

周围神经电刺激治疗周围神经病理性疼痛的研究进展

刘佳鑫¹ 杨文强² 王琦² 张黎²

¹中日友好临床医学研究所, 北京 100029; ²中日友好医院神经外科, 北京 100029

通信作者: 张黎, Email: 18910586699@189.cn

【摘要】 周围神经病理性疼痛(PNP)症状复杂多样,常伴有异常疼痛和痛觉过敏,严重影响患者生活质量。目前PNP的药物治疗效果有限且副作用显著,难以满足患者的长期治疗需求。周围神经电刺激(PNS)可通过精准刺激特定的周围神经来缓解疼痛,具有微创、适用范围广、可个体化治疗等优势。本文围绕PNP的发病机制、PNS在PNP治疗中的应用研究进展进行综述,以期PNP的治疗提供参考。

【关键词】 周围神经病理性疼痛; 周围神经电刺激; 经皮神经电刺激; 经皮穿刺神经电刺激; 脊神经根电刺激; 背根神经节电刺激; 外周神经场刺激

基金项目:北京市自然科学基金(L244029);中央高水平医院临床科研业务费专项(2022-NHLHCRF-YS-05)

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20250226-00101

Recent advance in peripheral nerve stimulation for peripheral neuropathic pain

Liu Jiaxin¹, Yang Wenqiang², Wang Qi², Zhang Li²

¹China-Japan Friendship Institute of Clinical Medicine, Beijing 100029, China; ²Department of Neurosurgery, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Corresponding author: Zhang Li, Email: 18910586699@189.cn

【Abstract】 Peripheral neuropathic pain (PNP) patients exhibit complex and diverse symptoms, often accompanied by abnormal pain and hyperalgesia, which seriously affect their quality of life. Currently, pharmacological treatments for PNP have limited effectiveness and are prone to side effects, making them inadequate for long-term patient needs. Peripheral nerve stimulation (PNS) can relieve pain by precisely stimulating specific peripheral nerves, offering advantages such as minimal invasiveness, broad applicability, and personalized treatment. This article reviews the pathophysiology of PNP and application of PNS in PNP treatment, aiming to provide references for PNP treatment.

【Key words】 Peripheral neuropathic pain; Peripheral nerve stimulation; Transcutaneous electrical nerve stimulation; Percutaneous electrical nerve stimulation; Spinal nerve root stimulation; Dorsal root ganglion stimulation; Peripheral nerve field stimulation

Fund program: Beijing Natural Science Foundation (L244029); Special Fund for Clinical Research Business of Central High-level Hospitals (2022-NHLHCRF-YS-05)

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20250226-00101

神经病理性疼痛是一种高度复杂且常见的疾病,国际疼痛研究协会将其定义为“由躯体感觉系统损伤或疾病引发的疼痛”。全球范围内神经病理性疼痛的发病率为7%~8%^[1]。其症状不仅严重影响患者的日常生活,还会对其心理健康造成极大负担。神经病理性疼痛主要分为中枢神经病理性疼痛和周围神经病理性疼痛(peripheral neuropathic pain, PNP),其中PNP更为常见,该类疼痛通常由周围神经损伤所引起,常见病因包括创伤、糖尿病、感染或自身免疫性疾病等^[2]。PNP的临床表现多样,包括灼烧感、刺痛、麻木等,可能自发出现或由轻微刺激诱发,并可分为突发突止的阵发性疼

痛(如电击样、刀割样疼痛)和持续难愈的慢性疼痛。此外,患者常伴随异常疼痛(非伤害性刺激引发疼痛)和痛觉过敏(疼痛反应增强),即使轻微触碰都可能使患者感到剧烈不适,甚至刺激停止后疼痛仍在持续^[3]。周围神经电刺激(peripheral nerve stimulation, PNS)是一种通过电流刺激周围神经以调节神经活动的治疗技术,主要用于缓解PNP、改善神经功能。本文围绕PNP的发病机制、PNS在PNP治疗中的应用研究进展进行综述,以期PNP的治疗提供参考。

一、PNP的发病机制



(一)PNP 的周围机制

PNP 的发生与多种因素引起的周围神经损伤密切相关,包括神经卡压、外伤、缺血、高血糖及代谢障碍等。这些损伤可导致神经元和非神经元发生显著的结构与功能改变,如沃勒变性、组织坏死和炎症反应,进而引发周围神经敏化并进一步发展为中枢神经敏化^[4]。在 PNP 中,受损神经纤维在损伤部位和背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)呈现异常兴奋性,表现为自发电活动增强,从而产生疼痛信号。此外,损伤的周围神经会释放缓激肽、前列腺素、神经生长因子等炎性介质,这些物质通过激活伤害性感受器如辣椒素受体 1,并降低 DRG 细胞的激活阈值,使非伤害性刺激也能诱发疼痛^[5]。研究显示,在 PNP 动物模型中,瞬时受体电位离子通道家族持续开放,而阻断这些通道可显著缓解神经性超敏反应;同时 DRG 的过度兴奋还表现为外周刺激反应阈值降低、超阈值反应增强及感受野扩大,导致疼痛信号被异常放大^[6-7]。神经元中离子通道功能紊乱,电压门控钠/钙通道活性上调而钾通道活性抑制,加剧了谷氨酸、P 物质等兴奋性递质的释放,促进疼痛信号传递^[8]。此外, γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经元功能抑制导致脊髓痛觉调控减弱,而邻近未损伤神经纤维中 Cav3.2 通道的异常聚集可能进一步促进疼痛敏化^[9]。

