

·综述·

慢性腰背痛的中枢调节机制及康复治疗

邹建鹏¹ 郝世杰² 毕鸿雁^{1,3}

疼痛是痛觉、情感和意识的结合,国际疼痛研究协会于2020年5月将其定义为“与实际或潜在的组织损伤相关的令人不快的感觉和情感体验”^[1]。慢性腰背痛(chronic low back pain, CLBP)通常持续3个月以上,患者除了腰背局部疼痛及功能障碍以外,易合并情绪调节障碍及认知行为障碍等,导致抑郁焦虑、睡眠障碍及其他异常表现,损害患者的日常活动和社会参与能力。而以上CLBP患者身心功能障碍的出现以及病程的迁延漫长,与其大脑相关结构和功能改变密切相关,近年来的研究也证实了这一点^[2]。在内外因素的综合作用下,CLBP患者大脑发生一系列改变,具体表现为大脑结构及功能异常、代谢改变、皮层重组等。本文简述CLBP大脑改变相关研究,探讨CLBP神经病理机制,进而介绍基于中枢调节理论的CLBP康复治疗进展,最终提出建立CLBP“中枢—外周”临床康复治疗体系的设想,以更好地指导临床。

1 慢性腰背痛大脑改变相关研究

CLBP患者的大脑结构、功能及代谢会发生改变,而这一系列的变化与慢性腰背部疼痛及相关并发症等临床结果之间存在密切关系。此外,慢性疼痛患者大脑改变存在性别差异,有研究发现在慢性脊柱痛患者中,女性患者在中央前回、中央前回、中央后回等大脑功能区发生改变,对应的症状特点主要是病程漫长、情感表现异常和疼痛灾难性思想,而男性患者在楔前叶皮质、中央前回和岛叶等部位发生改变,通常伴随有运动恐惧症^[3]。

CLBP可引起前额叶皮层、岛叶、前扣带回皮层等大脑区域形态和功能活动改变^[4]。研究表明非特异性腰背痛患者前额叶腹外侧皮质厚度增加,左前扣带回皮层(anterior cingulate cortex, ACC)的皮质厚度减少,此外,还发现疼痛强度与额上回以及前额叶腹外侧厚度呈正相关^[5]。另有研究发现,CLBP患者ACC灰质体积增加,中央后回、中央前回、旁小叶、补充运动区和ACC低频波动幅度(altered amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF)增加,并且发现当使患者腰痛强度增加时,在岛叶、杏仁核、海马、海马旁和丘脑中的

ALFF升高,而在默认模式网络(default mode network, DMN)中ALFF降低^[6]。CLBP患者功能连接也会发生相应的改变,研究发现CLBP患者内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)与DMN以及其他脑网络的功能连接异常,这些改变与疼痛持续时间及严重程度相关,并且mPFC可能是CLBP患者DMN与感觉运动、显著性和中央执行脑网络相互连接的重要枢纽^[7]。CLBP患者左侧多感觉关联区域和左后扣带回皮层之间的静息状态功能连接(resting state functional connectivity, rsFC)显著不同^[8]。另有研究发现,CLBP患者杏仁核与中央执行网络的连接增强,而杏仁核与DMN的连接减弱^[9]。CLBP患者的功能连接性改变超出了躯体感觉、边缘和显著区域,并进入视觉感觉模式,研究发现CLBP患者视觉网络的rsFC发生了改变,视觉网络与躯体感觉/运动区域之间的功能连接性显著增强,而且视觉网络和初级感觉皮层之间的rsFC与CLBP的持续时间呈负相关^[10]。除以上功能连接改变以外,CLBP患者在左下腰部接受机械性疼痛刺激后ACC和背外侧前额叶皮层激活减弱,二者对疼痛反应减弱,进而导致下行抑制系统功能障碍成为导致CLBP重要的可能病因^[11]。

