

·综述·

神经调控技术在慢性疼痛中的应用进展*

张也¹ 赵丹² 刘坤¹ 庞博¹ 马燕红^{1,3}

全球疾病负担调查显示,慢性疼痛患病率在11%—40%之间,是全球范围内导致残疾的主要原因之一,也是社会的主要经济负担,并且会影响预期寿命^[1-2]。

慢性疼痛被定义为持续或复发超过3个月的疼痛,并伴有严重的情绪困扰或功能障碍,是人们最常见的求医原因^[3]。慢性疼痛的机制复杂,目前认为,外周敏化、中枢敏化、参与疼痛调控的下行疼痛抑制通路受损及神经免疫细胞异常激活是慢性疼痛的主要原因^[4-5]。另外,疼痛的生物心理社会模型显示,除生物因素外,慢性疼痛也与心理和社会因素密切相关。普遍认为,抑郁、焦虑等心理精神因素和不利社会条件等因素可能是慢性疼痛的结果,但鲜为人知的是,这些因素也会使个体易患慢性疼痛并加重疼痛的程度,形成恶性循环^[6]。

近年来,神经调控技术发展迅速,在慢性疼痛治疗中应用愈发广泛。国际神经调节协会(International Neuromodulation Society, INS)将神经调控定义为通过将刺激物(例如电刺激或化学制剂)靶向传递到体内特定神经部位来改变神经活动,改善患者症状,提高生命质量的生物医学工程技术^[7]。慢性疼痛的神经调控已有几十年的历史,随着现代神经科学技术的发展,神经调控的方式也日益多样,尽管不同的神经调控方式起作用的机制有所不同,但它们存在着共同的作用机制,即通过调节神经可塑性,使神经系统能够响应刺激而发生功能和结构变化,如改变神经元兴奋性和突触可塑性来缓解疼痛^[8]。本文将对神经调控技术在慢性疼痛中的应用进展进行综述。

1 神经调控的方式

神经调控技术包括侵入性和非侵入性两大类^[9]。其中侵入性神经调控技术主要通过将神经刺激器包括脉冲发生器和电极通过侵入性的方式植入患者体内。脉冲发生器可按照医生程控设置的参数产生电脉冲,而电极则将电脉冲传递到靶点,从而调控神经系统活性,改善患者症状。常用的侵入性神经调控技术包括脊髓刺激(spinal cord stimulation, SCS)、深部大脑刺激(deep brain stimulation, DBS)、运动皮

层刺激(motor cortex stimulation, MCS)、周围神经刺激(peripheral nerve stimulation, PNS)、背根神经节刺激(dorsal root ganglion stimulation, DRG-S)等^[10]。非侵入性神经调控技术则不涉及手术治疗,而是通过声、磁、电等刺激神经组织来改善患者症状。常用的非侵入性神经调控技术包括重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅聚焦超声(transcranial focused ultrasound, tFUS)及经皮神经电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)等^[11-13]。慢性疼痛的神经调控靶点主要包括中枢神经(脑与脊髓)、外周神经及自主神经系统^[14]。本文将简述不同神经调控在慢性疼痛中的应用,展望神经调控技术在慢性疼痛治疗中的发展前景。

2 侵入性神经调控技术

2.1 DBS

DBS是一种类似于心脏起搏器的装置,与细而柔韧的电极导线一同安置在患者体内,刺激器埋植于患者胸部的皮下,电极则通过立体定位方法埋置于脑内特定核团。DBS通过植入的电极向大脑输送电流,电刺激会被精确地传送到脑内的靶点核团,改变靶点核团兴奋性,以缓解患者疼痛症状^[15-16]。

DBS缓解慢性疼痛的概念在1950年代首次被报道,第一个证据来自于啮齿类动物模型。Olds等^[17]的研究发现,在自我刺激实验中,植入电极的大鼠强烈地寻求对隔膜区域的刺激,推测电刺激隔膜区域可以产生愉悦感。Heath等^[18]对此类现象做出了如下假设:愉悦与疼痛是两种相反的感觉,如果电刺激隔膜区域可以产生愉悦感,那么电刺激隔膜区也可以缓解疼痛。Boccard等^[19]进行了一项为期12年的单中心前瞻性队列研究来评估DBS对慢性疼痛的长期疗效。该研究对85例因各种原因如截肢、臂丛神经损伤、卒中等引起疼痛的患者进行了DBS手术,并进行了平均19.6个月的随访。几乎70%的患者在手术后6个月保留了DBS,在这些人中,66%获得了不同程度的疼痛缓解。在随访1年时,视觉

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2025.04.025

*基金项目:上海市卫生健康委先进适宜技术推广项目(2019SY013)

