

延髓头端腹内侧区在慢性胰腺炎大鼠持续性疼痛中的作用

罗 丹 陈 雷 余保平

摘 要 **目的** 研究延髓头端腹内侧区是否参与调节慢性胰腺炎大鼠的持续性疼痛,探讨 CP 疼痛维持的神经病理机制。**方法** 三硝基苯磺酸(TNBS)胆胰管灌注诱导大鼠 CP 模型,分别通过胰腺病理学和大鼠腹部对 von - Frey 探针机械性刺激的敏感度来评估胰腺炎的程度以及痛觉过敏;Western blot 法检测 CP 诱导后 RVM 区 c - Fos 蛋白表达变化;检测 RVM 区微量注射罗哌卡因后,CP 大鼠机械性痛觉过敏的改变。**结果** TNBS 成功诱导了大鼠慢性胰腺炎,灌注后第 7 天即出现明显的腹部痛觉过敏,持续至第 28 天,并引起了 RVM 区 c - Fos 蛋白表达上调;RVM 区定向注射罗哌卡因显著抑制了大鼠的机械性痛觉过敏($P < 0.05$)。**结论** RVM 内注射罗哌卡因可缓解 TNBS 诱导的 CP 疼痛,RVM 区参与调控 CP 的持续性疼痛。

关键词 慢性胰腺炎 延髓头端腹内侧区 神经病理性痛

中图分类号 R657.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.11.006

Role of the RVM in the Regulation of Persistent Pain in a Rat Model of Chronic Pancreatitis. Luo Dan, Chen Lei, Yu Baoping. Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University & Hubei Key Laboratory of Digestive System Disease, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To investigate whether the rostral ventromedial medulla (RVM) contributes to persistent pain in a rat model of chronic pancreatitis (CP) and to explore the neuropathic mechanism involved in this type of pain. **Methods** CP was induced by an intraductal perfusion of trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS). The severity of CP was assessed by pancreatic histology. Abdominal hyperalgesia, based on the expression of mechanical sensitivity evoked by von - Frey filament, was evaluated after TNBS infusion and after microinjection of ropivacaine into the RVM respectively. The expression of c - Fos in RVM was evaluated by western blot. **Results** TNBS produced chronic inflammation of pancreas. Prominent abdominal hyperalgesia appeared from day 7 and persisted up to day 28 after TNBS infusion. The expression of c - Fos was up - regulated in CP rats. Microinjection of ropivacaine into the RVM significantly reversed the increase of mechanic hypersensitivity ($P < 0.05$). **Conclusion** Microinjection of ropivacaine into the RVM attenuate the TNBS - induced pancreatic pain, indicating that RVM contributes to the persistent pain of CP. These findings provide a new direction to investigate the role of central sensitization in the modulation of chronic visceral pain.

Key words Chronic pancreatitis; Rostral ventromedial medulla; Neuropathic pain

疼痛是慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)患者的主要临床表现之一^[1],常反复发作、剧烈而持久。针对这种疼痛,目前尚缺乏有效的治疗措施,不仅给患者和家庭带来了沉重负担,也造成了重大的社会和经济问题^[2]。因此,迫切需要对 CP 疼痛的病理机制进行深入探讨,从而研发出有效的治疗手段。

近年来发现,神经病理性机制在 CP 疼痛中发挥着重要作用^[3]。延髓头端腹内侧区(rostral ventromedial medulla, RVM)是脑干网状结构发出的下行疼痛

调控系统中的关键结构,在神经病理性疼痛的启动和维持中发挥着重要作用。不同状态下的 RVM 区神经元能够通过下行痛觉调控系统来增强(易化)或抑制高位中枢向脊髓的信息传递,易化系统和抑制系统之间的平衡是疼痛产生的最终决定性因素^[4]。因此,研究 RVM 区在 CP 疼痛调控中发挥的作用对认识 CP 慢性疼痛具有重要意义。本研究在成功构建 2,4,6 - 三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导的 CP 模型基础上,使用颅内微量注射罗哌卡因抑制 RVM 区神经元,探索 RVM 区在 CP 大鼠持续性疼痛中发挥的作用^[5]。