CLBP患者躯体感觉皮层重组,躯体感觉处理能力受损^[12]。CLBP患者触觉敏锐度降低,可能的机制是初级躯体感觉皮层S1发生了改变,与健康对照组相比,CLBP患者初级躯体感觉皮层S1中的背部功能定位区(S1back)灰质体积增加,分数各向异性降低^[13],并且发现CLBP患者S1back与显著网络(salience network, SN)及DMN之间的连通性增加,通过一定的手段使疼痛加剧会增加S1back与SN之间的连接,但S1back与DMN之间的连接会相应地减少^[14]。此外,CLBP相关功能脑区对有害输入的感觉辨别处理增加,CLBP患者在姿势调整过程中,平衡相关电位和体感诱发电位早期成分对有害刺激的振幅更高,并且与反馈相关的负电位和P300电位发生了改变^[15]。

CLBP患者相关大脑功能区代谢发生了改变。Kameda等^[16]使用磁共振波谱研究发现CLBP患者ACC中对乙酰天冬氨酸水平降低,(谷氨酸+谷氨酰胺)/肌酸、(谷氨酸+谷氨

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.06.025

1 山东中医药大学附属医院,山东省济南市,250014; 2 山东中医药大学; 3 通讯作者

第一作者简介:邹建鹏,男,住院医师; 收稿日期:2021-01-23

酰胺)/肌醇均增高,相关性分析表明:CLBP患者情绪障碍问卷评分和ACC中代谢物存在显著的相关性。Zhao等^[17]采用质子磁共振波谱法研究发现CLBP患者前额叶背外侧皮层、右侧初级运动皮层、左侧躯体感觉皮层、左前岛叶和前扣带回中的N-乙酰天冬氨酸减少,ACC中的谷氨酸、肌醇以及右侧躯体感觉皮层中的胆碱均减少。以上CLBP患者大脑相关区域生化改变可能在CLBP的发展和病理生理中发挥重要作用,并为CLBP新治疗方法的探索提供依据。

2 慢性腰背痛神经病理机制

2.1 丘脑皮层节律不齐

慢性疼痛患者通过整合与感觉、认知和情感功能有关的信息来应对相应临床症状的出现。其中丘脑在该过程中起着至关重要的作用,在慢性疼痛的病理过程中,丘脑皮层节律发生了变化,其产生的异常低频振荡破坏了丘脑和皮层之间正常的信息交流,使疼痛持续感知,进而导致患者感觉、运动表现异常和认知障碍,丘脑皮层的这种变化被称为丘脑皮层节律不齐(thalamocortical dysrhythmia, TCD)。进一步的分析表明,CLBP患者腹侧/后外侧核与中央后回以及背/腹内侧核和岛叶之间连接频率较低,而暂时性疼痛加剧会使腹侧/后外侧核与中央后回以及DMN处于更频繁的连接状态^[18]。慢性疼痛患者TCD的出现会进一步导致皮层重组,脑电图上表现为 α 波功率降低,8—12Hz范围内的振荡以及 θ 波功率增强,临床表现为多感官信息处理和整合功能全面失调^[19-20]。

2.2 多巴胺能系统稳态改变

中脑边缘系统在慢性疼痛的感知和调节中起重要作用。中脑边缘系统的功能依赖于重要的神经递质—多巴胺。多巴胺是兴奋性的神经递质,大脑的许多功能与其有密切关系,研究显示多巴胺也参与慢性疼痛的控制^[21]。中脑边缘系统将多巴胺从腹侧被盖区输送到伏隔核、前额叶皮层、前扣带回皮层和杏仁核等神经结构,从而发挥其功能。在慢性疼痛患者中多巴胺能系统稳态(homeostasis of the dopaminergic system)发生改变,中脑边缘系统体积减小,同时该系统多巴胺的产生和传递功能异常^[22]。慢性疼痛患者中脑腹侧被盖区多巴胺能神经元会发生可塑性改变,从而影响缓解疼痛的正常机制。研究发现与健康受试者相比,亚急性和慢性背痛患者的伏隔核体积明显减少,而且当背部疼痛从亚急性发展到慢性阶段时,伏隔核静止时发生的低频振荡减少^[23]。此外,慢性疼痛患者伏隔核和前额叶皮层之间的连通性增加,可能促进了从急性疼痛到慢性疼痛的转变^[24],而前额叶皮层在认知行为、记忆及社交互动中起重要作用,还与疼痛感知、情绪控制和物质成瘾相关^[25]。