在 PNP 中,免疫细胞与神经元的相互作用至关重要。免疫细胞通过释放介质调节感觉敏感性,而感觉神经元则通过神经肽和神经递质调控免疫反应^[10]。神经损伤后,肥大细胞迅速聚集并释放组胺等促炎介质,这些介质不仅诱发感觉异常,还能诱导轴突发生改变,甚至通过逆行转运到达 DRG,进而改变神经元的基因表达。作为最早激活的免疫细胞,肥大细胞可募集其他免疫细胞,加剧炎症反应。而调节性 T 细胞通过抑制 Th1 反应和神经炎症来缓解疼痛,其中白细胞介素-10 信号通路起关键作用^[11]。神经损伤后巨噬细胞的分化对神经修复和疼痛调控至关重要。实验显示,周围神经损伤后会出现明显的巨噬细胞浸润,且急性期以促炎的 M1 型为主^[12]。

化学药物、缺血缺氧、高血糖等因素会对神经元的线粒体产生毒性作用,导致线粒体功能障碍和活性氧水平升高,进而损伤线粒体 DNA 和膜脂质,并触发细胞凋亡信号通路。线粒体膜电位的下降会减少腺嘌呤核苷三磷酸的生成,而外周感觉神经元对能量的需求较高,因此能量供应不足会导致神经元功能退化。同时,轴突微管动力蛋白功能障碍会阻碍轴突运输,导致远端轴突发生沃勒变性^[13]。此外,在周围神经缺血或线粒体功能障碍的情况下,周围神经元无氧糖酵解增强,乳酸水平升高,进而激活酸敏感离子通道,诱发自发性疼痛^[14]。

(二)PNP 的中枢机制

当人体遭受伤害时,疼痛信号首先由感觉神经元传递至脊髓背角,随后沿内侧丘系到达丘脑或中脑导水管周围灰质等区域。丘脑进一步将信号传递至初级和次级躯体感觉皮层(运动语言中枢 S1 和 S2)及前扣带回。运动语言中枢 S1 和 S2 的激活让人体感知到疼痛,而前扣带回至延髓头端腹内侧区(rostral ventromedial medulla, RVM)的投射则构成疼

痛下行增强途径,其过度激活与 PNP 的慢性化有关。实验显示,对大鼠前扣带回的化学或电刺激能增强其甩尾反射,而在 RVM 内注射利多卡因等物质则可阻断这一疼痛增强作用^[15]。相反,中脑导水管周围灰质至 RVM 的投射则通过促进下行抑制作用来镇痛。前扣带回还可通过杏仁核与中脑导水管周围灰质形成复杂的疼痛调节网络^[16]。

下行疼痛调节系统的核心结构是 RVM,它在痛觉过敏与异常疼痛中起关键作用^[17]。RVM 接收来自中脑导水管周围灰质、前扣带回及下丘脑的投射,影响其自身活动。它通过脊髓腹外侧索促进疼痛信号下行,可能由胆囊收缩素驱动,并由 μ 阿片受体细胞介导。同时,RVM 也通过脊髓背外侧索(dorsolateral funiculi, DLF)抑制疼痛信号。实验显示,DLF 消融可消除 RVM 电刺激或吗啡的镇痛效果,但下肢神经损伤大鼠中 DLF 破坏会消除触觉和热敏反应,提示 DLF 可能也促进疼痛信号下行^[18]。同时有研究发现,对大鼠前扣带皮层进行化学或电刺激可以增强大鼠甩尾反射,前扣带皮层将投射到中脑导水管周围灰质,从而与 RVM 间接交流,RVM 内微量注射利多卡因或红藻氨酸受体拮抗剂可阻断前扣带皮层电刺激产生的促进作用^[19]。

在 RVM 中已发现了 3 种神经元:ON 细胞、OFF 细胞和 neutral 细胞。在大鼠遭受伤害并产生反射活动(躲避伤害)之前,ON 细胞会增加放电,OFF 细胞则处于停止放电状态,neutral 细胞对尾部的有害热刺激没有反应^[20]。ON 细胞的反应特征与疼痛的下行促进作用相吻合,其从 RVM 投射至脊髓背角,并可能与 RVM 中的其他神经元发生相互作用。研究显示,在 OFF 细胞活动增加的时期,大鼠甩尾潜伏期较长;而在 ON 细胞活动时,大鼠甩尾潜伏期则较短,这些结果表明,OFF 细胞对疼痛的加剧具有抑制作用,而 ON 细胞则促进疼痛信号的传递^[21]。基础研究发现,在化疗诱导周围神经病变的大鼠中,RVM 内的 5-羟色胺能神经元被激活,且 5-羟色胺合成中的限速酶色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)在 RVM 中显著上调,而通过显微注射将 TPH 抑制剂注入 RVM 后,大鼠的机械痛和热痛阈值升高,疼痛缓解^[22]。

疼痛的下行促进和抑制途径可能存在显著差异。在短暂伤害性刺激下,两者可被同时激活以维持系统平衡。然而,多数 PNP 患者因持续伤害性刺激或神经损伤,导致受损或邻近的 A β 和 C 神经纤维持续异常放电^[4]。这种持续放电会增强脊髓背角神经元活动,并持续刺激 RVM、其他核团及大脑感觉皮层,不仅引发疼痛,还会增强下行促进系统的活性,进一步加剧疼痛。

