



• 特约综述 •

脉冲射频治疗慢性疼痛的细胞和分子机制研究进展*

阚厚铭^{1,2,3} 申文^{4△}

(¹徐州医科大学江苏省麻醉学重点实验室, 徐州 221000; ²徐州医科大学江苏省麻醉与镇痛应用技术重点实验室, 徐州 221000; ³国家药品监督管理局麻醉精神药物研究与评价重点实验室, 徐州 221000; ⁴徐州医科大学附属医院疼痛科, 徐州 221000)

摘要 脉冲射频 (pulsed radiofrequency, PRF) 是一种对神经不造成永久性损伤的神经调控技术, 目前已经广泛应用于神经病理性疼痛、伤害感受性疼痛和癌性疼痛的治疗。虽然 PRF 的疗效已经在临床上得到验证, 但具体的镇痛机制仍不十分明确。本文梳理了目前 PRF 常见的细胞和分子机制研究进展, 以期为今后基础和临床研究提供指导, 也为临床优化治疗方案提供参考依据。

关键词 脉冲射频; 慢性疼痛; 分子机制

Research progress on cellular and molecular mechanisms of pulsed radiofrequency therapy for chronic pain *

KAN Houming^{1,2,3}, SHEN Wen^{4△}

(¹ Jiangsu Province Key Laboratory of Anesthesiology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China; ² Jiangsu Province Key Laboratory of Anesthesia and Analgesia Application Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China; ³ NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Narcotic and Psychotropic Drugs, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China; ⁴ Department of Pain Medicine, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

Abstract Pulsed radiofrequency (PRF) is a neuromodulation that does not cause irreversible damage to the nerves. It has been widely used in neuropathic pain, nociceptive pain, and cancer related pain. Although the efficacy of PRF has been clinically validated, its specific analgesic mechanism is still not very clear. This article reviews the current research progress on the common cellular and molecular mechanisms of PRF, with the aim of providing guidance for future basic research and reference for optimizing clinical treatment plans.

Keywords pulsed radiofrequency; chronic pain; molecular mechanisms

脉冲射频 (pulsed radiofrequency, PRF) 是相对于连续射频 (continuous radiofrequency, CRF) 而言的一种射频治疗方法, 通过射频仪器产生脉冲频率 2 Hz、脉宽 20 ms 的一系列交流正弦电脉冲, 相对于 CRF 是一种破坏性较小的射频模式。与 CRF 通过热效应治疗疼痛不同, PRF 更多是通过场效应改善病灶局部炎症反应、调节胶质细胞免疫活性, 进而改善中枢敏化状态。由于其具有神经保护特点, 因此在临床中可用于多种慢性疼痛的治疗。PRF 自临床报道至今在临床应用 20 余年, 随着临床实践和经验积累, PRF 的临床适应证逐渐扩展到神

经病理性疼痛、伤害感受性疼痛以及癌痛等。为了更好服务于临床治疗, PRF 镇痛机制一直是基础科学领域探索的重点。本文通过对国内外 PRF 治疗慢性疼痛的基础研究进行归纳, 旨在系统介绍 PRF 镇痛效应常见的细胞和分子机制, 为 PRF 治疗慢性疼痛临床和科学研究提供有意义指导。

一、体外研究

体外研究中主要对 CRF 与 PRF 的安全性和作用特点进行了对比。Cahana 等^[1]比较了 PRF 和 CRF 对海马组织切片中冲动传播、突触传递以及皮质培养中细胞存活的影响。研究发现, PRF 对诱发

* 基金项目: 江苏省高等学校自然科学研究重大项目 (16KJA320002); 徐州市重点研发计划 (KC22235)