中脑边缘系统在情绪调节方面也发挥重要作用。前海

马与情绪及压力调节有关,健康参与者在试验性引起急性疼痛过程中右前海马区域被激活,而慢性疼痛患者在进行相应试验时右前海马的激活始终较少,而且CLBP患者右前海马与mPFC连通性降低,长期增强作用减弱,这一病理变化可导致mPFC和海马树突状退化,出现认知和情感异常^[26]。另有学者研究发现CLBP患者诱导悲伤情绪后中脑边缘系统功能连接改变,情绪调节异常,并认为中脑边缘系统功能障碍可能与慢性疼痛患者某些抑郁表型的发展有关^[27]。此外,前扣带回皮层与前额叶皮层功能连接改变导致神经胶质细胞激活也是慢性疼痛患者出现负性情绪的重要机制^[28]。

2.3 中枢敏化

中枢敏化(central sensitization, CS)是慢性疼痛产生的重要原因。慢性疼痛患者神经胶质细胞可释放并激活促炎细胞因子和趋化因子,引起神经炎症,进而驱动CS,导致中枢神经元的兴奋性增强,对输入神经信号放大,引起疼痛和超敏反应^[29]。CS还可导致GABA传递减少,导致相关神经通路的兴奋性增高。另有研究发现CS可导致离子型和代谢型谷氨酸受体上调,引起与恐惧和记忆相关的杏仁核和海马等大脑区域发生类似长时程增强作用,进而使患者出现与疼痛相关的焦虑和恐惧^[30]。

3 基于中枢调节理论的慢性腰背痛康复研究进展

3.1 应用非侵入性脑刺激技术,调节功能脑区兴奋性

慢性疼痛通常伴随大脑皮层兴奋性改变,而这种因慢性伤害性刺激引起的改变可以通过非侵入性脑刺激技术(non-invasive brain stimulation, NIBS)来进行调节。NIBS治疗慢性疼痛主要通过长期的突触变化诱导皮层兴奋性改变,调节参与伤害性感觉加工的大脑相关区域,从而达到相应的疗效。另外,NIBS调节大脑负责内源性阿片类物质释放的相关区域功能活动也可能是其产生镇痛作用的机制之一。研究表明针对运动皮层或左背外侧前额叶皮层的兴奋性NIBS改善慢性疼痛的疗效最确切^[31-32]。

NIBS被认为是治疗慢性疼痛更安全的疗法,其中的代表是重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS),经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)^[33-34]。《拉丁美洲和加勒比地区关于无创中枢神经系统神经调节治疗慢性疼痛的共识》推荐tDCS和rTMS用于减轻慢性疼痛,其镇痛作用为低至中度,且无严重不良事件,并建议阳极M1 tDCS治疗腰背痛为A级推荐;在左背外侧前额叶皮层上使用高频 rTMS控制疼痛为B级建议^[35]。另外,在运动前皮层或初级运动皮层上应用rTMS或tDCS可能直接或间接改善中脑边缘结构的活性,并使中脑边缘系统之间改变的连接正常化^[33]。Jiang等^[36]研究发现在初级运动皮层上进行20min 2mA的tDCS刺激,可明显减轻

CLBP 患者的疼痛强度。Jafarzadeh 等^[37]研究发现同时进行姿势训练和初级运动皮层(M1)阳极 tDCS 可明显改善 CLBP 患者姿势稳定性、平衡功能和疼痛。

3.2 靶向脑源性神经营养因子,调节神经可塑性

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是突触可塑性的关键调节因子,在神经元分化和生长、突触形成和可塑性等方面发挥关键作用。BDNF 对神经功能的维持和修复至关重要,同时也是神经重塑背后的驱动力,其对神经元功能维持、神经回路传导具有重要作用,BDNF 还可促进长时程增强,对维持学习、记忆等相关脑功能具有重要作用。BDNF 可促进多巴胺释放、转换,提高其与受体结合能力,增加多巴胺能中脑神经元自发电活动,从而促进多巴胺更好地发挥其中枢镇痛作用。除以上积极作用以外,在 CLBP 患者 CS 的过程中,BDNF 可能起到一定的消极影响。相关研究表明 BDNF 可能从外周感受器、脊髓及大脑三个层面促进疼痛通路的敏化,研究发现慢性肌肉骨骼疼痛及生物心理社会背景可在表观上降低 CLBP 患者 BDNF 启动子的甲基化程度,增加 BDNF 转录水平,而其基因表达的上调可能是慢性疼痛引起中枢敏化的信号^[38]。

