

全膝关节置换术病人中枢敏化的研究现状及问题分析

孙维^{1,2} 孔祥朋^{1,2} 程徽^{1,2} 程凌燕^{1,2} 柴伟^{1,2}

【摘要】 中枢敏化(central sensitization, CS)是指中枢神经系统中疼痛传递信号增强,导致痛觉过敏或异常性疼痛的一种特殊病理过程。它解释了非伤害性刺激引发的疼痛相关症状,被认为是中枢敏化综合征(central sensitivity syndromes, CSS)的根本原因。近些年来,CS被证实是人工全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)后持续疼痛和不满意的重要危险因素。了解CS形成机制、正确识别并积极干预有助于减少TKA围术期并发症、改善病人术后功能、提高病人满意度。中枢敏化评价量表(central sensitization inventory, CSI)是一种无创、简便的评估方法,适用于临床诊疗。然而,我国膝关节炎人群使用CSI量表诊断CS的阳性率较国外文献报道明显偏低,可能与如下原因有关:①不同国家、不同民族之间的文化差异;②翻译的对等性和准确性;③我国膝关节炎和TKA病人的文化程度偏低。因此,目前缺少成熟的汉化版CSI量表,需要进一步跨文化适应性等翻译学范畴的研究。

【关键词】 中枢敏化;人工全膝关节置换术;疼痛;病人满意度;汉化

近年来,随着加速康复外科理念(enhanced recovery after surgery, ERAS)在关节外科的普及,人工全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)病人的围术期管理越来越受到重视。其中,疼痛管理是重中之重。TKA术后疼痛严重影响病人术后早期康复锻炼,阻碍功能恢复进程,增加并发症发生风险,延长术后住院时间,明显降低病人术后满意度和手术效果,甚至增加再入院率及病人的经济负担^[1]。

研究表明,中枢敏化(central sensitization, CS)病人在TKA术后更易出现原因不明的慢性疼痛,手术获益有限^[2-5]。而降低CS可以有效缓解TKA术后疼痛、减少阿片类药物使用、提高病人的生活质量^[6]。

目前,国内尚无关于CS对TKA影响的相关综述,亦无成熟的汉化版CS评价量表(central sensitization inventory, CSI)用于CS病人的评估。本文拟对CS的定义、发生机制,以及膝关节骨关节炎(osteoarthritis, OA)病人行TKA手术后CS的临床表现、不良影响和干预方法等方面进行综述,使临床医生重视CS在TKA围术期疼痛管理中所扮演的角色,为完善系统的临床治疗策略提供新的研究思路;并对CS评估工具在临床应用过程中存在的问题进行分析。

一、文献检索策略

本文通过英文检索词(“central sensitization”“central sensitization inventory”“total knee arthroplasty”“knee replace-

ment”“knee osteoarthritis”)和中文检索词(“中枢敏化”“中枢敏化量表”“全膝关节置换术”“膝置换”“膝骨关节炎”)在PubMed、中国知网等平台检索相关文献,共检索到文献376篇,去重后保留217篇。通过浏览篇名及摘要、根据纳入与排除标准最终纳入55篇文献(图1),其中英文文献52篇,中文文献3篇。文献纳入标准:①文献内容与CS的发生机制、诊断和治疗密切相关;②已正式发表的期刊文献;③英文或中文文献;④文献质量、证据等级较高的文献。文献排除标准:①文献质量较低;②学位论文、会议文献、回复信件等形式的文献;③无法获得全文的文献。

