

## 马来酸氟吡汀联合阿米替林治疗脑卒中后丘脑痛的临床观察<sup>△</sup>

赵艳<sup>1\*</sup>, 廖祖松<sup>2#</sup>, 邹耀兵<sup>1</sup>, 潘成德<sup>1</sup>, 江思德<sup>1</sup>(1.重庆市巴南区人民医院神经内科, 重庆 401320; 2.重庆市巴南区人民医院药剂科, 重庆 401320)

中图分类号 R741.05 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)09-1274-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.09.30

**摘要** 目的:观察马来酸氟吡汀联合阿米替林治疗脑卒中后丘脑痛的疗效及安全性。方法:采用随机数字表法将我院2016年1月—2017年8月收治的70例脑卒中后丘脑痛患者随机分为对照组(34例)与观察组(36例),两组患者均给予脑卒中二级预防治疗,在此基础上,对照组患者口服盐酸阿米替林片25 mg/次, tid, 观察组患者在对照组治疗基础上口服马来酸氟吡汀胶囊0.1 g/次, tid, 两组疗程均为4周。评价两组患者治疗前及治疗1、2、3、4周末视觉模拟疼痛(VAS)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD17)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA14)评分,观察两组患者临床疗效及不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者VAS、HAMD17、HAMA14评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组患者治疗1、2、3、4周末,对照组患者治疗2、3、4周末的VAS、HAMD17评分均显著低于治疗前,且观察组患者各治疗时段均显著低于对照组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );两组患者治疗2、3、4周末HAMA14评分均显著低于治疗前,且观察组患者各治疗时段均显著低于对照组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );观察组患者总有效率(91.67%)显著高于对照组(67.65%)( $P<0.05$ ),两组患者不良反应发生率(11.76% vs. 11.11%)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:马来酸氟吡汀联合阿米替林能有效缓解脑卒中后丘脑痛症状,同时改善脑卒中后抑郁、焦虑情绪,均优于对照组且不良反应发生率与对照组相似。**关键词** 马来酸氟吡汀;阿米替林;脑卒中后丘脑痛;视觉模拟疼痛评分;汉密尔顿抑郁量表评分;汉密尔顿焦虑量表评分;疗效;安全性

### Clinical Observation of Flupirtine Maleate Combined with Amitriptyline in the Treatment of Thalamic Pain after Stroke

ZHAO Yan<sup>1</sup>, LIAO Zusong<sup>2</sup>, ZOU Yaobin<sup>1</sup>, PAN Chengde<sup>1</sup>, JIANG Side<sup>1</sup> (1.Dept. of Neurology, Chongqing Banan District People's Hospital, Chongqing 401320, China; 2.Dept. of Pharmacy, Chongqing Banan District People's Hospital, Chongqing 401320, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of flupirtine maleate combined with amitriptyline in the treatment of thalamic pain after stroke. METHODS: A total of 70 patients with thalamic pain after stroke in our hospital during Jan. 2016-Aug. 2017 were divided into control group (34 cases) and observation group (36 cases) according to random number table. Both groups received secondary prevention therapy of stroke. Based on it, control group was given Amitriptyline hydrochloride tablet 25 mg/time orally, tid. Observation group was additionally given Flupirtine maleate capsule 0.1 g/time orally, tid, on the basis of control group. Treatment course of 2 groups lasted for 4 weeks. VAS, HAMD17 and HAMA14 scores of 2 groups evaluated before treatment, after 1, 2, 3, 4 weeks of treatment Clinical efficacies and the occurrence of ADR were observed in 2 groups. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in the scores of VAS, HAMD17 or HAMA14 between 2 groups ( $P>0.05$ ). VAS score and HAMD17 score of observation group after 1, 2, 3, 4 weeks of treatment, those of control group after 2, 3 and 4 weeks of treatment were significantly lower than before treatment; the observation group was significantly lower than the control group at different time periods ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). HAMA14 score of 2 groups after 2, 3, 4 weeks of treatment were significantly lower than before treatment; the observation group was significantly lower than the control group at different time periods ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). Total efficiency rate (91.67%) of observation group were significantly higher than that (67.65%) of control group ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups (11.76% vs. 11.11%) ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Flupirtine maleate combined with amitriptyline can effectively relieve

本栏目协办

重庆希尔安药业有限公司

地址:重庆市合川工业园区希尔安路168号  
电话:023-67893732 邮编:401520

<sup>△</sup> 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目(No. 2016MSXM153)

\* 主治医师。研究方向:神经病理性疼痛的基础和临床研究。电话:023-66237454。E-mail:yaya1028@sina.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学技术工作、新药评价及药品再评价、药学信息与咨询服务、参与临床药物治疗方案的设计与实践。电话:023-66222458。E-mail:411197455@qq.com

thalamic pain after stroke, and improve post-stroke, anxiety depression, which are better than control group, and the incidence of ADR is familiar to control group.