对于 BDNF 在慢性疼痛这一病理过程中扮演的角色尚需进一步研究。但作为神经可塑性的驱动力,最新的研究表明 BDNF 是慢性疼痛患者经过相关治疗后神经可塑性改变的重要基础,加之其具有的抗伤害性感受和抗炎活性,使其可能成为 CLBP 新的治疗靶点^[39-41]。运动疗法、抗炎药、rTMS 等疗法可通过影响 BDNF 水平从而起到治疗作用。Forti 等^[42]研究表明有氧运动可增加老年人外周 BDNF 水平,增强机体免疫保护作用,从而改善患者的功能和疼痛症状。Li 等^[43]通过动物实验研究发现脉冲电磁场可增强 BDNF 在背根神经节神经元中的表达,相关临床研究证实 rTMS 对慢性疼痛可产生积极的短期效果^[34]。Dall'Agnol 等^[44]研究发现 rTMS 可使筋膜疼痛综合征患者的疼痛敏感性降低,而中枢疼痛抑制作用、皮层兴奋性和血清 BDNF 水平随之改善。另外也可通过呼吸训练,促进 BDNF 的产生,改善 CLBP 患者生活质量和心理障碍^[45]。

3.3 采用传统康复治疗手段,调节大脑功能活动

躯干、腹部和椎旁肌肉等核心肌群功能失调导致的腰椎稳定性降低是 CLBP 患者疼痛持续和功能障碍的重要因素之一。而在运动控制方面初级运动皮层(M1)发挥着重要作用。通过运动训练可影响 M1 的可塑性,恢复核心肌群激活时序,并通过学习最终在功能任务中保持这种运动控制机制,增强腰椎稳定性,从而起到治疗效果^[46]。除此之外,专门针对脊柱的手法治疗,可激活脊柱周围组织感受器,影响疼痛信号和运动功能信号从脊髓到大脑皮层的传递,引起相关脑区功能活性的增加以及脑代谢产物的变化,进而起到缓解

疼痛和改善功能的作用。Didehdar 等^[47]通过质子磁共振波谱研究脊柱手法对慢性非特异性腰痛患者脑代谢物的影响,结果发现经过手法治疗后,治疗组丘脑、岛叶、背外侧前额叶皮层区域的 N-乙酰天冬氨酸以及丘脑、岛叶和躯体感觉皮层区域的胆碱均明显增加($P<0.05$)。与治疗前相比,治疗组治疗后丘脑、前扣带回皮层和躯体感觉皮质区的 N-乙酰天冬氨酸以及丘脑和躯体感觉皮层的胆碱代谢产物进一步增加($P<0.05$)。此外,观察到丘脑的谷氨酸和谷氨酰胺水平也显著增加($P<0.05$)。

通过采用某些康复疗法可对 CLBP 患者脑血流动力学产生影响。Kodama 等^[48]观察按压肌肉筋膜触发点(myofascial trigger points, MTrPs)对 CLBP 患者脑血流动力学和脑电图振荡的影响,结果发现,在 MTrPs 处的按压显著减轻了主观疼痛并增加了压痛阈值($P<0.05$),降低了额极区的血流动力学活性($P<0.05$),增加了 PFC 前部的 EEG θ 振荡的电流源密度($P<0.05$)。此外,在 MTrPs 组中,内侧额极区和岛叶皮层之间的 θ 带中的功能连接性显著降低($P<0.05$),而额极区活性、额极区与岛叶之间的功能连接与主观腰背疼痛症状呈正相关。此外,根据中医理论,脚踝针灸也可对 CLBP 患者静息状态功能变化有调节作用。Xiang 等^[49]通过脑功能图像扫描发现 14 例慢性腰背痛患者接受脚踝针灸疗法后 VAS 评分明显降低($P<0.05$),与治疗前相比,在留针的过程中,左岛叶的 ALFF 降低,左楔前叶和右中央前回的 ALFF 升高,而岛叶的局部 ALFF 降低。此外,左岛叶平均 ALFF 变化与 VAS 值呈正相关($P<0.05$)。可能的机制是通过脚踝针灸使患者左岛叶活动中的低频血液氧合水平依赖性(blood oxygen level-dependent, BOLD)信号振荡反应发生改变,从而产生镇痛效果。