1 上海交通大学附属第六人民医院康复医学科,上海市,200233; 2 上海交通大学医学院附属瑞金医院康复医学科; 3 通讯作者
第一作者简介:张也,女,中级治疗师; 收稿日期:2022-01-21

模拟评分(visual analogue scale, VAS)结果显示,幻肢痛的平均疼痛缓解率为38.7%,臂丛神经损伤相关的疼痛缓解率为25.8%,卒中后疼痛缓解率为44.2%,脊柱源性疼痛缓解率为63%。此外,在一项对来自四个队列的40例患者进行评估的丛集性头痛荟萃分析中^[20]发现,在平均44个月的随访期间,丛集性头痛频率平均降低了77%,总体反应率为75%。此外,在腹侧被盖区植入深部脑刺激电极可以有效改善慢性丛集性头痛,并且头痛频率和严重程度降低与焦虑的显著降低相关^[21]。然而,一项针对卒中后疼痛的DBS干预试验并没有统计学差异^[22]。

在过去几十年来,DBS一直被认为是治疗慢性疼痛的一种选择。但由于缺乏高质量的证据以及其他危险性较低的疗法的发展,接受DBS治疗的慢性疼痛患者数量逐渐下降。目前,该疗法并未被美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准用于慢性疼痛,因为临床试验证明DBS对疼痛的治疗效果有限^[23-24]。此外,欧洲神经病学学会发现有关DBS的多个研究存在重大局限性,例如回顾性数据收集、标准选择不当、缺乏对慢性疼痛的准确诊断以及对不良事件报告不当等^[25]。综上,DBS在慢性疼痛神经调控中的临床应用仍需更多以明确诊断为重点的随机双盲、安慰剂对照的高质量试验来证实其益处。

2.2 MCS

MCS是Tsubokawa于1991年偶然发现的结果,即对运动皮层进行适当的刺激可以减轻疼痛^[26]。目前,MCS已被用于治疗多种慢性疼痛,如幻肢痛、带状疱疹后遗神经痛、臂丛神经损伤后疼痛、卒中后疼痛、瓦伦堡综合征、复杂区域疼痛综合征(complex regional pain syndrome, CRPS)、多发性硬化继发性疼痛等多种难治性疼痛综合征^[27-28]。

MCS的镇痛机制目前仍未完全阐明。对患者和动物模型的研究表明,MCS可能通过调节局部脑血流变化^[29-30]以及诱导内源性阿片类药物系统的激活来发挥镇痛作用^[31]。此外,MCS还可通过激活扣带回皮层和眶额皮层调节慢性疼痛的情感成分使疼痛得到缓解^[32]。Lefaucheur等^[33]发表了第一个MCS治疗顽固性周围神经性疼痛的随机交叉对照试验,该研究对13例因各种原因存在慢性疼痛的患者进行了MCS手术。最终评估结果显示,VAS评分的平均疼痛缓解率为48%,而60%的患者认为MCS疗效良好或令人满意。Monsalve等^[27]在系统评价中评估了MCS对面慢性神经性疼痛的疗效,共有118例患者接受了MCS试验,100例患者选择永久植入MCS,其中84%的患者在研究结束时疼痛控制良好。此外,也有研究结果显示MCS干预慢性疼痛无效。在Radice等^[34]的研究中,12例患有三种不同神经性疼痛综合征的患者接受了MCS系统的植入,由于缺乏疗效,试验提前终止。在这项随机交叉研究中,MCS没有改善上肢的

神经性疼痛。

目前,关于MCS调控慢性疼痛的研究大多数是回顾性病例系列或小型前瞻性随机试验,而大型多中心随机对照试验很少。和DBS一样,MCS还需要更大规模,更高质量的证据来证明其在慢性疼痛中的疗效。

2.3 SCS

SCS是最常见的植入式神经调节疗法,是通过介入技术将电极植入脊髓硬膜外腔,以脉冲电流刺激特定节段的脊髓神经,在脊髓水平,将外周感觉神经传入的痛觉以一种可以忍受的酥麻感替代,从而阻断痛觉上传到大脑中枢,有效缓解不同原因引起的慢性疼痛^[35]。

自1967年由Shealy^[36]及其同事推出以来,SCS疗法已成为治疗某些类型慢性疼痛的公认方法^[37]。目前,美国FDA已批准将SCS作为治疗躯干和四肢疼痛,包括背部手术失败综合征(failed back surgery syndrome, FBSS)、腰椎神经根病和CRPS等相关疼痛的辅助治疗手段^[38]。研究表明,SCS在减轻FBSS疼痛方面优于传统的医疗管理或再手术,可改善2年以上的生活质量^[39-40]。对于CRPS及周围神经病变引起的慢性疼痛中,多项研究表明,SCS在减轻疼痛和改善生活质量方面也优于传统医疗管理如物理治疗^[41-42]。而一项纳入了15项已发表的研究及20项正在进行的研究的综述认为,SCS可能会在短期内使疼痛强度小幅降低,但目前尚不清楚这种疼痛的缓解有多少是因为SCS本身,又有多少是由于所谓的“安慰剂”效应^[43]。

