



## • 综述 •

## 脊髓电刺激治疗带状疱疹相关性疼痛研究进展 \*

刘竟 鄢建勤<sup>△</sup> 罗剑刚

(中南大学湘雅医院麻醉科, 长沙 410008)

**摘要** 带状疱疹相关性疼痛是一种常见的神经病理性疼痛, 影响病人的社会功能和生活质量, 造成病人巨大的身心负担。临幊上常使用脊髓电刺激治疗顽固性带状疱疹相关性疼痛, 但其治疗的确切作用机制尚不十分清楚。国内外学者对脊髓电刺激的机制研究仍在不断更新中, 现国内尚未有最新的总结报道。本文通过整理近年来相关文献资料, 将脊髓电刺激在带状疱疹相关性疼痛中的作用机制进行综述, 以期为带状疱疹相关性疼痛的治疗提供新的思路。

**关键词** 脊髓电刺激; 带状疱疹相关性疼痛

带状疱疹是一种由潜伏性水痘-带状疱疹病毒再激活而产生的传染性疾病, 其临床特点为水疱性皮疹和受累皮肤的神经病理性疼痛。带状疱疹症状在几周后消失, 但神经损伤引起的带状疱疹相关性疼痛 (zoster-associated pain, ZAP) 在受影响的区域持续数月甚至更长时间, 严重影响病人的生活质量及参与日常生活活动的能力。尽管治疗带状疱疹已存在循证指南, 但临幊上 ZAP 的治疗仍具有一定的挑战性, 多数病人对治疗的满意度不高。因而, 临幊上愈发重视探索新的干预技术去治疗 ZAP。脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 凭借着其微创、无依赖性、不良反应小的优势, 成为目前临幊上对药物治疗和部分微创介入治疗均无效的顽固性 ZAP 的主要治疗方式之一。但事实上 SCS 的有效性并非针对所有的 ZAP 病人, 仍有部分病人疗效欠佳。另外, 近几十年来刺激器设计和治疗方案的发展也并未使临床成功率有所增长。这些都归咎于对 SCS 在 ZAP 中的作用机制了解不完全。

关于 SCS 在 ZAP 治疗中的作用机制, 国内外众多研究人员一直都在探索和进行相应的总结<sup>[1]</sup>。目前已知的作用机制涉及神经生理和神经化学机制, 其中神经化学机制包括:  $\gamma$ -氨基丁酸能机制、胆碱能和肾上腺素能机制、5-羟色胺机制、阿片能系统及新发现的内源性大麻素系统机制。至今, 相关机制的研究仍在不断更新中。本文主要通过已有文献的报道, 对 SCS 在 ZAP 治疗中的作用机制相关研究进行汇总, 并对其作用机制之间可能存在的联系进行阐述, 为提高 SCS 在 ZAP 治疗中的临床疗效提供理论依据和新的思路方向。

### 一、神经生理机制

SCS 的基本原理起源于 Melzack 和 Wall<sup>[2]</sup> 在 1965 年提出的“闸门控制学说”, 该学说认为疼痛刺激必须经由脊髓-大脑痛觉传导通路中一种类似闸门作用的特殊结构, 而后传入大脑。其中, 小直径细纤维 (C 类和 A $\delta$  纤维) 传入冲动使闸门打开, 疼痛信号传入中枢产生痛觉。但当机体接受大直径粗纤维 (A $\beta$  纤维) 传入冲动后将关闭接受细纤维信息的闸门。随后相关研究证实该特殊结构与  $\gamma$ -氨基丁酸能 (gamma-aminobutyric acid ergic, GABAergic) 神经元有关。另外, “闸门控制学说”中的候选传递细胞广动力域 (wide dynamic range, WDR) 神经元, 对 ZAP 的发展也十分重要。WDR 神经元易被强烈的伤害性输入致敏, 并在神经损伤后发展为高兴奋性。电生理学研究表明<sup>[3]</sup>, SCS 可抑制神经病变大鼠 WDR 细胞的反应性增强。因此, SCS 刺激 A $\beta$  纤维通过激活脊髓抑制性中间神经元, 抑制局部兴奋性中间神经元并且介导同一节段伤害性传入的传递细胞来减弱上行疼痛信号, 以达到抑制疼痛的效果。

