



• 国外医学动态 •

背根神经节电刺激治疗卒中后下肢疼痛

摘要 该研究报道 1 例采用背根神经节 (DRG) 电刺激来缓解卒中后下肢疼痛的病例。考虑到 DRG 解剖结构和生理功能特点, DRG 电刺激对中枢性卒中后疼痛的疗效可以从神经生理学的角度加以解释。该研究为顽固性慢性疼痛综合征的治疗提供了一种非药物治疗的方法。

关键词 中枢性卒中后疼痛; 慢性神经病理性疼痛; 背根神经节电刺激; 延髓梗死

脑卒中后疼痛是临床常见的一种并发症。由于该类病人可能存在共患疾病、认知功能障碍、沟通交流障碍, 疼痛症状容易被忽视。疼痛可导致活动受限和残疾, 同时也会影响脑卒中后康复, 从而影响病人生活质量。与许多其他慢性疼痛综合征一样, 药物和其他治疗方法对卒中后疼痛 (PSP) 通常难以治愈或效果不佳, 控制疼痛具有挑战性。PSP 患病率变化较大, 最近的一项大型研究表明, 10.6% 缺血性卒中病人并发某种慢性 PSP。常见的 PSP 类型是中枢性卒中后疼痛 (CPSP)、继发于痉挛的疼痛、肩痛、复杂性区域疼痛综合征 (CRPS) 和头痛。

CPSP 是卒中相关的脑损伤影响中枢躯体运动通路导致的神经病理性疼痛, 占 PSP 的四分之一。既往已有 CRPS 相关报道, 每位病人的卒中后疼痛都是独一无二的, 通常表现为严重的、顽固性疼痛, 临床治疗效果不佳。CPSP 具有神经病理性疼痛的特征, 即皮肤区域疼痛、痛觉超敏和烧灼感。

CPSP 可被理解作为一种网络重组障碍, 一种适应不良的中枢状态, 一个关键特征是选择性脊髓丘脑感觉通路的破坏。网络重组假说为 CPSP 的非药物治疗提供了思路, 如以特定网络节点为靶点的神经刺激。最近的研究表明, 脊髓电刺激 (SCS) 可能对治疗非丘脑卒中的 CPSP 年轻病人有效。在现有的侵入性神经调控治疗中, 运动皮层电刺激似乎优于丘脑或脑干的电刺激; 然而, SCS 的作用存在争议, 该手术的临床应用受到有创性的限制。目前首选的是非侵入性经颅磁刺激, 虽然有效, 但需要反复应用, 给病人带来诸多不便。

Haroutounian 等提出假设: CPSP 是脑内致敏神经元对传入感觉输入的误读结果, 而不是受损神经元自发产生的。在 CPSP 病人周围神经阻滞的研究中表明 CPSP 不是中枢神经系统自发产生的。相反, 这种疼痛依赖于来自周围疼痛区域的传入输入,

可能是由中枢神经系统中致敏神经元对周围感觉输入的误读介导的。

1. 病例资料

病例, 53 岁, 女性, 因延髓梗死后右下肢疼痛来院评估神经调节治疗的可行性。病人 2012 年 6 月开始出现疼痛, 最初症状为右下肢麻木感。随后, 诊断为左侧延髓梗死, 并伴有左侧椎动脉栓塞。多年来, 病人右下肢持续疼痛, 这种疼痛被描述为烧灼样痛、电击样痛和刺痛。病人曾使用多种药物治疗疼痛。其中, 卡马西平有一定疗效, 但后期因病人对该药物过敏而停用, 之后联合使用镇痛药物 (如加巴喷丁、普瑞巴林、多塞平、阿米替林), 但没有镇痛效果。遂开始持续给予病人氢吗啡酮 (至少每日 32 mg) 治疗, 症状有所缓解。视觉模拟评分法评分平均疼痛强度为 5.5, 最大疼痛强度为 9。自 2012 年以来, 病人在药物治疗期间体重增加了 25 公斤。2019 年, 重新为病人进行了全面的神经系统检查后, 诊断为 CPSP。查体时, 右下肢全部区域均有触发痛, 并与 L₄ 至 S₁ 的皮节相对应。可以观察到明确的感觉损伤, 而几乎没有运动功能的受损。在右侧躯干和右上肢部位也可观察到感觉受损, 但无触摸痛症状。此外, 在病人的整个身体右侧可观察到机械性和寒冷相关的痛觉过敏和痛觉超敏现象。可总结为, 右下肢的持续顽固性疼痛与延髓部位的脑梗死相关联。结合目前的病理生理学知识, 拟对病人进行右下肢背根神经节 (DRGs) 刺激试验。告知病人所有可能的并发症。同时也向当地伦理委员会征求意见。病人重申了她的紧急治疗请求, 并提供了同意手术的书面知情同意书。

2. 方法

2020 年 6 月, 病人接受了手术, 在右侧 L₃ 和 L₅ 处放置经皮导线 (SlimTip, Abbott, Plano, TX, USA), 并将其连接到外部脉冲发生器。病人术前静脉注射