4 小结与展望

CLBP 患者除了肌肉骨骼系统的相关改变及症状以外,大脑结构和功能也会发生改变。而这种变化可能是其身心功能障碍以及症状恶性循环的重要原因^[50]。因此通过采用有关治疗手段及策略作用于中枢相关脑区,达到止痛及改善伴随症状的康复思路,可能是未来腰背痛康复的发展方向。目前,CLBP 主要的康复疗法包括:以核心肌群稳定性训练为主的运动疗法,以脊柱推拿、关节松动及针刺等为主的手法治疗,物理因子治疗等^[51]。大都是针对腰背部等外周部位,通过相应的机制,影响局部组织及中枢功能活动,从而达到治疗目的,而缺乏通过调节中枢功能,自上而下,整体调治的治疗理念。因此,构建 CLBP“中枢-外周”康复治疗体系具有重要的意义^[46]。大脑中枢、外周肌肉骨骼系统及其之间联系通路的生理病理变化是出现慢性疼痛及伴随症状的重要原因。CLBP“中枢-外周”康复治疗体系既涵盖了通过外周干

预后康复疗法,也包括调节中枢的相关康复措施,通过中枢、外周两个方面的康复干预,来提高CLBP的康复疗效。

目前,慢性疼痛中枢调节相关基础研究正在兴起,例如蛋白酶激活受体属于G蛋白偶联受体家族,广泛存在于外周和中枢神经系统中,其被蛋白酶激活,可启动一系列细胞内信号通路,导致疼痛通路的敏化,同时也激活核因子 NK-kB ,而后者对神经可塑性很重要,因此针对蛋白酶激活受体2(PAR2)- NK-kB 信号通路的相关研究可能是未来的发展方向^[40]。此外,BDNF-TrkB信号通路在调节痛觉中的新兴作用也逐渐被揭示^[39]。总之,随着理论和临床研究的不断深入,慢性腰痛“中枢—外周”康复治疗体系必将进一步完善,以更好地造福CLBP患者,提高临床康复疗效。

