

·综述·

中枢敏化及其对膝关节骨关节炎临床治疗的影响

郑义 康凯 王智杰 王娟

【摘要】 骨关节炎的疼痛可触发外周痛觉感受器,并在中枢神经系统内进行调节,导致中枢敏化。中枢敏化是膝关节骨关节炎慢性疼痛的一个重要机制。降低中枢痛觉敏化可有效缓解膝关节骨关节炎及全膝关节置换术后的疼痛,减少阿片类药物用量,改善患者预后。本文就中枢敏化的概念、形成机制、临床特点和评估及药物治疗等方面进行综述,以期提高临床医生对中枢敏化的认识和重视,从而给予患者有效治疗。

【关键词】 中枢敏化; 慢性疼痛; 骨关节炎,膝; 药物治疗

Central sensitization and its effect on the clinical treatment of knee osteoarthritis Zheng Yi, Kang Kai, Wang Zhijie, Wang Juan. The Second Department of Arthrosis, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: Wang Juan, Email: wangj_heb3y@163.com

【Abstract】 Osteoarthritis pain triggers peripheral nociceptors and regulates them in the central nervous system, leading to central sensitization, an important mechanism for chronic pain in knee osteoarthritis. Lowering central pain sensitization can effectively alleviate pain caused by knee osteoarthritis and total knee arthroplasty, thus reducing the usage of opioids and improving patient prognosis. This article reviews the concepts of central sensitization, its formation mechanism, clinical characteristics, evaluation, and drug treatment, with a view to improving clinicians' awareness and emphasis on central sensitization, which will result in more effective treatment.

【Key words】 Central sensitization; Chronic pain; Osteoarthritis, Knee; Drug therapy

膝关节骨关节炎(osteoarthritis, OA)是由多种因素引起的慢性、退行性关节疾病,其患病率随年龄增长而增加^[1]。据估计,在全球范围内,60岁及以上的人群中,有症状性OA的男性占9.6%,女性占18.0%^[2]。在我国,OA的发病年龄趋于年轻化,45岁以上人群的发病率约为12%^[3]。OA是引起慢性疼痛和残疾的主要原因,可导致生活质量总体下降及抑郁、焦虑风险增加^[4-7]。由于人口老龄化的不断加剧,OA可能将成为世界上第4大致残性疾病^[2]。

疼痛是导致OA治疗的主要临床特征^[8]。OA慢性疼痛一直以来被认为是由炎症或周围组织机械损伤引起的外周/伤害性疼痛。但有证据表明,中枢敏化(central sensitization, CS)也是参与膝关节OA疼痛的一个重要机制^[9-11]。晚期膝关节OA患者中,中枢敏化发生率高达20%~40%^[12]。此外,严重的术前中枢敏化是已知的全膝关节置换(total knee arthroplasty, TKA)术后疼痛的危险因素^[13]。近年来,研究发现降低中枢痛觉敏化可以有效缓解OA及TKA术后疼痛,减少阿片类药物使用量,改善患者生活质量^[14-15]。

为帮助广大骨科医生了解中枢敏化及其对膝关节骨关节炎临床治疗的影响,本文就中枢敏化的概念、形成机制、临床特点和评估方法、药物治疗等方面进行综述。

一、中枢敏化的概念

“中枢敏化”这一概念由Woolf等在1988年正式提出,是指神经系统的一种状态,与慢性疼痛的发展和维持有关^[16]。在慢性疼痛中,外周痛觉纤维受到疼痛刺激后被激活,将伤害性冲动传递到脊髓背角,激活此处的伤害性和非伤害性神经元,从而导致中枢敏化^[17]。当中枢敏化发生时,神经系统被“激惹”,进入持续的高反应状态,使疼痛阈值降低,并在外界刺激消失后继续维持疼痛。在OA慢性疼痛过程中,特别是在OA晚期,患者经常表现出不限于关节的、广泛的疼痛,提示可能形成了中枢敏化。