然而, 研究发现 SCS 对缓解急性伤害性疼痛作用甚微, 并且在刺激停止后 SCS 的作用仍然存在<sup>[4]</sup>。这一证据与 SCS 仅通过刺激大直径的传入纤维而起作用的脊髓节段性调制机制相冲突。因此, SCS 的作用机制还需要其他补充解释。Rees 等<sup>[5]</sup>发现, SCS 可通过激活顶盖前区前核, 从而持久抑制脊髓后角伤害感受性神经元。其中顶盖前核神经元的激活超过了刺激的时间, 这也就解释了在刺激停止后,

\* 基金项目: 中南大学湘雅名医基金 (38)

△ 通信作者 鄢建勤 1489122054@qq.com



抑制作用仍可持续一段时间的原因。

SCS 的作用机制不仅限于脊髓节段水平, 其中高达 50% 的作用可能是由于脊髓上回路的激活。神经影像学研究显示<sup>[6]</sup>, SCS 主要通过调节疼痛上行传导通路, 干扰扣带回、外侧感觉丘脑核、前额叶区和中央后回的电活动和代谢活动来发挥作用。另外, 由 Elkhoury 等<sup>[7]</sup> 进行的研究也证明了 SCS 对脊柱-脑干-脊髓环路的激活。因此, SCS 可以诱导丘脑皮质系统传递的上行抑制, 其皮质效应能下调疼痛的消极情感成分并调节疼痛阈值; 并且还可以触发脑干系统介导的下行疼痛抑制。事实上, 一些研究团队很早就提出了通过脑干环路下行抑制的主要机制, 如 Song 等<sup>[8]</sup> 发现 SCS 通过蓝斑-中央导水管周围灰质区域-延髓头端腹内侧区 (rostral ventromedial medulla, RVM) 环激活延髓头端腹内侧核群和脑干蓝斑核, 导致下行抗伤害性效应增加。此外, 这种下行抗伤害性效应的增加与节段性脊髓机制在产生疼痛缓解方面有协同作用, SCS 能选择性激活 RVM 5-羟色胺细胞和 OFF 细胞, 使脊髓节段 5-羟色胺浓度升高, 从而调控脊髓中间神经元, 以减轻疼痛。

## 二、神经化学机制

### 1. $\gamma$ -氨基丁酸能机制

神经病理性疼痛被认为与局部脊髓 GABAergic 系统功能障碍和谷氨酸等兴奋性氨基酸的基础释放增加密切相关。文献证据显示, SCS 通过诱导脊髓背角 GABA 释放, 激活 GABA-B 和腺苷 A-1 受体, 从而抑制背角兴奋性氨基酸谷氨酸和天冬氨酸的释放, 最终抑制神经元的痛觉传递。基于动物实验, Lind 等<sup>[9]</sup> 随后发现对 SCS 反应较差的病人鞘内注射 GABA 受体激动剂巴氯芬, 可明显改善其治疗效果。此外, GABA 受体拮抗剂也可阻断 SCS 的抗痛觉过敏作用<sup>[10]</sup>。再次肯定了 SCS 通过激活抑制性 GABAergic 脊髓中间神经元在 ZAP 治疗中发挥作用。值得一提的是, 有研究发现在神经病理性疼痛的早期背角神经元细胞内 GABA 含量降低, 而晚期升高<sup>[11]</sup>。Cui 等<sup>[12]</sup> 也证实神经损伤后可能导致 GABAergic 再摄取功能失调。说明 GABAergic 机制的作用可能在神经病理性疼痛过程中发生变化。除了固有的背角神经元, 在神经病理性疼痛条件下 SCS 释放 GABA 可能还有其他来源和机制。

### 2. 胆碱能和肾上腺素能机制

胆碱能和肾上腺素能机制是近年来被发现在 SCS 效应中起重要作用的重要机制。体内微透析研究表明<sup>[13]</sup>, SCS 可使脊髓中乙酰胆碱和去甲肾上腺素的水平升高。在单神经病大鼠模型中, 鞘注  $\alpha_2$  肾

