

基于神经调控的慢性疼痛治疗方法介绍

吴 文*

南方医科大学珠江医院, 广东 广州 510282

* 通信作者: 吴文, E-mail: wuwen66@163.com

收稿日期: 2023-10-29; 接受日期: 2023-12-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(82372553, 82172526); 广东省基础与应用基础研究基金面上项目(2021A1515011042)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.01001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



吴 文, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士后合作导师, 南方医科大学珠江医院康复医学科主任, 南方医科大学康复医学院副院长。国家自然科学基金与广东省自然科学基金项目评审专家, 科技奖评审专家。中华医学会物理医学与康复分会委员, 中国医师协会康复医师分会常务委员, 中国康复医学会脑机接口与康复专委会副主任委员, 中国残联康复评定专业委员会常务委员, 广东省医学会物理医学与康复医学分会副主任委员, 广东省健康管理学会疼痛多学科管理专业委员会副主任委员, 广东省康复医学会脑功能检测与调控分会会长, 广东省医学会心身医学分会副主任委员。主持国家自然科学基金及省市各级科研项目 10 余项(其中国家自然科学基金面上项目 4 项)。获省部级科技进步二等奖 1 项, 中华医学会教育技术成果二等奖 1 项, 中国康复医学会科技进步奖一等奖 1 项, 广东省康复医学会科技进步奖一等奖 1 项。发表国内外学术论文 90 篇(其中 SCI 收录 40 余篇), 主编医学视听教材 3 套, 参编医学教材 9 本。申请专利 8 项, 授权专利 6 项。

摘要 随着人口老龄化发展, 慢性疼痛已成为严重的公共卫生问题。长期依赖药物治疗面临依赖性和毒副作用的困境。基于神经调控的非药物干预治疗为改善此情况提供了新思路。本文首先阐明慢性疼痛的现状与药物治疗的局限, 指出拓展神经调控治疗的必要性。然后详细讨论神经调控治疗机制、主要方法及临床应用情况。同时, 文章介绍了治疗效果评估的关键指标, 并分析目前治疗方法的优劣势。最后, 文章归纳相关治疗手段及当前面临的问题和挑战, 展望未来研究方向, 旨在系统梳理基于神经调控的慢性疼痛治疗策略, 为改善慢性疼痛患者预后质量提供借鉴。

关键词 慢性疼痛; 老龄化; 神经调控; 疗效评价

慢性疼痛的定义为超过正常组织损伤修复时间的持续性疼痛, 通常为持续时间超过 3 个月的疼痛^[1]。也就是说, 当疼痛持续时间超过预期的组织修复时间时, 就发展为慢性疼痛。这一定义强调了疼痛的持续时间, 以与急性疼痛相区分。急性疼痛是警示作用, 提示组织损伤或疾病, 通常在几天至

几周内缓解, 而慢性疼痛已经失去警示作用, 成为一种病症本身^[2]。

全球范围内的大规模流行病学调查显示, 慢性疼痛的平均患病率为 11%~40%^[3]。美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)的研究估计 2021 年美国慢性疼痛的患病

引用格式: 吴文. 基于神经调控的慢性疼痛治疗方法介绍[J]. 康复学报, 2024, 34(1): 1-7, 14.

WU W. Introduction to neuromodulation-based therapies for chronic pain [J]. Rehabil Med, 2024, 34(1): 1-7, 14.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.01001

率为 20.9%^[4]。发病率还与年龄呈正相关,老年人群发病率较高,65~84 岁年龄组人群的慢性疼痛患病率高达 30%^[4-5]。不同疼痛类型的发病率也有所不同,慢性广泛性疼痛患病率为 9.60%^[6],慢性神经病理性疼痛患病率为 9.20%^[7],纤维肌痛患病率为 1.78%^[8]。随着全球人口老龄化,慢性疼痛发病率还在不断上升,已成为一个重大的公共卫生问题^[5]。慢性疼痛不仅导致患者生活质量下降,还增加了社会医疗资源支出,带来巨大的经济负担。

慢性疼痛会对患者的生活质量产生广泛危害。首先是情绪问题,慢性疼痛患者更易抑郁和焦虑,疼痛本身以及功能障碍更易导致负面情绪^[9-10]。其次是睡眠质量下降,研究显示超过 50% 的慢性疼痛患者有睡眠障碍,疼痛及情绪问题共同导致睡眠障碍^[3,10]。此外,慢性疼痛导致患者活动能力下降、工作效率降低,严重影响其工作和生活^[11]。

