

. 综 述 .

脊髓刺激治疗脊髓损伤后慢性疼痛的研究进展

胡笑笑 赵庚水 王睿健

【摘要】脊髓损伤(SCI)是由于各种原因引起脊髓结构和功能的损伤,造成损伤水平以下脊髓功能(运动、感觉、反射等)的障碍。SCI病人经常感到疼痛,发生率在26%~96%,超过1/3的病病人的疼痛严重。除了恢复膀胱、肠道和运动功能外,减轻伴随的疼痛对于改善SCI病人的生活质量同样重要。脊髓刺激(SCS)是治疗慢性神经性疼痛的有效手段。然而SCS治疗SCI后疼痛的效果及作用机制尚不完全清楚。本文旨在概述SCI后疼痛以及SCS的治疗潜力。

【关键词】脊髓损伤;慢性神经性疼痛;脊髓刺激

【文章编号】1009-153X(2024)08-0499-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 744; R 651.11

Research advances in spinal cord stimulation for chronic pain after spinal cord injury

HU Xiao-xiao, ZHAO Geng-shui, WANG Rui-jian. Department of Neurosurgery, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, China

【Abstract】Spinal cord injury (SCI) refers to the damage to the structure and function of the spinal cord due to various causes, leading to disorders of spinal cord functions (such as movement, sensation, reflex, etc.) below the injury level. SCI patients often experience pain, with an incidence ranging from 26% to 96%, and the pain is severe in more than one-third of the patients. Besides restoring bladder, intestinal, and motor functions, alleviating the accompanying pain is equally significant for improving the quality of life of SCI patients. Spinal cord stimulation (SCS) is an effective approach for treating chronic neuropathic pain. Nevertheless, the efficacy and mechanism of SCS in treating post-SCI pain remain incompletely clear. This article aims to summarize the pain after SCI and the therapeutic potential of SCS.

【Key words】Spinal cord injury; Neuropathic pain; Spinal cord stimulation

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是由于各种原因引起脊髓结构和功能的损伤,造成损伤水平以下脊髓功能(运动、感觉、反射等)的障碍。SCI病人经常感到疼痛,发生率在26%~96%,超过1/3的病人疼痛严重。疼痛对功能、生活质量和情绪的影响可能超过SCI的身体损伤或心理困扰^[1]。因此,SCI后疼痛是一个需要解决的重要问题。脊髓刺激(spinal cord stimulation, SCS)是治疗慢性神经性疼痛(neuropathic pain, NP)的有效手段^[2]。然而,SCS治疗SCI后疼痛的效果及作用机制尚不完全清楚。本文概述SCI后疼痛以及SCS的治疗潜力。

1 SCI后疼痛

1.1 SCI后疼痛分类及表现 SCI可导致身体残疾和其他继发性后果^[3]。疼痛是SCI的常见并发症^[4]。SCI后疼痛也被称为NP,与情绪不适和身体活动、工

作和社交活动的限制有关,从而使病人的生活质量恶化。国际脊髓损伤疼痛对SCI后疼痛进行分类^[5]:伤害性疼痛,神经性疼痛,其他或未知的疼痛。伤害性疼痛包括钝痛和疼痛,可发生在身体的各个部位,如肌肉痉挛疼痛、运动引起的肌肉骨骼系统损伤疼痛、感染或阻塞引起的腹部或胸部内脏器官疼痛以及溃疡引起的皮肤疼痛^[6];NP常被描述为在感觉障碍区域发生的刺痛、尖锐电痛、射击性或烧灼性自发性疼痛^[7]。还有学者根据损伤水平进行分类^[8]:损伤水平疼痛,损伤水平以下疼痛,其他疼痛。荟萃分析显示,慢性疼痛的总患病率为68%(95% CI 63%~73%),其中NP的总患病率为58%(95% CI 49%~68%),肌肉骨骼疼痛的总患病率为56%(95% CI 41%~70%),内脏疼痛总患病率为20%(95% CI 11%~29%),伤害性疼痛总患病率为45%(95% CI 13%~78%),损伤水平和损伤水平以下NP患病率分别为19%(95% CI 13%~26%)和27%(95% CI 20%~35%)^[9]。Rosner等^[10]研究证实标准化、定量疼痛图在SCI后NP评估中的可靠性,其可评估NP的程度,将感觉缺陷的信息与疼痛的存在相关联,可以为SCI后感觉传入缺失和NP的相互作用提供不同的见解。