参考文献

- [1] Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised international association for the study of pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises[J]. *Pain*, 2020, 161(9):1976—1982.
- [2] Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications[J]. *Brain*, 2011, 134(6):1591—1609.
- [3] Malfliet A, De Pauw R, Kregel J, et al. Gender differences in the association of brain gray matter and pain-related psychosocial characteristics[J]. *Pain Physician*, 2019, 22(3):191—203.
- [4] Niddam DM, Lee SH, Su YT, et al. Brain structural changes in patients with chronic myofascial pain[J]. *Eur J Pain*, 2017, 12(1):148—158.
- [5] Caeyenberghs K, Pijnenburg M, Goossens N, et al. Associations between measures of structural morphometry and sensorimotor performance in individuals with nonspecific low back pain[J]. *Am J Neuroradiol*, 2017, 38(1):183—191.
- [6] Zhang B, Jung M, Tu Y, et al. Identifying brain regions associated with the neuropathology of chronic low back pain: a resting-state amplitude of low-frequency fluctuation study[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(2):303—311.
- [7] Tu Y, Jung M, Gollub RL, et al. Abnormal medial prefrontal cortex functional connectivity and its association with clinical symptoms in chronic low back pain[J]. *Pain*, 2019, 160(6):1308—1318.
- [8] Yang Q, Wang Z, Yang L, et al. Cortical thickness and functional connectivity abnormality in chronic headache and low back pain patients[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(4):1815—1832.
- [9] Jiang Y, Oathes D, Hush J, et al. Perturbed connectivity of the amygdala and its subregions with the central executive and default mode networks in chronic pain[J]. *Pain*, 2016, 157(9):1970—1978.
- [10] Shen W, Tu Y, Gollub RL, et al. Visual network alterations in brain functional connectivity in chronic low back pain: a resting state functional connectivity and machine learning study[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22:101775.
- [11] Matsuo Y, Kurata J, Sekiguchi M, et al. Attenuation of cortical activity triggering descending pain inhibition in chronic low back pain patients: a functional magnetic resonance imaging study[J]. *J Anesth*, 2017, 31(4):523—530.
- [12] Hotz-Boendermaker S, Marcar VL, Meier ML, et al. Reorganization in secondary somatosensory cortex in chronic low back pain patients[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41(11):667—673.
- [13] Kim H, Mawla I, Lee J, et al. Reduced tactile acuity in chronic low back pain is linked with structural neuroplasticity in primary somatosensory cortex and is modulated by acupuncture therapy[J]. *Neuroimage*, 2020, 217:116899.
- [14] Kim J, Mawla I, Kong J, et al. Somatotopically specific primary somatosensory connectivity to salience and default mode networks encodes clinical pain[J]. *Pain*, 2019, 160(7):1594—1605.
- [15] Schoupe S, Van Oosterwijck S, Danneels L, et al. Are functional brain alterations present in low back pain? A systematic review of EEG studies[J]. *J Pain*, 2020, 21(1—2):25—43.
- [16] Kameda T, Fukui S, Tominaga R, et al. Brain metabolite changes in the anterior cingulate cortex of chronic low back pain patients and correlations between metabolites and psychological state[J]. *Clin J Pain*, 2018, 34(7):657—663.
- [17] Zhao X, Xu M, Jorgenson K, et al. Neurochemical changes in patients with chronic low back pain detected by proton magnetic resonance spectroscopy: a systematic review[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 13:33—38.
- [18] Tu Y, Fu Z, Mao C, et al. Distinct thalamocortical network dynamics are associated with the pathophysiology of chronic low back pain[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3948.
- [19] Gustin SM, Schwarz A, Birbaumer N, et al. NMDA-receptor antagonist and morphine decrease CRPS-pain and cerebral pain representation[J]. *Pain*, 2010, 151(1):69—76.
- [20] Hashmi JA, Kong J, Spaeth R, et al. Functional network architecture predicts psychologically mediated analgesia related to treatment in chronic knee pain patients[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(11):3924—3936.
- [21] Serafini RA, Pryce KD, Zachariou V. The mesolimbic dopamine system in chronic pain and associated affective comorbidities[J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 87(1):64—73.
- [22] Yang S, Boudier-Revéret M, Choo YJ, et al. Association between chronic pain and alterations in the mesolimbic dopaminergic system[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(10):701.
- [23] Makary MM, Polosecki P, Cecchi GA, et al. Loss of nucleus accumbens low-frequency fluctuations is a signature of chronic pain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(18):10015—10023.