鉴于现有药物治疗方法存在一定局限性,采用非药物的方法调控中枢和外周神经系统治疗慢性疼痛已成为一个必要的研究方向^[12]。这些新方法具有减少药物依赖的潜在优势,其科学依据在于慢性疼痛的发生与中枢神经系统功能失调有关,因此可以通过调节中枢神经异常激活状态来治疗慢性疼痛^[12]。此外,刺激外周神经可以调节疼痛信号输入,阻断疼痛信号上行传导通路,也是治疗慢性疼痛的重要靶点。因此,这些神经调控治疗方法可以针对慢性疼痛的发病机制开展治疗。

综上,深入研究神经调控治疗的机制及提高其临床效果,是当前和未来较长一段时间内该领域的重要课题。现拟就神经调控治疗方法在慢性疼痛治疗中的应用进展进行介绍。

1 神经调控干预治疗慢性疼痛的机制

疼痛的产生和传导依赖于复杂的神经生理机制。当组织受到损伤或刺激时,末梢伤害性感受器激活,产生动作电位沿传入神经纤维。这些感受器主要包括伤害性感受器 TRPV1 以及其他敏感性离子通道等^[13]。动作电位经一级神经元传导入脊髓后脑,激活二级神经元,沿脊髓上行通路上升至丘脑、下丘脑、海马体,最终达到大脑感觉皮层,形成疼痛知觉^[14]。此外,脑干-脊髓间的下行抑制系统也可调节传入的疼痛信号。神经递质如谷氨酸、P 物质也参与调控疼痛传导^[15]。疼痛为主观体验,也与大脑皮层相关区域的认知和情感处理机制有关^[16]。

常用的治疗方法包括经颅磁刺激治疗(transcranial magnetic stimulation, TMS)、脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)和经皮电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)等^[17-19]。尽管这些神经调节方式通过不同的机制起作用,但它们基本通过促进神经可塑性来共享修复功能。这可能涉及突触可塑性以及改变神经元兴奋性的功能修饰(例如改变电压门控钠通道或钙通道的开闭)。在细胞水平上,刺激可以改变单个神经元的电状态;在体液信号水平上,可以引起神经递质活动;在网络层面,可以改变神经元回路;在行为层面,可以导致疼痛和功能的变化。

相关研究结果提示 TMS 可以影响中枢系统,通过抑制痛觉过敏发挥作用,具体机制包括影响神经递质如神经肽 Y、内源性阿片受体系统的释放,调节 NMDA 受体和 AMPA 受体等,进而改善疼痛认知和情感成分^[20]。此外, TENS 可直接作用于感受器抑制外周痛觉输入,促进非药物干预方法在疼痛管理中的应用。

与此同时,针对疼痛传导通路不同部位的调控研究也取得了进展。在中枢层面,经 TMS 调控相关皮层区域激活内源性 μ 阿片系统,该系统在镇痛和情感疼痛调节中发挥着至关重要的作用。研究表明, TMS 可以引起神经网络的功能重组,实现对感觉关键脑区的功能重塑^[21]。SCS 可广泛地激活脊髓背角下行抑制系统,抑制疼痛传入神经信号,显示出其镇痛效果^[22]。有研究指出, SCS 增加了周围神经性疼痛模型中脑干蓝斑的神经元活性,但并未改变脊髓背角中去甲肾上腺素的表达,这揭示了 SCS 可能存在的镇痛机制^[23]。在外周输入层面,应用脉冲射频调控三叉神经组织,可以显著阻断周围神经的痛觉信号产生及上行^[24]。

相比而言,中枢调控优势在于整体调节疼痛处理,但刺激参数难以掌握。脊髓调控可激活强大的下行抑制效应,但作用范围有限。外周调控直接阻断或减弱疼痛信号输入,但损伤性较大。综上所述,神经调控治疗通过脑、脊髓和外周不同途径和层面影响疼痛传导通路,可有效抑制疼痛信号产生和上行,为开发相应的治疗策略提供了理论依据。