中枢敏化是一种常见的非器质性疾病的病理生理机制,被认为是中枢性敏感综合征(central sensitivity syndromes, CSS)的根本病因^[18-20]。CSS包括一组临床症状重叠、缺乏结构性病变的疼痛性疾病,如纤维肌痛、紧张性头痛、肠易激综合征、女性尿道综合征、创伤后应激综合征等,这些疾病之间表现出很强的相关性^[21-22]。此外,与外周疼痛机制相关的病变,如肌筋膜疼痛综合征等,也可表现为痛阈降低,提示存在一定程度的中枢敏化^[22-25]。(图1)

(一)中枢敏化疼痛的形成机制

在中枢敏化状态下,中枢疼痛信号通路反应性增高,对

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2020.04.010

基金项目:中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(2019PT320001);国家自然科学基金委(91949203)

作者单位:050051 石家庄,河北医科大学第三医院关节二科

通信作者:王娟,Email: wangj_heb3y@163.com

有害和非有害刺激过度敏感,即使在刺激消除之后疼痛依然持续^[21,26]。其主要形成机制包括:(1)脊髓背角神经元膜兴奋性和突触传导提高。脊髓背角神经元的膜兴奋性增高主要是由于神经递质谷氨酸和P物质过量释放,作用于突触后受体,进而激活细胞内信号通路,引发膜受体和离子通道磷酸

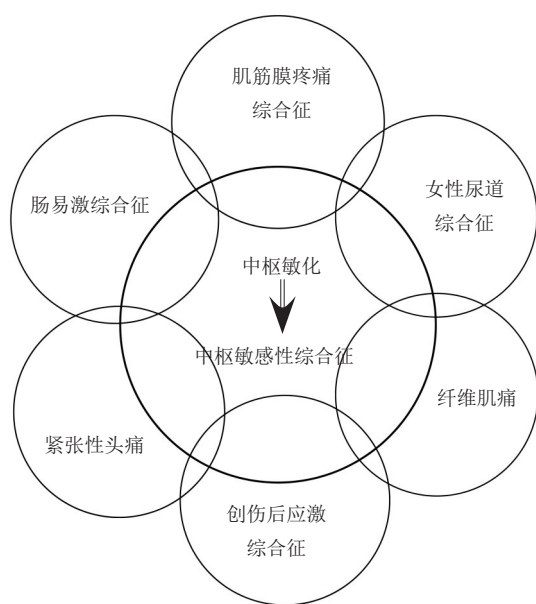


图1 CSS常见的病理生理机制是中枢致敏。目前CSS家族的常见的成员有纤维肌痛、紧张性头痛、肠易激综合征、肌筋膜疼痛综合征、女性尿道综合征、创伤后应激综合征

化作用。这些细胞内改变最终使激活阈值降低,而引起突触疼痛传导增强,从而帮助维持中枢敏化。(2)下行传导系统抑制作用下降。疼痛的抑制依赖于起自皮质网状系统、下丘脑、蓝斑和脑干的下行通路,这些通路利用5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、 γ -氨基丁酸和脑啡肽来调节脊髓背角神经元的突触传导。在慢性疼痛中,下行抑制通路功能异常,表现为5-HT和NE低水平,导致疼痛进一步加重^[27]。这两种神经递质的变化是中枢敏化疼痛形成的原因之一,也是临床治疗中枢敏化的重要靶点。(3)大脑感觉信号处理发生改变。功能磁共振成像、正电子发射断层扫描和脑磁图显示,人体中参与疼痛调节的其他几种大脑结构,包括臂旁核、中脑导水管周围灰质、上丘、前额叶皮层等,也表现出与中枢敏化相一致的兴奋性增高^[28]。