**KEYWORDS** Flupirtine maleate; Amitriptyline; Thalamic pain after stroke; VAS; HAMD; HAMA; Therapeutic efficacy; Safety

丘脑痛是脑梗死或出血后的常见症状之一,表现为身体对侧自发性、持续性疼痛,具有病变部位弥散性、不固定性以及疼痛性质多样性、多变性等特点,给患者身心带来极大痛苦,往往并发脑卒中后焦虑、抑郁,严重影响患者的生活质量。传统意义上的阿片类强效镇痛药(如美沙酮、曲马多、羟考酮)成瘾性大,有呼吸和心血管抑制作用,非甾体类抗炎药(如洛索洛芬、塞来昔布),有发生消化性溃疡、穿孔、出血及肾损害的风险,已不作为丘脑痛治疗的一线用药<sup>[1]</sup>。目前临床常用抗癫痫药为卡马西平,但疗效有限且常伴不良反应发生<sup>[2]</sup>。阿米替林属于三环类抗抑郁药,其通过抑制去甲肾上腺素和5-羟色胺的再摄取,减少前列腺素合成,抑制胆碱能递质,阻断钠钾通道而改善痛觉,是推荐治疗丘脑痛的一线药物<sup>[3-5]</sup>。马来酸氟吡汀是一种新型的中枢性非阿片类镇痛药,为选择性神经元钾通道开放剂,可用于治疗各类急慢性疼痛,目前国内尚无其治疗脑卒中后丘脑痛的报道。本研究对70例患者进行了开放性研究,以评价在阿米替林基础上加用马来酸氟吡汀对脑卒中后丘脑痛的疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①符合1995年第四届全国脑血管病会议颁布的脑卒中诊断标准<sup>[6]</sup>,并经头颅电子计算机断层扫描(CT)或核磁共振成像(MRI)证实为脑梗死或丘脑出血;②患侧肢体弥漫性疼痛;③视觉模拟疼痛(VAS)评分 $\geq 4$ 分;④患侧肌电图及神经传导速度检查无肌肉、神经损伤证据;⑤丘脑性疼痛出现在脑卒中发生后1个月内。

1.1.2 排除标准 ①不符合上述诊断或纳入标准;②存在意识障碍、智能障碍、明显失语及其他严重躯体障碍;③脑梗死或出血,合并肩手综合征;④存在带状疱疹后神经痛、骨关节痛等;⑤已接受其他有关治疗,可能影响本研究效应指标观测;⑥具有相应药物禁忌证。

本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书并配合本研究。

### 1.2 研究对象

将2016年1月—2017年8月我院神经内科住院治疗符合入选标准的脑卒中后丘脑痛患者70例按随机数字表法随机分为观察组(36例)与对照组(34例)。依据VAS评分法<sup>[7]</sup>评定疼痛程度,依据汉密尔顿抑郁量表(HAMD17)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA14)评价患者的抑郁和焦虑程度。两组患者在年龄、性别、治疗前VAS、HAMD17、HAMA14评分等一般资料比较,差异无

统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表1。

表1 两组患者基本情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | n  | 男性例数(%)   | 年龄,岁             | 治疗前VAS评分,分      | 治疗前HAMD17评分,分    | 治疗前HAMA14评分,分    |
|-----|----|-----------|------------------|-----------------|------------------|------------------|
| 观察组 | 36 | 24(66.67) | 64.15 $\pm$ 7.58 | 8.12 $\pm$ 1.18 | 21.36 $\pm$ 7.23 | 19.33 $\pm$ 7.12 |
| 对照组 | 34 | 22(64.71) | 63.30 $\pm$ 6.98 | 8.06 $\pm$ 0.21 | 20.94 $\pm$ 7.74 | 18.87 $\pm$ 6.98 |