2 神经调控干预治疗方法

神经调控干预治疗方法可以分为脑调控、脊髓调控和外周调控 3 大类。脑调控直接作用于中枢神经系统,脊髓调控针对脊髓传导路径,外周调控则

作用于感受器和外周神经。

无创脑电图反馈(electroencephalogram-neuro-feedback, EEG-NFB)是一种中枢调控的生物反馈治疗方法。通过检测和反馈疼痛相关的脑电活动,使患者识别出特定的脑电模式并自主调节,以达到减轻疼痛的治疗效果^[25]。与药物和侵入式治疗相比,这种治疗无创伤,通过调控中枢神经系统活动来治疗慢性疼痛^[25]。临床研究表明,EEG-NFB治疗可安全有效地减轻多种难治性慢性疼痛,包括神经病理性疼痛、腰腿痛、纤维肌痛、复杂性区域疼痛综合征和糖尿病痛性神经病变等,并提高患者生活质量^[25-27]。随机对照研究发现,经过EEG-NFB治疗后,纤维肌痛患者的疼痛评分、一般健康状况及睡眠症状有明显的改善^[28],但相关机制研究还较少。相关Meta分析报告也指出,EEG-NFB可以安全有效地改善慢性疼痛的感觉障碍,并对抑郁、焦虑、疲劳和失眠等伴随症状有缓解作用^[29]。典型的治疗方案为:使用顶中央区(central midline cortex, Cz)或身体感觉相关初级感觉皮层区(primary somatosensory cortex, S1)作为信号检测点,提取 α 波或 θ 波作为反馈信号,治疗期为10~15次,每次治疗30 min。与TMS等其他中枢调控方法相比,EEG-NFB操作简单,无需精确定位,但治疗周期较长,其临床应用还面临效果验证不足、个体参数选择难等问题。因此,这一治疗方法仍待大样本随机对照研究验证其临床效果,并深入探究作用机制,以期确定适应证并建立标准化的治疗方案。

TMS属于中枢调控方式,是通过磁场穿颅非侵入性地调控脑皮质活动的治疗技术^[17]。在治疗慢性疼痛时,TMS主要刺激与疼痛调控相关的前额叶皮层、前扣带回以及初级感觉皮层等目标区,从而调节中枢疼痛网络,还可激活下行抑制系统从而抑制疼痛信号传入^[30]。研究显示TMS治疗可安全有效地缓解各种难治性慢性疼痛,如慢性神经病理性疼痛、纤维肌痛和卒中后头痛等,提高患者的生活质量^[17,31]。有研究发现在右侧背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)上应用TMS可显著降低纤维肌痛患者长达6个月的疼痛评分^[32]。对于神经病理性疼痛rTMS可能只是较小的治疗效应。系统评价显示,TMS刺激初级运动皮层(primary motor cortex, M1)可改善慢性神经病理性疼痛,并在多次刺激中获益^[33]。推荐的刺激参数为:靶点多选用M1或DLPFC脑区,80%~100%运动阈值强度,频率5~10 Hz,每次治疗20~30 min,治疗周期为2~4周。

使用TMS应关注诱发癫痫的可能性以及对金属植入物的影响,须在有效评估和安全剂量下进行操作^[34]。相比药物治疗,TMS可以避免长期使用药物的毒副作用和依赖风险。与植入式电刺激相比,其优势在于无创伤,但其精确治疗参数和长期效应还需验证。未来的研究可探索TMS与药物和康复治疗的联合应用,以期进一步提高疗效并减少依赖性。

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)也是中枢调控治疗手段,主要通过微弱的直流电刺激皮层调节脑活动。其通过头皮电极释放微弱直流,选择性地调节与疼痛相关脑区的活性,改变皮层兴奋性,从而调制疼痛处理过程^[35]。临床试验表明,tDCS治疗可安全有效地缓解多种难治性慢性疼痛,包括脊髓损伤后疼痛、偏头痛、腰痛、腹痛、膝关节置换术后的膝关节疼痛以及纤维肌痛等^[31,36-37]。有研究者发现M1或S1上应用tDCS阴极可用于偏头痛的预防和治疗^[38]。另外有研究显示当tDCS直接靶向左侧前扣带回皮层时,慢性腰痛患者的疼痛分数和抑郁症状均显著改善^[39]。推荐的参数为:电流强度1~2 mA,持续时间20~30 min,阳极置于M1/DLPFC或疼痛对侧皮层,阴极置于眶额叶或对侧皮层,治疗周期为2~4周^[37]。tDCS治疗可以改善疼痛症状,提高患者生活质量,且无神经损伤的风险。与TMS相比,tDCS设备简单易行,更有利于推广,但相关疗效仍有待验证。tDCS治疗有望成为多种难治性疼痛的非药物治疗选择之一,但其精确作用机制和治疗方案仍有待在更大样本的随机对照试验中验证。