△ 通信作者 申文 shenwen670201@163.com



突触活动产生的效应是瞬时的,而 CRF 产生较持久的抑制效应。此外,尽管两者都存在穿刺针诱导的距离依赖性组织破坏,但 PRF 的效应可逆且破坏性更小。Nishioka 等^[2]将人单核 THP-1 细胞分别暴露于 CRF 和 PRF 电流的电场中,当暴露于 PRF 电场时,THP-1 细胞线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 没有降低,也没有诱导细胞凋亡,而暴露在 70℃ CRF 时,细胞 MMP 下降并诱导了细胞凋亡。Mercadal 等^[3]将 HEK-293 细胞暴露于 PRF 爆发电场中,可以检测到胞质内 Ca^{2+} 内流,PRF 产生的电场效应与神经元内部电场效应具有密切关系。Tanabe 等^[4]对 PRF 处理的小鼠体外培养星形胶质细胞系进行蛋白组学分析,处理后 2431 个基因表达增加,209 个基因表达降低,同时发现 7 条与疼痛相关的通路,分别是细胞因子及其受体的相互作用通路、PI3K-Akt 信号通路、JAK-STAT 信号通路、NOD 样受体信号通路、toll 样受体信号通路、MAPK 信号通路、天然杀伤细胞介导细胞毒性通路,这些通路的预测为今后研究提供了方向。体外研究提示,PRF 的作用机制可能与诱发突触活动、促进胞质内 Ca^{2+} 内流效应有关,虽然有研究对可能存在的信号通路进行预测,然而尚需要实验进一步验证。

二、外周机制

1. 坐骨神经

坐骨神经部分损伤或结扎模型是动物常见的神经病理性疼痛模型,PRF 可以改善坐骨神经纤维细胞结构、修复神经损伤、阻断疼痛信号向中枢神经传导。Choi 等^[5]研究了 PRF 对大鼠坐骨神经超微结构和生物学的变化,与 CRF 相比,PRF 处理后坐骨神经只有轻微髓鞘轴突肿胀,I 型和 III 型胶原的免疫反应性降低,存在新合成的胶原免疫反应,炎症蛋白免疫反应恢复,线粒体也仅有轻度损伤。Tun 等^[6]研究证实 CRF 和 PRF 对坐骨神经内无髓鞘神经纤维的超微结构均无影响,但 CRF 会严重损伤有髓鞘神经纤维超微结构,而 PRF 对有髓鞘的神经纤维仅有轻微损伤。PRF 镇痛机制与神经信号的暂时性阻断以及与优先破坏疼痛相关的感觉纤维(A δ 和 C 纤维)有关,对介导非疼痛相关感觉的较大 A β 神经纤维影响较小^[7]。Boesch 等^[8]对比格犬的隐神经和坐骨神经分别采用 CRF 和 PRF,治疗后隐神经出现 Waller 变性,而坐骨神经未见 Waller 变性,治疗后无术后疼痛和运动功能障碍发生,坐骨神经和隐神经联合射频技术对膝关节骨关节炎是一种安全的治疗方式。Li 等^[9]电镜结果显示,

大鼠坐骨神经慢性压迫损伤 (chronic constriction injury, CCI) 后出现广泛的脱髓鞘和胶原形成,而经 PRF 治疗后可以逆转 CCI 脱髓鞘反应,而且出现部分神经再生现象。Zhu 等^[10]对坐骨神经部分结扎大鼠模型进行 PRF 干预,PRF 可以促进坐骨神经纤维修复,减少神经空洞形成,这种作用可能与 PRF 抑制坐骨神经组织中 GFAP 表达、上调胶质细胞来源神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 生成有关,PRF 可以降低坐骨神经中炎症因子,如 TNF- α 和 IL-6 表达水平,并且延长 PRF 的应用时间可提高镇痛效果,且不会增加组织损伤。目前证据表明,PRF 的神经调控作用并不会造成神经的损伤。相反,PRF 可以通过上调神经营养因子、降低炎症反应,对损伤的神经具有促进神经修复、逆转脱髓鞘反应。