二、PNP 的治疗

PNP 的治疗以药物为主,一线药物包括抗惊厥药(加巴喷丁、卡马西平等)、三环类抗抑郁药以及 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,二线药物则包括阿片类受体激动剂和 50 g/L 利多卡因贴膏、辣椒素等局部镇痛药物^[23]。然而,由于药物耐受性和病情的复杂性(例如糖尿病性周围神经病、带状疱疹后神经痛、腰椎手术失败综合征、截肢痛等不同病因),药物治疗 PNP 的效果往往不尽如人意。接受药物治疗患者的疼痛缓解率较低。此外,阿片类药物的长期使用不仅

会产生耐药性,导致其治疗 PNP 方面的效果下降,还可能引发严重的药物依赖性,甚至产生严重的不良反应。

除药物外,PNP 的治疗还包括外科手术、微创介入和神经调控等方法,同时需结合心理治疗、针灸、康复及中医药等综合方案。外科手术主要包括周围神经减压术和神经毁损术。周围神经减压术通过松解受压神经缓解疼痛,适用于腕管综合征、三叉神经痛等明确神经卡压的疾病,但对带状疱疹后神经痛等无神经卡压的疾病疗效有限。神经毁损术如周围神经切断术、脊髓背根入髓区毁损术,可能引起感觉减退、痛觉过敏或运动障碍,需谨慎选择。微创介入治疗包括神经阻滞、神经毁损和脉冲射频等技术。神经阻滞通过注射麻醉剂或激素快速镇痛,但需反复操作,长期使用可能引发感染或激素依赖。神经毁损(如射频消融、化学毁损)通过破坏神经镇痛,而脉冲射频采用低温调控,可逆且无神经损伤,但需多次治疗来维持效果。神经调控治疗是一种通过电学、化学或磁力学方法来调控神经系统活动或向靶区释放药物,从而改变或调节神经功能的技术。常见的神经调控治疗方法包括鞘内药物输注系统、脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)、运动皮质电刺激、脑深部电刺激以及 PNS 等。与其他神经调控技术相比,PNS 具有独特的优势。其他技术主要作用于中枢神经系统,无法对病变周围神经进行精准靶向治疗,并且其导致的副作用较严重。而 PNS 不仅能够精准定位周围神经进行靶向调控治疗,充分体现其定位准确性与靶向特异性,还可对神经根及 DRG 进行电刺激治疗,展现出其在神经调控中的中枢关联性治疗稳定性。2020 年,Moisset 等^[24]基于 GRADE 系统的研究,强烈推荐经皮神经电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)作为治疗 PNP 的方法,进一步证实了 PNS 在治疗 PNP 方面的优势。

三、PNS 治疗 PNP 的机制

(一) PNS 治疗 PNP 的中枢机制

1. 脊髓层面:PNS 镇痛机制的理论基础可追溯至 1965 年 Melzack 和 Wall 提出的门控理论。疼痛信号由皮肤感觉神经末梢经 A δ 和 C 纤维传入脊髓背角罗氏胶质区,通过释放 P 物质等递质激活次级神经元,再经脊髓丘脑束上传至丘脑,最终到达大脑皮层中央后回形成痛觉。而罗氏胶质区存在门控机制:PNS 可激活真皮层环层小体,通过 A β 纤维激活抑制性中间神经元,释放脑啡肽等递质。这些递质一方面作用于初级神经末梢的类阿片受体,关闭钙通道减少兴奋性递质释放;另一方面作用于次级神经元的类阿片受体,开放钾通道降低其兴奋性,从而双重抑制疼痛信号上传^[25]。

另外,PNS 的镇痛作用涉及多种神经递质系统。阻断脊髓毒蕈碱受体和 GABA 受体可减弱 PNS 镇痛效果,提示胆碱能和 GABA 能系统在 PNS 的调控中发挥重要作用。A β 纤维激活可增加脊髓 5-羟色胺和多巴胺水平,表明单胺类递质系统在 PNS 镇痛中起重要作用^[26]。不同频率 PNS 通过不同阿片受体发挥作用:低频刺激主要激活 μ 受体,而高频刺激则通过 δ 受体产生镇痛^[27]。此外,PNS 可降低脊髓 P 物质、降钙素基因相关肽及促炎因子水平^[28]。电针刺激则通过腺苷

酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)通路激活小胶质细胞自噬来缓解疼痛^[29]。神经影像学研究显示,PNS 既能激活前扣带回、海马旁区等下行抑制通路,又可抑制感觉皮层和内侧疼痛通路的活性,表明其镇痛机制涉及多层次的中枢调控^[30]。

2. 大脑层面:RVM 在疼痛调节过程中起关键作用。Wan 等^[31]在对由完全弗氏佐剂诱导的炎症疼痛模型鼠和由慢性缩窄性损伤诱导的 PNP 模型鼠的研究中发现,这 2 种模型鼠的 RVM 中 GABA 能神经元的钙活动均明显增加,而电针刺激能够显著降低 RVM 中 GABA 能神经元的钙活动、神经元放电频率以及 c-Fos 的表达;当减少 RVM 神经元上的大麻素受体 1(cannabinoid 1 receptor, CB1R)时可以抵消电针的镇痛效用,这表明 PNS 通过 CB1R 激活 RVM 区的 GABA 能神经元,从而产生镇痛作用。另外,PNS 能够激活和调节背侧外侧前额叶皮层、体感皮层、前扣带皮层和海马旁区域等高级中枢神经系统区域,从而有效缓解疼痛^[32]。

总体来说,PNS 通过其独特的作用机制,有效地影响了疼痛信号向大脑的传递。它一方面激活下行疼痛抑制通路,如增加 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素和乙酰胆碱等神经递质的水平,另一方面抑制上行疼痛传导通路,如降低谷氨酸、降钙素基因相关肽和 P 物质等疼痛相关物质的水平。这使得 PNS 在缓解疼痛方面展现出了显著且持久的疗效。