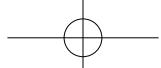
上腺素能受体激动剂可乐定通过作用于脊髓胆碱能中间神经元, 促进 Ach 释放, 从而增强 SCS 的镇痛作用<sup>[13,14]</sup>。另外, Schechtman 等<sup>[13]</sup> 发现在坐骨神经部分结扎后的大鼠中, 对 SCS 有反应的大鼠在 SCS 作用后 Ach 浓度显著增加, 而在无反应的大鼠中, SCS 对 Ach 的释放无影响, 提示 SCS 可促进脊髓后角释放 Ach 从而缓解疼痛。该实验还发现 SCS 的抗痛觉过敏作用可以被阿托品和 M4 受体拮抗剂完全阻断, 并通过激活 M4 毒蕈碱受体增强。提示 SCS 对疼痛相关行为的减弱作用与背角胆碱能系统的激活有关, 并通过毒蕈碱型受体 (尤其是 M4) 介导。由于毒蕈碱受体和  $\alpha_1$  肾上腺素能受体也位于背角的 GABA 能中间神经元上, 乙酰胆碱和去甲肾上腺素可能通过结合各自的受体来刺激脊髓 GABA 能中间神经元, 从而在 SCS 作用后产生镇痛作用。综上所述, SCS 可能通过各种脊髓节段抑制机制的前馈激活以达到镇痛效应。

### 3.5-羟色胺机制

5-羟色胺的抗伤害作用在动物实验中是有据可循的。早期研究已经证实 SCS 的抗伤害作用部分是通过激活下行抗伤害系统的 5-羟色胺能通路发挥的, 且与脊髓上神经回路有关。Song 等<sup>[15]</sup> 表明 SCS 可诱导大鼠背角内源性 5-羟色胺含量增加, 且这一效应可能涉及脊髓 GABAergic 回路。随后他们又发现 5-HT (2A) 和 5HT (4) 拮抗剂可阻断 SCS 的镇痛作用, 鞘内注射 5-HT (3) 激动剂可增强 SCS 的镇痛作用, 其中 5-HT (3) 激动剂的作用能够被 GABA 受体拮抗剂消除<sup>[16]</sup>。这些结果提示, SCS 的镇痛作用具体涉及脊髓 5-HT 受体 (5-HT2A、5-HT3 和 5-HT4) 的激活以及 5-HT3 受体的激活似乎是通过脊髓 GABA 能中间神经元进行的。除了激活 5-HT 受体, 增加 5-羟色胺的释放还可能增加脊髓内脑啡肽、强啡肽和 GABA 的表达和合成<sup>[17]</sup>, 这为 SCS 作用的延迟提供了理论依据。

### 4. 其他神经化学物质

SCS 还可以通过调节其他神经递质来达到减轻疼痛的效果, 包括阿片能系统。Sato 等<sup>[18]</sup> 发现纳洛酮阻断  $\mu$  阿片受体可阻止 4 Hz SCS 发挥镇痛作用, 而纳曲酮通过阻断  $\delta$  阿片受体阻断 60 Hz SCS 镇痛效应, 同时 4 Hz SCS 对吗啡耐受大鼠不产生镇痛作用, 而 60 Hz 仍然有效。这不仅说明阿片受体与 SCS 镇痛机制相关而且阿片受体亚型还存在着差异性调节, 同样也意味着脊髓刺激镇痛在不同刺激频率下有不同作用的机制。然而, Sun 等<sup>[19]</sup> 发现, 阿片受体拮抗剂纳洛酮可逆转早期 SCS (神经损伤后 3 天) 的抗痛觉过敏作用, 但对晚期 SCS 却无影响, 该研究通过联合施用内源性大麻素分解抑制剂 LY



2183240 放大了早期 SCS 对痛觉过敏的部分逆转, 这种扩增作用能被大麻素受体 1 (Annabinoid type1, CB1) 拮抗剂 AM251 抑制, 说明内源性大麻素系统在 SCS 引起的痛觉过敏的持久和增量逆转中起着关键作用, 晚期 SCS 的痛敏逆转可能与该成熟的疼痛控制系统有所关联。王培培等<sup>[20]</sup>利用大鼠脊神经损伤神经病理性疼痛模型和在体电生理技术, 发现在脊髓背角, 内源性大麻素潜在受体 TRPV1 参与了 SCS 对脊髓背角浅层伤害性信息的传递。

### 三、小结与展望

本文回顾有关 SCS 作用机制的最新研究, 总结了 SCS 在 ZAP 治疗中诱发镇痛效应可能存在的神经生理和神经化学机制。SCS 的相关镇痛机制十分复杂, 不仅在脊髓节段性机制和脊髓上机制方面存在着协同作用, 而且各种神经递质系统在 SCS 作用中的关系也极为密切。神经化学机制的进一步完善为 SCS 治疗效果不佳的 ZAP 病人的治疗提供了新药物辅助治疗的方向。另外, 基于阿片能机制的发现, SCS 不同的刺激频率涉及不同的作用机制。因此, 需要进一步确定调节不同神经递质释放的最佳脊髓电刺激频率, 使临床医师在未来能够更好的选择合适的刺激参数, 将有助于改善 SCS 在 ZAP 治疗中的临床疗效并实现长期疼痛缓解。