1.2 SCI后疼痛的病因 尽管SCI后疼痛的发病机制尚不完全清楚,目前认为,SCI后脊髓背角神经元的兴奋性增加,对伤害性和非伤害性刺激的过度兴奋,可导致异常的疼痛感知^[7]。此外,神经胶质细胞、血管内皮细胞和血脊髓屏障通透性的改变,促进神经炎症的发展,影响SCI后疼痛^[11]。除了这些神经细胞机制外,越来越多的证据表明,SCI后疼痛也可能源于外周机制,如表观遗传变化,包括组蛋白修饰、DNA甲基化、非编码RNA和染色质修饰因子的改变,也被认为是导致SCI后疼痛的原因^[7]。

2 SCI后疼痛的治疗

SCI后疼痛会严重影响病人的功能、生活质量和心理健康^[13]。22%~35%的SCI后疼痛病人伴有抑郁,而且疼痛的存在和严重程度与抑郁有关。同样,SCI后疼痛病人发生焦虑的风险更大^[14]。SCI后疼痛的治疗一直是临床面临的挑战,目前有药物治疗和非药物治疗。SCI后疼痛的药物很多,可分为5类^[15]:①镇痛药,包括利多卡因、氯胺酮、阿芬太尼、吗啡、可乐定、曲马多、羟考酮、辣椒素;②抗惊厥药,包括加巴喷丁,普瑞巴林,丙戊酸,左乙拉西坦,拉莫三嗪;③抗抑郁药,包括曲唑酮,阿米替林,度洛西汀,文拉法辛;④解痉药,包括巴氯芬、苯酚阻滞剂、肉毒杆菌毒素;⑤大麻素,包括屈大麻酚和四氢大麻酚。

NP通常疼痛严重,对常规药物干预无效;此外,长期药物治疗往往会导致严重的副作用,如成瘾、滥用^[5]。非药物治疗通常没有显著的不良反应,已被用作药物的联合治疗或当病人对药物治疗无效时使用。消融手术,如热凝破坏脊髓背角或背根进入区,可以有效减轻SCI后疼痛。然而,神经破坏性手术是侵入性和不可逆的,可能会对脊髓造成额外的损伤和永久性的功能丧失。此外,这类手术只对一小部分病人有益。有些病人术后疼痛会复发^[7]。目前,神经刺激技术也用于控制疼痛^[16],如在重复经颅磁刺激(rTMS)、经颅直流电刺激(tDCS)、经皮脊髓直流电刺激(tsDCS)、经颅微电流刺激(CES)等,均在即时镇痛方面具有良好的效果。

3 SCS

SCS系统包括沿脊柱放置在硬膜外间隙的导线,然后通过皮下通道连接到植入式脉冲发生器。发生器不断发出低频电脉冲(强直刺激),掩盖沿脊髓传递的疼痛信号,并以非疼痛的感觉异常取代^[7],而门控制理论是认可度较高的疼痛缓解机制^[7]。发

生器包含一个电池和微处理器(类似于起搏器),内化在腹壁或后方的胁腹或臀部区域的皮下口袋中,并经皮编程,同时允许医生或病人远程控制。植入式脉冲发生器一般可持续5~10年,并且是可更换的。病人术后可以恢复大部分体力活动,但不要过度扭曲、弯曲或拉伸。

3.1 传统SCS

3.1.1 原理 传统SCS刺激范式的特点是低频(40~100 Hz)、高振幅(3.6~8.5 mA)、脉冲宽度在300~600 μ s。传统SCS使用短时电脉冲激活初级传入A β 纤维,抑制性脊髓中间神经元的活动,可以“关闭”伤害性传递的大门。但传统SCS会引起病人的感觉异常,这是由于A β 纤维的重复刺激引起的^[19]。传统SCS可有效治疗多种NP,包括复杂性区域疼痛综合征(complex regional pain syndrome, CRPS)、背部手术失败综合征(failed back surgery syndrome, FBSS)、痛性糖尿病周围神经病变(painful diabetic peripheral neuropathy, PDPN)、持续性神经根性疼痛等^[20]。但是,传统SCS的疼痛缓解效果仍然不理想。首先,只有32%~70%的PDPN、CRPS或FBSS的疼痛减轻 \geq 50%^[21];其次,传统SCS的疼痛缓解程度在50%~60%;第三,传统SCS通常不能满足特异性刺激难以到达的区域,如四肢或腹股沟;第四,由于刺激导联与刺激目标之间距离的变化,将导联置于脊柱顶部使该疗法容易受到姿势变化的影响,从而导致病人感觉异常和/或过度刺激;第五,传统SCS在电能(电荷)到达脊髓脊柱之前,局部环境(如脑脊液)有显著的能量损失^[21]。