SCS治疗属于脊髓调控方式,其通过植入脊髓旁或脊髓背角的刺激电极,释放低频率、低强度电流,激活脊髓抑制系统,抑制上行痛觉信号传导,并促进下行抑制通路释放内源性阿片肽等神经递质,最终达到镇痛目的^[18]。临床研究显示,SCS可有效减轻多种难治性慢性疼痛^[22],如背部手术失败综合征、复杂性区域疼痛综合征和复杂的周围神经病变等,且优于常规保守治疗^[12]。一个大型多中心临床对照研究显示,SCS在治疗背部手术失败综合征过程中可明显改善疼痛程度,且对减少阿片类药物的摄入量有帮助,但该研究也指出SCS干预存在感染、电极移位和血肿等并发症,需要综合考虑^[40]。同样的,SCS对复杂性区域疼痛综合征也有疼痛改善的作用,但长期随访显示也有部分患者相关症状改善不明显,需要进一步研究^[41]。推荐的参数为:频率

40~60 Hz, 脉宽 120~240 μ s, 刺激强度 50%~80% 感觉阈下。SCS 治疗需要精准定位刺激部位, 并针对个体差异调节刺激参数。相比 TMS 等经颅刺激, SCS 更直接激活脊髓抑制系统产生下行调控, 是应用最广泛的植入式神经刺激疗法之一, 疗效更确切, 但创伤性较大, 并发症也更多, 精准的个体化参数选择和长期效应有待研究。

脉冲射频治疗和射频消融治疗属于外周调控方式, 其中连续射频利用电流的热效应产生组织损伤, 破坏神经及其他软组织^[42]。脉冲射频治疗采用间歇性脉冲电流, 使组织温度升高到 42~45 $^{\circ}$ C, 可避免永久性损伤, 并具有调节外周神经功能的作用^[24]。而射频消融持续加热组织至 60 $^{\circ}$ C 左右, 造成细胞坏死, 完全阻断神经结构及功能^[43]。研究显示, 射频消融可有效治疗特发性三叉神经痛等多种疼痛, 是治疗某些疼痛的标准方法之一, 但也存在并发症风险^[44]。脉冲射频的疗效较温和, 组织损伤小, 更适用于需要长期调控的疼痛。有研究指出射频消融和脉冲射频均能明显改善慢性周围神经痛的疼痛评分 (>50%), 但也提出除关注射频对神经的影响之外, 还应关注对血管的潜在损害^[45]。另外有研究表明, 脉冲射频可以有效缓解慢性神经根性疼痛, 且优于局部麻醉给药^[46]。射频治疗参数的选择和优化是决定治疗效果和安全性的关键。这需要在更大样本研究中进行系统性的研究。

TENS 是一种外周调控手段, 通过在疼痛部位皮肤贴置电极, 释放低频率、低强度电流, 产生轻微刺激和麻木感, 直接调节外周痛觉^[19]。TENS 治疗可激活神经粗纤维, 抑制痛觉传入。也可促进内源性阿片释放激活下行抑制^[19,47]。临床试验表明, TENS 治疗可有效缓解包括腰痛、肩周炎在内的多种肌肉骨骼性疼痛、偏头痛和神经病理性疼痛, 无明显毒副作用^[19,48]。推荐的参数为低频刺激 (2~5 Hz) 或高频刺激 (50~100 Hz), 强调个体化设定。TENS 常规刺激方案: 在 1 周内, 以 3~4 d 为周期, 每天使用 1~3 次, 每次使用时间为 30 min, 以获得最大的临床治疗效果。TENS 优势在于操作简单, 无创伤, 但需要反复治疗, 镇痛作用时间有限, 主要作为辅助性镇痛疗法。参数设定优化和提高单次治疗的持续镇痛时间是该方法今后需要解决的问题之一。

需要说明的是, 由于篇幅所限, 本文未能详细覆盖所有的神经调控治疗方式, 还有其他一些新兴的神经调控方法值得进一步探索, 如迷走神经刺激、经颅脉冲电场和经颅低频超声等治疗方法^[49-50]。