SCS的作用机制尚未完全了解,这在一定程度上阻碍了SCS临床应用的进一步的发展。大部分研究者认为,Melzack和Wall于1965年提出了疼痛“门控理论”是SCS的理论基础^[44],也有报道称SCS可通过调节中枢敏化和神经元过度兴奋等机制缓解疼痛^[45-46]。另外,一项系统评价评估了在SCS植入前进行心理筛查的益处。在多达92%的纳入研究中,发现一种或多种心理因素(即术前躯体化、抑郁、焦虑和应对能力差)与不良治疗结果之间存在正相关关系^[47]。因此,在实施SCS治疗时,除了要关注患者疼痛程度改变外,也应及时对患者心理状态进行评估。

2.4 DRG-S

DRG-S疗法出现于21世纪,是一项新兴的神经调控技术。DRG是脊神经背根的膨大神经节,是痛觉信号处理的重要部位,也是神经调控的重要靶点^[48-50]。尽管在解剖学上DRG属于外周神经系统,但美国FDA并未将DRG-S归类于PNS。与SCS相比,DRG-S具有多项优点,如靶向刺激部位更为精准、体位变化对刺激效果影响更小等。DRG-S的作用机制尚不明确,目前主要认为与伤害性感受器敏感性降低,神经递质水平提高,离子通道恢复,神经元兴奋性降低以及神经胶质细胞稳定,炎症因子释放减少等机制相关^[51]。

Deer等^[52]进行了一项多中心、前瞻性、随机对照试验。该研究对152例被诊断为下肢CRPS的患者,分别进行了DRG-S和传统SCS干预。结果显示,在术后3月和12月,DRG-S组刺激疼痛缓解效果优于SCS组,且在生活质量、功能状态和心理倾向的测量方面表现出更大的改善。此外,DRG-S组体位变化对刺激效果影响更小。值得注意的是,SCS组仅仅采用了基于感觉异常的刺激,而未进行位置适应性刺激。另一项多中心前瞻性试验评估了DRG-S对继发于FBSS的腰痛的疗效。该研究报告称,干预12个月后,超过一半的植入DRG-S的患者报告疼痛缓解了50%以上以及紧张、抑郁、愤怒等情绪的持续改善。在成功的治疗组中,腰痛的程度平均减轻>75%。但该研究样本量较小,仅纳入了12例受试者,且25%的患者未能在12个月内实现有意义的腰痛缓解^[53]。

目前,将DRG-S疗法应用于CRPS已获得美国FDA的批准^[54-55]。今后,DRG-S在肋间神经痛、带状疱疹后神经痛等局限性疼痛中的应用效果还有待进一步的探索,以确认其治疗的安全性和有效性^[56]。

2.5 PNS

无线PNS设备由一个或多个可植入电极触点、一个微处理器接收器和一个小型脉冲发生器组成,它们的总成本通常低于SCS设备。PNS的历史要早于SCS和DBS。Melzack和Wall在1965年通过将电极插入自己的眶下孔,从而产生感觉异常^[57]来测试他们的疼痛门控理论。目前普遍认为PNS的镇痛机制基于门控理论,即刺激大直径感觉纤维令其激活会抑制小直径伤害性传入神经的激活,从而减少疼痛信号向大脑的传输^[44]。这种现象得到了最近一个以猫为动物模型的研究的支持,该研究对猫的阴部神经或胫神经植入了PNS,导致了位于骶2脊髓的V-VII层的膀胱相关中间神经元的抑制输入增加^[58]。

PNS在慢性疼痛中的应用目前已取得了较大的进步。2017年,Colini Baldeschi等^[59]发表了一系列包括CRPS在内的周围神经损伤病例系列,应用PNS治疗6个月时,平均疼痛缓解率为61%,69%的患者疼痛缓解至少为50%。Gilmore等^[60-61]在2020年发表的一项高质量的随机对照研究表明,对截肢后幻肢痛的患者植入PNS,刺激8周后移除,发现在治疗组中,67%的患者在术后12个月时,疼痛缓解达到了50%以上,而安慰剂对照组的疼痛没有缓解,并且治疗组患者在术后12个月的抑郁评分仍比基线低33%。该报告表明,60天的PNS治疗可持续显著改善截肢后的慢性疼痛,功能及抑郁状态。Gilmore等^[62]最近还报道了一项使用PNS治疗腰痛的研究,应用PNS刺激30天后取出导线。受试者报告在试验结束时平均疼痛强度和最严重疼痛强度均显著降低。在4个月的随访期间,他们继续受益,平均疼痛强度和最严重疼