材料与方法

1. 实验动物:成年 Sprague - Dawley 大鼠,雄性,体重 180 ~ 220g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81770638)

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科、消化系统疾病湖北省重点实验室

通讯作者:余保平,教授,博士生导师,主任医师,电子信箱:yubp62@163.com

司提供,适应性饲养1周,常规饲料及饮水,昼夜交替12h,饲养环境为SPF级。为了得到稳定的行为学数据,动物的行为学观察均在上午9:00~12:00时进行。

2. 实验分组:大鼠随机分为正常组(Naive组, $n=6$)、假手术组(Sham组, $n=6$)、模型组(CP组, $n=18$)。Naive组不做任何处理。CP组采用胆胰管内逆行注射TNBS建立CP大鼠模型。Sham组,用0.9%生理盐水代替TNBS,其余操作与CP组相同。造模后第28天,行为学测试结束后,CP组随机分为3个亚组:T组,不进行颅内注射;T+Y组,RVM区定位注射生理盐水0.5 μ l;T+R组,RVM区定位注射0.5%罗哌卡因(50mg/10ml,阿斯利康,英国)0.5 μ l。

3. CP模型建立:将TNBS(美国Sigma公司)溶于含10%无水乙醇的生理盐水中配置成含2% TNBS的溶液。造模前,大鼠禁食、禁水12h。异氟烷(2L/min,瑞沃德,深圳)吸入麻醉,大鼠腹部备皮消毒,沿腹正中线切开,暴露十二指肠,找到胆胰管,肝门部胆胰管用显微血管夹夹闭,静脉穿刺针从十二指肠系膜缘对侧肠壁插入,经十二指肠乳头插入胆胰管约1cm,显微血管夹固定。60min内推注0.4ml 2% TNBS溶液,推注完毕后维持压力约10min,移除动脉夹和穿刺针,切口逐层缝合、消毒。整个手术过程严格执行无菌操作。术后禁水48h,禁食72h;禁水期间每天早、晚皮下注射生理盐水4ml。

4. 行为学测试:使用von Frey探针(加拿大North Coast Medical公司)进行腹部机械性痛觉过敏测试^[5]。清除大鼠腹部体毛后,将大鼠放入底部带有金属网的行为学检测笼中,盖以有机玻璃罩,适应环境30min。探针接触大鼠上腹部皮肤后略用力,使其头端弯曲90°,连续10次,每次持续约2s,两次间隔10s。阳性反应数(reaction number, RN)以10次刺激中大鼠出现撤退反应(舔腹、腹部收缩或整个身体收缩)的次数来表示。造模前1天、造模后第7、14和21天时,用4g探针进行检测,观察大鼠行为学的动态变化。造模后第28天,依次用0.4、0.6、1.4、4.0、6.0和10.0g探针进行检测,观察各组大鼠对不同规格探针的反应。第28天行为学测试后,T+Y组和T+R组进行RVM区定位注射,注射后1h,再次对T、T+Y和T+R组分别进行测试,检测药物干预对模型大鼠行为学的影响。

5. 颅内定位注射:异氟烷(2L/min)吸入麻醉大鼠,将其头部固定于脑立体定位仪上。颅顶备皮消

毒,延中线切开皮肤,暴露颅骨。参照大鼠脑立体定位图谱确定大鼠RVM区的位置:前囟点向尾侧11mm,中线两侧0mm,脑表面向腹侧8.5mm^[6,7]。使用钝头2 μ l微量注射器缓慢注射药液0.5 μ l(罗哌卡因或生理盐水)以及0.2 μ l溴胺天蓝染料,注射时间为3min。注射完毕后微注射器停留原位2min后缓慢退出,缝合皮肤。根据组织上染料部位以及扩散范围,明确注射的准确性。

