

• 特约综述 •

背根神经节电刺激治疗慢性疼痛现状及国产化前景 *

倪 兵 杜 涛 胡永生 李勇杰 朱宏伟[△]

(首都医科大学宣武医院, 北京功能神经外科研究所, 北京 100053)

摘 要 近 10 年来, 背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 电刺激在欧美逐渐成为研究热点, 特别是针对部分脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 治疗效果欠佳的慢性神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 病人, DRG 电刺激显示出独特的优势。目前国内尚未开展 DRG 电刺激的临床研究, 也缺乏相应的专用硬件设备。本文通过文献分析, 对 DRG 电刺激在欧美的应用现状, 包括适应证、硬件设备、操作技术、疗效及并发症等方面进行总结, 并对 DRG 电刺激装置国产化过程中可能进行的改良提出一些建议。

关键词 背根神经节; 电刺激; 神经病理性疼痛; 脊髓电刺激

自 1967 年 Shealy 等首次临床应用脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 至今, 其在慢性神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 治疗领域已超过半个世纪的时间, 但临床上仍有 30%~50% 慢性 NP 病人 SCS 治疗效果不佳。背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 作为躯体感觉传入的第一级神经元, 在慢性 NP 的产生及调制中占有重要作用。近 10 年来, DRG 电刺激治疗慢性 NP 在欧美逐渐成为研究热点。与 SCS 相比, DRG 电刺激具有刺激部位精准、耗电量较少、体位对刺激效果影响小等优点。DRG 电刺激作为一项新兴的慢性疼痛神经调控技术, 在国内由于缺乏专用硬件尚未开展。而由于人群基数大, 国内有相当数量的慢性疼痛病人有相关的治疗需求。本文通过国外文献分析, 对 DRG 电刺激治疗慢性疼痛的现状与国产化前景进行概述。

一、DRG 与慢性疼痛的相关性

DRG 位于硬膜囊外侧, 椎间孔上部背侧的内侧面, 属于脊神经背根的膨大结节。DRG 内分布有假单极神经元、卫星胶质细胞及纤维结缔组织。假单极神经元的周围突通过编织组成周围神经, 并通过灰、白交通支与交感传入纤维联系; 其中枢突构成脊神经背根, 经过脊髓背根入髓区 (dorsal root entry zone, DREZ) 与脊髓后角形成突触联系 (见图 1)^[1]。周围神经的营养及芽生依赖 DRG 内假单极神经元胞体的轴浆运输。

DRG 是感觉传入的第一级神经元聚集点, 负责该节段背根神经接收来自所支配躯干、四肢及内

脏的神经冲动, 包括一般躯体感觉和内脏感觉。特定的 DRG 对应的躯体感觉区域较固定, 而对应的内脏感觉区域较弥散。DRG 是感觉的始发站, 具有传输和调节机体一般感觉, 接受、传导和调制伤害性感受的功能。DRG 内假单极神经元胞体可通过自身电活动阻断或放大外周输入信号; 而在假单极神经元发出中枢突和周围突的 T 型交叉点部位, 由于周围突和中枢突之间纤维粗细不同, 阻抗不同, 可产生低通滤波效果, 在疼痛信号调制中发挥重要作用。

周围神经损伤后, 可造成 DRG 内 Schwann 细胞和卫星胶质细胞释放炎性介质及细胞因子, 包括 TNF- α 、白细胞介素和神经生长因子等。炎性因子的释放造成假单极神经元放电增加, 兴奋性氨基酸、ATP、一氧化氮、神经肽 Y 等释放增加, 进一步激活周边胶质细胞启动炎性因子释放, 导致假单极神经元细胞膜通透性增加, 降低放电阈值。假单极神经元过度放电与周围神经病理性疼痛的产生密切相关, 可造成静息痛、爆发痛、中枢敏化、痛觉超敏 (对非痛刺激产生疼痛感)、痛觉过敏 (对疼痛刺激的反应超出刺激强度) 等表现; 同时, 假单极神经元中枢突和周围突的 T 型交叉部位滤波效率降低, 造成伤害信号过多上传, 也可能是周围神经病理性疼痛的原因之一。

二、DRG 电刺激镇痛机理假说

由于 DRG 在痛觉信号调制、放大、过滤中的特殊作用, 以及 DRG 支配区域相对固定, 近年来

* 基金项目: 国家自然科学基金联合基金重点支持项目 (U20A20391)