3.1.2 应用 传统SCS可帮助SCI病人恢复病变水平以下的运动控制,改善骨骼和肌肉功能,并减轻肌肉痉挛。根据刺激参数和刺激水平,SCS还可能具有其他治疗作用,包括调节器官系统的功能,以及通过刺激脊髓帮助恢复咳嗽^[7]。此外,有证据表明,SCS可能通过释放参与脊髓疼痛调节的神经递质(如血清素、 γ -氨基丁酸、P物质)、抑制背角的胶质细胞(小胶质细胞和星形胶质细胞)和调节棘上神经元活动来发挥其作用^[22]。Sun等^[23]报道采用SCS治疗SCI疼痛模型,结果显示低频(10~25 Hz)刺激与脊髓神经祖细胞激活有关,并产生持久的镇痛效果。这提示低频的传统SCS可能对SCI病人更有效。

3.2 新型SCS

3.2.1 高频SCS 高频SCS通常是以1 000 Hz或更高的频率传递脉冲序列,最高可达10 kHz,脉冲宽度约为30 μ s,振幅通常为1~5 mA^[21]。高频SCS是一种刺

激范式,治疗 NP 和改善生活质量方面优于传统 SCS。高频 SCS 的刺激传递低于病人感知刺激阈值,不会激活或改变脊髓 A β 纤维的传导特性。高频 SCS 在痛觉抑制中的作用机制尚不明确,其中一种理论是“去极化阻断”,即高频 SCS 对传播的动作电位产生可逆的阻断;另一种推测是,高频 SCS 可以诱导同步放电的神经元的神经信号去同步化,导致伪自发或随机神经活动,使放电变得个体化;“膜整合”也被认为是一种可能的作用机制,尽管每个单独的脉冲可能是不够的,但在一定时间内有多个脉冲到达神经元就可能使其去极化并激发动作电位^[21]。

3.2.2 爆发式 SCS 爆发式 SCS 范式由 de Ridder 等^[22]于 2010 年首先使用。该爆发式波形(40 Hz 脉冲,每脉冲 500 Hz 有 5 个尖峰)的脉冲宽度为 1 ms 和 1 ms 尖峰间隔,以恒流模式提供,5 个 1 ms 尖峰的累积电荷在尖峰后的 5 ms 内平衡,这与高频 SCS 和传统 SCS 不同,其模仿了中枢神经系统自然发生的神经爆发式^[23]。爆发式 SCS 范式可以在不引起大多数病人感觉异常的情况下缓解疼痛,这表明刺激不会激活脊髓 A β 纤维^[21]。迄今为止,最大规模的爆发式 SCS 随机对照试验(SUNBURST)证实了爆发式 SCS 相对于传统 SCS 的优势,但主要终点(视觉模拟量表)的差异幅度不大^[24]。但 70.8% 的 SUNBURST 受试者更喜欢爆发式 SCS,只有 15.8% 的受试者更愿意接受传统 SCS。需要注意的是,由于爆发式 SCS 参数空间尚未充分探索,因此尚未优化与止痛能力相关的参数。除了电荷恢复之外,还可以改变许多其他参数,例如脉冲间频率、脉冲内频率、脉冲宽度、脉冲形状以及脉冲数。未来的研究需要优化爆发式 SCS 编程,并阐明不同爆发式 SCS 范式产生的生理变化。

3.2.3 差异靶点多路复用(differential target multiplexed, DTM)SCS DTM SCS 是最新的无感觉异常 SCS 范式之一,其利用多路复用电脉冲,这些电脉冲在频率、脉冲宽度、电荷平衡和振幅等方面可能彼此不同^[25]。有研究以证实 DTM SCS 改善慢性疼痛的效能优于传统 SCS^[26]。