痛强度分别平均降低了84%和78%。在12个月的随访中,疼痛强度降低了63%,残疾评分降低了32分^[63]。

目前FDA批准的PNS适应证包括躯干或四肢的慢性顽固性疼痛和手术后或创伤后的急性疼痛^[64]。超适应证的使用包括调节头痛、面部疼痛、骨盆和泌尿生殖器疼痛、胸壁疼痛、幻肢疼痛以及背痛^[65-66]。尽管已经使用了50多年,但PNS缺乏支持其使用的高质量文献,还需要进一步记录其有效性和扩大其适应证,以便被更广泛地接受。

3 非侵入性神经调控技术

3.1 rTMS

rTMS是一种利用脉冲磁场作用于中枢神经系统(主要是大脑),改变皮层神经细胞的膜电位,使之产生感应电流,影响脑内代谢和神经电活动,从而引起一系列生理生化反应的磁场刺激技术。rTMS的效果取决于刺激变量,最关键的变量是线圈的类型和方向,刺激部位,刺激频率和次数^[67]。rTMS长期镇痛效果归因于长期的突触可塑性,rTMS可在目标区域如运动皮层(motor cortex, M1)诱导神经可塑性^[68-69]。此外,对背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)进行rTMS刺激,不仅可起镇痛效果,还可改善抑郁症状。抑郁和疼痛症状的基线呈正相关,抑郁症状的改善也与疼痛的改善相关。因此,rTMS的镇痛效果与其抗抑郁作用密不可分^[70]。

欧洲专家委员会最近发布了rTMS循证指南,该委员会审查了几种慢性疾病的临床rTMS研究。他们发现的证据表明:①疼痛对侧的高频M1区rTMS对慢性神经性疼痛明确有效(A级推荐);②左侧M1区或DLPFC的高频M1区rTMS对纤维肌痛很可能有效(B级推荐);③疼痛对侧的高频M1区rTMS对CRPS可能有效(C级推荐)^[71]。此外,欧洲神经病学学会发布的慢性疼痛神经调节指南中,也将rTMS刺激M1区治疗神经性疼痛和纤维肌痛列为了弱推荐^[72]。

在欧洲,TMS被批准用于慢性疼痛。而在美国,TMS被FDA批准用于偏头痛,在疼痛管理中的应用被认为是研究性的^[14]。目前,rTMS由于缺乏选择刺激参数和目标刺激部位的标准方法,因此最佳刺激方案尚未达成共识。

3.2 tDCS

tDCS通过电极将特定的低强度电流无痛地传输到头部表面特定部位,调节神经元兴奋性阈值^[73]。与rTMS相比,tDCS技术难度更低、费用更少,日常维护相对容易,但都需要多次治疗产生累积效应。研究表明,连续6周的tDCS治疗不仅可以减轻慢性腰痛患者的疼痛症状,还可以有效调节疼痛相关的心理困扰如抑郁,从而改善生活质量^[74]。tDCS对皮质兴奋性的影响是极性依赖性的,通常在阳极下方区域起兴奋作用,在阴极下方区域起抑制作用^[75-76]。

最近由国际临床神经生理学联合会欧洲分会委托发布的一套指南中指出^[77],左侧M1区阳极tDCS治疗继发于脊髓损伤的神经性疼痛可能是有效的(C级推荐)。此外,专家组发现足够的证据支持左侧M1区阳极tDCS对治疗纤维肌痛很可能有效(B级推荐)。不难发现,同样的疼痛类型在rTMS的指南中证据更加充分,推荐级别更高。此外,欧洲神经病学学会发布的慢性疼痛神经调节指南中,仅将tDCS刺激M1区治疗纤维肌痛列为了弱推荐^[72]。

tDCS在欧洲已被批准用于疼痛,在美国作为一种用于疼痛的研究技术进行超适应症使用^[78]。很少有研究将rTMS和tDCS治疗效果与阳性对照进行比较,尽管个案报道证据支持将两者作为多模式治疗方法的一部分^[79]。

3.3 tFUS

tFUS作为一种非侵入性的神经调节技术可通过机械振动刺激或抑制可兴奋组织,具有高空间分辨率和聚焦性,与经典的无创脑刺激技术(如磁或电刺激)相比,能够刺激脑部深层结构,诱导神经活动的变化。tFUS允许广泛的刺激参数,这会导致不同的生物效应:低强度tFUS可引起可逆的神经活动,发挥促进或抑制神经的作用,而高强度tFUS则可导致不可逆的组织消融^[80]。