2. 背根神经节

背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 是外周伤害性刺激传递到脊髓内重要的感觉传递初级神经元,在急慢性疼痛发生机制中具有重要作用,因此是临床 PRF 治疗中重要靶点。Protasoni 等^[11]对大鼠 DRG 采用 PRF 处理 30 秒,1 小时后在光镜和电镜下观察 DRG 组织结构急性期变化,研究发现,有髓鞘的轴突表现为病理变化,无髓鞘的轴突在形状和大小上表现正常,PRF 对 DRG 有髓鞘神经结构进行重塑,这是 PRF 发挥镇痛可能机制之一。Erdine 等^[12]对比了 CRF 和 PRF 对于 DRG 组织结构的影响,在 DRG 附近使用 PRF 后只有微小的组织学变化,如内质网池增大或胞质液泡增加,相反,CRF 处理后 DRG 发生线粒体变性、核膜紊乱。Podhajsky 等^[13]分别采用 42℃ PRF、42℃ CRF、80℃ CRF、42℃ 传导热刺激 DRG,与 80℃ CRF 相比,其他 3 组都仅有轻微可逆性细胞内水肿、成纤维细胞的活化和胶原蛋白的沉积。Arakawa 等^[14]研究了治疗时间对 DRG 神经元和镇痛效果的影响,研究发现,当刺激 DRG 的时间由 6 分钟增加到 12 分钟,镇痛效果并没有相应提高,而激活翻译因子 3 (activating translation factor 3, ATF3; 一种神经元损伤的标记物) 显著升高,上调的 ATF3 主要位于与降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 共标的中小直径神经元中,增加 PRF 治疗时间并不提高神经病理性疼痛的治疗效果。以上研究结果与目前 PRF 临床应用契合,由于 CRF 可能会造成细胞线粒体变性或核膜损伤,CRF 很少以 DRG 作为治疗靶点。PRF 对于 DRG 细胞仅有微小且可逆的组织学变化,具有较高的安全性,然而过



长的刺激时间反而会增加神经损伤可能, 合适的作用时间是 PRF 临床应用的关键。

DRG 内分子机制和离子通道研究是解释 PRF 镇痛机制的关键。Liu 等^[15]研究发现, PRF 可以通过上调 DRG 中超极化激活的环核苷酸门控通道 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels, HCN), 调节突触极性和谷氨酸的释放, 改善 CCI 大鼠疼痛过敏。在大鼠腰椎间盘突出症模型中, PRF 通过下调 DRG 中 CGRP 表达, 抑制钙离子内流, 提高动作电位阈值, 降低机械性异位疼痛^[16]。PRF 也可以逆转选择性神经损伤 (spared nerve injury, SNI) 引起的机械性异位疼痛, 治疗后 DRG 中 GABAB-R1、Na/K-ATP 酶和 5-HT3 受体上调, 炎症因子 TNF- α 和 IL-6 的下调^[17]。离子通道受体在调节疼痛发生中也发挥重要作用。在大鼠 CCI 模型中, PRF 能抑制 L₄~L₆ DRG 中嘌呤能配体门控离子通道 3 (purinergic ligand-gated ion channel 3, P2X3) 受体的表达来降低 CCI 大鼠的神经病理性疼痛^[18]。DRG 中电压门控钠通道 (voltage-gated sodium channels, VGSCs) 的上调可导致传入神经元的异位自发电活动和神经损伤后的长期变化 (如外周敏化)。Dai 等^[19]研究发现, 标准电压脉冲射频 (standard-voltage PRF, SV-PRF) 和高压脉冲射频 (high-voltage PRF, HV-PRF) 均可以改善 SNI 大鼠机械缩足阈值, 并且 HV-PRF 镇痛效果更佳, 这种效应可能与下调 Nav1.7 水平有关。除了 Nav1.7 外, Nav1.8 也可能是 PRF 发挥镇痛作用的重要分子靶点^[20]。电压门控钙离子通道 (voltage-gated Ca²⁺ channels, Cav) 参与肌肉收缩、神经信号传递、腺体分泌、基因转录调控及细胞凋亡等生命过程, 其中神经元型 (n 型) 电压门控钙通道 (Cav) 被命名为 Cav2.2, 在神经递质的释放、调控顽固性慢性疼痛中发挥重要作用。研究表明, L₅ DRG 上的 HV-PRF 逆转了 CCI 大鼠的痛觉过敏行为, 并降低了同侧 DRG 中 Cav2.2 表达^[21]。PRF 通过调控 DRG 中疼痛相关的蛋白 (CGRP、GABAB-R1、5-HT3) 表达, 抑制疼痛敏感性 Nav1.7、Nav1.8、Cav2.2 离子通道兴奋性, 达到抑制疼痛的效果。

