, 将刺激电极靶向植入目标区域, 连接脉冲发生器调节刺激幅度、脉冲频率, 可缓解 CPSP 病人疼痛症状^[26]。Elias 等^[27]曾对 CPSP 病人病变同侧行 DBS 治疗, 分别于术前、术后行 NRS 评分, 发现 75% 病人术后 NRS 评分相较于基线时期下降 $\geq 50\%$, 术后 33 个月 41.6% 病人仍可保持下降程度 $\geq 50\%$, 为 DBS 可长期减轻 CPSP 疼痛提供依据。Nowacki 等^[28]研究在 CPSP 病人 VP、丘脑中外侧核团 (central lateral thalamic nucleus, CL) 处植入导线, VP 处以 50 Hz 频率, 200 μ s 脉冲宽度, 0.5~1.0 mA 强度或 130 Hz, 90 μ s, 0.7~1.5 mA 刺激; CL 处设为 1000 Hz 频率, 90 μ s 脉冲宽度, 2~4 mA 强度。术后 VAS 评分均值由 8.1 降至 3.7。12 个月后随访中半数病人 VAS 评分降低 $\geq 50\%$ 。据统计 DBS 有效率为 25%~60%, 但既往研究中其疼痛的改善程度各不相同, 导致结果存在差异, 有待高质量、前瞻性研究证明其有效性。

(2) 脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS):

SCS 阻断中枢上行和下行传导通路间异常伤害性信号的传递, 发挥镇痛作用^[29]。一项多中心研究中, 在 CPSP 病人颈-胸或胸-腰椎交界处插入导线, 以 25~50 Hz 频率, 210 μ s 脉冲宽度刺激 5~7 天。疼



痛评分均值由 8.1 降至 4.7, 其中 49% 病人疼痛评分下降 $\geq 50\%$, 15% 病人下降 30%~49%, 36% 下降 $< 30\%$, 末次随访中疼痛评分平均下降 41.4%, 较前有所反弹但仍可提示 SCS 明显减轻 CPSP 病人疼痛程度^[30]。Aly 等^[31] 在难治性 CPSP 病人颈椎或胸椎植入单根导线, 参数设置为 31 Hz 频率, 210 μ s 脉冲宽度, 1.5~3 V 振幅, 虽然半数病人疼痛缓解有限, 但 30% 病人术后 VAS 评分降低 $\geq 50\%$, 20% 病人术后 VAS 评分降低 30%~49%, VAS 评分中位数由 8.0 下降至 6.0, 改善程度明显, 提示 SCS 或可成为难治性 CPSP 的潜在治疗方案。但由于目前多为回顾性和小样本量研究, 需要多中心、大样本前瞻性随机对照研究为 SCS 对 CPSP 的疗效提供更有力的证据支持。

3. 脑机接口

脑机接口 (brain-computer interface, BCI) 是一项前沿技术, 涉及神经科学、信号处理、生物学医学传感器、硬件等多学科多个研究领域。可分为侵入式、半侵入式和非侵入式等多种形式, 目前已被应用于脑卒中病人疼痛、认知功能及肢体运动功能的康复治疗^[32]。Al-Taleb 等^[33] 采集中枢性疼痛病人脑电图信号、疼痛日记、疼痛问卷、访谈等数据, 通过训练受试者上调脑电 α 波段, 降低 θ 、 β 波段, 平均持续治疗 6.9 周后, 80% 受试者疼痛明显减轻, 提示 BCI 可能成为中枢性疼痛新的治疗方法。随着研究的不断发展, BCI 或可成为 CPSP 潜在治疗方式。

4. 其他治疗

包括中医治疗、康复治疗、心理治疗等。包括针灸在内的中医治疗在临床上得以广泛应用, 对 NP 具有一定改善作用。康复治疗是 NP 治疗方式之一, 多用于辅助药物治疗。心理治疗包括认知行为疗法、正念冥想、催眠疗法等, 作为其他疗法的补充方式, 多与其他治疗方式联合应用^[34]。