高强度tFUS被批准用于中枢神经系统水平的神经性疼痛的丘脑切开术和外周水平的小关节骨关节炎的治疗^[81-82]。目前,欧洲已批准对慢性神经性疼痛患者在磁共振成像引导下利用高强度tFUS进行丘脑切除术^[83]。而低强度tFUS,则被推测可以通过不同的机制控制疼痛,例如通过增加血脑屏障通透性来增加中枢神经系统内镇痛药物浓度、调节与疼痛感知相关的基因的表达以及改善慢性疼痛患者的抑郁等精神状态^[84]。但目前尚无研究证实以上推测,低强度tFUS在疼痛管理中的作用仅处于理论阶段^[82]。

tFUS技术在疼痛管理领域正在开辟新局面,尤其是非消融性的低强度tFUS因其效应可逆而具有巨大研究潜力。

3.4 TENS

TENS是一种应用各种频率和强度的交流电来刺激周围神经,以治疗疼痛的电疗方法^[85]。TENS可能涉及门控理论以及内源性的阿片系统两个主要的镇痛机制^[86]。TENS兴起于20世纪70年代,常作为辅助非药物治疗方法,被疼痛患者广泛使用。然而半个世纪以来,关于TENS减轻疼痛的临床疗效仍然不确定,长期以来一直存在争论。

Paley等^[87]对169篇综述和49项荟萃分析进行综合评估发现,在慢性肌肉骨骼疼痛和分娩疼痛中,TENS使用期间疼痛强度较低,并且在TENS治疗期间发现手术后镇痛剂消耗较少。因此建议考虑将TENS作为一种镇痛的治疗选择。而Gibson等^[88]在对Cochrane图书馆中与TENS治疗慢性疼痛有关的文章进行了综述,常规护理或TENS联合阳性治疗

与单独阳性治疗相比,无任何可靠的证据表明TENS是否有益。多数比较了TENS与其他治疗方法的研究没有发现差异或TENS的效果次于其他阳性对照治疗。

尽管基于方法学上有缺陷的研究表明,在短期内TENS对疼痛可能仅具有较小的有益效果。但鉴于其非侵入性,可考虑将其与药物或其他综合治疗同时使用,并且可能特别有益于短暂的突发性疼痛。TENS目前已被美国FDA批准作为疼痛管理的治疗之一^[89]。

4 展望

慢性疼痛的经济成本是巨大的。神经调控技术作为慢性疼痛的研究热点,在多项研究中被证实可有效缓解慢性疼痛,改善生活质量。在不断深入的研究过程中,神经调控技术无论是在调控工具的种类还是在刺激的方式上都取得了飞跃式的进展,为慢性疼痛的临床治疗提供了更加丰富的干预手段。然而由于缺乏高质量的研究,神经调控技术仍处于瓶颈期,关于慢性疼痛的神经调控研究大多局限于生物医学框架,心理社会因素对神经调控镇痛效果的影响尚未得到足够的重视。如针对其疗效尤其是强大安慰剂效应的争议从未停止。慢性疼痛的治疗中,安慰剂效应是普遍存在的,但在神经调控中这种效应要比药物更高。出现这种现象主要是因为患者对高度专业化技术的期望、反复就诊的经历、耐心仔细的医患互动以及治疗时明显的感觉异常(例如麻木感)。安慰剂效应不局限于心理层面,在生理层面,安慰剂效应会引起一系列抑制疼痛的神经生理变化,例如交感神经系统抑制、血清素激动以及大脑内多巴胺释放等。虽然随机对照试验中的安慰剂效应偶尔会对实验结果产生较大影响,但一般来说它们仅引起轻度至中度,但仍具有临床意义的变化。有鉴于此,临床实践中应该摒弃历史上对安慰剂效应的诋毁,考虑将其视为临床治疗中固有的有价值的组分,临床医生应在合乎伦理的前提下及在生物心理社会模型的背景下利用好安慰剂效应来帮助患者更大程度的减轻疼痛。

综上,慢性疼痛神经调控在未来的临床应用需要有高质量研究来证明其有效性和安全性,同时需要更深入地了解潜在的神经生理学机制以及神经生理学效应与功能结果之间的关系。相信未来神经调控技术能为临床工作者提供更多的治疗选择。

参考文献

- [1] Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances[J]. *Lancet*, 2021,397(10289): 2082—2097.
- [2] Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults - United States, 2016[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*,