二、中枢敏化

1983年, Woolf^[7]最初定义CS为中枢神经系统内引起疼痛超敏反应的神经信号放大,但仅限于脊髓神经元。1988年,

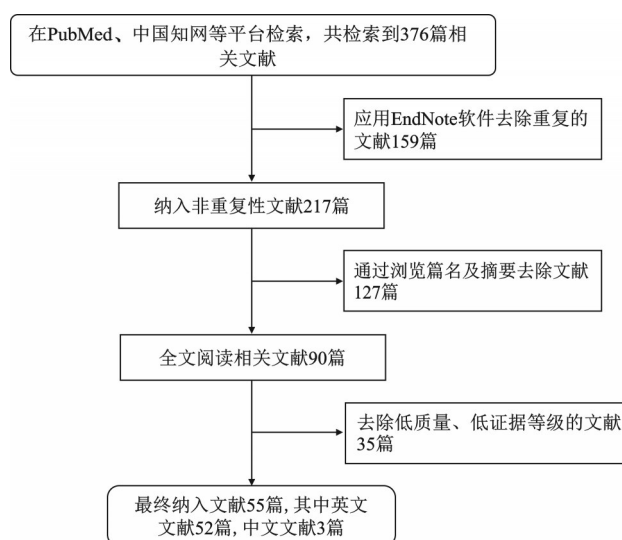


图1 文献筛选流程

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2022.05.020

基金项目:北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金资助项目(L182063);国家骨科与运动康复临床医学研究中心转化项目(2021-NCRC-CXJJ-ZH-01)

作者单位:1. 中国人民解放军总医院第四医学中心骨科医学部,北京 100048;2. 国家骨科与运动康复临床医学研究中心,北京 100048

通信作者:柴伟, E-mail: chaweiguanjie@sina.com

Woolf 等^[8]正式提出 CS 是指中枢神经系统的一种状态,并在 2011 年总结了 CS 对疼痛诊断和治疗的意义,指出其主要特征是异常性疼痛和痛觉过敏^[9]。2012 年,国际疼痛研究协会将 CS 定义为一种生理过程:中枢神经系统的痛觉神经元对其正常或阈下刺激的反应性增加。

三、中枢敏化的形成机制

痛觉感受器通过初级传入神经纤维中的 Aδ 纤维和 C 纤维的游离神经末梢感知各种理化刺激,其中有髓鞘的 Aδ 纤维传导速度快,负责感知尖锐的机械刺激和热刺激等剧烈疼痛,而无髓鞘的 C 纤维属于慢传导神经,在非敏化的状态下比 Aδ 纤维有更高的激活阈值,对钝性、弥漫性疼痛以及更强烈的伤害性刺激作出反应^[10-11]。

CS 的形成机制主要包括^[12-13]:①神经元的膜兴奋性增高、突触传导效力增强。C 纤维等传入神经末梢释放的肽类递质(如 P 物质)和兴奋性氨基酸(如谷氨酸)等释放过多,使脊髓背角神经元去极化,激活一系列细胞内的酶(如 COX-2)和各种蛋白激酶(如 PKC),使膜受体和通道发生磷酸化,导致神经细胞的过度兴奋状态,使激活的阈值降低,引起突触传导增强,从而维持 CS。②下行传导通路抑制作用减弱。5-羟色胺、去甲肾上腺素、脑啡肽、γ-氨基丁酸等多种神经递质调节脊髓背角神经元的突触传导,这些神经递质水平降低可导致下行易化通路抑制,使疼痛进一步加重。③大脑发生可塑性改变。近年来,一些应用 fMRI、PET 和脑磁图技术的研究显示,慢性疼痛可造成脑形态学和脑功能改变。研究发现膝 OA 病人的双侧眶额叶皮层、外侧前额叶皮层、中央前和中央后皮层等脑区的灰质含量显著减少。

基于以上病理机制,CS 状态使外周末梢敏感性和脊髓兴奋性增加,中枢的疼痛信号通路反应性增高,对刺激过度敏感,阈下刺激也能够引起兴奋,即使在刺激消除之后,疼痛依然会持续存在^[11]。中枢系统会改变或者放大疼痛的程度、持续时间和空间范围,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^[14]。故 CS 是非伤害性刺激引发的疼痛相关症状——中枢敏化综合征(central sensitivity syndromes, CSS)的根本原因^[15-16]。CSS 包括纤维肌痛、颞下颌关节紊乱、偏头痛或紧张性头痛、肠易激综合征等缺乏明确结构性病变的痛性疾病,以及近年来越来越多提到的筋膜疼痛综合征等^[17-19]。以上痛性疾病的共同特点是疼痛感受不一定代表明确伤害性刺激,而是一系列临床症状的叠加。