(二) PNS 治疗 PNP 的周围机制

PNS 通过多种周围机制产生镇痛效果。动物实验证实持续的 PNS 能降低 A 类和 C 类神经纤维的兴奋性,有效抑制疼痛信号传导^[33]。不同刺激参数通过独特途径发挥作用:传统型 TENS 采用低强度高频刺激激活 A β 纤维,阻断伤害性信号传导;针灸样 TENS 通过高强度低频刺激激活 A α 纤维引起肌肉收缩,继而激活 A δ 纤维,既产生门控效应又激活下行疼痛抑制通路;而强烈型 TENS 则促使 A δ 纤维产生逆向冲动,干扰疼痛信号上传^[34]。临床研究显示,高频 TENS 在糖尿病周围神经病患者中镇痛效果更显著,治疗后 6 个月随访时麦吉尔疼痛问卷评分仍优于低频组 34.8%^[35]。然而,在神经再生方面,动物实验得出相反结论:低频 TENS(2 Hz)能促进坐骨神经挤压伤小鼠和神经横断大鼠的神经再生,表现为更成熟的神经结构、更高密度的髓鞘纤维和更丰富的血管分布^[36]。而高频 TENS(100 Hz)组则与未治疗组类似,呈现神经变性特征^[37]。这些发现提示,PNS 的镇痛效果与神经再生可能遵循不同的机制:高频刺激更适合急性镇痛,而低频刺激更有利于神经修复。因此,临床中需根据治疗目标(短期镇痛或长期神经修复)合理选择刺激参数,以优化治疗效果。

PNS 不仅能够促进施旺细胞分泌神经生长因子从而加速神经的修复与再生,还可以增加 DRG 中环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的产生^[38]。cAMP 的持续升高能够进一步促进神经生长因子和神经元骨架蛋白的表达^[39]。此外,短暂的 PNS 能够改变脱髓鞘神经中的免疫微环境,促使巨噬细胞从促炎的 M1 表型向促修复的 M2 表型极化。磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K)/Akt 信号通路在神经营养分子的下游信号传

递中起关键作用,而电刺激能够减少该通路抑制基因——同源磷酸酶-张力蛋白的表达,同时对 PI3-K/Akt 通路进行药理性阻断会降低电刺激对神经再生的促进作用^[40]。

四、PNS 治疗 PNP 的发展

随着神经调控技术的进步,PNS 手术方式经历了显著变化。早期(1965~1999 年)主要采用开放式手术,需全身麻醉下暴露神经并直接放置电极^[41]。1999 年 Weiner 和 Reed^[42]首次应用微创经皮穿刺神经刺激技术治疗枕神经痛,标志着 PNS 技术的重要突破。现代 PNS 技术根据治疗需求采用不同方法:浅表神经刺激无需透视可徒手操作,而深部刺激则需 X 线、CT 或超声引导下进行操作^[43-44];针对广泛性疼痛,外周神经场刺激(peripheral nerve field stimulation,PNFS)通过皮下电极作用于神经末梢实现该区域广泛镇痛^[45]。无创的 TENS 包括 3 种模式:传统型(低强度、高频)、针灸样(高强度、低频)和强烈型(高强度、高频)^[46]。传统型 TENS 利用低强度、高频率的电刺激,在疼痛区域诱发强烈而舒适的感觉,从而有效缓解疼痛;针灸样 TENS 则采用高强度、低频率的刺激,引发明显的肌肉收缩感,以此减轻疼痛;而强烈型 TENS 则通过高强度、高频率的刺激,引发一种最大可耐受的异常感觉,以此掩盖疼痛感知^[33]。电针刺激是 TENS 的一种特殊方式,主要通过人体特定的穴位来达到缓解疼痛的目的。近年来,为了提高 PNS 装置的便捷性和患者的舒适度,新型微型无线神经刺激器(电源和刺激电极合为一体)已投入临床应用,这些设备小巧,极大地减少了患者佩戴时的负担和不适感,使得 PNS 在疼痛治疗领域的应用更加广泛^[47]。

PNS 还包括脊神经根电刺激(spinal nerve root stimulation, SNRS)和背根神经节电刺激(dorsal root

ganglion stimulation, DRGS),两者兼具 SCS 的中心性、稳固性与 PNS 的靶向性、微创性特征。SNRS 的刺激电极主要作用于脊神经根,而 DRGS 的刺激电极主要作用于 DRG 区域来缓解疼痛^[48]。研究表明,使用 SNRS 治疗后大脑皮层活动发生显著变化,大脑的功率谱密度从低频功率转向高频功率^[49]。SNRS 主要有 4 种方式:椎管内神经根刺激、椎间孔外神经根刺激、经椎间孔神经根刺激、经脊柱神经根刺激。每种手术方式都有其特定的优点、适应证和禁忌证,临床上可根据实际情况选择不同手术方式治疗疼痛(表 1)^[50-52]。

五、PNS 的刺激方式

根据刺激时间和目的的不同,PNS 可分为短时程 PNS 和长时程 PNS。短时程 PNS 主要对周围神经进行数天至数周的临时电刺激,应用于急性或亚急性疼痛管理,或可作为长期植入前的试验性治疗。若试验性治疗效果显著或需要对慢性难治性 PNP 进行长期管理,则需要通过手术方式植入电极和脉冲发生器,进行持续数月甚至数年的长时程 PNS 治疗。