(二)膝关节OA患者中枢敏化的临床特点和评估

膝关节OA患者有时表现为与病变程度和位置不符的疼痛,轻微按压即会引起强烈疼痛,这一现象引起了我们对中枢敏化的关注。中枢敏化患者对疼痛和触觉高度敏感,可表现为异常性疼痛、痛觉过敏、异位疼痛和持续疼痛,其中异常性疼痛和痛觉过敏是中枢敏化的两个主要特点^[11,26]。(见图2、3)中枢敏化还可导致其他感官的敏感性升高,如对声、光和气味敏感而引起不适;认知障碍,如注意力不集中、短期记

忆减退^[29];及情绪障碍,尤其与焦虑相关^[30]。头痛,疲劳,睡眠障碍等症状在此类患者中也经常观察到^[31]。另外,中枢敏化与患者角色行为有关,患者表现为倦怠不适、情绪低落及疼痛行为等^[32-34]。

Mayer等^[35]根据CSS共有的临床表现建立了中枢敏化量表(central sensitization inventory, CSI),经验证具有很高的可靠性和内部一致性。这一问卷包含25个项目,评估内容包括躯体症状、情绪及与疼痛敏感度相关的问题,总分0~100分,得分越高代表中枢敏化越严重^[36]。Neblett等^[36]通过受试者工作特征曲线分析提出,CSI 40分是用于确定中枢敏化的临界值。Kim等^[37]在研究中采用这一标准,发现CSI \geq 40分的膝关节OA患者疼痛较重,膝关节功能评分较差,且对膝关节置换手术满意率较低。

我们认为,CSI量表可以很好的识别与中枢敏化相关的关键症状并进行量化,有助于广大临床医生合理评估中枢敏化并选择适合的治疗方案,可采用的治疗方案包括生物-心理-社会症状控制策略及更有效的药物治疗。

(三)中枢敏化的药物在膝关节骨关节炎保守治疗中的应用

5-HT和NE是下行抑制通路中的关键神经递质,广泛存在于脑干、脊髓等神经中,抑制疼痛信号传递^[38]。度洛西汀是一种5-HT和NE再摄取双重抑制剂,最早作为治疗抑郁症的药物上市,2010年被美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)正式批准用于临床治疗慢性肌肉骨骼疼痛。其中包括骨关节炎所致慢性疼痛,该适应证在我国于2018年获得批准。度洛西汀通过抑制神经元从突触间隙摄取5-HT和NE,增加间隙中可实际利用的两种递质的浓度^[39]。体外研究结果显示,该药可使大脑、脊髓中5-HT和NE浓度升高,而与其他神经递质受体亲和力较低,从而抑制疼痛信号的上传,抑制中枢痛觉敏化^[40]。

大量国内外临床证据表明,度洛西汀可有效改善骨关节炎患者及全膝关节置换术后的疼痛,增强患者耐受能力,减少阿片类药物的使用量,更好的缓解疼痛。Chappell等^[41]进行的随机双盲对照试验结果表明,与安慰剂组相比,服用度洛西汀的骨关节炎患者在治疗第4、7、13周时,短暂疼痛量表(brief pain inventory, BPI)平均分、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(western ontario and mcmaster universities, WOMAC)总分和功能评分均有显著改善。Abou-Raya等^[42]针对原发性膝关节OA患者的单中心双盲随机对照临床试验显示,在治疗第16周,度洛西汀组的WOMAC疼痛、功能及僵硬评分均较安慰剂组明显改善。Wang等^[43]进行了13 w多中心随机双盲三期临床试验,结果显示在中国髌、膝关节骨关节炎疼痛患者中,度洛西汀与安慰剂相比,从第1周至第13 w全程均显著降低患者的BPI 24 h平均疼痛评分和总体印象(patient global impression, PGI)改善评分,并显著改善WOMAC评分和临床总体印象-严重程度(clinical global impression of severity, CGI-S)。这一结果与国外文献报道一致,验证了度洛西汀治疗国人OA疼痛的有效性。