三、中枢机制

1. 脊髓背角

伤害性信号经 DRG 信息整合后继续向脊髓背角传导, PRF 同样可以在脊髓背角层面发挥镇痛作用。低频率 (2 Hz) 的 PRF 可以抑制脊髓背角 C 纤维诱发电位, 抑制突触传递效能, 而高频率 (8 Hz) 的 PRF 会使 C 纤维诱发电位升高, 产生治疗不良反应^[22], 因此, 目前临床上采用 PRF 治疗疼痛多

是采用低频射频。PRF 治疗后脊髓背角 GluA1 和 GluA2 亚基内化, 致使 GluA1/2 的突触小体-胞质比值下降, 伤害性感受信号传导受抑制^[23]。PRF 治疗还可以抑制脊髓-脑脊液中痛觉诱导的兴奋性氨基酸 (谷氨酸、天冬氨酸和瓜氨酸) 释放, 起到对神经病理性疼痛的抑制作用^[24]。P 物质 (substance P, SP) 是中枢神经末端释放的一种神经肽, C-末端能直接或间接促进谷氨酸等的释放参与痛觉传递, N-末端则可通过脑啡肽 (metenkephalin, M-ENK) 参与轻度镇痛作用。PRF 可以抑制 CCI 大鼠脊髓中 SP 表达, 提高机械缩足阈值^[25]。除了抑制致痛物质的产生, PRF 还可以通过促进镇痛物质产生发挥镇痛作用。兴奋性神经元和抑制性神经元相对平衡是中枢神经系统正常的关键, 谷氨酸是主要的兴奋性神经递质, 而 GABA 和甘氨酸是主要的抑制性神经递质。在神经系统中, 抑制性神经传递的强度和极性在很大程度上取决于细胞内氯离子的浓度以及钾氯协同转运蛋白 2 (potassium-chloride cotransporter-2, KCC2) 的活性。PRF 增加了组蛋白乙酰化和 KCC2 的表达, 部分恢复了 GABA 突触功能, 缓解了痛觉敏化^[26]。PRF 还可以增强去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能下行疼痛抑制通路发挥镇痛作用^[27]。M-ENK 是一种内源性阿片神经递质, 可作为阿片受体的激动剂, M-ENK 激活阿片受体后, 可以减轻突触前和突触后神经元的伤害性刺激。PRF 治疗 24 小时后, 脊髓可以通过提高 M-ENK 表达发挥镇痛作用^[28], 将 PRF 温度由 42℃ 增加到 50℃ 和 60℃, 脊髓内 M-ENK 水平表达增加, 而 50℃ 和 60℃ 的治疗效果相似, 且均优于 42℃, 因此, PRF 的镇痛作用可能是通过促进脊髓中 M-ENK 的释放来实现的^[29]。

此外, 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 及其上游激活物磷酸肌醇-3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 也受到 PRF 的调节, PRF 通过下调 BDNF^[30]、胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, IGF-2)^[31], 降低脊髓中 PI3K^[30] 和 p-ERK^[32] 水平, 抑制 p-38 和 JNK^[32,33] 磷酸化, 改变神经元可塑性, 抑制胶质细胞活化, 改善神经损伤所致的神经病理性疼痛。脊髓中干扰素调节因子 8 (interferon regulatory factor 8, IRF8) 仅存在于小胶质细胞中, 并且是启动激活小胶质细胞的关键因子。PRF 通过抑制大鼠脊髓 IRF8 表达来抑制小胶质细胞活化^[34], 抑制脊髓、脑脊液或血清中促炎因子 TNF- α 含量, 提高抗炎因子 IL-10^[35] 含量, 发挥抗炎镇痛作用。免疫调节也在 PRF 镇痛作用机制的重要环节。对 DRG 进行 PRF, 可能会引

起脊髓内神经-免疫轴改变,局部血脑屏障减弱,从而引起脊髓内继发性神经炎症改变^[36],抑制 CCL2 表达和 NF- κ B 磷酸化,提高疼痛阈值^[37]。在脊髓水平 PRF 也可以影响离子通道受体发挥镇痛作用,通过抑制脊髓背角中 P2X3 受体^[18]和 Cav2.2 蛋白表达^[21],抑制神经病理性疼痛。