6. 病理学检查:大鼠处死后取胰腺,4%多聚甲醛固定,梯度乙醇脱水、二甲苯洗两次,石蜡包埋。切片5 μ m厚,进行HE染色。CP的形态学变化包括腺体萎缩,小叶内、小叶间或是导管周围纤维化,炎性细胞浸润^[5]。

7. Western blot法检测:急性取出大鼠延髓,置于组织裂解液(上海碧云天公司)中匀浆,匀浆产物进行10% SDS凝胶电泳,将分离的蛋白用200mA电流,4℃电转2h,转至NC膜上。膜置于含5%脱脂牛奶的TBST液中封闭2h。封闭完成后,兔抗c-Fos多克隆抗体(1:1000,美国Santa Cruz公司)4℃孵育过夜。TBST洗膜后,用辣根过氧化物酶标记的二抗(1:50000,武汉博士德公司)室温孵育1h。TBST洗膜3次,每次10min。内参选用 β -actin(1:200,武汉博士德公司)。化学发光显影系统(美国Amersham公司)和柯达X射线胶片(厦门Kodak公司)对条带进行可视化处理。条带强度用Band Scan 5.0软件进行分析。

8. 统计学方法:采用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行为学数据和蛋白凝胶电泳灰度值分别采用双因素和单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 病理学结果:Naive组和Sham组胰腺外观正常,镜下Sham组大鼠胰腺无明显病理改变。TNBS诱导第28天,CP组胰腺与周边脏器粘连明显、不易分离,部分可见显著扩张的胆胰管,镜下为慢性胰腺炎表现,腺泡萎缩甚至消失,胰腺间质内出现以淋巴细胞和浆细胞为主的炎性细胞广泛浸润,导管周围和小叶间出现大量胶原沉积(图1)。

2. TNBS诱导后,大鼠的疼痛行为学变化:TNBS灌注前各组大鼠基础痛阈差异无统计学意义($P > 0.05$,图2A)。诱导后第7天,CP组大鼠对4g von Frey探针刺激的阳性反应次数显著高于Naive组和

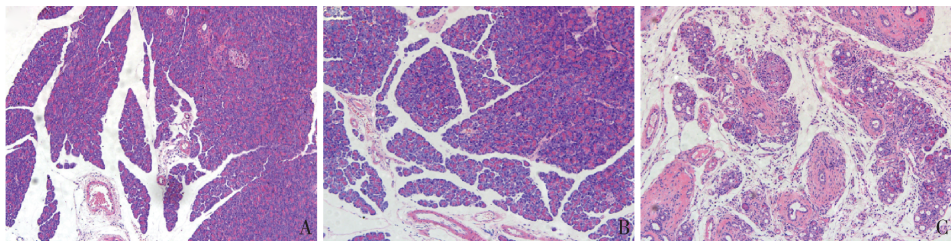


图 1 TNBS 灌注后第 28 天大鼠胰腺的病理改变 (×100)

A. Naive 组; B. Sham 组; C. CP 组; 与 Naive 组比较, Sham 组无明显病理学变化。CP 组大鼠出现了慢性胰腺炎的形态学变化, 炎性细胞的浸润和腺体的萎缩

Sham 组 (CP 组 $RN = 3.67 \pm 0.33$, Naive 组 $RN = 0.83 \pm 0.17$, Sham 组 $RN = 1.5 \pm 0.22$, $P < 0.05$), 并持续至第 28 天 (CP 组 $RN = 7.33 \pm 0.22$, Naive 组 $RN = 1.00 \pm 0.20$, Sham 组 $RN = 1.17 \pm 0.17$, $P < 0.05$, 图 2A)。Sham 组和 Naive 组在不同时间点比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 2A)。第 28 天时, CP 组大鼠对不同规格探针的反应性也明显高于 Naive 组和 Sham 组 ($P < 0.05$, 图 2B)。