- 2018, 67(36): 1001—1006.
- [3] Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11) [J]. *Pain*, 2019, 160(1): 19—27.
- [4] Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Jr. Chiu IM. Nociceptor sensory neuron-immune interactions in pain and inflammation [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(1): 5—19.
- [5] Muley MM, Krustev E and McDougall JJ. Preclinical assessment of inflammatory pain[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(2): 88—101.
- [6] Meints SM, Edwards RR. Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 87(Pt B): 168—182.
- [7] 栾国明. 神经调控治疗癫痫的新理念[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*.2012; 6(23): 7493—7496.
- [8] Kasai H, Ziv NE, Okazaki H, et al. Spine dynamics in the brain, mental disorders and artificial neural networks[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22(7): 407—422.
- [9] Moisset X, Lanteri-Minet M, Fontaine D. Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127(4): 673—686.
- [10] Nizard J, Raoul S, Nguyen JP, Lefaucheur JP. Invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain[J]. *Discov Med*, 2012, 14(77): 237—246.
- [11] Zhang T, Pan N, Wang Y, et al. Transcranial focused ultrasound neuromodulation: A review of the excitatory and inhibitory effects on brain activity in human and animals [J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15: 749162.
- [12] 吴毅. 颅脑损伤后无创性脑功能监测与神经调控技术的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(12): 1383—1387.
- [13] 吴毅. 无创性脑功能检测的联合应用与神经调控技术的发展前景[J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(12): 1393—1396.
- [14] Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, et al. Neuromodulation for chronic pain[J]. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2111—2124.
- [15] Miciocinovic S, Somayajula S, Chitnis S, et al. History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(2): 163—171.
- [16] Kashanian A, Tzolaki E, Pouratian N, et al. Deep brain stimulation of the subgenual cingulate cortex for the treatment of chronic low back pain[J]. *Neuromodulation*, 2021, 10.1111/ner.13388.
- [17] Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain[J]. *J Comp Physiol Psychol*, 1954, 47(6): 419—427.
- [18] Heath RG. Physiologic basis of emotional expression; evoked potential and mirror focus studies in rhesus monkeys [J]. *Biol Psychiatry*, 1972, 5(1): 15—31.
- [19] Boccard SG, Pereira EA, Moir L, et al. Long-term outcomes of deep brain stimulation for neuropathic pain[J]. *Neurosurgery*, 2013, 72(2): 221—230; discussion 231.
- [20] Nowacki A, Schober M, Nader L, et al. Deep brain stimulation for chronic cluster headache: meta-analysis of individual patient data[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(5): 956—969.
- [21] Cappon D, Ryterska A, Lagrata S, et al. Ventral tegmental area deep brain stimulation for chronic cluster headache: Effects on cognition, mood, pain report behaviour and quality of life[J]. *Cephalalgia*, 2019, 39(9): 1099—1110.
- [22] Galafassi GZ, Simm Pires de Aguiar PH, Simm RF, et al. Neuromodulation for medically refractory neuropathic pain: Spinal cord stimulation, deep brain stimulation, motor cortex stimulation, and posterior insula stimulation[J]. *World Neurosurg*, 2021, 146: 246—260.
- [23] Coffey RJ. Deep brain stimulation for chronic pain: results of two multicenter trials and a structured review[J]. *Pain Med*, 2001, 2(3): 183—192.
- [24] Burchiel KJ. Deep brain stimulation for chronic pain: the results of two multi-center trials and a structured review[J]. *Pain Med*, 2001, 2(3): 177.
- [25] Moisset X, Pereira B, Ciampi de Andrade D, et al. Neuromodulation techniques for acute and preventive migraine treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1): 142.
- [26] Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain [J]. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1991, 52: 137—139.
- [27] Monsalve GA. Motor cortex stimulation for facial chronic neuropathic pain: A review of the literature[J]. *Surg Neurol Int*, 2012, 3(Suppl 4): S290—311.
- [28] Fontaine D, Hamani C, Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature[J]. *J Neurosurg*, 2009, 110(2): 251—256.
- [29] Lucas JM, Ji Y, Masri R. Motor cortex stimulation reduces hyperalgesia in an animal model of central pain[J]. *Pain*, 2011, 152(6): 1398—1407.
- [30] Peyron R, Faillenot I, Mertens P, et al. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study[J]. *Neuroimage*, 2007, 34(1): 310—321.
- [31] Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, et al. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system[J]. *Neurology*, 2007, 69(9): 827—834.
- [32] Garcia-Larrea L, Peyron R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms[J]. *Neuroimage*, 2007, 37(Suppl 1): S71—79.
- [33] Lefaucheur JP, Drouot X, Cunin P, et al. Motor cortex stimulation for the treatment of refractory peripheral neuropathic pain[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 6): 1463—1471.
- [34] Radic JA, Beauprie I, Chiasson P, et al. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: A randomized cross-over trial[J]. *Can J Neurol Sci*, 2015, 42(6): 401—409.