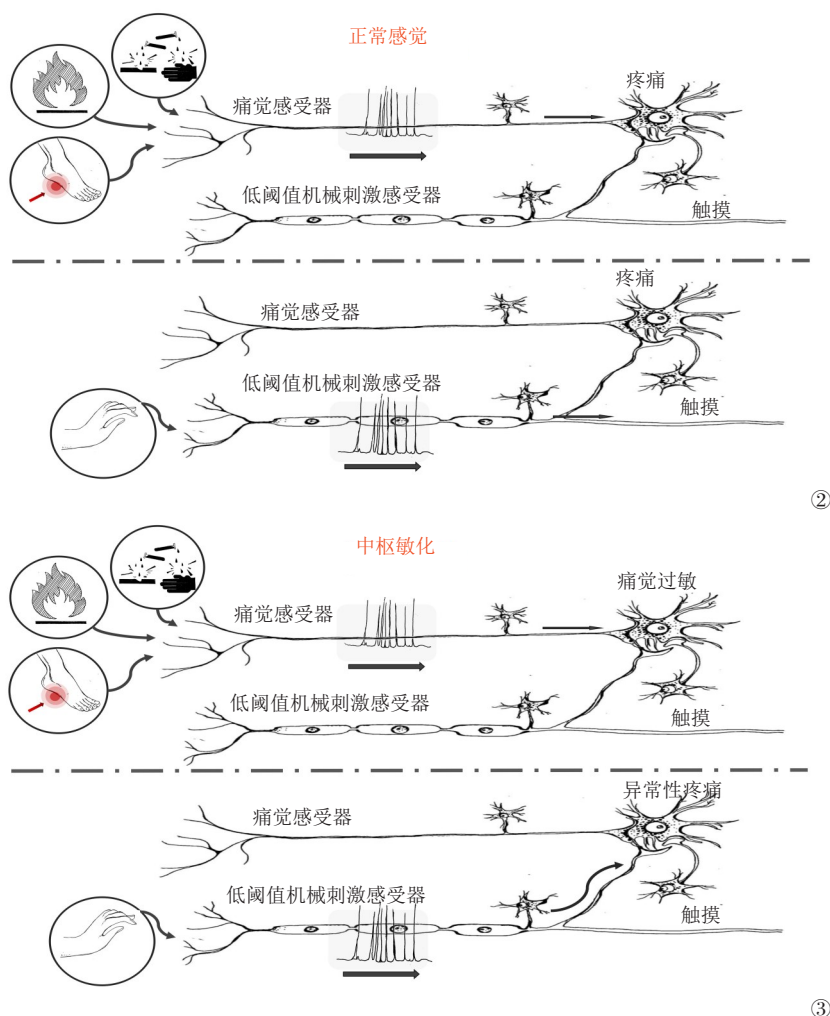


图2 正常感觉。躯体感受系统是这样组织的,编码低强度刺激的初级感觉神经元激活低阈值机械刺激感受器进而激活中枢通路导致无痛,而高强度的刺激激活痛觉感受器进而激活中枢通路导致疼痛,两条平行的路径在功能上并不相交 图3 中枢敏化。随着在躯体感觉通路中诱导中枢敏化并增强突触效能减少抑制作用,中枢放大作用会增强对有害刺激的振幅,持续时间和空间范围的疼痛反应,而通常无效的突触增强会增加潜意识的输入,低阈值感官输入现在可以激活疼痛通路。两条平行的感觉通路汇合在一起

此外,与单独应用非甾体类消炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)治疗膝关节OA相比,联合应用度洛西汀可取得更好的疗效。Frakes等^[44]将服用NSAIDs两周后疼痛仍达中重度的膝关节OA患者随机分组接受10w的度洛西汀或安慰剂治疗。结果显示,联合度洛西汀治疗的患者在第8周比单用NSAIDs治疗的患者疼痛减轻更为显著,WOMAC评分亦有显著改善。王罡^[45]研究发现,联合应用度洛西汀和塞来昔布与分别单独应用这两种药物相比,在治疗后第8周时视觉模拟评分(visual analog scale, VAS)和WOMAC评分均显著降低,且联合用药未增加不良反应。