3.2.4 新型 SCS 的应用 近 20 年来,随着高频和爆发式 SCS 范式的发展,SCS 技术经历了不断的发展和完善。传统 SCS 在 SCI 后疼痛控制方面只有很少到中等的成功率,但新范式可能为 SCI 后疼痛治疗提供更多机会^[7]。有文献报道,纳入 22 例 SCI 后疼痛,有 9 例传统 SCS 后疼痛缓解超过 50%,有 3 例高频 SCS 后疼痛减轻 30%~80%,有 1 例爆发式 SCS 疼痛评分降低 30%^[26]。Fukaya 等^[27]报道 3 例脊柱病变的喙侧使

用桨型导线 DTM SCS 的 SCI 后疼痛病人,结果显示 DTM SCS 可以为有脊柱手术史的 SCI 后难治性 NP 病人提供足够的疼痛缓解。

4 SCS 治疗 SCI 后疼痛的风险和并发症

SCS 被认为是一种安全且可逆的疼痛治疗方法,其相关风险和常见并发症通常较少^[7]。SCS 的常见并发症包括导线迁移、导线断裂、导线功能障碍、植入和器械相关的不适和疼痛、硬脑膜损伤、感染和皮肤糜烂。严重的并发症如神经损伤、硬膜外血肿、运动障碍并不常见。由于 SCI 存在严重的脊髓功能损伤,出现并发症的风险更高,因此,SCI 病人 SCS 治疗围手术期应格外谨慎。

5 小结与展望

SCI 病人常承受着慢性疼痛,鉴于目前阿片类药物成瘾和滥用的流行,迫切需要开发非药物治疗来减轻慢性疼痛和改善 SCI 病人的生活质量。SCS 的可以减少阿片类药物的使用,并改善病人的其他功能^[27]。与药物治疗不同,SCS 没有全身副作用;与神经消融术相比,SCS 是可调节、可逆的。这些特点使 SCS 在治疗 SCI 后疼痛方面具有良好前景。然而,其有效性和获益概况尚未得到很好的确定,部分原因是现有临床研究的方法学缺陷,以及缺乏 SCS 治疗 SCI 后疼痛的机制研究。因此,利用不同的 SCS 模式来改善 SCI 后疼痛的临床治疗仍然有很大的研究空间,但这需要临床、神经生理学和生物医学工程专业知识的多学科合作。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。
【作者贡献声明】:胡笑笑负责查阅文献、撰写论文及修改论文;赵庚水、王睿健修改论文及最后定稿。

【参考文献】

[1] CHI B, CHAU B, YEO E, *et al.* Virtual reality for spinal cord injury-associated neuropathic pain: systematic review [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, 62(1): 49-57.
[2] DE GEUS TJ, FRANKEN G, JOOSTEN EAJ. Spinal cord stimulation paradigms and pain relief: a preclinical systematic review on modulation of the central inflammatory response in neuropathic pain [J]. *Neuromodulation*, 2023, 26(1): 25-34.
[3] KUMARI R, JARJEES M, SUSNOSCHI- LUCA I, *et al.* Effective connectivity in spinal cord injury-induced neuropathic pain [J].