### 参 考 文 献

- [1] 李慧莉, 王云. 脊髓和背根神经节电刺激治疗慢性疼痛机制研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(1):3-7.
- [2] Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory [J]. Science, 1965, 150(3699):971-979.
- [3] Guan Y, Wacnik PW, Yang F, et al. Spinal cord stimulation-induced analgesia: Electrical stimulation of dorsal column and dorsal roots attenuates dorsal horn neuronal excitability in neuropathic rats [J]. Anesthesiology, 2010, 113(6):1392-405.
- [4] Prager JP. What does the mechanism of spinal cord stimulation tell us about complex regional pain syndrome? [J]. Pain Med, 2010, 11(8):1278-1283.
- [5] Rees H, Roberts MH. Activation of cells in the anterior pretectal nucleus by dorsal column stimulation in the rat [J]. J Physiol, 1989, 417:361-373.
- [6] Rasche D, Siebert S, Stippich C, et al. Spinal cord stimulation in Failed-Back-Surgery-Syndrome. Preliminary study for the evaluation of therapy by functional magnetic resonance imaging (fMRI) [J]. Schmerz, 2005, 19(6):497-500.
- [7] El-khoury C, Hawwa N, Baliki M, et al. Attenuation of neuropathic pain by segmental and supraspinal activation of the dorsal column system in awake rats [J]. Neuroscience, 2002, 112(3):541-553.
- [8] Song Z, Ansah OB, Meyerson BA, et al. Exploration of supraspinal mechanisms in effects of spinal cord stimulation: Role of the locus coeruleus [J]. Neuroscience, 2013, 253:426-434.
- [9] Lind G, Schechtman G, Winter J, et al. Baclofen-enhanced spinal cord stimulation and intrathecal baclofen alone for neuropathic pain: Long-term outcome of a pilot study [J]. Eur J Pain, 2008, 12(1):132-136.
- [10] Zhang TC, Janik JJ, Peters RV, et al. Spinal sensory projection neuron responses to spinal cord stimulation are mediated by circuits beyond gate control [J]. J Neurophysiol, 2015, 114(1):284-300.
- [11] Janssen SP, Truin M, Van Kleef M, et al. Differential GABAergic disinhibition during the development of painful peripheral neuropathy [J]. Neuroscience, 2011, 184:183-194.
- [12] Cui JG, O'connor WT, Ungerstedt TU, et al. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism [J]. Pain, 1997, 73(1):87-95.
- [13] Schechtman G, Song Z, Ultenius C, et al. Cholinergic mechanisms involved in the pain relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy [J]. Pain, 2008, 139(1):136-145.
- [14] Schechtman G, Wallin J, Meyerson BA, et al. Intrathecal clonidine potentiates suppression of tactile hypersensitivity by spinal cord stimulation in a model of neuropathy [J]. Anesth Analg, 2004, 99(1):135-139.
- [15] Song Z, Ultenius C, Meyerson BA, et al. Pain relief by spinal cord stimulation involves serotonergic mechanisms: an experimental study in a rat model of mononeuropathy [J]. Pain, 2009, 147(1-3):241-248.
- [16] Song Z, Meyerson BA, Linderoth B. Spinal 5-HT receptors that contribute to the pain-relieving effects of spinal cord stimulation in a rat model of neuropathy [J]. Pain, 2011, 152(7):1666-1673.
- [17] Wang YY, Wu SX, Liu XY, et al. Effects of c-fos antisense oligodeoxynucleotide on 5-HT-induced upregulation of preprodynorphin, preproenkephalin, and glutamic acid decarboxylase mRNA expression in cultured rat spinal dorsal horn neurons [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 309(3):631-636.
- [18] Sato KL, King EW, Johnen LM, et al. Spinal cord stimulation reduces hypersensitivity through activation of opioid receptors in a frequency-dependent manner [J]. Eur J Pain, 2013, 17(4):551-561.
- [19] Sun L, Tai L, Qiu Q, et al. Endocannabinoid activation of CB1 receptors contributes to long-lasting reversal of neuropathic pain by repetitive spinal cord stimulation [J]. Eur J Pain, 2017, 21(5):804-814.
- [20] 王培培, 杨菲. TRPV1 受体参与脊髓电刺激对外周伤害性信息传递的抑制作用 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(1):20-26.