四、TKA 病人中枢敏化的临床表现及识别

OA 病人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,或经常表现出不限于关节的、广泛的疼痛,提示可能形成了 CS。CS 还可导致身体其他部位的不适及高敏状态,例如对强光、气味等敏感而感到不适,记忆力减退、注意力难以集中等认知障碍,以及头痛、易疲劳、睡眠差等 CSS 症状。长期的慢性、持续性疼痛还可能产生焦虑和抑郁情绪,进一步加重 CS。据报道,约 20%~40% 的重度膝关节 OA 病人慢性疼痛与 CS 有关^[20-23]。韩国学者报道,

17.24%~30.43% 的 TKA 病人术前存在 CS 状态^[6,24-26]。

评估 CS 的方法中,常用的是定量感官测试(quantitative sensory testing, QST)和中枢敏化量表(central sensitization inventory, CSI)。QST 可以在受累关节局部进行,也可以在远隔部位进行,用外部刺激来研究 CS 的存在。虽然 QST 是一种半定量评估疼痛感觉的有效方法,但它相对昂贵、耗时且具有侵入性,并且受到设备和地点的限制,无法普遍应用于临床实践^[27-28],因此,目前临床上常用系统问卷的方式进行评估。Mayer 等^[29]根据 CSS 共有的临床表现提出了 CSI 用以评估病人 CS 的程度。该问卷共 25 个题目(CSI-25),包括躯体症状、疼痛敏感程度和情绪等相关问题,每一题赋予 0~4 分,0 分表示无此症状/感觉,4 分表示总是有此症状/感觉,总分 0~100 分,得分越高表示 CS 程度越重,40 分为 CS 的临界值。经验证,CSI-25 具有较高的可靠性和一致性,测评无需设备,能够无创无痛、快速地完成^[30]。由于 CSI-25 包含题目较多、临床使用环境相对受限,仅包含 9 个题目的简版 CSI(CSI-9)也已经开发出来,且被证实对肌肉骨骼疼痛的病人有效^[31-32]。我们也对 CSI 进行了汉化版的优化(表 1)。

五、中枢敏化对 TKA 病人术后功能恢复的影响

TKA 病人术后功能的恢复受多种因素影响,其中疼痛控

表 1 中枢敏化量表(汉化版)

请在每个陈述的右边圈出最符合自己情况的选项。

1. 早上起床后,感觉很累或者没精神。	无 很少 有时 经常 总是
2. 身体僵硬或者肌肉疼痛。	无 很少 有时 经常 总是
3. 感觉焦虑。	无 很少 有时 经常 总是
4. 睡觉时磨牙或者咬紧牙关。	无 很少 有时 经常 总是
5. 腹泻或便秘。	无 很少 有时 经常 总是
6. 日常生活活动需要求助于别人。	无 很少 有时 经常 总是
7. 对强光或很亮的光线很敏感。	无 很少 有时 经常 总是
8. 活动的时候,容易感到累。	无 很少 有时 经常 总是
9. 全身都不舒服或者浑身疼。	无 很少 有时 经常 总是
10. 头疼。	无 很少 有时 经常 总是
11. 小便时,感到下腹部不舒服或有烧灼感。	无 很少 有时 经常 总是
12. 睡眠不好。	无 很少 有时 经常 总是
13. 难以集中精神。	无 很少 有时 经常 总是
14. 皮肤不好,比如干燥、发痒或起皮疹。	无 很少 有时 经常 总是
15. 有压力时,身体的不舒服会加重。	无 很少 有时 经常 总是
16. 心酸难过或闷闷不乐。	无 很少 有时 经常 总是
17. 乏力、没劲儿。	无 很少 有时 经常 总是
18. 脖子、肩膀的肌肉发紧。	无 很少 有时 经常 总是
19. 下颌疼痛。	无 很少 有时 经常 总是
20. 闻到某些特殊气味(例如香水)会感到头晕恶心。	无 很少 有时 经常 总是
21. 尿频,需要频繁去厕所。	无 很少 有时 经常 总是
22. 晚上想要睡觉时,腿不舒服,而且不知道怎么放好。	无 很少 有时 经常 总是
23. 记性不好,容易忘事。	无 很少 有时 经常 总是
24. 小时候遭受过精神或心理方面的创伤。	无 很少 有时 经常 总是
25. 骨盆周围疼痛。	无 很少 有时 经常 总是