- Sensors (Basel), 2022, 22(17): 6337.
- [4] WANG DZ, WANG W, XU FZ, *et al.* Investigation of EEG bio-markers in spinal cord injury patients with neuropathic pain [J]. Chin J Rehabil Med, 2022, 37(11): 1463–1470.
- 王德正, 王威, 徐方舟, 等. 伴发神经病理性疼痛的脊髓损伤病人脑电生物标记分析[J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(11): 1463–1470.
- [5] ROSNER J, NEGRAEFF M, BALANGER LM, *et al.* Characterization of hyperacute neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective study [J]. J Pain, 2022, 23(1): 89–97.
- [6] WIDERSTROM-NOGA E, BIERING-SERENSEN F, BRYCE TN, *et al.* The international spinal cord injury pain extended data set (version 1.0) [J]. Spinal Cord, 2016, 54(11): 1036–1046.
- [7] HUANG Q, DUAN W, SIVANESAN E, *et al.* Spinal cord stimulation for pain treatment after spinal cord injury [J]. Neurosci Bull, 2019, 35(3): 527–539.
- [8] FELIX ER, GATER DR JR. Interrelationship of neurogenic obesity and chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury [J]. Top Spinal Cord Inj Rehabil, 2021, 27(1): 75–83.
- [9] HUNT C, MOMAN R, PETERSON A, *et al.* Prevalence of chronic pain after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis [J]. Reg Anesth Pain Med, 2021, 46(4): 328–336.
- [10] ROSNER J, LOTOLF R, HOSTETTLER P, *et al.* Assessment of neuropathic pain after spinal cord injury using quantitative pain drawings [J]. Spinal Cord, 2021, 59(5): 529–537.
- [11] XU J, LI P, LU F, *et al.* Domino reaction of neurovascular unit in neuropathic pain after spinal cord injury [J]. Exp Neurol, 2023, 359: 114273.
- [12] CARRARD V, KUNZ S, PETER C. Mental health, quality of life, self-efficacy, and social support of individuals living with spinal cord injury in Switzerland compared to that of the general population [J]. Spinal Cord, 2021, 59(4): 398–409.
- [13] SHIAO R, LEE-KUBLI CA. Neuropathic pain after spinal cord injury: challenges and research perspectives [J]. Neurotherapeutics, 2018, 15(3): 635–653.
- [14] DI STEFANO G, DI LIONARDO A, DI PIETRO G, *et al.* Pharmacotherapeutic options for managing neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis [J]. Pain Res Manag, 2021, 2021: 6656863.
- [15] ALMEIDA C, MONTEIRO-SOARES M, FERNANDES Â. Should non-pharmacological and non-surgical interventions be used to manage neuropathic pain in adults with spinal cord injury—a systematic review [J]. J Pain, 2022, 23(9): 1510–1529.
- [16] TAPIA PÉREZ JH. Spinal cord stimulation: beyond pain management [J]. Neurologia (Engl Ed), 2019, 37(7): 586–595.
- [17] ROGERS ER, ZANDER HJ, LEMPKA SF. Neural recruitment during conventional, burst, and 10-kHz spinal cord stimulation for pain [J]. J Pain, 2022, 23(3): 434–449.
- [18] SANKARASUBRAMANIAN V, HARTE SE, CHIRAVURI S, *et al.* Objective measures to characterize the physiological effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain: a literature review [J]. Neuromodulation, 2019, 22(2): 127–148.
- [19] JOOSTEN EA, FRANKEN G. Spinal cord stimulation in chronic neuropathic pain: mechanisms of action, new locations, new paradigms [J]. Pain, 2020, 161 Suppl 1(1): S104–S113.
- [20] DOMBOVY-JOHNSON ML, HUNT CL, MORROW MM, *et al.* Current evidence lacking to guide clinical practice for spinal cord stimulation in the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury: a review of the literature and a proposal for future study [J]. Pain Pract, 2020, 20(3): 325–335.
- [21] SUN L, FLEETWOOD-WALKER S, MITCHELL R, *et al.* Prolonged analgesia by spinal cord stimulation following a spinal injury associated with activation of adult neural progenitors [J]. Pain Pract, 2020, 20(8): 859–877.
- [22] DE RIDDER D, VANNESTE S, PLAZIER M, *et al.* Burst spinal cord stimulation: toward paresthesia-free pain suppression [J]. Neurosurgery, 2010, 66(5): 986–990.
- [23] DEER T, SLAVIN KV, AMIRDELFAN K, *et al.* Success using neuromodulation with BURST (SUNBURST) study: results from a prospective, randomized controlled trial using a novel burst waveform [J]. Neuromodulation, 2018, 21(1): 56–66.
- [24] Fishman M, Cordner H, Justiz R, *et al.* Twelve-month results from multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial comparing differential target multiplexed spinal cord stimulation and traditional spinal cord stimulation in subjects with chronic intractable back pain and leg pain [J]. Pain Pract, 2021, 21(8): 912–923.
- [25] TSAI ST, CHEN YC, CHENG HY, *et al.* Spinal cord stimulation for spinal cord injury patients with paralysis: to regain walking and dignity [J]. Tzu Chi Med J, 2020, 33(1): 29–33.
- [26] HUANG XL, CHEN YC, KUO CC, *et al.* Potential benefits of spinal cord stimulation treatment on quality of life for paralyzed patients with spinal cord injury [J]. Tzu Chi Med J, 2022, 35(2): 131–136.
- [27] FUKAYA N, TANEI T, NISHIMURA Y, *et al.* Spinal cord stimulation for neuropathic pain following a spinal cord lesion with past spinal surgical histories using a paddle lead placed on the rostral side of the lesion: report of three cases [J]. NMC Case Rep J, 2022, 9: 349–355.