### 1.3 治疗方法

两组患者均给予脑卒中二级预防治疗,即戒烟,限制钠盐、糖、酒精及红肉的摄入,增加蔬菜、水果、全麦食品、低脂乳制品、鱼类、豆类、橄榄油、坚果的摄入,控制体质量,适当的有氧运动,调控血压,使用他汀类药物降脂防控血脂异常,改善糖代谢紊乱和糖尿病,治疗阻塞性睡眠呼吸暂停,缺血性脑卒中患者若为心源性卒中予以个体化抗凝或抗血小板治疗。在此基础上,对照组患者加用盐酸阿米替林片(湖南洞庭药业股份有限公司,批准文号:国药准字H43020561,规格:25 mg)25 mg/次,tid;观察组患者在对照组用药基础上加服马来酸氟吡汀胶囊(Teva Pharmaceutical Poland Sp.z o.o.,注册证号:H20150231,规格:0.1 g)0.1 g/次,tid。两组疗程均为4周。

### 1.4 观察指标及疗效标准

1.4.1 观察指标 两组患者分别于治疗前、治疗1、2、3、4周末统计疼痛(VAS评分)、抑郁(HAMD17)及焦虑(HAMA14)程度,4周末计算临床有效率;同时,观察药品不良反应发生情况。

1.4.2 疗效评定标准 治疗后VAS评分0分为治愈;VAS评分较治疗前下降 $\geq 80\%$ 为显效;VAS评分较治疗前下降20%~ $<80\%$ 为有效;VAS评分较治疗前下降 $<20\%$ 为无效。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ <sup>[7]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较及组内治疗前后比较采用 $t$ 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 VAS评分

治疗前,两组患者VAS评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );观察组患者治疗1、2、3、4周末,对照组患者治疗2、3、4周末的VAS评分均显著降低,且观察组患者各时段VAS评分均显著低于对照组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),见表2。

表2 两组患者治疗前后VAS评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Tab 2 Comparison of VAS score between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ , score)

| 组别  | n  | 治疗前       | 治疗后         |              |              |              |
|-----|----|-----------|-------------|--------------|--------------|--------------|
|     |    |           | 1周末         | 2周末          | 3周末          | 4周末          |
| 观察组 | 36 | 8.12±1.18 | 7.41±1.19** | 6.93±0.95*** | 5.24±0.93*** | 4.68±0.76*** |
| 对照组 | 34 | 8.06±0.21 | 7.94±0.92   | 7.78±0.66*   | 7.70±0.83*   | 7.66±0.94*   |

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; vs. control group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

## 2.2 HAMD17评分

治疗前,两组患者HAMD17评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );观察组患者治疗1、2、3、4周末,对照组患者治疗2、3、4周末的HAMD17评分均显著降低,且观察组患者各时段HAMD17评分均显著低于对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),见表3。

表3 两组患者治疗前后HAMD17评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Tab 3 Comparison of HAMD17 score between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ , score)

| 组别  | n  | 治疗前        | 治疗后           |               |               |               |
|-----|----|------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|     |    |            | 1周末           | 2周末           | 3周末           | 4周末           |
| 观察组 | 36 | 21.36±7.23 | 15.36±5.33*** | 12.21±6.76*** | 11.13±7.11*** | 10.68±7.34*** |
| 对照组 | 34 | 20.94±7.74 | 18.73±4.21    | 17.01±7.86*   | 16.74±6.94*   | 15.93±7.97*   |

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; vs. control group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

## 2.3 HAMA14评分

治疗前,两组患者HAMA14评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后2、3、4周末,两组患者的HAMA14评分均显著降低,且观察组患者各时段HAMA14评分均显著低于对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),见表4。

表4 两组患者治疗前后HAMA14评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Tab 4 Comparison of HAMA14 score between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ , score)

| 组别  | n  | 治疗前        | 治疗后        |               |               |               |
|-----|----|------------|------------|---------------|---------------|---------------|
|     |    |            | 1周末        | 2周末           | 3周末           | 4周末           |
| 观察组 | 36 | 19.33±7.12 | 17.23±6.69 | 13.14±6.83*** | 11.86±6.14*** | 10.45±6.37*** |
| 对照组 | 34 | 18.87±6.98 | 17.77±6.91 | 15.97±4.71*   | 15.65±5.35*   | 15.19±5.92*   |

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; vs. control group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

## 2.4 疗效比较

观察组患者显效率、总有效率均显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表5。

## 2.5 不良反应发生情况

所有患者在治疗前和疗程结束后1周内进行血、尿常规,肝、肾功能及心电图检查,均无异常改变,未发生

表5 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of clinical efficacies between 2 groups[case(%)]

| 组别  | n  | 治愈   | 显效         | 有效        | 无效        | 总有效率,% |
|-----|----|------|------------|-----------|-----------|--------|
| 观察组 | 36 | 0(0) | 22(61.11)* | 11(30.56) | 3(8.33)   | 91.67* |
| 对照组 | 34 | 0(0) | 11(32.35)  | 12(35.29) | 11(32.35) | 67.65  |