2. 脑区

在脑立体定位系统下对大鼠脑半球的一个区域采取 PRF 及 CRF,在光学显微镜下观察发现,采用 PRF 的大鼠脑内受影响神经元的比例仅为 5.5%,而采用 CRF 的大鼠,受影响神经元的比例高达 14.26%,并且有不可逆的中央区坏死发生^[38]。由于受当时研究条件的限制,该研究并没有区分特定脑区和神经元类型,目前尚缺乏相关研究证明 PRF 对不同类型神经元的效应是否存在差异,也无法确定 PRF 作用不同脑区的疗效差异。PRF 可以上调下丘脑内 β 内啡肽抑制神经病理性疼痛,但是增加脉冲电压(大于 55 V),并不能进一步提高镇痛效果^[39]。PRF 还可以促进前额叶皮质或海马组织中 BDNF 的

表达^[40],抑制大鼠丘脑和纹状体 5-羟色胺转运体摄取^[41],改善慢性疼痛和抑郁共病状态。

慢性疼痛的发生机制复杂,PRF 可以多水平(外周和中枢)多机制(细胞和分子)共同发挥镇痛作用。在慢性疼痛发生过程中,外周神经除了传递伤害性疼痛信号外,神经自身可能也伴有损伤。传统 CRF 主要通过热效应阻断伤害性信号向中枢水平传递,但是热效应本身也会对外周神经造成伤害(如细胞线粒体变性或核膜损伤)。PRF 对外周神经的影响是可逆且有选择性的,通过场效应优先阻断介导疼痛相关的感觉纤维(A_{δ} 和 C 纤维)传导,而不影响 A_{β} 神经纤维。在抑制疼痛信号传递同时还兼具神经纤维修复作用,减少神经空洞的形成。目前 PRF 中枢镇痛机制主要集中在脊髓水平。随着医疗设备和技术的革新,以脉冲电流为基础的脊髓电刺激和脑深部电刺激蓬勃发展,有关脉冲射频电流对于中枢神经系统的作用机制仍需要进一步研究。PRF 外周及中枢镇痛机制示意图见图 1。