这些新方法为慢性疼痛的神经调控治疗提供了更多选择, 可以根据疼痛类型和部位进行个体化治疗, 为未来的临床应用带来了希望。但也有待在更大样本研究中验证其安全性及有效性。

3 神经调控干预的疗效评价

前文概述了当前用于慢性疼痛治疗的几种主要神经调控方法, 评估这些治疗方法的临床疗效和安全性是确定其应用价值的关键。本部分将重点介绍几种主要的疗效评价方式, 包括脑电图和脑功能成像评价治疗的中枢效应, 症状量表评估治疗对疼痛症状的改善, 生活质量量表评价治疗对生活功能的提高, 以及不良反应评估治疗的安全性。EEG 可以动态监测治疗的中枢效应, 是评估中枢调控作用的直接方式^[51]。功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 可以准确定位观察参与疼痛处理的脑区活动变化, 揭示治疗的中枢调控机制^[52-53]。症状量表可以直观反映治疗对疼痛程度的改善, 生活质量量表可以评价治疗对生活功能的全面提高, 不良反应的监测可以评估治疗的安全性。

EEG 可以动态记录痛觉相关脑区的电活动变化, 直接反映治疗对中枢处理的调控作用, 是评价治疗中枢效应的有利工具。在评价 TMS 治疗效果时, EEG 可以动态记录痛觉相关脑区的电活动变化, 直接反映 TMS 治疗调控中枢处理的效果。研究发现, TMS 治疗后, 慢性疼痛患者脑电中与痛觉处理相关的成分明显减少^[54]。fMRI 可准确定位观察参与疼痛处理的脑区活动改变, 揭示治疗调控的中枢机制。相关研究发现, 经 tDCS 刺激治疗后, 患者痛觉相关的脑岛叶、前扣带回活动降低^[55]。

视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 最常用于评估疼痛治疗前后症状变化, 采用直观的量化标记可以有效反映治疗对疼痛程度的改善。研究显示, TENS 治疗后患者 VAS 评分有明显降低, 反映出 TENS 可有效减轻疼痛^[56]。麦吉尔疼痛问卷 (McGill pain questionnaire, MPQ) 包含感觉和情感 2 个维度的词组评分, 可以更全面而细致地描述疼痛的特征改变。有研究采用 MPQ 评价 TENS 治疗效果, 治疗后这 2 项得分均显著下降^[57]。以上量表及其他量表可以直观反映治疗对疼痛症状的整体改善情况, 为判断治疗效果提供重要依据。

简易慢性疼痛接受问卷 (chronic pain acceptance questionnaire, CPAQ) 包含情感、睡眠、工作等

生活方面的评分,可以全方位评估治疗对患者生活质量的改善。研究采用CPAQ评价脑深部电刺激治疗效果,患者治疗后各维度得分均显著提高^[58]。SF-36健康调查量表(36-item short form survey, SF-36)广泛用于评估身体和精神健康状况,可以反映治疗对患者生理及社会功能的提高。TENS治疗后患者生理机能和社会机能均显著改善^[59]。生活质量量表可以评价治疗对日常生活功能的全面影响,与症状量表评估相结合,可以更全面地判断治疗效果。

关注不良反应也是疗效评价的关键。在神经系统方面,头痛、头晕是TMS最常见的不良反应,严重反应也有如惊厥等现象需要密切关注^[60]。射频和脉冲射频治疗存在神经热损伤风险,表现为感觉异常或肌力障碍,严重者可永久性损害^[61]。在皮肤方面,TENS偶见皮肤过敏反应,一般为轻微红肿,经处理可完全消退^[62]。记录和报告各类不良反应、评估治疗安全性十分必要。针对常见反应制定相应的预防措施,降低风险。

综上,采用多模态评价指标对神经调控治疗进行全面的疗效和安全性评估十分必要,可以从症状、生活质量、中枢效应等方面判断治疗利弊。结合各类评价优势,可以更准确理解治疗作用机制,为优化治疗提供依据。目前评估方法还存在局限,还需要开发更精确、敏感的手段,以实现治疗效果的精准测定。