四、小结

CPSP 对病人生活质量产生负面影响, 目前 CPSP 发病机制尚未完全阐明, 我们认为多种机制共同参与了此病的发生、发展。在治疗管理上, 早期健康管理及卒中预防可一定程度减少不良事件发生; 单一疗法可能不足以呈现最佳效果, 对于药物治疗无效的 CPSP 病人, 非药物治疗显现出较为积极、有效的治疗效果。未来研究方向或需聚焦于 CPSP 的机制、新兴治疗方式的研发与应用以及临床研究进展等方面, 以提高治疗效率并减轻病人经济负担。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 中国神经病理性疼痛诊疗指南制订专家组, 中国老年保健协会疼痛病学分会. 中国神经病理性疼痛诊疗指南 (2024 版) [J]. 中华疼痛学杂志, 2024, 20(4): 484-508.
- [2] Yuan XQ, Hu SY, Fan XC, *et al.* Central post-stroke pain: advances in clinical and preclinical research[J]. Stroke Vasc Neurol, 2024:svn-2024-003418.
- [3] Bashir AH, Abdullahi A, Abba MA, *et al.* Central post-stroke pain: its profile among stroke survivors in Kano, Nigeria[J]. Behav Neurol, 2017, 2017(1):9318597.
- [4] 陶毅航, 雷静, 尤浩军. 卒中后中枢痛的病理生理机制及治疗 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(5):371-375.
- [5] Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(9):857-868.
- [6] 安建雄, 张建峰. 周围神经病理性疼痛新学说: 全神经损伤 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(10):724-732.
- [7] Mohanan AT, Nithya S, Nomier Y, *et al.* Stroke-induced central pain: overview of the mechanisms, management, and emerging targets of central post-stroke pain[J]. Pharmaceuticals, 2023, 16(8):1103.
- [8] Rosner J, de Andrade DC, Davis KD, *et al.* Central neuropathic pain[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1):73.
- [9] Kuan YH, Shih HC, Shyu BC. Involvement of P2X₇ receptors and BDNF in the pathogenesis of central poststroke pain[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1099:211-227.
- [10] Ma L, Yue L, Liu S, *et al.* A distinct neuronal ensemble of prelimbic cortex mediates spontaneous pain in rats with peripheral inflammation[J]. Nat Commun, 2024, 15(1):7922.
- [11] Lu J, Guo X, Yan M, *et al.* P2X₄R contributes to central disinhibition via TNF- α /TNFR1/GABA_AR pathway in post-stroke pain rats[J]. J Pain, 2021, 22(8):968-980.
- [12] Fang H, Li MJ, Yang JC, *et al.* Repressing iron overload ameliorates central post-stroke pain via the Hdac2-Kv1.2 axis in a rat model of hemorrhagic stroke[J]. Neural Regen Res, 2024, 19(12):2708-2722.
- [13] Yang F, Jing JJ, Fu SY, *et al.* Spinal MCP-1 contributes to central post-stroke pain by inducing central sensitization in rats[J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(4):2086-2098.
- [14] Gritsch S, Bali KK, Kuner R, *et al.* Functional characterization of a mouse model for central post-stroke pain[J]. Mol Pain, 2016, 12:1744806916629049.
- [15] 张琴琴, 曾嵘, 陈文军, 等. 急性卒中后感觉障碍相关中枢性神经病理性疼痛的研究 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19(18):3125-3126.
- [16] Betancur DFA, Tarragó MdGL, Torres ILDS, *et al.* Central post-stroke pain: an integrative review of somatotopic

- damage, clinical symptoms, and neurophysiological measures[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:678198.
- [17] Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain-a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities[J]. *Pain*, 1989, 37(2):173-185.
- [18] Shi ZM, Jing JJ, Xue ZJ, *et al*. Stellate ganglion block ameliorated central post-stroke pain with comorbid anxiety and depression through inhibiting HIF-1 α /NLRP3 signaling following thalamic hemorrhagic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1):82.
- [19] Zhao CG, Sun W, Ju F, *et al*. Correction to: analgesic effects of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with acute central poststroke pain[J]. *Pain Ther*, 2021, 10(2):1101-1103.
- [20] Mohammad H, Jennifer W, Rebecca B, *et al*. Somatosensory change and pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with central poststroke pain[J]. *Neuromodulation*, 2014, 17(8):731-736.
- [21] de Oliveira RAA, De Andrade DC, Mendonça M, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left premotor/dorsolateral prefrontal cortex does not have analgesic effect on central poststroke pain[J]. *J Pain*, 2014, 15(12):1271-1281.
- [22] Liu Y, Miao R, Zou H, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation in central post-stroke pain: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18:1367649.
- [23] 周权, 周小云, 杨兰, 等. 经颅直流电刺激治疗缺血性脑卒中后中枢性疼痛的效果 [J]. *保健医学研究与实践*, 2024, 21(7):52-56.
- [24] Baik JS, Yang JH, Ko SH, *et al*. Exploring the potential of transcranial direct current stimulation for relieving central post-stroke pain: a randomized controlled pilot study[J]. *Life*, 2023, 13(5):1172.
- [25] 邱义, 常香玉, 涂毅恒. 双靶点经颅直流电刺激调控短时和持续性疼痛: 一项双盲、随机对照研究 [J]. *心理学报*, 2024, 56(10):1313-1330.
- [26] Holland MT, Zanaty M, Li L, *et al*. Successful deep brain stimulation for central post-stroke pain and dystonia in a single operation[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 50: 190-193.
- [27] Elias GJB, De Vloo P, Germann J, *et al*. Mapping the network underpinnings of central poststroke pain and analgesic neuromodulation[J]. *Pain*, 2020, 161(12):2805-2819.
- [28] Nowacki A, Zhang D, Barlatay S, *et al*. Deep brain stimulation of the central lateral and ventral posterior thalamus for central poststroke pain syndrome: preliminary experience[J]. *Neuromodulation*, 2023, 26(8):1747-1756.
- [29] Zhang X, Yan X, Huang Y, *et al*. Short-term cervical spinal cord stimulation for central post-stroke pain: a case report and literature review[J]. *Ann Med Surg*, 2024, 86(5):3184-3188.
- [30] Hosomi K, Yamamoto T, Agari T, *et al*. Benefit of spinal cord stimulation for patients with central poststroke pain: a retrospective multicenter study[J]. *J Neurosurg*, 2022, 136(2):601-612.
- [31] Aly MM, Saitoh Y, Hosomi K, *et al*. Spinal cord stimulation for central poststroke pain[J]. *Neurosurgery*, 2010, 67(3 Suppl Operative):ons206-212.
- [32] Mridha MF, Das SC, Kabir MM, *et al*. Brain-computer interface: advancement and challenges[J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21(17):5746.
- [33] Al-Taleb MKH, Purcell M, Fraser M, *et al*. Home used, patient self-managed, brain-computer interface for the management of central neuropathic pain post spinal cord injury: usability study[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2019, 16(1):128.
- [34] 吴大胜, 陶蔚, 朱谦, 等. 神经病理性疼痛评估与管理中国指南 (2024 版) [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(1):5-14.

《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 (cjpm1712)