制是重要的影响因素之一,良好的疼痛控制可以明显提高病人康复训练的积极性、依从性和信心^[33]。术前和术后CS状态所带来的负面影响也成为TKA临床研究热点之一。

韩国学者^[26]回顾性分析了324例膝关节OA行单侧TKA治疗的病人,并根据CSI-25量表进行筛查并分类(CSI>40分作为分组依据),病人期望值使用美国特种外科医院(Hospital for Special Surgery, HSS)膝关节置换术期望值调查量表(HSS-KRES),结果发现两组病人期望最高的三个方面分别是疼痛缓解、心理健康和行走能力。而CS组对疼痛缓解的心理预期显著高于非CS组。

该学者^[34]又前瞻性纳入222例TKA病人,术前根据CSI-25量表进行分组并进行了2年以上随访。结果发现即使是通过TKA消除外周伤害性疼痛源后,CS仍然存在,且术前和术后2年CSI评分的差异没有统计学意义。CS组疼痛视觉模拟量表(VAS)评分、美国膝关节协会评分(KSS)、西安大略和麦克马斯特大学(WOMAC)骨关节炎指数均劣于非CS组。且CS组对各项活动均不满意,多因素回归分析显示术后2年的不满意率与术前CSI评分高度相关。这项研究表明,即使在成功的TKA后,晚期膝OA病人的CS状态仍是持续的。仅通过TKA消除外周伤害性刺激可能不足以恢复术前的中枢神经系统过度兴奋。与非CS病人相比,术前CS病人在TKA后的获益有限。外科医生应考虑在TKA前常规评估CS,并应在术前告知中央敏感病人不满意的可能性很高,以确保对TKA后结果的现实预期。

该学者^[24]同样分析了CS与初次TKA后切口并发症之间的关系,前瞻性纳入161例单侧TKA病人,并根据CSI-25量表进行分组,结果发现CS组的切口并发症明显高于非CS组(28.6% vs. 2.7%);多元回归分析显示,CSI评分 ≥ 40 分的病人术后切口并发症发生率较非CS病人增加了15.7倍。最终证实结论CS是TKA术后发生切口并发症的危险因素。

另有学者^[35]对422名初次单侧TKA病人进行分析,发现术前有CS的病人,在术后2年随访时WOMAC评分改善的最小临床重要性差值明显高于没有CS的病人(23.4分 vs. 14.7分),不论是疼痛子量表还是功能子量表或是总分均得到相似结果,说明CS给TKA病人术后恢复带来了不利影响。

分期双侧TKA可能因反复手术损伤而诱发痛觉过敏,所以是CS研究的理想临床模型。因此,另一团队^[36]开展了分期双侧TKA病人的自身对照研究,共纳入了30名病人,双侧手术间隔1周。结果发现第二侧术后24 h/48 h病人静止及膝关节最大屈曲时疼痛更剧烈,自控镇痛药及紧急应用镇痛药的累积量更高,且痛觉过敏超出了最初的损伤部位,可能的机制是第一侧手术损伤通过CS诱导了痛觉过敏。因此,我们要尤其关注短时间内接受分期双侧TKA病人的术前宣教和疼痛管理。