对于膝关节OA慢性疼痛伴抑郁的患者,给予度洛西汀治疗相比安慰剂,在服药第8周汉密尔顿抑郁量表评分和疼痛数字评价量表评分均显著降低,表明度洛西汀能更好的缓解疼痛症状,改善生理功能,更快的改善抑郁情绪^[46]。

综上所述,度洛西汀可有效缓解骨关节炎中枢敏化患者的慢性疼痛,与非甾体类消炎药联用具有更好的镇痛效果,同时对伴随的抑郁症状有治疗作用。度洛西汀治疗骨关节炎慢性疼痛的理想剂量范围是60~120 mg/d^[41]。推荐起始剂量为30 mg连续1w给药,之后增加至60 mg每日一次。但需注意,用药后出现胃肠道症状是最常见的不良反应,特别是剂量为120 mg/d时,恶心的发生率高达13%~25%^[47-50]。

(四)中枢敏化的药物在膝关节骨关节炎手术治疗中的应用

在全膝关节置换围术期的应用:全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)被认为是治疗终末期OA最有效的方法,能有效缓解疼痛。然而,不明原因的TKA术后疼痛是最常见的并发症之一,即使采用充分的多模式镇痛方案,仍有患者视觉模拟疼痛评分高于8分,且往往伴有失眠和情绪问

题。文献表明,中枢敏化患者在TKA术后更容易出现不明原因的疼痛,术前中枢敏化较严重的患者TKA术后疼痛程度亦较重^[13]。根据我们的经验,对于此类患者,特别是伴发抑郁或焦虑情绪时,联合应用度洛西汀可更好的改善患者的疼痛和情绪。然而,关于如何将中枢敏化疼痛治疗整合至TKA围术期镇痛方案中,目前临床数据尚不充分。

Koh等^[51]纳入术前伴有中枢敏化的患者,在TKA术前1 d至术后6 w给予度洛西汀或安慰剂,术后2~12 w随访结果表明度洛西汀组患者对疼痛控制的满意度比对照组更高(77% vs 29%),两组的药物不良反应发生率无明显差异。他们认为将度洛西汀选择性地纳入目前的多模式疼痛管理方案中,可以有效预防TKA后不明原因的疼痛。

联合应用度洛西汀可减少TKA术后早期阿片类药物的使用量。Ho等^[14]进行的随机双盲对照研究提示,与安慰剂组相比,TKA术前2 h和术后第1天口服度洛西汀的患者在术后48 h内吗啡需求量显著降低,两组患者在不良反应方面无统计学差异。Yadeau等^[15]报道了一项随机三盲对照研究,结果显示手术日至术后15 d口服度洛西汀的患者在TKA术后3个月内阿片类药物的总使用量较安慰剂组显著减少。

此外,有作者提到在TKA术后初期,度洛西汀并没有显示额外的镇痛效果,不能减轻休息和活动时的疼痛^[15,51]。这可能是由于同时使用的其他镇痛药物已使患者的疼痛得到有效缓解,服用与不服用度洛西汀相比便没有显现出差异。Blikman等^[52]报道的多中心研究提示,术前服用度洛西汀10 w的患者在TKA术后6个月时,与安慰剂组患者的疼痛评分没有显著差异。因此我们认为,术前抑制中枢敏化可能并不会提供更长时间的术后获益,TKA手术本身可能是影响中枢敏化的重要环节。另外,上述研究均没有在给药前对中枢敏化进行评估筛选,这一混杂因素对试验结果可能产生很大的影响。

综上,中枢敏化的药物治疗在全膝关节置换围手术期具有重要价值,特别是有针对性的用药,具有镇痛和情绪改善双重获益,并可减少不必要的阿片类药物应用。关于度洛西汀的用药时机和方案目前尚未形成一致的建议,需更多的探索研究。