- [35] 樊碧发, 冯智英, 顾柯, 等. 脊髓电刺激治疗慢性疼痛专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(6): 406—409.
- [36] Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report[J]. *Anesth Analg*, 1967, 46(4): 489—491.
- [37] Doleys DM. Psychological factors in spinal cord stimulation therapy: brief review and discussion[J]. *Neurosurg Focus*, 2006, 21(6): E1.
- [38] Hou S, Kemp K, Grabois M. A systematic evaluation of burst spinal cord stimulation for chronic back and limb pain [J]. *Neuromodulation*, 2016, 19(4): 398—405.
- [39] Al-Kaisy A, Palmisani S, Pang D, et al. Prospective, randomized, sham-control, double blind, crossover trial of subthreshold spinal cord stimulation at various kilohertz frequencies in subjects suffering from failed back surgery syndrome (SCS frequency study)[J]. *Neuromodulation*, 2018, 21(5): 457—465.
- [40] Schu S, Sloty PJ, Bara G, et al. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome[J]. *Neuromodulation*, 2014, 17(5): 443—450.
- [41] Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(9): 618—624.
- [42] Kriek N, Groeneweg JG, Stronks DL, et al. Preferred frequencies and waveforms for spinal cord stimulation in patients with complex regional pain syndrome: A multicentre, double-blind, randomized and placebo-controlled crossover trial[J]. *Eur J Pain*, 2017, 21(3): 507—519.
- [43] O'Connell NE, Ferraro MC, Gibson W, et al. Implanted spinal neuromodulation interventions for chronic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 12(12): Cd013756.
- [44] Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory[J]. *Science*, 1965, 150(3699): 971—979.
- [45] Shinoda M, Fujita S, Sugawara S, et al. Suppression of superficial microglial activation by spinal cord stimulation attenuates neuropathic pain following sciatic nerve injury in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2390.
- [46] Biurrn Manresa JA, Sørensen J, Andersen OK, et al. Dynamic changes in nociception and pain perception after spinal cord stimulation in chronic neuropathic pain patients[J]. *Clin J Pain*, 2015, 31(12): 1046—1053.
- [47] Celestin J, Edwards RR, Jamison RN. Pretreatment psychosocial variables as predictors of outcomes following lumbar surgery and spinal cord stimulation: a systematic review and literature synthesis[J]. *Pain Med*, 2009, 10(4): 639—653.
- [48] Hogan QH. Labat lecture: the primary sensory neuron: where it is, what it does, and why it matters[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2010, 35(3): 306—311.
- [49] Esposito MF, Malayil R, Hanes M, et al. Unique characteristics of the dorsal root ganglion as a target for neuromodulation[J]. *Pain Med*, 2019, 20(Suppl 1): S23—30.
- [50] 贾磊, 魏慧, 张杨, 等. ERK-TRPV4途径参与大鼠背根神经节持续受压后痛觉敏感的脊髓中枢敏化机制的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(11): 1285—1291.
- [51] Graham RD, Sankarasubramanian V, Lempka SF. Dorsal root ganglion stimulation for chronic pain: hypothesized mechanisms of action[J]. *J Pain*, 2021, 10.1016/j.jpain.2021.07.008.
- [52] Deer TR, Levy RM, Kramer J, et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for complex regional pain syndrome and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial[J]. *Pain*, 2017, 158(4): 669—681.
- [53] Huygen F, Liem L, Cusack W, et al. Stimulation of the L2-L3 dorsal root ganglia induces effective pain relief in the low back[J]. *Pain Pract*, 2018, 18(2): 205—213.
- [54] Deer TR, Hunter CW, Mehta P, et al. A systematic literature review of dorsal root ganglion neurostimulation for the treatment of pain[J]. *Pain Med*, 2020, 21(8): 1581—1589.
- [55] Podgorski Iii E, Mascaro P, Patin D. Comparison of FDA-approved electrical neuromodulation techniques for focal neuropathic pain: A narrative review of DRG, HF10, and burst neuromodulation[J]. *Pain Physician*, 2021, 24(4): E407—423.
- [56] Deer TR, Pope JE, Lamer TJ, et al. The neuromodulation appropriateness consensus committee on best practices for dorsal root ganglion stimulation[J]. *Neuromodulation*, 2019, 22(1): 1—35.
- [57] Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man [J]. *Science*, 1967, 155(3758): 108—109.
- [58] Yecies T, Li S, Zhang Y, et al. Spinal interneuronal mechanisms underlying pudendal and tibial neuromodulation of bladder function in cats[J]. *Exp Neurol*, 2018, 308: 100—110.
- [59] Colini Baldeschi G, Dario A, De Carolis G, et al. Peripheral nerve stimulation in the treatment of chronic pain syndromes from nerve injury: A multicenter observational study [J]. *Neuromodulation*, 2017, 20(4): 369—374.
- [60] Gilmore CA, Ilfeld BM, Rosenow JM, et al. Percutaneous 60-day peripheral nerve stimulation implant provides sustained relief of chronic pain following amputation: 12-month follow-up of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2019, 10.1136/rapm-2019-100937.
- [61] Gilmore C, Ilfeld B, Rosenow J, et al. Percutaneous peripheral nerve stimulation for the treatment of chronic neuropathic postamputation pain: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2019, 44(6): 637—645.
- [62] Gilmore CA, Kapural L, McGee MJ, et al. Percutaneous