为了探究短时程 PNS 对急性或亚急性眼疱疹性神经痛患者的治疗效果,Liu 等^[53]将 50 例急性或亚急性眼疱疹性神经痛患者随机分为 2 组:一组患者接受短时程眶上神经电刺激治疗,另一组患者接受眶上神经阻滞治疗,结果显示,与眶上神经阻滞组相比,短时程眶上神经电刺激治疗组患者的神经痛程度显著降低,睡眠质量更好,需要进一步治疗的比例更低,镇痛药物摄入量也更少。另一项针对 19 例难治性三叉神经痛患者的研究显示,在接受短时程 PNS 治疗后,有 15 例患者选择植入永久性电刺激装置;在末次随访时(中位随访时间为 14 个月),15 例植入患者中有 12 例仍在接受电刺激治疗,平均疼痛程度减轻 52.3%^[54]。

表 1 脊神经根电刺激在临床中的应用^[50-52]

Tab.1 Clinical application of spinal nerve root stimulation^[50-52]

手术方式	具体手术方法	适宜植入水平	优点	适应证	禁忌证	并发症
椎管内神经根电刺激	在腰椎水平,电极以经皮穿刺的方式进入硬膜外腔,根据需要刺激的部位把电极以顺行或逆行的方式引到相应的神经根旁	颈 2~颈 7、胸椎、腰椎、骶椎、尾椎	每个电极可以刺激多个神经根	神经根对应区域的疼痛,腰椎间盘突出,骨盆痛,会阴痛,骨盆运动功能障碍,急性尿失禁,膀胱功能障碍,附睾睾丸炎,双侧脚痛等	硬膜外纤维化,隐性脊柱裂,椎滑脱症,椎间孔狭窄,脊椎病	脑脊液漏,硬膜内/外出血,神经根损伤,感染
椎间孔外神经根电刺激	穿刺针以经皮穿刺的方式从后或外侧入路将电极放置在椎间孔旁	胸椎、腰椎、骶椎、尾椎	治疗神经源性膀胱的合适技术	神经根对应区域的疼痛,急性尿失禁,尿潴留,盆底肌过度活动,福勒综合征,大便失禁,间质性膀胱炎等	椎间孔狭窄	脑脊液漏,硬膜内/外出血,神经根损伤,感染,椎间孔外血肿
经椎间孔神经根电刺激	以经皮穿刺的方式将电极引到同侧硬膜外腔,在硬膜外腔中把电极引导到目标椎间孔中	胸椎、腰椎、骶椎	固定牢固,不易发生电极迁移	神经根对应区域的疼痛,间质性膀胱炎,腰椎间盘突出,腰腿痛,腹股沟神经痛,椎间盘源性背痛等	硬膜外纤维化,隐性脊柱裂,椎滑脱症,椎间孔狭窄,脊椎病	脑脊液漏,硬膜内/外出血,神经根损伤,感染
经脊柱神经根电刺激	以经皮穿刺的方式将电极引到对侧硬膜外腔,在硬膜外腔中引导电极,穿过中线,并进入目标椎间孔中	颈椎、胸椎、腰椎、骶椎	不受硬膜外瘢痕、狭窄或邻近节段融合的影响	该技术仅在尸体上尝试过,未应用于临床	-	-

六、PNS 治疗 PNP 的临床应用

PNS 已广泛应用于多种 PNP 的治疗,包括带状疱疹后神经痛、糖尿病周围神经病变、三叉神经痛、幻肢痛、癌性神经痛和偏头痛等,并显示出良好疗效。

一项针对 68 例带状疱疹后神经痛患者的回顾性研究显示,PNS 治疗不仅能有效缓解疼痛、减少镇痛药用量,还可改善患者心理健康,且无出血、感染或疼痛加重等不良反应^[55]。2024 年一项纳入 106 例糖尿病周围神经病变患者的队列研究结果显示,经 SNRS 与 SCS 治疗 6 个月后,分别有 80.43% 和 79.55% 的患者疼痛减轻 $\geq 50\%$,且疗效持续稳定;此外,所有患者的腓总神经、腓浅神经及胫神经传导速度均显著提高,表明 2 种电刺激均能改善神经功能^[56]。Dodick 等^[57]研究发现,125 例难治性慢性偏头痛患者经枕神经电刺激治疗后,头痛天数减少 (7.7 ± 8.7) d,59.5% 和 47.8% 的患者疼痛程度分别降低 30% 和 50%,67.9% 的患者疗效极佳或良好。PNS 可与其他疗法协同应用。如 van Gorp 等^[58]研究表明,52 例腰椎手术失败综合征患者采用 PNS 联合 SCS 治疗 12 个月后的镇痛效果显著优于采用单一 SCS 治疗。

七、PNS 的优势与不良反应

PNS 在 PNP 的治疗中具有独特优势:(1)微创/无创:PNS 通常采用经皮穿刺方式,仅需一根或几根电极,避免了传统手术的大面积创伤,而 TENS 则为无创治疗;(2)适用范围广:PNS 不仅针对某些特定的疾病有镇痛作用,大多数神经病理性疼痛都可以尝试 PNS 治疗;(3)适用于复杂疼痛:对于难以准确定位某一具体神经或涉及多根神经的复杂疼痛,可采用 PNFS 针对疼痛部位进行治疗;对于周围神经处于活动频繁、空间狭窄、解剖位置复杂的情况,可采用 SNRS 或 DRGS 治疗;(4)联合治疗:PNS 可以与其他技术(如 SCS)联合使用以提高治疗效果;(5)减少药物依赖:PNS 可减少患者对药物的需求,进而降低药物相关的不良反应;(6)患者依从性良好:刺激电极永久植入后可以长时间工作,不仅有效地缓解患者疼痛,而且可以减少药物的频繁使用,提高患者依从性;(7)个体化治疗:可以根据不同患者的具体情况,调节刺激参数,达到个体化治疗的效果。