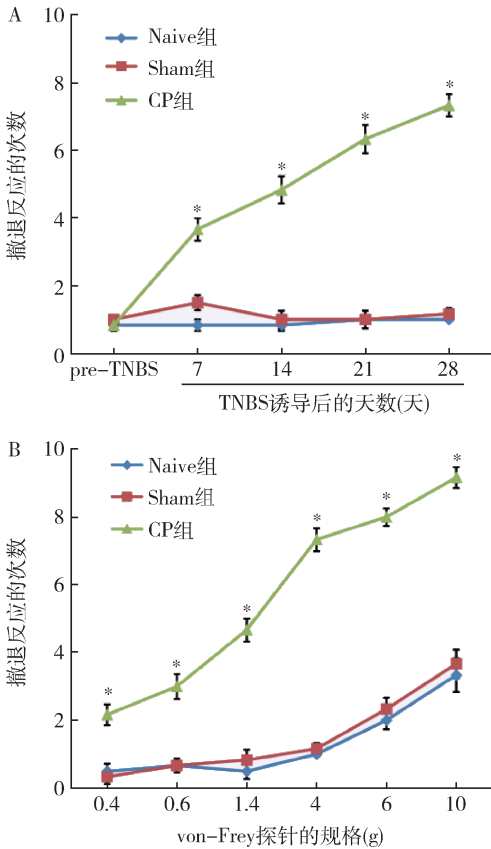


图 2 TNBS 灌注对大鼠行为学的影响

A. TNBS 灌注后不同时间点使用 4g von - Frey 探针刺激大鼠诱发的撤退反应次数; B. TNBS 灌注后第 28 天使用不同规格探针刺激大鼠诱发的撤退反应次数; 与 Naive 组比较, * $P < 0.05$, $n = 6$

3. TNBS 诱导后, c - Fos 蛋白表达变化: Western blot 法检测结果显示, TNBS 诱导 28 天后 CP 组大鼠延髓 c - Fos 蛋白表达明显高于 Naive 组和 Sham 组 ($P < 0.05$)。Sham 组和 Naive 组之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 3)。

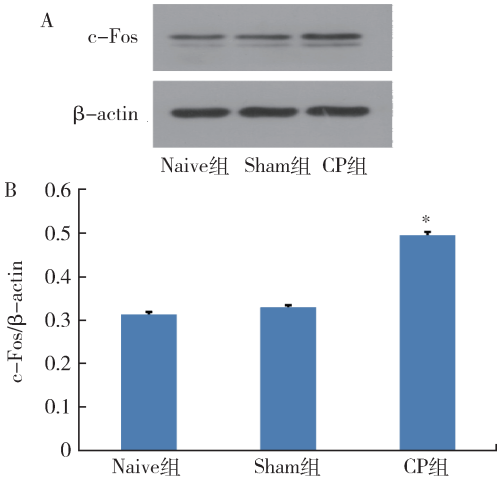


图 3 TNBS 诱导 28 天后延髓 c - Fos 蛋白的表达
与 Naive 组比较, * $P < 0.05$, $n = 6$

4. RVM 区注射药物大鼠疼痛行为学的变化: RVM 区药物注射后 1h, 分别对 T、T + R 和 T + Y 组进行腹部机械性痛觉过敏测试。RVM 区注射 0.5% 罗哌卡因后, T + R 组大鼠对 4g 探针刺激的阳性反应次数减少, 显著低于 T 组和 T + Y 组 (T + R 组 $RN = 3.67 \pm 0.49$, $P < 0.05$)。而 RVM 区注射 0.9% 生理盐水并不引起大鼠行为学变化 (T + Y 组 $RN = 7.67 \pm 0.33$, T 组 $RN = 7.33 \pm 0.56$, $P > 0.05$, 图 4A)。此外, T + R 组大鼠对不同规格探针的反应性也低于 T 和 T + Y 组 ($P < 0.05$)。