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. control group, \* $P < 0.05$

明显过敏反应。其中,对照组有2例出现口干,2例出现嗜睡,不良反应发生率为11.76%;观察组有3例出现疲倦、嗜睡,1例出现恶心、胃肠不适,不良反应发生率为11.11%,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组不良反应均较轻,患者均能耐受,未中断治疗。

## 3 讨论

### 3.1 丘脑痛的发病机制

丘脑是感知各种感觉,尤其是痛觉的重要部位。丘脑痛通常继发于丘脑纹状体动脉或丘脑膝状动脉的梗死或出血,发生率在8%~16%<sup>[8]</sup>,是最典型的中枢神经病理性疼痛<sup>[9]</sup>,其发病率占后者的12%~33%<sup>[9]</sup>。丘脑痛具体的发病机制至今还不十分清楚,目前研究认为,丘脑痛可能是中枢致敏及兴奋现象。发生脑卒中后,一方面,丘脑神经无功能会发生可塑性改变,导致神经元兴奋阈值降低或自发放电增多<sup>[10]</sup>;另一方面,丘脑受损后,内源性反馈抑制的调制及抑制系统被阻断,呈现对伤害性刺激防御行为程度的增强,导致中枢性闸门功能的抑制解除,痛觉调节功能发生改变<sup>[11]</sup>。

### 3.2 马来酸氟吡汀治疗丘脑痛的作用机制

目前针对丘脑痛尚无一种明确有效的治疗药物。临床上利用丘脑痛患者多有癫痫样脑电波形和痉挛性抽搐痛的症状而使用抗癫痫药卡马西平治疗,但其治疗窗狭窄(治疗有效量为4~12 mg/L),容易产生各种毒副作用,例如过敏反应、肝损伤、骨髓抑制等,而且长期应用易产生机体耐受性,因此其无法用于丘脑痛的长期治疗<sup>[2]</sup>;抗抑郁药阿米替林虽然是推荐治疗丘脑痛的一线药,但单药大剂量应用可能产生严重的心血管不良反应<sup>[12]</sup>。马来酸氟吡汀作为一种新型止痛药,具有镇痛、神经保护和肌松作用<sup>[13]</sup>,对神经病理性疼痛具有较好的镇痛作用<sup>[14]</sup>。本研究表明,在小剂量阿米替林基础上加用马来酸氟吡汀治疗脑卒中后丘脑痛,疼痛程度较治疗前明显降低。马来酸氟吡汀之所以能发挥良好的中枢镇痛作用,目前研究<sup>[15]</sup>发现的机制主要有以下3个:(1)剂量依赖性地激活内向整流钾离子通道,调整钾离子外流,稳定细胞膜电位,间接抑制N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA),阻断NMDA受体介导的钙离子内流,进一步阻断钙离子作为第二信使对蛋白激酶C活化的启动,从而阻断疼痛冲动的传导;(2)增强突触传递的长时程抑制,阻断神经信号的传导,中断慢性疼痛中枢敏化

的联系纽带;(3)抑制脊髓、皮质下层及皮质层刺激信号的输入,激活脊髓及皮质下层下行去甲肾上腺素能神经抑制系统。

### 3.3 马来酸氟吡汀联合阿米替林对脑卒中后丘脑痛伴发焦虑、抑郁的治疗作用

丘脑痛常持续且程度剧烈,可极大地影响患者的生活质量,其病程的慢性化容易激发患者焦虑、抑郁情绪<sup>[16-17]</sup>,而情绪障碍又进一步加重躯体疼痛症状,形成恶性循环<sup>[18-19]</sup>。目前疼痛与焦虑、抑郁共病的确切机制仍不清楚,但已有一些共同的神经生物学通路和神经化学物质被提出<sup>[20-22]</sup>,这也为本研究中单用抗抑郁药阿米替林治疗后,患者疼痛程度较治疗前明显降低,以及阿米替林联合止痛药马来酸氟吡汀治疗后,焦虑、抑郁程度明显降低提供了理论支持。

### 3.4 综合治疗的必要性

本研究中,马来酸氟吡汀联合阿米替林治疗脑卒中后丘脑痛,疼痛程度以及焦虑、抑郁程度的降低效果相比单用阿米替林更为显著,其临床治疗显效率和总有效率也明显提高,这可能与联合用药是从不同通路、不同层次共同治疗神经病理性疼痛,而单一药物很难作用于多个通路有关。