[△] 通信作者 朱宏伟 zhuHongwei@ccmu.edu.cn

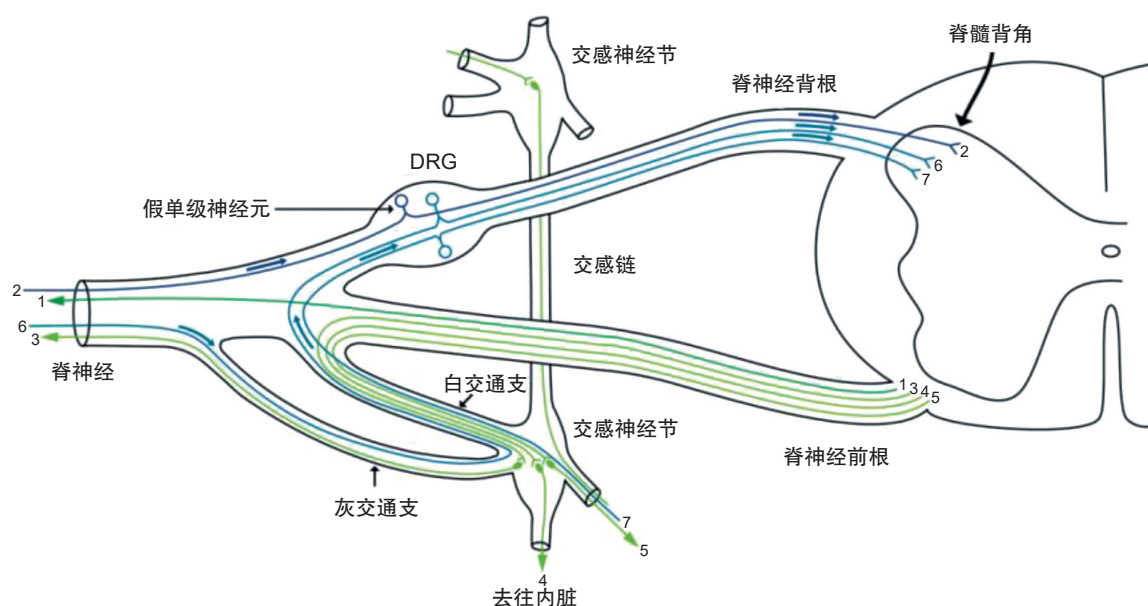


图1 DRG 的纤维联系^[1]

DRG 内假单极神经元周围突构成周围神经, 并通过灰白交通支与交感神经相联系; 中枢突构成脊神经背根, 进入脊髓后角。(1) 躯体传出纤维; (2) 躯体传入纤维; (3, 4, 5) 交感传出纤维; (6, 7) 交感传入纤维

DRG 成为了慢性疼痛治疗领域的一个研究热门靶点, 针对 DRG 的各种处理方法, 如化学药物阻滞、脉冲射频、电刺激等, 有可能降低机体对机械、热和伤害感受的敏感度, 针对慢性疼痛是一个良好的治疗方向。其中, DRG 电刺激由于微创、可逆、可调节, 是研究的热点^[2]。

针对 DRG 电刺激产生镇痛作用的机理, 目前尚缺少高等级的依据, 主要有以下假说: ①通过间断或持续 DRG 电刺激, 降低周围神经伤害感受器的敏感性^[3]; ②激活脊髓后角广动力范围 (wide-dynamic range, WDR) 神经元, 减少后角疼痛信号上传^[4]; ③促进 DRG 内释放神经递质, 降低假单极神经元兴奋性, 减少过度放电^[5]; ④下调 DRG 内异常的钠离子通道, 上调钾离子通道, 恢复正常钙离子内流, 降低假单极神经元的高兴奋性^[6]; ⑤激活脊髓以上中枢, 提高假单极神经元膜电位阈值^[7]; ⑥稳定 DRG 内小胶质细胞和卫星细胞, 减少炎性因子释放^[8]; ⑦激活提升假单极神经元 T 型交界区的低滤波功能, 减少外周动作电位向脊髓背角传入^[9]。

三、DRG 电刺激适应证

DRG 电刺激的适应人群为: 年龄 > 18 岁, 疼痛持续时间超过 6 个月, 经过规范药物治疗、康复理疗、神经阻滞、神经射频等治疗症状无明显改善, 排除明确的精神心理因素, 无药物滥用现象, 有一定沟通交流能力^[10,11]。