讨 论

传统观点认为, CP 疼痛源于胰腺 (胰腺纤维化、假性囊肿形成等) 和胰腺周围组织 (胆管狭窄) 的病

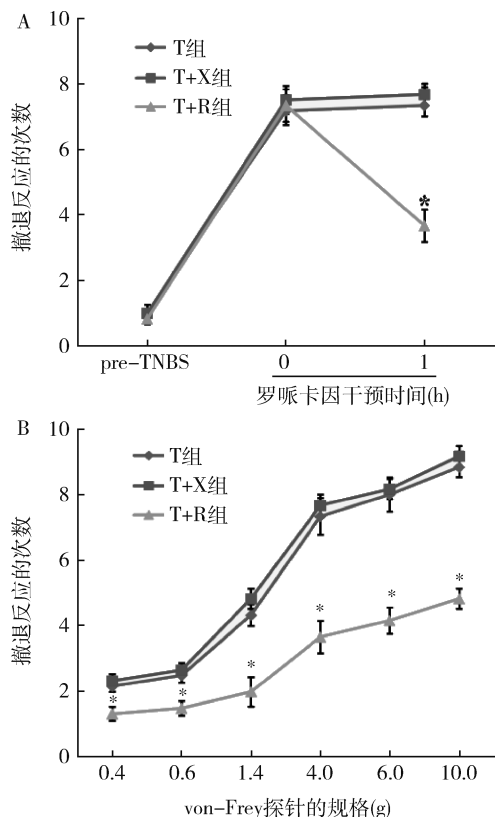


图4 罗哌卡因干预对大鼠行为学的影响
与T组比较,* $P < 0.05$, $n = 6$

变^[8]。但是,以这些理论为基础的临床治疗,并不能总是取得满意的疗效^[9]。因此,CP慢性疼痛机制仍有待于进一步阐明。

有报道指出,CP疼痛与神经病理性疼痛有许多共同特征^[10]。CP大鼠胰腺特异性背根神经节内神经元兴奋性明显增加,与神经病理性疼痛密切相关的神经肽(P物质和降钙素基因相关肽)的表达也显著上调^[11,12]。这些变化引起持续的疼痛信号传入,致敏脊髓及以上中枢,导致中枢神经系统可塑性变化^[10]。此外,作为神经病理性疼痛重要机制的星形胶质细胞和小胶质细胞活化也参与CP慢性疼痛的维持^[8,13]。临床研究发现,刺激CP患者上腹部与胰腺共享脊神经支配的区域,以岛叶和扣带回为主的不同脑区热诱发电位发生变化,并与患者的疼痛程度相关^[14]。这些证据均支持CP时,神经系统对疼痛的处理过程出现异常,神经病理性机制可能在其中起着重要作用。这也很好的解释了传统治疗方法对部分病例无效的原因。

RVM区由中缝大核、网状巨细胞核 α 部以及腹侧网状巨细胞核构成,是整合高位中枢(如大脑皮

质、中脑导水管灰质等)痛觉调控信息并下传至脊髓的中继站^[4]。RVM的下行疼痛易化和抑制效应协同作用,从而维持机体的基础感觉状态。病理状态下,这种平衡可能被打破,当易化效应发挥主要作用时,疼痛感觉增强,反之则疼痛缓解^[4,15]。目前认为,RVM区在神经病理性疼痛的调控中起着关键作用,同时RVM区下行调节在内脏痛中也发挥着重要作用^[15]。急性胰腺炎大鼠RVM区MRI信号显著增强。电刺激RVM区能双向调节脊髓神经元对结肠扩张刺激的反应。但是,下行调控机制在持续性内脏痛中的作用还不清楚。因此,研究RVM区在CP慢性疼痛中发挥的作用将会极大地丰富对内脏疼痛机制的认识。