咪达唑仑 (3 mg) 和舒芬太尼 (10 μ g)。病人术野消毒后, 使用 0.75% 罗哌卡因和 1% 普鲁卡因的 1:1 混合液进行局部麻醉。导线经硬膜外入路置入, 向前不断推进, 术者感觉推进阻力变化, 在透视下使用弯曲的管状导丝将其引导进入 DRG 附近的椎间孔。通过术中感觉测试确定导线最佳位置, 以确认感觉异常与疼痛区域重叠。

3. 结果

在试验性治疗的 7 天中, 病人自诉疼痛有明显缓解。在治疗结束时, 病人表明不再感受到疼痛, 对治疗结果满意。于 2020 年 7 月植入脉冲发生器 (Proclaim TMDRG, Abbott, Plano, TX, USA)。2020 年 10 月, 病人因吗啡依赖症收住院。尽管持续刺激 DRG 的治疗在初始期极大地缓解了病人的疼痛, 但是作为门诊病人, 治疗并不成功。由于病人对丁丙诺啡透皮贴严重过敏, 用丁丙诺啡替代氢化吗啡酮的治疗不成功。因此, 在 3 周的多模式戒断治疗中, 初始每周逐步减少 4 mg 的氢吗啡酮, 至出院时, 将病人每日的用量控制在 16 mg。在门诊进一步做戒毒治疗, 最终在 2020 年 12 月戒除所有吗啡类药物。

4. 讨论

该病例的治疗效果支持了 Haroutounian 和 Hosomi 的理论假设: CPSP 不完全在 CNS 中产生。因此, 理论上刺激 DRG 可以作为治疗中枢介导的局灶性慢性神经病理性疼痛的选择。尽管该治疗是实验性且有创伤, 在中枢性疼痛的病例中, 刺激脑的丘脑区域也可以考虑应用。DRG 电刺激是不同病因导致的慢性神经病理性疼痛的治疗手段。尽管没有其他已报道的支持证据, Haroutounian 等对中枢引起的局灶性疼痛在区域麻醉的临床研究提示刺激 DRG 对于中枢诱发的疼痛可能有镇痛效果。

包含初级感觉神经元 (primary sensory neurons, PSNs) 的 DRG 是周围神经系统的重要组成部分, 其功能是将周围神经获取的躯体感觉信息传递到大脑感觉感知中枢。传入信号被改变或放大, 而对 DRG 的电刺激 (可能通过 T 连接滤波) 使信号 (异位和诱发) 恢复到接近基线水平。最终, T 连接具有生理性低通滤波过滤器的作用, 有效降低外周传入中枢的动作电位 (action potentials, AP) 传递速率, 这些动作电位可以是躯体超极化以及外周神经干和中

枢轴之间的阻抗不匹配所产生的。DRG 主要由感觉神经元和神经胶质细胞组成, 二者皆由神经嵴衍生而来。在解剖学上, DRG 位于外侧硬膜囊外腔, 由脊髓外初级感觉神经元的胞体组成。它在感觉信息从周围神经系统向中枢神经系统的传导中起着关键作用。原则上, 所有的躯体感觉通路都始于 DRG 神经元的激活。DRG 神经元被认为是假单极神经元, 一个轴突分叉形成两个独立分支, 形成直径和阻抗均不相同的远突和近突。了解 DRG 神经元的假单极结构有助于解释该研究中观察到的结果。轴突的中枢部分一直延伸到中枢神经系统, 大量轴突分支进入脊髓并最终终止于背角。反过来, 其他 DRG 神经纤维穿行脊髓背侧直至脑干相关核团。近期的动物电生理研究表明, DRG 刺激可以激活所有类型的 DRG 神经元, 而 DRG 刺激诱发的 AP 序列会增强对躯体和外周神经轴突 AP 序列的低通滤波, 这反而会导致向脊髓传递的脉冲减少。Pan 等研究证明, DRG 刺激可以在一定振幅和频率范围增强 T 连接滤波。Chao 等和 Chapman 等认为低频刺激可能优于高频刺激, 因为其具有小纤维滤过效应和能耗低的优势。早期临床研究使用短脉冲波形 (即 SCS) 进行 DRG 刺激发现也具有类似的疼痛缓解和稍长的残留效应。Parker 等的神经影像和脑磁图研究为 DRG 刺激用于慢性疼痛治疗的脊髓水平以上效应提供了新的证据。从解剖结构和生理功能而言, DRG 刺激对 CPSP 的治疗作用可以从神经生理学角度进行解释: DRG 刺激可以有效减少脊髓的伤害性电活动。这种作用的基本原理不同于闸门控制学说机制, 后者是通过激活粗感觉纤维进而阻断了脊髓背角水平上细感觉纤维的疼痛信号传递。DRG 刺激可能在外周传入电位到达闸门之前就产生削弱作用。DRG 治疗卒中后中枢性疼痛的挑战在于: 根据病例的具体情况评估其是否适合 DRG 刺激治疗, 尤其是伴有非手术措施难以治疗的局灶性疼痛综合征。

(Kretschmar M, Reining M. Dorsal root ganglion stimulation for treatment of central post-stroke pain in the lower extremity following medullary infarction. Pain, 2021. doi:10.1097/j.pain.0000000000002439. 北京大学第三医院疼痛医学中心, 罗启鹏 译 李水清 校)