中枢敏化对膝关节骨关节炎慢性疼痛的影响应引起临床医生的重视。中枢敏化性疼痛的治疗在骨关节炎的保守治疗及围术期镇痛中可能发挥重要作用。抑制中枢敏化的药物在我国的临床应用时间尚短,临床中应注意对膝关节骨关节炎患者及在膝关节置换围术期进行中枢敏化评估,以利于优化疼痛治疗方案,提高患者预后和满意度。

参 考 文 献

- Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(9): 1207-1213.
- Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions [J]. *Bull World Health Organ*, 2003, 81(9): 646-656.
- Zeng SY, Gong Y, Zhang YP, et al. Changes in the prevalence of rheumatic diseases in shantou, China, in the past three decades: a COPCORD study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138492.
- Skevington SM. Investigating the relationship between pain and discomfort and quality of Life, using the WHOQOL [J]. *Pain*, 1998, 76(3): 395-406.
- Axford J, Heron C, Ross F, et al. Management of knee osteoarthritis in primary care: pain and depression are the major obstacles [J]. *J Psychosom Res*, 2008, 64(5): 461-467.
- Lie HC, Hjerstad MJ, Fayers P, et al. Depression in advanced cancer--assessment challenges and associations with disease load [J]. *J Affect Disord*, 2015, 173: 176-184.
- Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors [J]. *Ann Intern Med*, 2000, 133(8): 635-646.
- Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice [J]. *Lancet*, 2011, 377(9783): 2115-2126.
- Fingleton C, Smart K, Moloney N, et al. Pain sensitization in People with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(7): 1043-1056.
- Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis [J]. *Pain*, 2010, 149(3): 573-581.
- Dray A RS, pain. Future targets to control osteoarthritis pain [J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(3): 212.
- Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, et al. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(6): 647-654.
- Kim SH, Yoon KB, Yoon DM, et al. Influence of centrally mediated symptoms on postoperative pain in osteoarthritis patients undergoing total knee arthroplasty: a prospective observational evaluation [J]. *Pain Pract*, 2015, 15(6): E46-E53.
- Ho KY, Tay W, Yeo MC, et al. Duloxetine reduces morphine requirements after knee replacement surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2010, 105(3): 371-376.
- Yadeau JT, Brummett CM, Mayman DJ, et al. Duloxetine and sub-acute pain after knee arthroplasty when added to a multimodal analgesic regimen: a randomized, placebo-controlled, triple-blinded trial [J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(3): 561-572.
- Woolf CJ, Thompson SW, King AE. Prolonged primary afferent induced alterations in dorsal Horn neurones, an intracellular analysis in vivo and in vitro [J]. *J Physiol (Paris)*, 1988, 83(3): 255-266.
- Muhammad BY. Central sensitivity syndromes: an overview [J]. *J Musculoskelet Pain*, 2009, 17(4): 400-408.
- Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to Link fibromyalgia with other common chronic pain disorders [J]. *Pain Manag Nurs*, 2011, 12(1): 15-24.
- Smart KM, Blake C, Staines A, et al. The discriminative validity of "nociceptive," "peripheral neuropathic," and "central sensitization" as mechanisms- based classifications of musculoskeletal pain [J]. *Clin J Pain*, 2011, 27(8): 655-663.
- Gracely R, Petzke F, Wolf J, et al. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, 46: 1333-1343.
- Yunus MB. nd group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2008, 37(6): 339-352.
- Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2007, 36(6): 339-356.
- Giamberardino MA, Affaitati G, Fabrizio A, et al. Myofascial pain syndromes and their evaluation [J]. *Best Practice & Research in Clin-*