然而,PNS 治疗仍存在一定的不良反应发生风险,包括电极移位或断裂、植入部位红肿感染以及感觉异常等。2024 年 Kapural 等^[59]的研究显示,在接受 PNS 治疗的截肢后疼痛患者中,约 28.7% 的患者出现了植入不适、局部疼痛或伤口感染等不良反应,其中严重设备相关不良反应发生率为 3.4%。这些不良反应会显著影响镇痛效果,其发生与手术操作、患者体质、术后护理及植入部位特性(如解剖空间大小、活动度)密切相关。因此,提高手术精准度、优化治疗方案选择、改善患者术前状态、加强术后管理,以及持续改进 PNS 技术以适应复杂临床需求,是提升疗效并降低不良反应发生风险的关键。

八、总结和展望

PNS 作为一种创新的治疗手段,在 PNP 的治疗中展现出显著优势,能有效缓解疼痛、促进神经修复并减少药物依赖。

然而该技术仍面临诸多挑战:(1)现有刺激电极存在生物相容性不足、MRI 兼容性差等问题,植入后可能引发炎症反应,且磁性材料在 MRI 检查时易导致电极移位或因磁产热而损伤神经。此外,电极柔韧性和尺寸的局限性影响了其对复杂解剖部位(如坐骨神经)疼痛的治疗效果,患者常需长期制动以避免发生并发症。(2)植入式电源面临持久性与舒适性相矛盾的情况,无线电极虽提升舒适度却缩短了续航时间。(3)当前参数调节过度依赖医生,未来应优化为医患协同模式。(4)个体化治疗差异和镜像镇痛现象等提示需通过分子标志物和大数据分析来优化患者选择,并深入探究其中枢神经机制。

随着 PNS 技术的不断进步和临床应用的深入,PNS 设备将更趋于微型化、无线化、持久化,以提高患者的舒适度和便利性。同时,新型生物兼容材料的研发将减少植入电极的排斥反应和炎症反应,提升电极的长期稳定性和信号质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘佳鑫:文献检索及整理、文章撰写;杨文强:文献检索及整理;王琦:研究指导;张黎:文章修改、研究指导、文章审阅、经费支持

参 考 文 献

- [1] Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population[J]. *Pain*, 2008, 136(3): 380-387. DOI: 10.1016/j.pain.2007.08.013.
- [2] Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology[J]. *Pain*, 2008, 137(3): 473-477. DOI: 10.1016/j.pain.2008.04.025.
- [3] Inquimbert P, Moll M, Latremoliere A, et al. NMDA receptor activation underlies the loss of spinal dorsal horn neurons and the transition to persistent pain after peripheral nerve injury[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(9): 2678-2689. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.04.107.
- [4] Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Mika J, et al. Peripheral mechanisms of neuropathic pain-the role of neuronal and non-neuronal interactions and their implications for topical treatment of neuropathic pain[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(2): 77. DOI: 10.3390/ph14020077.
- [5] Anand S, Rajagopal S. A comprehensive review on the regulatory action of TRP channels: a potential therapeutic target for nociceptive pain[J]. *Neurosci Insights*, 2023, 18: 26331055231220340. DOI: 10.1177/26331055231220340.
- [6] Basso L, Altier C. Transient receptor potential channels in neuropathic pain[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 32: 9-15. DOI: 10.1016/j.coph.2016.10.002.
- [7] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity[J]. *J Pain*, 2009, 10(9): 895-926. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.06.012.
- [8] Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 259-301. DOI: 10.1152/physrev.00045.2019.
- [9] Chen W, Chi YN, Kang XJ, et al. Accumulation of Ca(v)3.2 T-type calcium channels in the uninjured sural nerve contributes to