脑卒中后丘脑痛是一种顽固性、难治性病理性疼痛。本研究证实,马来酸氟吡汀联合阿米替林在缓解患者的疼痛症状,改善脑卒中后抑郁、焦虑情绪等方面均优于对照组,而且联合用药并未明显增加不良反应发生率。但是,由于本研究纳入的观察病例数量有限,而且设计为非双盲试验,存在因主观因素引起风险偏倚的可能,因此需要通过更多的试验研究进行验证,并对研究结果进行合并分析,评估其风险偏倚。

### 参考文献

[1] 孙毅,王婷婷,王芳芳.神经病理性疼痛的治疗进展[J].承德医学院学报,2018,35(1):57-61.

[2] SAIED T, NASRULLAH M, GHAFOR A, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for the treatment of painful diabetic neuropathy in adults: a 12-week, open-label, multi-center study[J]. *Int J Gen Med*, 2014. DOI: 10.2147/IJGM.S64419.

[3] ATTAL N, CRUCCU G, BARON R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17 (19) : 1113-1123.

[4] FINNERUP NB, ATTAL N, HAROUTOUNIAN S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(2):162-173.

[5] KIM JS. Post-stroke pain[J]. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(5):711-721.

[6] 中华医学会第四届全国脑血管病学术会议组.各类脑血管

管疾病诊断要点[J].中华神经外科杂志,1997,13(1):3-5.

[7] 高万露,汪小海.视觉模拟疼痛评分研究的进展[J].医学研究杂志,2013,42(12):144-146.

[8] 陈晓红,蔺慕会,王玉洁,等.脑卒中后疼痛[J].中国临床康复,2002,6(12):1714-1715.

[9] 温志娟,王德强,高勇,等.脑卒中后中枢神经痛的诊疗进展[J].中国疼痛医学杂志,2014,20(12):892-895.

[10] 雷静,尤浩军.丘脑:痛觉内源性调控作用的“启动子”[J].中国疼痛医学杂志,2015,21(6):401-403.

[11] 王晋荣,祝海燕,王进华.普瑞巴林治疗脑卒中后中枢性疼痛的临床对照研究[J].中国新药与临床杂志,2013,32(6):498-502.

[12] 李育敏.心血管疾病患者伴有焦虑或抑郁时的诊断与治疗[J].系统医学,2017,2(7):53-56.

[13] 陆海鹏,黄格.马来酸氟吡汀治疗急性腰扭伤疼痛的临床观察[J].中国药房,2015,26(29):4097-4099.

[14] 奚奇,万成福,宋涛,等.马来酸氟吡汀对带状疱疹后三叉神经痛常规治疗的影响[J].中国医科大学学报,2017,46(7):660-663.

[15] RAFFA RB, PERGOLIZZI JV JR. The evolving understanding of the analgesic mechanism of action of flupirtine [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2012, 37(1):4-6.

[16] 神经病理性疼痛诊疗专家组.神经病理性疼痛诊疗专家共识[J].中国疼痛医学杂志,2013,19(12):705-710.

[17] 陈国良,王梅,崔红,等.慢性疼痛患者焦虑、抑郁状况调查及相关因素分析[J].中国疼痛医学杂志,2014,20(4):226-230.

[18] HOEGER BM, WEYER A, KELLER M, et al. Anxiety and stress can predict pain perception following a cognitive stress[J]. *Physiol Behav*, 2010, 101(1):87-92.

[19] DERSH J, GATCHEL RJ, MAYER T, et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with chronic disabling occupational spinal disorders[J]. *Spine*, 2006, 31 (10) : 1156-1162.

[20] ROUWETTE T, VANELDEREN P, DE REUS M, et al. Experimental neuropathy increases limbic forebrain CRF [J]. *Eur J Pain*, 2012, 16(1):61-71.

[21] WANG S, TIAN Y, SONG L, et al. Exacerbated mechanical hyperalgesia in rats with genetically predisposed depressive behavior: role of melatonin and NMDA receptors [J]. *Pain*, 2012, 153(12):2448-2457.

[22] ISHIKAWA K, YASUDA S, FUKUHARA K, et al. 4-Methylcatechol prevents derangements of brain-derived neurotrophic factor and TrkB-related signaling in anterior cingulate cortex in chronic pain with depression-like behavior[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(4):226-232.

(收稿日期:2017-10-11 修回日期:2018-02-06)  
(编辑:刘明伟)