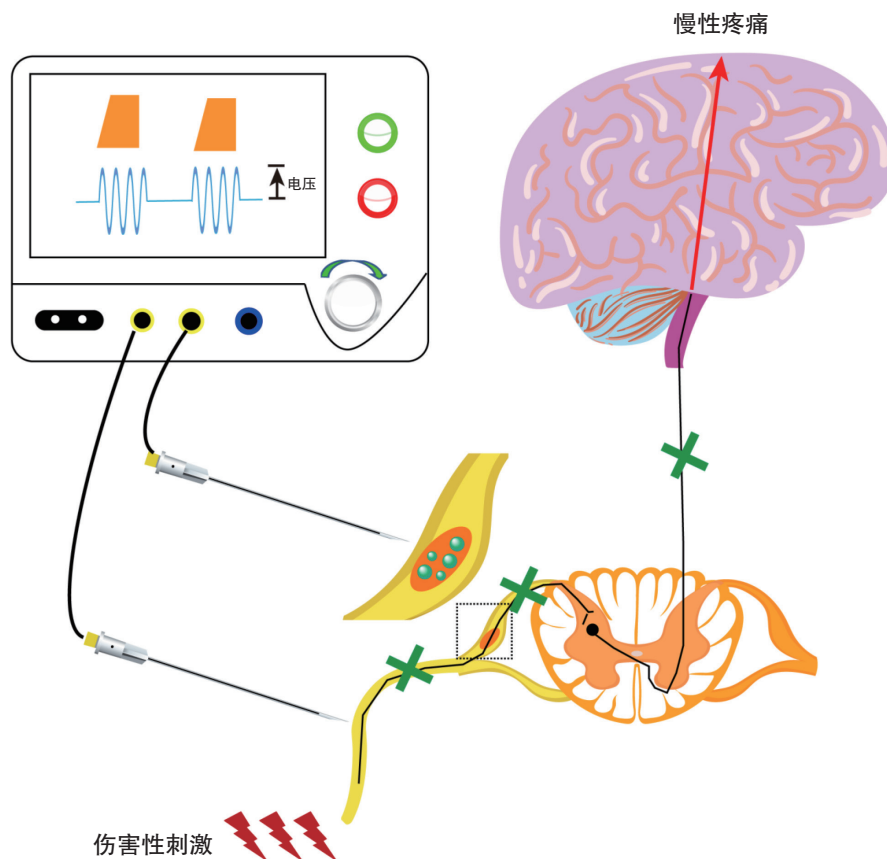


图 1 PRF 治疗慢性疼痛外周及中枢机制示意图

伤害性刺激可以将疼痛信号沿外周神经和背根神经节传导到脊髓背角,在脊髓背角换元后传导到更高级的中枢神经系统(红色箭头)。将射频针置于外周神经或背根神经节周围,可以抑制疼痛信号在外周神经、背根神经节、脊髓背角和脑区之间传递(绿色 X),改善慢性疼痛症状。



四、其他系统

除了在神经系统发挥作用外, PRF 在其他组织中镇痛作用机制也有相关研究。在大鼠卡拉胶诱发的急性关节炎模型中, 关节炎诱导 4.5 小时后给予关节腔内 PRF 治疗 20 分钟, 研究发现, PRF 可以抑制大鼠膝关节滑膜组织中 COX-2 和 IL-1 β 表达, 减少炎症细胞浸润^[42]。在椎间盘源性腰痛比格犬疼痛模型中, PRF 可以降低椎间盘内磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 活性, 抑制 PLA2 表达可以减少炎症因子对窦椎神经刺激, 缓解椎间盘源性腰痛^[43]。

五、总结

PRF 的细胞和分子机制一直是疼痛领域的研究热点, 近些年 PRF 的作用机制研究也得到长足的进展。随着临床适应证的扩大, PRF 的基础研究也由神经系统向其他组织扩展 (如椎间盘组织和骨关节等)。PRF 镇痛机制复杂, 既涉及组织、细胞微观结构的改变, 同时涉及多种离子通道和分子蛋白的表达。目前关于 PRF 参数设置以及临床疗效预测因素的研究是临床研究的重点, 随着技术和研究的进一步发展, 期待关于 PRF 镇痛的更多机制得到阐明, 对于加深慢性疼痛的理解, 指导 PRF 临床应用具有重要意义。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Cahana A, Vutskits L, Muller D. Acute differential modulation of synaptic transmission and cell survival during exposure to pulsed and continuous radiofrequency energy[J]. J Pain, 2003, 4(4):197-202.
- [2] Nishioka A, Kimura M, Sakamoto E, *et al.* Continuous but not pulsed radiofrequency current generated by neurotherm NT500 impairs mitochondrial membrane potential in human monocytic cells THP-1[J]. J Pain Res, 2020, 13:1763-1768.
- [3] Mercadal B, Vicente R, Ivorra A. Pulsed radiofrequency for chronic pain: in vitro evidence of an electroporation mediated calcium uptake[J]. Bioelectrochemistry, 2020, 136:107624.
- [4] Tanabe K, Takashima S, Iida H. Changes in the gene expression in mouse astrocytes induced by pulsed radiofrequency: a preliminary study[J]. Neurosci Lett, 2021, 742:135536.
- [5] Choi S, Choi HJ, Cheong Y, *et al.* Internal-specific morphological analysis of sciatic nerve fibers in a radiofrequency-induced animal neuropathic pain model[J]. PLoS One, 2013, 8(9):e73913.
- [6] Tun K, Cemil B, Gurcay AG, *et al.* Ultrastructural evaluation of pulsed radiofrequency and conventional radiofrequency lesions in rat sciatic nerve[J]. Surg Neurol, 2009, 72(5):496-501.
- [7] Erdine S, Bilir A, Cosman ER, *et al.* Ultrastructural changes in axons following exposure to pulsed radiofrequency fields[J]. Pain Pract, 2009, 9(6):407-417.