本实验通过胆胰管内逆行注射TNBS诱导CP,在TNBS灌注后第28天时,胰腺出现了腺泡萎缩、纤维化以及炎症细胞的浸润。同时,采用von Frey探针进行腹部机械痛敏测试证实,CP大鼠出现了持续性痛觉过敏。Western blot法检测结果显示,CP大鼠RVM区c-Fos蛋白表达上调。c-Fos是目前广泛应用的衡量伤害性刺激时神经元活化的标志,其表达增高反映出特定神经区域内神经元功能处于激活状态,被认为与伤害性感受密切相关^[16]。为了进一步证实RVM区在CP疼痛中的作用,在立体定位仪引导下将罗哌卡因注射到大鼠RVM区,暂时性抑制RVM区神经元,结果发现罗哌卡因注射后,CP大鼠对探针刺激的阳性反应次数显著减少,而RVM区注射生理盐水则对CP大鼠行为学无明显影响。因此笔者推测,CP时,大鼠RVM区神经元发生了活化,下行疼痛易化和抑制机制失衡,易化效应占据优势地位,大鼠出现持续性疼痛。罗哌卡因通过暂时性阻断RVM区增强的易化效应使得CP大鼠疼痛缓解。

由此可见,RVM区下行疼痛调控机制参与CP疼痛的维持,这为进一步认识CP慢性疼痛机制开辟了新的视野,最终可能为治疗CP患者严重而持久的疼痛提供新的途径。

参考文献

- 李博慧,王勤勇,王泽林.慢性胰腺炎患者并发糖尿病的发生率及影响因素分析[J].医学研究杂志,2015,44(2):62-66
- Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, et al. Pancreatic enzyme supplements are not effective for relieving abdominal pain in patients with chronic pancreatitis: Meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials[J]. Canadian J Gastroenterol Hepatol, 2016,2016:1-6

(下转第84页)

193 - 197

- 4 Liang J, Yuan X, Shi S, *et al.* Effect and mechanism of fluoxetine on electrophysiology in vivo in a rat model of postmyocardial infarction depression[J]. *Drug Design Dev Therapy*, 2015, 9:763
- 5 Brown ADH, Barton DA, Lambert GW. Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder[J]. *Cns Drugs*, 2009, 23(7):583 - 602
- 6 马丽娜, 李耘, 冯明. 老年心血管疾病与抑郁[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 4:334 - 337
- 7 刘金霞, 苗光新, 李建团, 等. 皮下注射干扰素 α 大鼠抑郁模型的建立与鉴定[J]. *河北医学*, 2017, 23(3):520 - 523
- 8 宋晓灵, 张芳, 曹莉莎, 等. 氟西汀对抑郁大鼠模型海马 CA1 区、CA3 区及齿状回区神经生长因子表达的影响[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2015, 36(2):185 - 188
- 9 张杨, 梁芯, 唐静, 等. 抑郁症 CUS 模型大鼠海马内突触的改变及氟西汀对其作用的研究[C]. *中国体视学与图像分析学术会议*, 2015
- 10 孙世光, 刘健, 鹿岩, 等. 昆明小鼠强迫游泳实验与悬尾实验抑郁模型相关性[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(1):107 - 112
- 11 Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants[J]. *Arch Int Pharmacodynam Thé*, 1977, 229(2):327 - 336
- 12 Shi S, Liu T, Wang D, *et al.* Activation of N - methyl - d - aspartate receptors reduces heart rate variability and facilitates atrial fibrillation in rats[J]. *Europace*, 2016, 19(7):1237
- 13 梁伟涛, Rusinkevich, Vitali, 等. 离体心脏 Langendorff 灌流模型稳定性的探讨[J]. *国际心血管病杂志*, 2011, 38(1):44 - 47
- 14 王薇, 赵冬, 刘静, 等. 中国 35 ~ 64 岁人群心血管病危险因素与发病危险预测模型的前瞻性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(12):902 - 908
- 15 Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, *et al.* Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from American Heart Association[J]. *Circulation*, 2014, 129(12):1350 - 1369
- 16 曲川, 石少波, 刘韬, 等. 抑郁模型大鼠心脏交感神经活性和心室电生理的变化[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2015, 36(5):709 - 712
- 17 邓云龙, 刘艳, 马鑫. 抑郁和焦虑与心血管疾病[J]. *医学与哲学*, 2014, 14:8 - 11
- 18 靳雁斌, 陈大伟, 刘玮, 等. 舍曲林与氟西汀治疗老年脑梗死后抑郁的对照研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2015, 22(2):97 - 100
- 19 Lapmanee S, Charoenphandhu J, Charoenphandhu N. Beneficial effects of fluoxetine, reboxetine, venlafaxine, and voluntary running exercise in stressed male rats with anxiety - and depression - like behaviors. [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 250(4):316 - 325
- 20 Frommeyer G, Kohnke A, Ellermann C, *et al.* Acute infusion of levosimendan enhances atrial fibrillation in an experimental whole - heart model[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236:423 - 426
- 21 曾凯, 耿帅, 董丽萍, 等. 肝细胞生长因子对大鼠心肌细胞动作电位的作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(12):1101 - 1103
- 22 Söchting I, O'Neal E, Third B, *et al.* An integrative group therapy model for depression and anxiety in later life[J]. *Int J Group Psychother*, 2013, 63(4):502 - 523
- 23 Thokala S, Inapurapu S, Bodiga VL, *et al.* Loss of ErbB2 - PI3K/Akt signaling prevents zinc pyrithione - induced cardioprotection during ischemia/reperfusion [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88:309 - 324