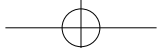
DRG 电刺激要求疼痛区域固定且相对局限, 位于 1~4 支脊神经皮节支配区, 一般以少于 4 支神经区域为佳^[10-12]。周围神经损伤造成的局灶性 NP 是 DRG 电刺激的最佳适应证。目前美国 FDA 批准的 DRG 刺激适应证限于与 CRPS 或周围性灼烧痛相关的慢性神经病理性疼痛, 植入的解剖区域仅限于骶骨、腰椎等 T₁₀ 以下区域^[13]。从已有报道中, 其他 Off-label 使用的 DRG 电刺激还见于: 残肢痛及幻肢痛、慢性盆腔/会阴痛、带状疱疹后神经痛、脊柱手术后疼痛综合征、糖尿病周围神经病^[14,15]、慢性外科手术术后疼痛^[16], 如开胸术后疼痛、关节置换术后疼痛、乳腺切除术后疼痛^[17]、疝修补术后疼痛等。

拟植入部位曾行椎管内手术, 有出血倾向, 重度椎管狭窄, 特别是椎间孔前后径狭窄及侧隐窝狭窄等情况为 DRG 电刺激手术的相对禁忌。

四、DRG 电刺激硬件及手术方法

1. 硬件

类似于 SCS, DRG 电刺激硬件装置包括刺激电极、延长线及脉冲发生器 (implantable impulse generator, IPG)。DRG 刺激电极均采用柱状穿刺电极, 有测试和永久植入两类, 较 SCS 电极更细, 更柔软。慢性疼痛病人个体化差异巨大, DRG 电刺激一般采用分期治疗模式。由于 DRG 电极置入有一定难度, 位置良好后不建议再变动, 可在测试时就使用永久植入电极, 通过延长线连接体外刺激器。欧洲 FDA



于 2011 年, 美国 FDA 于 2016 年批准 DRG 电刺激治疗慢性疼痛, 目前在欧美和澳大利亚可临床使用的 DRG 刺激装置只有一种, 为已经被雅培 (Abbott) 收购的圣犹达公司 (St. Jude Medical Inc) 的 Axiom™ 系统。目前的 IPG 最多可支持 4 通道, 即接 4 根电极^[10]。此外, 波士顿科学 (Boston Scientific) 目前有一款 SCS 电极, 带 8 触点刺激电极, 触点宽度 3 mm, 间距 1 mm, 该装置可将 IPG 设置为正极, 电极触点设置为负极, 采用单极刺激, 通过适当改进后有可能用于 DRG 电刺激。

2. 靶点选择

DRG 存在部分解剖变异, 部分病人更靠近椎管内, 而部分病人位于椎间孔偏外侧。因此术前有 必要行冠状位核磁核实特定节段 DRG 的具体位置。拟刺激的 DRG 节段定位可采用皮节分布预测、诊断性阻滞或脉冲射频等方法。需注意 DRG 电刺激术前诊断性阻滞或射频操作时, 穿刺靶点为椎间孔中上部的出行神经根区域, 避免进入椎管^[18]。疼痛区域与刺激节段的大致关系见表 1。

3. 手术方法

病人采用局部麻醉加安定镇痛, 便于术中反馈。取俯卧位, 髋关节屈曲, 减少脊柱前凸, 扩大椎板间隙, 便于电极植入。电极植入路径多采用经椎板间入路, 一般选择从尾端向头端穿刺。穿刺点确定后, 纵行切开皮肤及皮下组织约 1.5~2 cm 至肌筋膜, 适当游离肌筋膜表层, 作为电极锚定点。由于较多的电极断裂事件发生于电极锚定部位, 也有报道建议 II 期 IPG 植入时, 去除电极锚定^[19]。使用头端略带弧形的硬膜外穿刺套管, 到达硬膜外间隙后, 向椎管外侧旋转穿刺套管开口, 使电极沿椎弓根下缘向外侧送入椎间孔上部, 紧贴 DRG 头端。电极头端穿刺到位后, 需要后部再于硬膜囊外盘一个袢, 可减少脊柱活动带来的电极位置活动, 降低电极张力防止折断 (见图 2A)^[20]。另外, 也有少数报道采用从头端向尾端穿刺, 从相应椎体的上关节突尖部穿刺, 从中线部位进入硬膜外腔, 将电极经棘突基底部从对侧椎板腹侧和硬膜囊背侧间隙自头端向尾端经椎弓根下缘送入对侧椎间孔 (见图 2B)。DRG 刺激