- neuropathic pain in rats with spared nerve injury[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 24. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00024.
- [10] 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. DOI: 10.1016/j.it.2016.10.001.
- [11] Davoli-Ferreira M, de Lima KA, Fonseca MM, et al. Regulatory T cells counteract neuropathic pain through inhibition of the Th1 response at the site of peripheral nerve injury[J]. *Pain*, 2020, 161(8): 1730-1743. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001879.
- [12] Komori T, Morikawa Y, Inada T, et al. Site-specific subtypes of macrophages recruited after peripheral nerve injury[J]. *Neuroreport*, 2011, 22(17): 911-917. DOI: 10.1097/WNR.0b013e32834cd76a.
- [13] Ghazisaeidi S, Muley MM, Salter MW. Neuropathic pain: mechanisms, sex differences, and potential therapies for a global problem[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2023, 63: 565-583. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-051421-112259.
- [14] Molliver DC, Immke DC, Fierro L, et al. ASIC3, an acid-sensing ion channel, is expressed in metaboreceptive sensory neurons[J]. *Mol Pain*, 2005, 1: 35. DOI: 10.1186/1744-8069-1-35.
- [15] Calejesan AA, Kim SJ, Zhuo M. Descending facilitatory modulation of a behavioral nociceptive response by stimulation in the adult rat anterior cingulate cortex[J]. *Eur J Pain*, 2000, 4(1): 83-96. DOI: 10.1053/eujp.1999.0158.
- [16] Chen Q, Heinricher MM. Shifting the balance: how top-down and bottom-up input modulate pain via the rostral ventromedial medulla[J]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2022, 3: 932476. DOI: 10.3389/fpain.2022.932476.
- [17] Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation[J]. *Trends Neurosci*, 2002, 25(6): 319-325. DOI: 10.1016/s0166-2236(02)02157-4.
- [18] Ossipov MH, Hong Sun T, Malan P Jr, et al. Mediation of spinal nerve injury induced tactile allodynia by descending facilitatory pathways in the dorsolateral funiculus in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2000, 290(2): 129-132. DOI: 10.1016/s0304-3940(00)01338-0.
- [19] Calejesan AA, Kim SJ, Zhuo M. Descending facilitatory modulation of a behavioral nociceptive response by stimulation in the adult rat anterior cingulate cortex[J]. *Eur J Pain*, 2000, 4(1): 83-96. DOI: 10.1053/eujp.1999.0158.
- [20] Ellrich J, Ulucan C, Schnell C. Are "neutral cells" in the rostral ventro-medial medulla subtypes of on- and off-cells?[J]. *Neurosci Res*, 2000, 38(4): 419-423. DOI: 10.1016/s0168-0102(00)00190-5.
- [21] Heinricher MM, Barbaro NM, Fields HL. Putative nociceptive modulating neurons in the rostral ventromedial medulla of the rat: firing of on- and off-cells is related to nociceptive responsiveness[J]. *Somatosens Mot Res*, 1989, 6(4): 427-439. DOI: 10.3109/0890228909144685.
- [22] Liu X, Wang G, Ai G, et al. Selective ablation of descending serotonin from the rostral ventromedial medulla unmasks its pronociceptive role in chemotherapy-induced painful neuropathy[J]. *J Pain Res*, 2020, 13: 3081-3094. DOI: 10.2147/JPR.S275254.
- [23] 国家疼痛专业质控中心神经病理性疼痛专家组. 神经病理性疼痛评估与管理中国指南(2024版)[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(1): 5-14. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2024.01.003.
- Neuropathic Pain Expert Group of National Pain Professional Quality Control Center. Chinese guidelines for the assessment and management of neuropathic pain (2024 edition) [J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2024, 30(1): 5-14. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2024.01.003.
- [24] Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2020, 176(5): 325-352. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.01.361.
- [25] Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory[J]. *Science*, 1965, 150(3699): 971-979. DOI: 10.1126/science.150.3699.971.
- [26] Men DS, Matsui Y. Peripheral nerve stimulation increases serotonin and dopamine metabolites in rat spinal cord[J]. *Brain Res Bull*, 1994, 33(6): 625-632. DOI: 10.1016/0361-9230(94)90225-9.
- [27] Sluka KA, Deacon M, Stibal A, et al. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(2): 840-846.
- [28] Chen YW, Tzeng JI, Lin MF, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation attenuates postsurgical allodynia and suppresses spinal substance P and proinflammatory cytokine release in rats [J]. *Physical Therapy*, 2015, 95(1): 76-85. DOI: 10.2522/ptj.20130306.
- [29] Cui Y, Hu C, Niu C, et al. Electroacupuncture attenuates spared nerve injury-induced neuropathic pain possibly by promoting the progression of AMPK/mTOR-mediated autophagy in spinal microglia[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(23): 1278. DOI: 10.21037/atm-22-5273.
- [30] Ahmed S, Plazier M, Ost J, et al. The effect of occipital nerve field stimulation on the descending pain pathway in patients with fibromyalgia: a water PET and EEG imaging study[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 191. DOI: 10.1186/s12883-018-1190-5.
- [31] Wan K, Xu Q, Shi Y, et al. Electroacupuncture produces analgesic effects via cannabinoid CB1 receptor-mediated GABAergic neuronal inhibition in the rostral ventromedial medulla[J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 30. DOI: 10.1186/s13020-025-01083-4.
- [32] Strand NH, D' Souza R, Wie C, et al. Mechanism of action of peripheral nerve stimulation[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2021, 25(7): 47. DOI: 10.1007/s11916-021 00962-3.
- [33] Hanai F. Effect of electrical stimulation of peripheral nerves on neuropathic pain[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000, 25(15): 1886-1892. DOI: 10.1097/00007632-200008010-00005.
- [34] Mokhtari T, Ren Q, Li N, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation in relieving neuropathic pain: basic mechanisms and clinical applications[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2020, 24(4): 14. DOI: 10.1007/s11916-020-0846-1.
- [35] Al-Zamil M, Minenko IA, Kulikova NG, et al. Clinical experience of high frequency and low frequency TENS in treatment of diabetic neuropathic pain in russia[J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10(2): 250. DOI: 10.3390/healthcare10020250.
- [36] Cavalcante Miranda de Assis D, Martins LÊ, Teixeira Goes B, et al. The parameters of transcutaneous electrical nerve stimulation are critical to its regenerative effects when applied just after a