- [8] Boesch JM, Campoy L, Southard T, *et al.* Histological, electrophysiological and clinical effects of thermal radiofrequency therapy of the saphenous nerve and pulsed radiofrequency therapy of the sciatic nerve in dogs[J]. Vet Anaesth Analg, 2019, 46(5):689-698.
- [9] Li DY, Meng L, Ji N, *et al.* Effect of pulsed radiofrequency on rat sciatic nerve chronic constriction injury: a preliminary study[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(4):540-544.
- [10] Zhu Q, Yan Y, Zhang D, *et al.* Effects of pulsed radiofrequency on nerve repair and expressions of GFAP and GDNF in rats with neuropathic pain[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021:9916978.
- [11] Protasoni M, Reguzzoni M, Sangiorgi S, *et al.* Pulsed radiofrequency effects on the lumbar ganglion of the rat dorsal root: a morphological light and transmission electron microscopy study at acute stage[J]. Eur Spine J, 2009, 18(4):473-478.
- [12] Erdine S, Yucel A, Cimen A, *et al.* Effects of pulsed versus conventional radiofrequency current on rabbit dorsal root ganglion morphology[J]. Eur J Pain, 2005, 9(3):251-256.
- [13] Podhajsky RJ, Sekiguchi Y, Kikuchi S, *et al.* The histologic effects of pulsed and continuous radiofrequency lesions at 42 degrees C to rat dorsal root ganglion and sciatic nerve[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2005, 30(9):1008-1013.
- [14] Arakawa K, Kaku R, Kurita M, *et al.* Prolonged-duration pulsed radiofrequency is associated with increased neuronal damage without further antiallodynic effects in neuropathic pain model rats[J]. J Pain Res, 2018, 11:2645-2651.
- [15] Liu Y, Feng Y, Zhang T. Pulsed radiofrequency treatment enhances dorsal root ganglion expression of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels in a rat model of neuropathic pain[J]. J Mol Neurosci, 2015, 57(1):97-105.
- [16] Cho HK, Kang JH, Kim SY, *et al.* Changes in neuroglial activity in multiple spinal segments after caudal epidural pulsed radiofrequency in a rat model of lumbar disc herniation[J]. Pain Physician, 2016, 19(8):E1197-E1209.
- [17] Vallejo R, Tilley DM, Williams J, *et al.* Pulsed radiofrequency modulates pain regulatory gene expression along the nociceptive pathway[J]. Pain Physician, 2013, 16(5):E601-E613.