4 当前神经调控干预面临的问题

尽管神经调控治疗方法在促进慢性疼痛治疗方面显示出巨大潜力,但在推广应用过程中也暴露出一定问题。如部分治疗的效果会因个体差异而出现波动,具体个体差异响应的原因还有待进一步研究^[63]。针对不同疼痛类型,同一治疗方法的敏感性也可能存在差异,这需要更多临床研究资料以明确不同适应证的治疗反应。此外,一些治疗参数的优化,如电流强度、脉冲频率选择等,还需要严格设计的临床试验来寻找最佳方案^[64]。再者,某些治疗方式的长期效果和安全性评估还需扩大样本量和观察时间,以使结论更为可靠。最后,部分治疗在设备昂贵、手术风险或并发症等方面也存在一定局限,这对其临床推广形成一定障碍^[65]。因此,神经调控治疗技术还需要持续优化和完善,以提高疗效并减少风险,以期实现更广泛的临床应用。

5 展望

展望未来,神经调控治疗技术还有许多值得探索的方向。首先,通过扩大样本量和延长随访时间,可以更全面地观察不同治疗的长期效果和安全性,使结论更具说服力。其次,研发更先进的治疗设备与技术,不仅可以提高治疗参数的可调控性,还能降低手术创伤风险,推动该领域向着微创和非创方向发展。此外,继续探索个体化的参数优化策略,有望实现不同患者精准的治疗方案选择。深入比较不同疼痛类型对特定治疗的反应特点,也是制定规范化方案的基础。结合脑成像和检测技术解析治疗的精确中枢机制,能加深我们对疗效的认识。还可开发更全面、准确的评估体系,实现对治疗效果进行精准而动态的测量。最后,研究联合药物、康复等治疗的整体策略,以及降低治疗成本和提升临床适用性,也是推广应用的关键。综上,神经调控治疗技术还需要持续探索创新,以发挥其在慢性疼痛治疗中的更大潜力。

参考文献

- [1] TREEDE R D, 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.
- [2] SCHUMACHER M A. Peripheral neuroinflammation and pain: how acute pain becomes chronic [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2024, 22(1): 6–14.
- [3] COHEN S P, VASE L, HOOTEN W M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances [J]. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2082–2097.
- [4] RIKARD S M, STRAHAN A E, SCHMIT K M, et al. Chronic pain among adults—United States, 2019–2021 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2023, 72(15): 379–385.
- [5] LARSSON C, HANSSON E E, SUNDQUIST K, et al. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors [J]. *Scand J Rheumatol*, 2017, 46(4): 317–325.
- [6] ANDREWS P, STEULTJENS M, RISKOWSKI J. Chronic widespread pain prevalence in the general population: a systematic review [J]. *Eur J Pain*, 2018, 22(1): 5–18.
- [7] BASKOZOS G, HÉBERT H L, PASCAL M M, et al. Epidemiology of neuropathic pain: an analysis of prevalence and associated factors in UK Biobank [J]. *Pain Rep*, 2023, 8(2): e1066.
- [8] HEIDARI F, AFSHARI M, MOOSAZADEH M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis [J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(9): 1527–1539.
- [9] ISHAK W W, WEN R Y, NAGHDECHI L, et al. Pain and depression: a systematic review [J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2018, 26(6): 352–363.
- [10] CHEATLE M D, FOSTER S, PINKETT A, et al. Assessing and