- [24] Zhang S, Li CR. Ventral striatal dysfunction in cocaine dependence - difference mapping for subregional resting state functional connectivity[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 119.
- [25] Arnsten AF. Stress weakens prefrontal networks; molecular insults to higher cognition[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(10): 1376—1385.
- [26] Ayoub LJ, Barnett A, Leboucher A, et al. The medial temporal lobe in nociception: a meta-analytic and functional connectivity study[J]. *Pain*, 2019, 160(6):1245—1260.
- [27] Letzen JE, Boissoneault J, Sevel LS, et al. Altered mesocorticolimbic functional connectivity in chronic low back pain patients at rest and following sad mood induction[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(4):1118—1129.
- [28] Albrecht DS, Kim M, Akeju O, et al. The neuroinflammatory component of negative affect in patients with chronic pain[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(3):864—874.
- [29] Ji RR, Nackley A, Huh Y, et al. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain[J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(2):343—366.
- [30] Greenwald JD, Shafritz KM. An integrative neuroscience framework for the treatment of chronic pain: from cellular alterations to behavior[J]. *Front Integr Neurosci*, 2018, 12: 18.
- [31] Meeker TJ, Jupudi R, Lenz FA, et al. New developments in non-invasive brain stimulation in chronic pain[J]. *Curr Phys Med Rehabil Rep*, 2020, 8(3):280—292.
- [32] 李鑫, 王楚怀. 重复磁刺激技术应用于腰痛的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36(5):626—630.
- [33] Cecchi F. Are non-invasive brain stimulation techniques effective in the treatment of chronic pain? : A Cochrane review summary with commentary[J]. *J Rehabil Med*, 2020, 52(4):39.
- [34] O'Connell NE, Marston L, Spencer S, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 4(4):8208.
- [35] Baptista AF, Fernandes AMBL, Sá KN, et al. Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC2-NIN-CP)[J]. *Pain Rep*, 2019, 4(1):692.
- [36] Jiang N, Wei J, Li G, et al. Effect of dry-electrode-based transcranial direct current stimulation on chronic low back pain and low back muscle activities: a double-blind sham-controlled study[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2020, 38(1):41—54.
- [37] Jafarzadeh A, Ehsani F, Yosephi MH, et al. Concurrent postural training and M1 anodal transcranial direct current stimulation improve postural impairment in patients with chronic low back pain[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 68:224—234.
- [38] Paoloni-Giacobino A, Luthi F, Stenz L, et al. Altered BDNF methylation in patients with chronic musculoskeletal pain and high biopsychosocial complexity[J]. *J Pain Res*, 2020, 13:1289—1296.
- [39] Cappoli N, Tabolacci E, Aceto P, et al. The emerging role of the BDNF-TrkB signaling pathway in the modulation of pain perception[J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 349: 577406.
- [40] Nijs J, Meeus M, Versijpt J, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target?[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(4):565—576.
- [41] Malfait AM, Miller RE, Block JA. Targeting neurotrophic factors: novel approaches to musculoskeletal pain[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 211:107553.
- [42] Forti LN, Njemini R, Beyer I, et al. Strength training reduces circulating interleukin—6 but not brain-derived neurotrophic factor in community-dwelling elderly individuals[J]. *Age (Dordr)*, 2014, 36(5):9704.
- [43] Li Y, Yan X, Liu J, et al. Pulsed electromagnetic field enhances brain-derived neurotrophic factor expression through L-type voltage-gated calcium channel- and Erk-dependent signaling pathways in neonatal rat dorsal root ganglion neurons[J]. *Neurochem Int*, 2014, 75:96—104.
- [44] Dall'Agnol L, Medeiros LF, Torres IL, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the corticospinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor in chronic myofascial pain syndrome: an explanatory double-blind, randomized, sham-controlled trial[J]. *J Pain*, 2014, 15(8):845—855.
- [45] 邹建鹏, 娄天伟, 郝世杰, 等. 呼吸训练预防治疗慢性非特异性腰痛机理分析[J]. *康复学报*, 2018, 28(1):67—70.
- [46] Massé-Alarie H, Schneider C. Revisiting the corticomotor plasticity in low back pain: challenges and perspectives[J]. *Healthcare (Basel)*, 2016, 4(3):67.
- [47] Didehdar D, Kamali F, Yoosefinejad AK, et al. The effect of spinal manipulation on brain neurometabolites in chronic nonspecific low back pain patients: a randomized clinical trial[J]. *Ir J Med Sci*, 2020, 189(2):543—550.
- [48] Kodama K, Takamoto K, Nishimaru H, et al. Corrigendum: analgesic effects of compression at trigger points are associated with reduction of frontal polar cortical activity as well as functional connectivity between the frontal polar area and insula in patients with chronic low back pain: a randomized trial[J]. *Front Syst Neurosci*, 2020, 13:81.
- [49] Xiang A, Yu Y, Jia X, et al. The low-frequency BOLD signal oscillation response in the insular associated to immediate analgesia of ankle acupuncture in patients with chronic low back pain[J]. *J Pain Res*, 2019, 12:841—850.
- [50] 邹建鹏, 毕鸿雁, 彭伟, 等. 慢性腰痛患者大脑相关改变研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(1):111—114.
- [51] 王瑞, 王雪强. 基于循证实践的腰痛康复治疗国际指南解读与启示[J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(12):1464—1469.