(收稿日期:2017 - 12 - 04)

(修回日期:2018 - 01 - 26)

(上接第 22 页)

- 3 Drewes AM, Krarup AL, Dettelsen S, *et al.* Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms[J]. *Gut*, 2008, 57(11):1616 - 1627
- 4 De Felice M, Ossipov MH. Cortical and subcortical modulation of pain[J]. *Pain Management*, 2016, 6(2):111 - 120
- 5 Winston JH, He ZJ, Shenoy M, *et al.* Molecular and behavioral changes in nociception in a novel rat model of chronic pancreatitis for the study of pain[J]. *PAIN*, 2005, 117(1 - 2):214 - 222
- 6 Burgess SE, Gardell LR, Ossipov MH, *et al.* Time - dependent descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains, but does not initiate, neuropathic pain[J]. *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2002, 22(12):5129
- 7 包新民, 舒斯云. 大鼠脑立体定位图谱[M]. 北京:人民卫生出版社, 1991:71 - 84
- 8 Liu PY, Lu CL, Wang CC, *et al.* Spinal microglia initiate and maintain hyperalgesia in a rat model of chronic pancreatitis. [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(1):165 - 173
- 9 Cahen DL, Gouma DJ, Nio Y, *et al.* Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(7):676 - 684
- 10 de Vries M, Schreuder LT, *et al.* Systematic mechanism - orientated approach to chronic pancreatitis pain[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(1):47 - 59
- 11 Xu G, Winston JH, Shenoy M, *et al.* Enhanced excitability and suppression of A - type K⁺ current of pancreas - specific afferent neurons in a rat model of chronic pancreatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291(3):G424 - G431
- 12 Liu LS, Shenoy M, Pasricha PJ. Substance P and calcitonin gene related peptide mediate pain in chronic pancreatitis and their expression is driven by nerve growth factor[J]. *J Pancreas*, 2011, 12(4):389 - 394
- 13 Wang Y, Li Y, Wang L, *et al.* Tanshinone IIA attenuates chronic pancreatitis - induced pain in rats via downregulation of HMGB1 and TRL4 expression in the spinal cord[J]. *Pain Physician*, 2015, 18(4):E615
- 14 Lelic D, Olesen SS, Hansen TM, *et al.* Functional reorganization of brain networks in patients with painful chronic pancreatitis[J]. *Eur J Pain*, 2014, 18(7):968 - 977
- 15 Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. [J]. *Curr Opin Support Palliative Care*, 2014, 8(2):143 - 151
- 16 Hitomi S, Kross K, Kurose M, *et al.* Activation of dura - sensitive trigeminal neurons and increased c - Fos protein induced by morphine withdrawal in the rostral ventromedial medulla [J]. *Cephalalgia*, 2016, 37(5):407 - 417

(收稿日期:2018 - 01 - 16)

(修回日期:2018 - 01 - 31)