- managing sleep disturbance in patients with chronic pain [J]. *Sleep Med Clin*, 2016, 11(4):531–541.
- [11] MILLS S E E, NICOLSON K P, SMITH B H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(2):e273–e283.
- [12] KNOTKOVA H, HAMANI C, SIVANESAN E, et al. Neuromodulation for chronic pain [J]. *Lancet*, 2021, 397(10289):2111–2124.
- [13] ARORA V, CAMPBELL J N, CHUNG M K. Fight fire with fire: neurobiology of capsaicin-induced analgesia for chronic pain [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 220:107743.
- [14] STEIN C. Opioids, sensory systems and chronic pain [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 716(1/2/3):179–187.
- [15] ZIEGLGÄNSBERGER W. Substance P and pain chronicity [J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 375(1):227–241.
- [16] BUSHNELL M C, CEKO M, LOW L A. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(7):502–511.
- [17] GALHARDONI R, CORREIA G S, ARAUJO H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: a review of the literature [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96(4 Suppl):S156–S172.
- [18] VERRILLS P, SINCLAIR C, BARNARD A. A review of spinal cord stimulation systems for chronic pain [J]. *J Pain Res*, 2016, 9:481–492.
- [19] PALEY C A, WITTKOPF P G, 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.
- [20] CIAMPI DE ANDRADE D, MHALLA A, ADAM F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia depends on N-methyl-D-aspartate glutamate receptors [J]. *Pain*, 2014, 155(3):598–605.
- [21] HODKINSON D J, BUNGERT A, BOWTELL R, et al. Operculo-insular and anterior cingulate plasticity induced by transcranial magnetic stimulation in the human motor cortex: a dynamic casual modeling study [J]. *J Neurophysiol*, 2021, 125(4):1180–1190.
- [22] CAYLOR J, REDDY R, YIN S, et al. Spinal cord stimulation in chronic pain: evidence and theory for mechanisms of action [J]. *Bioelectron Med*, 2019, 5:12.
- [23] SUN L T, PENG C G, JOOSTEN E, et al. Spinal cord stimulation and treatment of peripheral or central neuropathic pain: mechanisms and clinical application [J]. *Neural Plast*, 2021, 2021:5607898.
- [24] VANNESTE T, VAN LANTSCHOOT A, VAN BOXEM K, et al. Pulsed radiofrequency in chronic pain [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30(5):577–582.
- [25] ROY R, DE LA VEGA R, JENSEN M P, et al. Neurofeedback for pain management: a systematic review [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:671.
- [26] BIRCH N, GRAHAM J, OZOLINS C, et al. Home-based EEG neurofeedback intervention for the management of chronic pain [J]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2022, 3:855493.
- [27] MUSSIGMANN T, BARDEL B, LEFAUCHEUR J P. Resting-state electroencephalography (EEG) biomarkers of chronic neuropathic pain. A systematic review [J]. *NeuroImage*, 2022, 258:119351.
- [28] WU L, FANG S, CHEN S, et al. Effects of neurofeedback on fibromyalgia: a randomized controlled trial [J]. *Pain Manag Nurs*, 2021, 22(6):755–763.
- [29] PATEL K, SUTHERLAND H, HENSHAW J, et al. Effects of neurofeedback in the management of chronic pain: a systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. *Eur J Pain*, 2020, 24(8):1440–1457.
- [30] NARO A, LEO A, BRAMANTI P, et al. Moving toward conscious pain processing detection in chronic disorders of consciousness: anterior cingulate cortex neuromodulation [J]. *J Pain*, 2015, 16(10):1022–1031.
- [31] BRENNER B, ERICSON T, KOHAN L. Advances in non-invasive neuromodulation [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2022, 26(10):709–717.
- [32] TANWAR S, MATTOO B, KUMAR U, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex for fibromyalgia syndrome: a randomised controlled trial with 6-months follow up [J]. *Adv Rheumatol*, 2020, 60(1):34.
- [33] GATZINSKY K, BERGH C, LILJEGREN A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in management of chronic neuropathic pain: a systematic review [J]. *Scand J Pain*, 2021, 21(1):8–21.
- [34] ROSSI S, ANTAL A, BESTMANN S, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: expert guidelines [J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(1):269–306.
- [35] PINTO C B, TEIXEIRA COSTA B, DUARTE D, et al. Transcranial direct current stimulation as a therapeutic tool for chronic pain [J]. *J ECT*, 2018, 34(3):e36–e50.
- [36] YOUNG J, ZOGHI M, KHAN F, et al. The effect of transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis: randomized controlled trial [J]. *Pain Medicine*, 2020, 21(12):3451–3457.
- [37] LEFAUCHEUR J P, ANTAL A, AYACHE S S, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(1):56–92.
- [38] RAHIMI M D, FADARDI J S, SAEIDI M, et al. Effectiveness of cathodal tDCS of the primary motor or sensory cortex in migraine: a randomized controlled trial [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(3):675–682.
- [39] MARIANO T Y, BURGESS F W, 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.
- [40] WITKAM R L, KRAGT E A M, ARNTS I J J, et al. Spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome: to trial or not to trial? [J]. *J Pain*, 2023, 24(7):1298–1306.
- [41] HOIKKANEN T, NISSEN M, IKÄHEIMO T M, et al. Long-term