- peripheral nerve stimulation (PNS) for the treatment of chronic low back pain provides sustained relief[J]. *Neuromodulation*, 2019, 22(5): 615—620.
- [63] Gilmore CA, Kapural L, McGee MJ, et al. Percutaneous peripheral nerve stimulation for chronic low back pain: Prospective case series with 1 year of sustained relief following short-term implant[J]. *Pain Pract*, 2020, 20(3): 310—320.
- [64] Shellock FG, Zare A, Ilfeld BM, et al. In vitro magnetic resonance imaging evaluation of fragmented, open-coil, percutaneous peripheral nerve stimulation leads[J]. *Neuromodulation*, 2018, 21(3): 276—283.
- [65] Lee P, Huh BK. Peripheral nerve stimulation for the treatment of primary headache[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2013, 17(3): 319.
- [66] Chakravarthy K, Nava A, Christo PJ, et al. Review of recent advances in peripheral nerve stimulation (PNS) [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2016, 20(11): 60.
- [67] 马淑敏, 倪家骧. 重复经颅磁刺激在神经病理性疼痛治疗中的临床应用进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(12): 1310—1313.
- [68] Attal N, Poindessous-Jazat F, De Chauvigny E, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain: a randomized multicentre sham-controlled trial[J]. *Brain*, 2021, 10.1093/brain/awab208.
- [69] Ferro M, Lamanna J, Spadini S, et al. Synaptic plasticity mechanisms behind TMS efficacy: insights from its application to animal models[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 10.1007/s00702-021-02436-7.
- [70] Corlier J, Tadayonnejad R, Wilson AC, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of major depressive disorder and comorbid chronic pain: response rates and neurophysiologic biomarkers[J]. *Psychol Med*, 2021, 10.1017/s0033291721002178: 1—10.
- [71] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018)[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2020, 131(2): 474—528.
- [72] Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(10): 1489—1499.
- [73] Woods AJ, Antal A, Bikson M, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(2): 1031—1048.
- [74] Mariano TY, Burgess FW, Bowker M, et al. Transcranial direct current stimulation for affective symptoms and functioning in chronic low back pain: A pilot double-blinded, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Pain Med*, 2019, 20(6): 1166—1177.
- [75] Yavari F, Jamil A, Mosayebi Samani M, et al. Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES) - An introduction[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 85: 81—92.
- [76] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. *J Physiol*, 2000, 527 Pt 3(Pt 3): 633—639.
- [77] Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(1): 56—92.
- [78] Fregni F, Nitsche MA, Loo CK, et al. Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel[J]. *Clin Res Regul Aff*, 2015, 32(1): 22—35.
- [79] Stilling JM, Monchi O, Amoozegar F, et al. Transcranial magnetic and direct current stimulation (tms/tDCS) for the treatment of headache: A systematic review[J]. *Headache*, 2019, 59(3): 339—357.
- [80] di Biase L, Falato E, Di Lazzaro V. Transcranial focused ultrasound (tFUS) and transcranial unfocused ultrasound (tUS) neuromodulation: From theoretical principles to stimulation practices[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 549.
- [81] Kawasaki M, Muramatsu S, Namba H, et al. Efficacy and safety of magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for refractory chronic pain of medial knee osteoarthritis[J]. *Int J Hyperthermia*, 2021, 38(2): 46—55.
- [82] di Biase L, Falato E, Caminiti ML, et al. Focused ultrasound (FUS) for chronic pain management: Approved and potential applications[J]. *Neurol Res Int*, 2021, 2021: 8438498.
- [83] Jeanmonod D, Werner B, Morel A, et al. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: non-invasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain[J]. *Neurosurg Focus*, 2012, 32(1): E1.
- [84] Hameroff S, Trakas M, Duffield C, et al. Transcranial ultrasound (TUS) effects on mental states: a pilot study[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(3): 409—415.
- [85] 严佳虞, 任朝晖. 经皮神经电刺激的临床应用研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(3): 361—364.
- [86] Bi Y, Wei Z, Kong Y and Hu L. Supraspinal neural mechanisms of the analgesic effect produced by transcutaneous electrical nerve stimulation[J]. *Brain Struct Funct*, 2021, 226(1): 151—162.
- [87] Paley CA, Wittkopf PG, Jones G, et al. Does TENS reduce the intensity of acute and chronic pain? A comprehensive appraisal of the characteristics and outcomes of 169 reviews and 49 meta-analyses[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(10):1060.
- [88] Gibson W, Wand BM, Meads C, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain - an overview of Cochrane reviews[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 4(4): Cd011890.
- [89] Tao H, Wang T, Dong X, et al. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Headache Pain*, 2018, 19(1): 42.