翻修手术中CS的不良影响也有研究证实。同一团队^[37]纳入68例TKA翻修手术,并在术前根据CSI-25量表进行分组。结果发现相比于对照组,CS组病人术后3、6、12、24个月疼痛VAS评分较高,术后2年KSS评分和WOMAC评分较

差。多因素Logistic回归分析显示,CS组病人翻修术后不满意风险相对增加39倍。因此,CS也是膝关节翻修术后持续疼痛和不满意的危险因素。

综上,术前合并CS可能是TKA及翻修病人术后临床结果不佳的潜在原因,包括更严重的持续疼痛、更多的镇痛药物摄入、更差的关节功能、更高的切口并发症发生率及更低的满意率。

六、TKA围术期中枢敏化的相关治疗

越来越多的临床研究表明,膝关节OA等疾病的长期慢性疼痛可能造成CS,而CS又会加重病人的疼痛、不适甚至引发情绪和心理问题。因此,术前筛查出CS的病人,并对这类人群提前实施干预措施、降低围术期病人的CS程度有助于减少术后阿片类药物的使用、改善术后功能恢复、提高病人满意度。

既往研究与CS有关的药物包括氯胺酮、普瑞巴林、加巴喷丁、度洛西汀。Remérand等^[38]研究发现氯胺酮有减少THA术后吗啡用量的作用,并且能够促进术后1个月内的康复,同时减少术后6个月内的慢性疼痛。但Koh等^[39]认为,对于慢性OA病人行分期双侧TKA,术后的痛觉过敏涉及CS和许多其他变量,如外周敏化、遗传和人格因素等,因此无法证实氯胺酮能够阻断CS而控制疼痛。Buvanendran等^[40]研究证实,TKA术前1 h单剂量口服30 mg普瑞巴林后可达到足够的中枢神经系统药物浓度,可以降低术后疼痛超敏反应,降低这种急性大脑或脊髓的兴奋性可以防止手术后出现慢性疼痛。Burke等^[41]发现,围术期应用普瑞巴林与腰椎间盘切除术后3个月的疼痛减轻和功能改善相关。围术期应用加巴喷丁虽然不能明显减轻疼痛程度,但很多研究都证实了加巴喷丁可减少术后阿片类药物使用量^[42-43]。近年来研究最多的是度洛西汀^[6,25,44-45]。度洛西汀是一种强选择性5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI),其在中枢神经系统中可抑制疼痛通路。有学者对此开展了度洛西汀的前瞻性随机对照研究。将术前存在CS的80例TKA病人分为度洛西汀组(术前1天至术后6周,每日30 mg)和空白对照组。结果发现度洛西汀组病人在术后2至12周的疼痛更轻、情绪及关节功能更佳,且药物不良反应发生率无异常^[6]。在以上研究的基础上,该学者继续研究了度洛西汀对CS病人行TKA的术后急性疼痛和切口并发症的影响。39名CS病人被随机分配到度洛西汀组(19例)或安慰剂组(20例)。结果证实度洛西汀组在术后6周内VAS评分显著降低。虽然两组病人切口并发症没有显著性差异,但度洛西汀组皮温明显低于对照组^[25]。

作用于中枢系统的SNRI类药物有一些不可避免的不良反应,最常见的是食欲下降、恶心呕吐、疲劳乏力、便秘和口干,尤其是用药剂量在120 mg/d时,恶心呕吐的发生率可高达13%~25%,但大多可以通过静滴昂丹司琼等药物缓解症状^[46-47]。

综上,度洛西汀可以有效缓解CS病人术后疼痛、减少阿片类药物的使用、改善关节功能及情绪、降低局部皮温。但

目前对于降低 CS 的药物的相关研究仍然很有限,而且需要更多的随机对照试验研究来评估这些药物对治疗术后急性疼痛和降低慢性疼痛风险的效用,以及多模式镇痛中不同药物间的相互作用和不良反应的评估。此外,有些病人对于度洛西汀的主要适应证“抑郁症”存在疑虑和抵触情绪,难以接受。