- outcome of spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome [J]. *Neurosurgery*, 2021, 89(4):597-609.
- [42] SHI Y, WU W. Treatment of neuropathic pain using pulsed radiofrequency: a meta-analysis [J]. *Pain Physician*, 2016, 19(7):429-444.
- [43] VAN BOXEM K, VAN EERD M, BRINKHUIZEN T, et al. Radiofrequency and pulsed radiofrequency treatment of chronic pain syndromes: the available evidence [J]. *Pain Pract*, 2008, 8(5):385-393.
- [44] ZHANG X Y, PENG L H, LIU D Y. Radiofrequency therapies for trigeminal neuralgia: a systematic review and updated meta-analysis [J]. *Pain Physician*, 2022, 25(9):E1327-E1337.
- [45] ABD-ELSAYED A, ANIS A, KAYE A D. Radio frequency ablation and pulsed radiofrequency for treating peripheral neuralgias [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2018, 22(1):5.
- [46] MOORE D, GALVIN D, CONROY M J, et al. Characterisation of the effects of pulsed radio frequency treatment of the dorsal root ganglion on cerebrospinal fluid cellular and peptide constituents in patients with chronic radicular pain: a randomised, triple-blinded, controlled trial [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 343:577219.
- [47] SHI Y, WU W. Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):372.
- [48] WU L C, WENG P W, CHEN C H, et al. Literature review and meta-analysis of transcutaneous electrical nerve stimulation in treating chronic back pain [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2018, 43(4):425-433.
- [49] CHAKRAVARTHY K, CHAUDHRY H, WILLIAMS K, et al. Review of the uses of vagal nerve stimulation in chronic pain management [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2015, 19(12):54.
- [50] THIBAUT A, RUSSO C, HURTADO-PUERTO A M, et al. Effects of transcranial direct current stimulation, transcranial pulsed current stimulation, and their combination on brain oscillations in patients with chronic visceral pain: a pilot crossover randomized controlled study [J]. *Front Neurol*, 2017, 8:576.
- [51] PINHEIRO E S, DE QUEIRÓS F C, MONTOYA P, et al. Electroencephalographic patterns in chronic pain: a systematic review of the literature [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0149085.
- [52] AYTUR S A, RAY K L, MEIER S K, et al. Neural mechanisms of acceptance and commitment therapy for chronic pain: a network-based fMRI approach [J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15:587018.
- [53] WU W, JIA J, LI F X, et al. Editorial: pain-related neural networks and regulation mechanisms [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15:1051335.
- [54] CORLIER J, TADAYONNEJAD R, WILSON A C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of major depressive disorder and comorbid chronic pain: response rates and neurophysiologic biomarkers [J]. *Psychol Med*, 2023, 53(3):823-832.
- [55] KNOTKOVA H. Evidence-based review of transcranial direct current stimulation (tDCS) for chronic pain syndromes [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(2):403.
- [56] MARTIMBIANCO A L C, PORFÍRIO G J, PACHECO R L, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic neck pain [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 12(12):CD011927.
- [57] MIRZAMANI S M, SAFARI A, JENA S K, et al. Role of psychological problems in efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients suffering from chronic pain [J]. *Acta Med Iran*, 2006, 44(3):181-187.
- [58] BOCCARD S G J, PEREIRA E A C, AZIZ T Z. Deep brain stimulation for chronic pain [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(10):1537-1543.
- [59] NOEHREN B, DAILEY D L, RAKEL B A, et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, function, and quality of life in fibromyalgia: a double-blind randomized clinical trial [J]. *Phys Ther*, 2015, 95(1):129-140.
- [60] KLEIN M M, TREISTER R, RAIJ T, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research [J]. *Pain*, 2015, 156(9):1601-1614.
- [61] REA W, KAPUR S, MUTAGI H. Radiofrequency therapies in chronic pain [J]. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*, 2011, 11(2):35-38.
- [62] KHADILKAR A, ODEBIYI D O, BROUSSEAU L, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 2008(4):CD003008.
- [63] CIAMPI DE ANDRADE D, GARCÍA-LARREA L. Beyond trial- and -error: individualizing therapeutic transcranial neuromodulation for chronic pain [J]. *Eur J Pain*, 2023, 27(9):1065-1083.
- [64] EDWARDS R R, SCHREIBER K L, DWORKIN R H, et al. Optimizing and accelerating the development of precision pain treatments for chronic pain: IMPACT review and recommendations [J]. *J Pain*, 2023, 24(2):204-225.
- [65] DEER T R, MEKHAIL N, PROVENZANO D, et al. The appropriate use of neurostimulation: avoidance and treatment of complications of neurostimulation therapies for the treatment of chronic pain [J]. *Neuromodulation*, 2014, 17(6):571-598.

(下转第14页)