- [18] Fu M, Meng L, Ren H, *et al.* Pulsed radiofrequency inhibits expression of P2X3 receptors and alleviates neuropathic pain induced by chronic constriction injury in rats[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(14):1706-1712.
- [19] Dai Z, Xu X, Chen Y, *et al.* Effects of high-voltage pulsed radiofrequency on the ultrastructure and Nav1.7 level of the dorsal root ganglion in rats with spared nerve injury[J]. *Neuromodulation*, 2022, 25(7):980-988.
- [20] 李燕尧, 张爱民, 蒋宗滨, 等. 脉冲射频对保留性神经损伤大鼠 Nav1.8 mRNA 表达的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(12):903-907.
- [21] Cai Z, Quan L, Chang X, *et al.* High-voltage long-duration pulsed radiofrequency attenuates neuropathic pain in CCI rats by inhibiting Cav2.2 in spinal dorsal horn and dorsal root ganglion[J]. *Brain Res*, 2022, 1785: 147892.
- [22] 谢长春, 高崇荣, 卢振和, 等. 不同频率脉冲射频对大鼠脊髓背角 C-纤维诱发电位长时程增强的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2006, 12(6):325-328.
- [23] Cho JH, Lee DG. Translocation of AMPA receptors in the dorsal horn of the spinal cord corresponding to long-term depression following pulsed radiofrequency stimulation at the dorsal root ganglion[J]. *Pain Med*, 2020, 21(9):1913-1920.
- [24] Yang CH, Chen KH, Huang HW, *et al.* Pulsed radiofrequency treatment attenuates increases in spinal excitatory amino acid release in rats with adjuvant-induced mechanical allodynia[J]. *Neuroreport*, 2013, 24(8):431-436.
- [25] Wang JA, Niu SN, Luo F. Pulsed radiofrequency alleviated neuropathic pain by down-regulating the expression of substance P in chronic constriction injury rat model[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(2):190-197.
- [26] Liu CK, Liao WT, Chu YC, *et al.* Pulsed radiofrequency attenuates complete Freund's adjuvant-induced epigenetic suppression of potassium chloride cotransporter 2 expression[J]. *Pain Med*, 2017, 18(4):807-813.
- [27] Hagiwara S, Iwasaka H, Takeshima N, *et al.* Mechanisms of analgesic action of pulsed radiofrequency on adjuvant-induced pain in the rat: roles of descending adrenergic and serotonergic systems[J]. *Eur J Pain*, 2009, 13(3):249-252.
- [28] Wu B, Ni J, Zhang C, *et al.* Changes in spinal cord met-enkephalin levels and mechanical threshold values of pain after pulsed radio frequency in a spared nerve injury rat model[J]. *Neurol Res*, 2012, 34(4):408-414.
- [29] Chen X, Dai J, Li D, *et al.* Effects of pulsed radiofrequency with different temperature on model rats of chronic constriction injury[J]. *Pain Med*, 2021, 22(7): 1612-1618.
- [30] Xu X, Fu S, Shi X, *et al.* Microglial BDNF, PI3K, and p-ERK in the spinal cord are suppressed by pulsed radiofrequency on dorsal root ganglion to ease sni-induced neuropathic pain in rats[J]. *Pain Res Manag*, 2019, 2019:5948686.
- [31] Yeh CC, Sun HL, Huang CJ, *et al.* Long-term anti-allo-dynic effect of immediate pulsed radiofrequency modulation through down-regulation of insulin-like growth factor 2 in a neuropathic pain model[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11):27156-27170.
- [32] Lin FY, Huang KF, Chen JC, *et al.* The clinical application of pulsed radiofrequency induces inflammatory pain via mapks activation: a novel hint for pulsed radiofrequency treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11865.
- [33] Chen KH, Yang CH, Juang SE, *et al.* Pulsed radiofrequency reduced complete Freund's adjuvant-induced mechanical hyperalgesia via the spinal c-Jun N-terminal kinase pathway[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2014, 34(2): 195-203.
- [34] Fang X, Xu X, Lin X, *et al.* Downregulated spinal IRF8 and BDNF in NAC are involved in neuropathic pain-induced depression relief via pulsed radiofrequency on dorsal root ganglion in rat SNI model[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 146:192-200.
- [35] 施小妹, 余幼芬, 陈艳琴, 等. 高电压脉冲射频背根神经节对 SNI 大鼠脊髓背角内 TNF- α 和 IL-10 表达的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(12):908-915.
- [36] Qadri J, Ji RR. Dorsal root ganglia pulsed radiofrequency treatment alters the spinal immune environment[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 70: 6-7.
- [37] 万成福. 脉冲射频通过调控脊髓 CCL2 表达缓解神经病理性疼痛的实验研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [38] Tun K, Savas A, Sargon MF, *et al.* The histopathological and electron-microscopic examination of the stereotactic pulsed radiofrequency and conventional radiofrequency thermocoagulation lesions in rat brain[J]. *Neurol Res*, 2006, 28(8):841-844.
- [39] 姬高亮, 薛朝霞, 耿宝梁, 等. 不同电压脉冲射频对慢性坐骨神经压迫损伤大鼠模型下丘脑 β -内啡肽的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(6):421-425.
- [40] 林星武. 脉冲射频背根神经节对 SNI 大鼠脊髓 IRF8 与海马 BDNF 表达的影响 [D]. 福州: 福建医科大学, 2018.
- [41] Ma KH, Cheng CY, Chan WH, *et al.* Pulsed radiofrequency upregulates serotonin transporters and alleviates neuropathic pain-induced depression in a spared nerve injury rat model[J]. *Biomedicine*, 2021, 9(10):1489.
- [42] Moon SW, Park EH, Park JS, *et al.* Pain-relieving effect of 4.4 MHz of pulsed radiofrequency on acute knee arthritis in rats[J]. *Pain Med*, 2020, 21(8):1572-1580.
- [43] 刘炎, 刘娜, 宋永光, 等. 脉冲射频对髓核组织中磷脂酶 A2 活性的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(4):302-304.