表 1 不同疼痛区域采用 DRG 刺激的靶点选择

疼痛区域	可选择刺激节段	常用节段组合
后背	T ₁₀ ~L ₁	T ₁₀ + T ₁₁
臀部	T ₁₁ ~L ₁	T ₁₂ + L ₁
腹股沟	T ₁₁ ~L ₂	T ₁₂ + L ₁
膝盖	L ₂ ~L ₅	L ₃ + L ₄
足部	L ₄ ~S ₁	L ₅ + S ₁
腿前部	L ₂ ~L ₄	L ₂ + L ₃
腿后部	L ₅ ~S ₂	S ₁ + S ₂
会阴部	S ₁ ~S ₄	S ₂ + S ₃

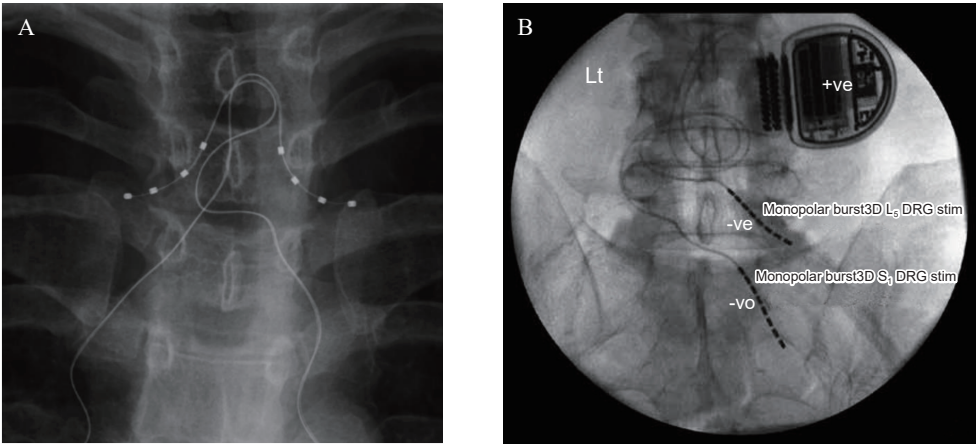
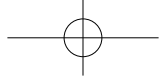


图 2 不同的 DRG 穿刺路径放置电极后的 X 线正位影像^[20,21]
(A) 双侧乳腺切除术后胸壁疼痛, 刺激电极位于双侧 T₃₋₄ 椎间孔, 刺激 T₃ DRG, 电极于硬膜外形成一段袢;
(B) 下肢疼痛病人, 采用 Boston Scientific 8 触点电极, 经对侧椎板间隙穿刺椎间孔置入 L₅ 和 S₁ DRG 刺激电极



电极穿刺到位后,影像确认位置,一般X线正位显示电极的中间触点置于椎弓根中点水平较为满意^[21]。

4. 测试

一般利用电极触点互为正负的双极刺激模式,频率10~70 Hz,一般20 Hz左右;波宽90~1000 μ s,一般为200~300 μ s;刺激强度75~6000 μ A,一般为500~650 μ A;系统阻抗在1000~1500 Ω 左右,一般不超过3000 Ω 。一般采用阈下刺激,即刺激诱发疼痛区域感觉电流阈值的40%左右强度^[22]。术中测试满意后,在病房再测试3天至2周。DRG电刺激的测试有效率和IPG植入率与刺激产生的感觉覆盖占疼痛区域的比例相关,一旦疼痛区域覆盖比例超过50%,其有效率即明显提高^[23]。DRG电刺激覆盖难度由足部、小腿、腰部递增,但趋势并不显著,上肢和胸背部也可以有很好的覆盖^[24]。

五、DRG电刺激优缺点

除了与SCS一样具有可调节、对神经结构无破坏、无需进入脊髓蛛网膜下腔等共同优点之外,DRG电刺激还具有如下优点:①更精准,可覆盖到常规SCS难以覆盖的部位(如后背、足部、上肢远端等),同时可避免刺激无关区域^[15];②DRG中假单极神经元阈值偏低,采用较低刺激强度即可抑制疼痛而不产生麻木感^[25];③DRG周边空间小,电极与DRG接触紧密,体位及活动对刺激强度影响小;④刺激电极与DRG之间无脑脊液屏障,电场不容易分散,耗电量较低;⑥与周围神经电刺激(peripheral nerve stimulation, PNS)相比,DRG电刺激硬件可放置于不影响活动的舒适区域^[26]。