降低 CS 的非药物处理还包括:使用支具保护^[48]、认知行为疗法^[49]、经皮电神经刺激疗法^[50]、运动疗法^[51]、理疗压力疗法、神经反馈训练^[52]等。但这些非药物治疗对 TKA 术后 CS 病人疼痛控制的有效性和具体实施方法的研究仍比较浅显,有待进一步深入研究。

七、国内有关中枢敏化在关节外科领域的研究进展以及 CSI 的临床应用情况及问题分析

目前,国内关于 CS 在关节外科领域的临床研究少之又少,仅有少量综述总结了骨关节炎疼痛的神经机制。李少广等^[53]对膝关节 OA 痛觉敏化的研究进展进行了综述,认为对膝关节 OA 病人进行早期筛查有助于发现痛觉敏化并及时干预,如应用 NSAIDs 药物、减重、功能锻炼等综合的疼痛管理,可获得更好疗效。郑洁等^[54]总结了膝关节 OA 病人疼痛的外周神经机制和中枢神经机制,涉及外周痛觉敏化、脊髓敏化、中枢下行抑制减弱以及脑形态学和脑功能的可塑性变化,为提出精准、有效的干预措施建立研究基础。

关于将 CSI 量表用于 CS 的临床评估,国外有文献报道,膝 OA 病人中 CS 使用 CSI 自评的阳性检出率约为 36%^[55],但国内仍未有明确的相关报道和数据支持。我们在对门诊及住院拟行 TKA 手术的膝 OA 病人使用 CSI 进行评估后发现,CS 阳性率明显低于国外以往的报道。此外,我们对 30 名病人进行更为详细的观察性研究,让他们使用直译 CSI 量表进行自评,并记录每个人对每一个项目的理解,发现病人对其中一些项目的理解和原表想要表达的内容缺乏一致性,很多老年病人对量表中的描述难以理解。我们考虑有如下几方面原因:①CSI 量表是由美国的 Mayer 等^[29]在 2012 年提出的,原版用英文撰写,目前已经被翻译成十几国语言应用于临床和科研。就我们所知,目前国内暂无成熟的汉化版 CSI 量表,评估时使用的是直译的量表。各个国家、各个民族之间存在文化差异,直译会忽视这些差异,导致文字描述和表达不符合本国的文化习惯,容易误解或产生歧义。②从语言学和翻译学的角度来讲,译版要达到语义、语言习惯、生活体验以及观念上的对等,而不仅仅是将英文词句准确翻译成中文。③中国的 TKA 病人中多为老年女性,受限于知识文化水平,很多病人对量表内容的理解能力不足。

综上,在 ERAS 背景下,CS 状态对 TKA 围术期的不良影响逐渐引起了临床医生的重视,有必要在术前进行相关量表筛选识别 CS 病人;在治疗方面,度洛西汀在此类病人中取得了不错的临床效果,但药物不良反应也是不容忽视的,因此 CS 的形成机制和干预手段还有待更深一步研究;在评估方面,应用 CSI 量表筛查我国膝关节炎病人群体中的 CS 情况,需结合国人的生活习惯、文化特点等方面,汉化 CSI 量表,并