- sciatic crush lesion in mice[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 572949. DOI: 10.1155/2014/572949.
- [37] Lu MC, Ho CY, Hsu SF, et al. Effects of electrical stimulation at different frequencies on regeneration of transected peripheral nerve[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2008, 22(4): 367-373. DOI: 10.1177/1545968307313507.
- [38] Koppes AN, Nordberg AL, Paolillo GM, et al. Electrical stimulation of schwann cells promotes sustained increases in neurite outgrowth[J]. Tissue Eng Part A, 2014, 20(3-4): 494-506. DOI: 10.1089/ten.TEA.2013.0012.
- [39] 马铭, 王艳, 袁一鸣, 等. cAMP 信号通路在周围神经损伤后轴突再生中的作用研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2023, 22(7): 718-723. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20221106-00802.
- Ma M, Wang Y, Yuan YM, et al. Research progress on the role of cAMP signaling pathway in axon regeneration after peripheral nerve injury[J]. Chin J Neuromed, 2023, 22(7): 718-723. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20221106-00802.
- [40] Singh B, Krishnan A, Micu I, et al. Peripheral neuron plasticity is enhanced by brief electrical stimulation and overrides attenuated regrowth in experimental diabetes[J]. Neurobiol Dis, 2015, 83: 134-151. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.08.009.
- [41] Banks GP, Winfree CJ. Evolving techniques and indications in peripheral nerve stimulation for pain[J]. Neurosurg Clin N Am, 2019, 30(2): 265-273. DOI: 10.1016/j.nec.2018.12.011.
- [42] Weiner RL, Reed KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia[J]. Neuromodulation, 1999, 2(3): 217-221. DOI: 10.1046/j.1525-1403.1999.00217.x.
- [43] Li R, Zhang P, Lu J, et al. Case report: ultrasound-guided median nerve electrical stimulation on functional recovery of hemiplegic upper limb after stroke[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1244192. DOI: 10.3389/fneur.2023.1244192.
- [44] Xu M, Liu J, Zhang H, et al. Trigeminal ganglion electrical stimulation for trigeminal nerve postherpetic neuralgia: a retrospective study[J]. J Pain Res, 2023, 16: 3633-3641. DOI: 10.2147/JPR.S432842.
- [45] Manning A, Ortega RG, Moir L, et al. Burst or conventional peripheral nerve field stimulation for treatment of neuropathic facial pain[J]. Neuromodulation, 2019, 22(5): 645-652. DOI: 10.1111/ner.12922.
- [46] Johnson MI. Resolving long-standing uncertainty about the clinical efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) to relieve pain: a comprehensive review of factors influencing outcome[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(4): 378. DOI: 10.3390/medicina57040378.
- [47] Weiner RL, Garcia CM, Vanquathem N. A novel miniature, wireless neurostimulator in the management of chronic craniofacial pain: preliminary results from a prospective pilot study[J]. Scand J Pain, 2017, 17: 350-354. DOI: 10.1016/j.sjpain.2017.09.010.
- [48] Zuidema X, Breel J, Wille F. S3 Dorsal root ganglion/nerve root stimulation for refractory postsurgical perineal pain: technical aspects of anchorless sacral transforaminal lead placement[J]. Case Rep Neurol Med, 2016, 2016: 8926578. DOI: 10.1155/2016/8926578.
- [49] Parker T, Huang Y, Raghu A, et al. Supraspinal effects of dorsal root ganglion stimulation in chronic pain patients[J]. Neuromodulation, 2021, 24(4): 646-654. DOI: 10.1111/ner.13408.
- [50] Kellner CP, Kellner MA, Winfree CJ. Spinal nerve root stimulation [J]. Prog Neurol Surg, 2011, 24: 180-188. DOI: 10.1159/000323050.
- [51] Ishizaka S, Tsuda M, Urasaki E. Extraforaminal lumbar nerve root stimulation for neuropathic pain: a case report[J]. A A Pract, 2018, 11(9): 244-246. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000796.
- [52] Aló KM, Yland MJ, Feler C, et al. A study of electrode placement at the cervical and upper thoracic nerve roots using an anatomic trans-spinal approach[J]. Neuromodulation, 1999, 2(3): 222-227. DOI: 10.1046/j.1525-1403.1999.00221.
- [53] Liu Y, Yan H, Wan C, et al. Short-term supraorbital nerve stimulation and pain relief for acute and subacute ophthalmic herpetic neuralgia: a randomized controlled crossover trial[J]. Pain Physician, 2024, 27(4):203-212.
- [54] Bina RW, Palsma RS, Weinand ME, et al. Peripheral nerve stimulation for refractory trigeminal pain: recent single-institution case series with long-term follow-up and review of the literature [J]. Neuromodulation, 2020, 23(6): 796-804. DOI: 10.1111/ner.13132.
- [55] Wan CF, Song T. Short-term peripheral nerve stimulation relieve pain for elder herpes zoster ophthalmicus patients: a retrospective study[J]. Neuromodulation, 2021, 24(6): 1121-1126. DOI: 10.1111/ner.13288.
- [56] Han YF, Cong X. Comparison of the efficacy of spinal cord stimulation and dorsal root ganglion stimulation in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective, cohort-controlled study[J]. Front Neurol, 2024, 15: 1366796. DOI: 10.3389/fneur.2024.1366796.
- [57] Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study[J]. Cephalalgia, 2015, 35(4): 344-358. DOI: 10.1177/0333102414543331.
- [58] van Gorp E, Teernstra O, Aukes HJ, et al. Long-term effect of peripheral nerve field stimulation as add-on therapy to spinal cord stimulation to treat low back pain in failed back surgery syndrome patients: a 12-month follow-up of a randomized controlled study [J]. Neuromodulation, 2019, 22(8): 970-977. DOI: 10.1111/ner.12776.
- [59] Kapural L, Melton J, Kim B, et al. Primary 3-month outcomes of a double-blind randomized prospective study (the QUEST study) assessing effectiveness and safety of novel high-frequency electric nerve block system for treatment of post-amputation pain [J]. J Pain Res, 2024, 17: 2001-2014. DOI: 10.2147/JPR.S463727.

(收稿日期: 2025-02-26)

(本文编辑: 王志娟)