DRG电刺激也有一些局限性:①一旦置入,其刺激的部位是固定的,不像SCS可调整改变刺激部位;②DRG刺激电极置入难度高于SCS;③DRG电刺激也存在部分病人长期疗效减退的问题^[27]。

DRG刺激电极置入手术中也存在风险(如感染、椎管内血肿、脊髓及神经根损伤、脑脊液漏等),由于L₅ DRG电刺激最为常用,而L₅S₁椎板间隙黄韧带菲薄,硬膜囊宽大,硬膜外空间小,上述风险更大。若电极位置不佳,贴近前根会刺激出额外的运动。此外,长期随访存在刺激电极移位、断裂、硬件故障、IPG置入部位感染、疼痛、皮下积液等并发症^[28]。

六、DRG电刺激应用前景

综上所述,DRG电刺激的出现让既往只能药物治疗或SCS效果不佳的病人得到了缓解疼痛的机会。DRG电刺激有其独到之处,适应人群广,值得将其开展国产化使用。目前国产SCS装置即将投入

四期临床,DRG电刺激所采用IPG可参考SCS系统。由于DRG电刺激使用的参数与SCS不同,IPG设计的时候应预留较大的刺激参数选择空间。DRG电刺激采用的穿刺电极,也可参照SCS穿刺电极设计,除了考虑MRI检查相容性之外,DRG电极对防止移位、可弯折、少挤占椎间孔空间的要求较高,因此电极设计时要考虑增加柔软度、减小直径、适度的抗拔除。前端可膨胀电极,或记忆合金电极等均可能是设计思路。针对颈部、胸部和腰部的解剖结构差异,以及不同病人椎间孔大小的差异,应有不同直径的电极和穿刺套管可供选择,电极前端触点数目及触点间距也应有更多的型号,以提供更多的术后程控选择。针对排异反应和电极周围纤维化致长期效果减退的问题,植入电极及刺激器表面可考虑含药物涂层,抑制电极周边纤维化,降低排异反应和感染的发生率。另外,还需要配套设计前端方向可调节的穿刺套管,便于电极置入,降低手术难度。在IPG刺激模式方面,除常规刺激外,对于间歇爆发疼痛病人,是否可以采用自动反馈模式刺激?这些都是DRG电刺激装置国产化过程中可考虑的问题。

参 考 文 献

- [1] Hunter CW, Yang A. Dorsal root ganglion stimulation for chronic pelvic pain: a case series and technical report on a novel lead configuration[J]. *Neuromodulation*, 2019, 22: 87-95.
- [2] Bremer N, Ruby J, Weyker PD, *et al.* Neuromodulation: a focus on dorsal root ganglion stimulation[J]. *Pain Manag*, 2016, 6(3):205-209.
- [3] Graham RD, Bruns TM, Duan B, *et al.* Dorsal root ganglion stimulation for chronic pain modulates Abeta-fiber activity but not C-fiber activity: a computational modeling study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(6): 941-951.
- [4] Song Y, Zhang YM, Xu J, *et al.* Effect of spontaneous firing of injured dorsal root ganglion neuron on excitability of wide dynamic range neuron in rat spinal dorsal horn[J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2013, 65(5):533-539.
- [5] Wang Z, Liao L, Deng H, *et al.* The different roles of opioid receptors in the inhibitory effects induced by sacral dorsal root ganglion stimulation on nociceptive and nonnociceptive conditions in cats[J]. *NeuroUrol Urodyn*, 2018, 37(8):2462-2469.
- [6] Li Y, North RY, Rhines LD, *et al.* DRG voltage-gated sodium channel 1.7 is upregulated in paclitaxel-induced