进行跨文化适应性评价,以增加其科学性、通俗性和民族适用性。

参 考 文 献

- [1] Howells N, Murray J, Wylde V, et al. Persistent pain after knee replacement: do factors associated with pain vary with degree of patient dissatisfaction? [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(12): 2061-2068.
- [2] Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, et al. The association between pre-operative pain sensitisation and chronic pain after knee replacement: an exploratory study [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(9): 1253-1256.
- [3] Bartley EJ, King CD, Sibille KT, et al. Enhanced pain sensitivity among individuals with symptomatic knee osteoarthritis: potential sex differences in central sensitization [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(4): 472-480.
- [4] 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.
- [5] Arendt-Nielsen L, Simonsen O, Laursen MB, et al. Pain and sensitization after total knee replacement or nonsurgical treatment in patients with knee osteoarthritis: identifying potential predictors of outcome at 12 months [J]. *Eur J Pain*, 2018, 22(6): 1088-1102.
- [6] Koh IJ, Kim MS, Sohn S, et al. Duloxetine reduces pain and improves quality of recovery following total knee arthroplasty in centrally sensitized patients: a prospective, randomized controlled study [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2019, 101(1): 64-73.
- [7] Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity [J]. *Nature*, 1983, 306(5944): 686-688.
- [8] 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)*, 1988-1989, 83(3): 255-266.
- [9] Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain [J]. *Pain*, 2011, 153(3 Suppl): S2-S15.
- [10] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity [J]. *J Pain*, 2009, 10(9): 895-926.
- [11] O'Neill TW, Felson DT. Mechanisms of osteoarthritis (OA) pain [J]. *Curr Osteoporosis Rep*, 2018, 16(5): 611-616.
- [12] Havelin I, Imbert I, Cormier J, et al. Central sensitization and neuropathic features of ongoing pain in a rat model of advanced osteoarthritis [J]. *J Pain*, 2016, 17(3): 374-382.
- [13] Liao X, Mao C, Wang Y, et al. Brain gray matter alterations in Chinese patients with chronic knee osteoarthritis pain based on voxel-based morphometry [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(12): e0145.
- [14] 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]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2020, 6(4): 243-247.
- [15] 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.
- [16] Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2007, 36(6): 339-356.