- ical Rheumatology, 2011, 25(2): 185-198.
- 24 Hubbard DR, Berkoff GM. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity [J]. Spine (Phila Pa 1976), 1993, 18(13): 1803-1807.
- 25 McNulty WH, Gevirtz RN, Hubbard DR, et al. Needle electromyographic evaluation of trigger point response to a psychological stressor [J]. Psychophysiology, 1994, 31(3): 313-316.
- 26 Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain [J]. Pain, 2011, 152(3 Suppl): S2-15.
- 27 Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation [J]. Neuron, 2007, 55(3): 377-391.
- 28 Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity [J]. J Pain, 2009, 10(9): 895-926.
- 29 Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in chronic pain states--maybe it is all in their head [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011, 25(2): 141-154.
- 30 Yunus MB. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007, 21(3): 481-497.
- 31 Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S. Central hypersensitivity in chronic pain: mechanisms and clinical implications [J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2006, 17(2): 287-302.
- 32 Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR. Immune-to-brain communication dynamically modulates pain: physiological and pathological Consequences [J]. Brain Behav Immun, 2005, 19(2): 104-111.
- 33 Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome [J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(4): 465-473.
- 34 Melzack R,Coderre TJ, Katz J, et al. Central neuroplasticity and pathological pain [J]. Ann N Y Acad Sci, 2001, 933: 157-174.
- 35 Mayer TG, Neblett R, Cohen H, et al. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory [J]. Pain Pract, 2012, 12(4): 276-285.
- 36 Neblett R, Cohen H, Choi Y, et al. The central sensitization inventory (CSI):establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample [J]. J Pain, 2013, 14(5): 438-445.
- 37 Kim MS, Koh IJ, Sohn S, et al. Central sensitization is a risk factor for persistent postoperative pain and dissatisfaction in patients undergoing revision total knee arthroplasty [J]. J Arthroplasty, 2019, 34(8): 1740-1748.
- 38 Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits [J]. Annu Rev Neurosci, 1991, 14: 219-245.
- 39 Munro G. Dopamine D(1) and D(2) receptor agonism enhances antinociception mediated by the serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine in the rat formalin test [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 575(1/3): 66-74.
- 40 Hsu ES. Acute and chronic pain management in fibromyalgia: updates on pharmacotherapy [J]. Am J Ther, 2011, 18(6): 487-509.
- 41 Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee [J]. Pain Pract, 2011, 11(1): 33-41.
- 42 Abou-Raya S, Abou-Raya A, Helmii M. Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial [J]. Age Ageing, 2012, 41(5): 646-652.
- 43 Wang G, Bi L, Li X, et al. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2017, 25(6): 832-838.
- 44 Frakes EP, Risser RC, Ball TD, et al. Duloxetine added to oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee pain due to osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Curr Med Res Opin, 2011, 27(12): 2361-2372.
- 45 王罡.度洛西汀联合塞来昔布对膝关节骨关节炎疼痛的疗效分析[J].中国疼痛医学杂志,2018,24(1): 77-80.
- 46 汪静,苏亚玲,张丛笑.度洛西汀对慢性膝关节骨关节炎患者疼痛伴抑郁的疗效[J].武警医学,2018,29(7): 715-717.
- 47 Sharma A GM, Safety OD. A dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor [J]. J Clin Pharmacol, 2000, 40(2): 161-167.
- 48 Wang ZY, Shi SY, Li SJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine on osteoarthritis knee pain: a Meta-Analysis of randomized controlled trials [J]. Pain Med, 2015, 16(7): 1373-1385.
- 49 Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial [J]. Pain, 2009, 146(3): 253-260.
- 50 Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, Jan 03(1): CD007115.
- 51 Koh IJ, Kim MS, Sohn S, et al. Duloxetine reduces pain and improves quality of recovery following total knee arthroplasty in centrally sensitized patients [J]. J Bone Joint Surg, 2019, 101(1): 64-73.
- 52 Blikman T, Rienstra W, Van Raaij TM, et al. Duloxetine in Osteoarthritis (DOA) study: study protocol of a pragmatic open-label randomised controlled trial assessing the effect of preoperative pain treatment on postoperative outcome after total hip or knee arthroplasty [J]. BMJ Open, 2016, 6(3): e010343.

(收稿日期:2020-03-15)

(本文编辑:吕红芝)

郑义,康凯,王智杰,等.中枢敏化及其对膝关节骨关节炎临床治疗的影响[J/CD].中华老年骨科与康复电子杂志,2020,6(4): 243-247.