- neuropathy in rats and in humans with neuropathic pain[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(5):1124-1136.
- [7] Pawela CP, Kramer JM, Hogan QH. Dorsal root ganglion stimulation attenuates the BOLD signal response to noxious sensory input in specific brain regions: Insights into a possible mechanism for analgesia[J]. *Neuroimage*, 2017, 147:10-18.
 - [8] Tang W, Li B, Chen S, *et al*. Increased GSK-3 β expression in DRG microglia in response to sciatic nerve crush[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2016, 48(6):581-583.
 - [9] Kent AR, Min X, Hogan Q H, *et al*. Mechanisms of dorsal root ganglion stimulation in pain suppression: a computational modeling analysis[J]. *Neuromodulation*, 2018, 21(3):234-246.
 - [10] Morgalla MH, Fortunato M, Lepski G, *et al*. Dorsal root ganglion stimulation (DRGS) for the treatment of chronic neuropathic pain: a single-center study with long-term prospective results in 62 cases[J]. *Pain Physician*, 2018, 21(4):E377-E387.
 - [11] 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.
 - [12] Deer T, Pope J, Hunter C, *et al*. Safety analysis of dorsal root ganglion stimulation in the treatment of chronic pain[J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(2):239-244.
 - [13] Deer TR, Pope JE. Dorsal root ganglion stimulation approval by the Food and Drug Administration: Advice on evolving the process[J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(10):1123-1125.
 - [14] Franken G, Debets J, Joosten E. Dorsal root ganglion stimulation in experimental painful diabetic peripheral neuropathy: Burst vs. conventional stimulation paradigm[J]. *Neuromodulation*, 2019, 22(8):943-950.
 - [15] Koetsier E, Franken G, Debets J, *et al*. Effectiveness of dorsal root ganglion stimulation and dorsal column spinal cord stimulation in a model of experimental painful diabetic polyneuropathy[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(3):367-374.
 - [16] Antony AB, Schultheis BC, Jolly SM, *et al*. Neuromodulation of the dorsal root ganglion for chronic postsurgical pain[J]. *Pain Med*, 2019, 20(Suppl 1):S41-S46.
 - [17] Morgalla MH. Dorsal root ganglion stimulation for the treatment of persistent post-mastectomy pain: Case report[J]. *Neuromodulation*, 2019, 22(1):117-118.
 - [18] André PW, Gerbrand JG, Oliver HW. Influence of needle position on lumbar segmental nerve root block selectivity[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2006, 31(6):523-530.
 - [19] Al-Kaisy A, Royds J, Costanzi M, *et al*. Effectiveness of "transgrade" epidural technique for dorsal root ganglion stimulation. A retrospective, Single-center, Case series for chronic focal neuropathic pain[J]. *Pain Physician*, 2019, 22(6):601-611.
 - [20] van Velsen V, van Helmond N, Chapman KB. Creating a strain relief loop during S₁ transforaminal lead placement for dorsal root ganglion stimulation for foot pain: a technical note[J]. *Pain Pract*, 2018, 18(4):539-543.
 - [21] Falowski SM, Dianna A. A prospective analysis of neuromonitoring for confirmation of lead placement in dorsal root ganglion stimulation[J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2018, 14(6):654-660.
 - [22] Franken G, Debets J, Joosten E. Nonlinear relation between burst dorsal root ganglion stimulation amplitude and behavioral outcome in an experimental model of painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(2):158-166.
 - [23] Hunter CW, Sayed D, Lubenow T, *et al*. DRG focus: A multicenter study evaluating dorsal root ganglion stimulation and predictors for trial success[J]. *Neuromodulation*, 2019, 22(1):61-79.
 - [24] Kallewaard JW, Edelbroek C, Terheggen M, *et al*. A prospective study of dorsal root ganglion stimulation for non-operated discogenic low back pain[J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(2):196-202.
 - [25] Mekhail N, Deer TR, Kramer J, *et al*. Paresthesia-free dorsal root ganglion stimulation: an accurate study sub-analysis[J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(2):185-195.
 - [26] Liem L, Russo M, Huygen FJ, *et al*. A multicenter, prospective trial to assess the safety and performance of the spinal modulation dorsal root ganglion neurostimulator system in the treatment of chronic pain[J]. *Neuromodulation*, 2013, 16(5):471-482.
 - [27] Levy RM, Mekhail N, Kramer J, *et al*. Therapy habituation at 12 months: Spinal cord stimulation versus dorsal root ganglion stimulation for complex regional pain syndrome type I and II[J]. *J Pain*, 2020, 21(3-4):399-408.
 - [28] Huygen F, Kallewaard JW, Nijhuis H, *et al*. Effectiveness and safety of dorsal root ganglion stimulation for the treatment of chronic pain: a pooled analysis[J]. *Neuromodulation*, 2020, 23(2):213-221.