- [17] Mezhev V, Guymer E, Littlejohn G. Central sensitivity and fibromyalgia[J]. *Intern Med J*, 2021, 51(12): 1990-1998.
- [18] Monaco A, Cattaneo R, Marci MC, et al. Central sensitization-based classification for temporomandibular disorders: a pathogenetic hypothesis[J]. *Pain Res Manag*, 2017, 2017: 5957076.
- [19] Falling CL, Stebbings S, Baxter DG, et al. Central sensitization inventory mediates the relationship between inflammatory bowel disease activity and worse musculoskeletal pain experiences[J]. *Pain Pract*, 2020, 20(1): 24-33.
- [20] 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.
- [21] Ohtori S, Orita S, Yamashita M, et al. Existence of a neuropathic pain component in patients with osteoarthritis of the knee[J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53(4): 801-805.
- [22] Valdes AM, Suokas AK, Doherty SA, et al. History of knee surgery is associated with higher prevalence of neuropathic pain-like symptoms in patients with severe osteoarthritis of the knee[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2014, 43(5): 588-592.
- [23] French HP, Smart KM, Doyle F. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 47(1): 1-8.
- [24] Kim MS, Koh IJ, Lee SY, et al. Central sensitization is a risk factor for wound complications after primary total knee arthroplasty[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2018, 26(11): 3419-3428.
- [25] Kim MS, Koh IJ, Sung YG, et al. Preemptive duloxetine relieves postoperative pain and lowers wound temperature in centrally sensitized patients undergoing total knee arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13): 2809.
- [26] Kim MS, Koh IJ, Choi KY, et al. Centrally sensitized patients undergoing total knee arthroplasty have higher expectations than do non-centrally sensitized patients[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2021, 30(4): 1257-1265.
- [27] Lluch E, Torres R, Nijs J, et al. Evidence for central sensitization patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review[J]. *Eur J Pain*, 2014, 18(10): 1367-1375.
- [28] Akinci A, Al Shaker M, Chang MH, et al. Predictive factors and clinical biomarkers for treatment in patients with chronic pain caused by osteoarthritis with a central sensitization component[J]. *Int J Clin Pract*, 2016, 70(1): 31-44.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Hasegawa M, Tone S, Naito Y, et al. Preoperative pain catastrophizing affects pain outcome after total knee arthroplasty[J]. *J Orthop Sci*, 2022, 27(5): 1096-1099.
- [32] Nishigami T, Tanaka K, Mibu A, et al. Development and psychometric properties of short form of central sensitization inventory in participants with musculoskeletal pain: a cross-sectional study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0200152.
- [33] Baker PN, van der Meulen JH, Lewsey J, et al. The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. Data from the National Joint Registry for England and Wales[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2007, 89(7): 893-900.
- [34] Koh IJ, Kang BM, Kim MS, et al. How does preoperative central sensitization affect quality of life following total knee arthroplasty? [J]. *J Arthroplasty*, 2020, 35(8): 2044-2049.
- [35] Kim MS, Koh IJ, Choi KY, et al. Minimal clinically important differences for patient - reported outcomes after TKA depend on central sensitization [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2021, 103(15): 1374-1382.
- [36] Kim MH, Nahm FS, Kim TK, et al. Comparison of postoperative pain in the first and second knee in staged bilateral total knee arthroplasty: clinical evidence of enhanced pain sensitivity after surgical injury[J]. *Pain*, 2014, 155(1): 22-27.
- [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] Remérand F, Le Tendre C, Baud A, et al. The early and delayed analgesic effects of ketamine after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, controlled, double - blind study [J]. *Anesth Analg*, 2009, 109(6): 1963-1971.
- [39] Koh HJ, In Y, Kim ES, et al. Does central sensitization affect hyperalgesia after staged bilateral total knee arthroplasty? A randomized controlled trial[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(9): 300060520938934.
- [40] Buvanendran A, Kroin JS, Kari M, et al. Can a single dose of 300 mg of pregabalin reach acute antihyperalgesic levels in the central nervous system? [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2010, 35(6): 535-538.
- [41] Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy [J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(4): 1180-1185.
- [42] Eckhard L, Jones T, Collins JE, et al. Increased postoperative dexmethasone and gabapentin reduces opioid consumption after total knee arthroplasty[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2019, 27(7): 2167-2172.
- [43] Hah J, Mackey SC, Schmidt P, et al. Effect of perioperative gabapentin on postoperative pain resolution and opioid cessation in a mixed surgical cohort: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(4): 303-311.
- [44] 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.
- [45] Wang S, Wang W, Shao L, et al. Efficacy and safety of duloxetine for postoperative pain after total knee arthroplasty in centrally sensitized patients: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1): 316.
- [46] YaDeau JT, Brummett CM, Mayman DJ, et al. Duloxetine and subacute pain after knee arthroplasty when added to a multimodal analgesic regimen: a randomized, placebo-controlled, triple-blind trial[J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(3): 561-572.
- [47] 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.
- [48] Derogatis MJ, Sodhi N, Anis HK, et al. Pain management strategies to reduce opioid use following total knee arthroplasty[J]. *Surg Technol Int*, 2019, 35: 301-310.
- [49] Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential mechanisms underlying centralized pain and emerging therapeutic interventions [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 35.
- [50] Beckwée D, De Hertogh W, Lievens P, et al. Effect of tens on pain

in relation to central sensitization in patients with osteoarthritis of the knee: study protocol of a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2012, 13: 21.

[51] Nijs J, Lluch Girbés E, Lundberg M, et al. Exercise therapy for chronic musculoskeletal pain: innovation by altering pain memories [J]. *Man Ther*, 2015, 20(1): 216-220.

[52] Barbosa-Torres C, Cubo-Delgado S. Clinical findings in SMR neurofeedback protocol training in women with fibromyalgia syndrome [J]. *Brain Sci*, 2021, 11(8): 1069.

[53] 李少广, 黄杰烽, 童培建. 膝骨关节炎痛觉敏化的研究进展 [J]. *中医正骨*, 2020, 32(5): 35-38, 42.

[54] 郑洁, 袁普卫, 康武林, 等. 骨性关节炎慢性疼痛的神经机制研

究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(6): 447-450.

[55] Zolio L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(8): 1096-1116.

(收稿日期: 2022-05-23)

(本文编辑: 龚哲妮)

引用格式

孙维, 孔祥朋, 程徽, 等. 全膝关节置换术病人中枢敏化的研究现状及问题分析 [J]. *骨科*, 2022, 13(5): 472-477. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573. 2022.05.020.