

· 综述 ·

经颅直流电刺激治疗急性创伤性疼痛的研究进展

张春虹 徐宝山 闫兵山

天津市天津医院微创脊柱外科, 天津 300211

通信作者: 闫兵山, Email: yanbs1992@163.com

【摘要】 疼痛作为创伤患者最常见的临床症状, 具有发生普遍性、时间紧迫性、程度严重性等特点。急性创伤时机体处于高度应激状态, 患者可能因为焦虑或兴奋等因素使非甾体类镇痛药物效果不佳, 而传统强效阿片类镇痛药物和神经阻滞易产生较多并发症, 使创伤性疼痛的控制仍充满挑战。近年来随着脑功能刺激技术的快速发展, 以经颅磁刺激(TMS)、经颅直流电刺激(tDCS)为代表的脑功能调节技术在治疗慢性偏头痛、纤维肌痛、脑卒中患者肌张力下降、脑卒中患者吞咽困难等神经、精神疾病方面展示出巨大潜力。有文献报道 tDCS 对缓解急性创伤性疼痛具有显著疗效。本文就 tDCS 治疗急性创伤性疼痛的可能机制、适应证、临床疗效以及存在的不足进行综述, 以期对急性创伤性疼痛的治疗提供新的思路。

【关键词】 经颅直流电刺激; 创伤; 急性疼痛; 脑功能调节; 研究进展

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31670983, 81272046); 天津市自然科学基金项目(15JCYBJC25300); 天津市卫健委攻关课题(14KG121)

Funding: The National Natural Science Foundation of China (31670983, 81272046); The Natural Science Foundation of Tianjin City (15JCYBJC25300); The Key Project of Tianjin Health and Family Planning Commission (14KG121)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.03.018

疼痛是一种因伤害性刺激引起组织损伤或潜在组织损伤而产生的主观感觉。各种急性机械性损伤导致的人体组织或器官的破坏, 常给患者带来严重的疼痛体验。目前针对急性创伤性疼痛的治疗主要为药物治疗, 包括局部麻醉药、非甾体类镇痛药(NSAIDs)以及阿片类药物。随着麻醉学及疼痛医学的进步, 创伤性疼痛的药物治疗选择多样、疗效确定, 但镇痛药物的使用也存在风险和问题, 包括麻醉药中毒、应激性溃疡、精神混乱、呼吸循环抑制、恶心、意识模糊、便秘、成瘾及滥用^[1]。

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)作为一种无创而高效的脑功能调节技术, 不仅在脑梗死后失语^[2]、脑卒中患者运动功能康复^[3]、认知功能障碍患者言语功能恢复^[4]以及预防抑郁发作^[5]等神经精神疾病领域具有广泛应用, 在治疗偏头痛^[6]、纤维肌痛^[7]、神经痛^[8]等慢性疼痛方面亦显示出极具潜力的价值。结合笔者临床经验及既往文献报道 tDCS 可能对缓解急性创伤性疼痛具有疗效, 本文对其应用进展进行综述。

tDCS 的作用机制

一、静息膜电位调节理论

目前 tDCS 分子水平的作用机制尚未完全阐明。最初的研究认为, 在神经元水平, tDCS 的基本机制是依据刺激的极性不同引起静息膜电位超极化或者去极化的改变, 通过对大脑皮质兴奋性的改变增强或抑制其活动, 从而调节大脑功能。阳极刺激通常使皮质的兴奋性提高, 阴极刺激则降低皮质的兴奋性^[9-10]。Rizzo 等^[11]研究发现, 受试者接受 tDCS 阳极刺激后可引起大脑皮质及脊髓动作诱发电位(motor evoked potential, MEP)波幅的短暂增加, 而阴性刺激可使 MEP 波幅显著降低,

假刺激组对皮质、脊髓兴奋性无明显影响, 从而证实 tDCS 可通过对膜电位的影响改变皮质兴奋性。缺血性脑梗死患者梗死区皮质反复去极化是导致梗死面积扩大的原因之一, 去极化信号可通过受损的皮质扩散到正常灌注的脑组织中。Notturmo 等^[12]利用脑缺血梗死模型研究阴极刺激对鼠梗死面积的影响, 结果显示接受 tDCS 阴极刺激的大鼠脑梗死体积明显小于空白对照组, 面积减少约 20%, 慢电位变化显示阴极刺激可通过降低静息电位水平抑制脑梗死区周期性去极化减轻梗死程度。tDCS 通过改变膜电位对大脑皮质兴奋性的调节与其镇痛作用亦紧密相关。疼痛形成的信号环路包括后岛叶盖部接受脊髓丘脑束的疼痛信号, 顶叶后部、前额叶和前脑岛将疼痛信号转换成意识知觉, 最后由眶额叶、边缘叶受到疼痛感觉刺激后对情绪等产生负性影响^[13]。研究认为, 背外侧前额叶皮质(dorso-lateral prefrontal cortex, DLPFC)参与疼痛的感知和情绪成分的加工, 阳极 tDCS 刺激可通过影响上述疼痛形成环路中大脑各区的兴奋性, 调节大脑对疼痛的加工能力、感知能力及疼痛负面情绪的主观体验, 从而缓解患者的疼痛^[14]。tDCS 通过激活下行抑制系统减轻疼痛的作用机制亦得到证实^[15]。综上所述, tDCS 可通过静息膜电位超极化或者去极化以改变皮质兴奋性从而参与疼痛的感知与形成。

二、阿片肽释放理论

内源性阿片肽是存在于人体内具有阿片样作用的多肽物质的总称, 其参与了疼痛伤害性信号的调控, 其中阿片受体是阿片类药物镇痛作用的主要靶点。Andrade 等^[16]研究发现, 阿片受体拮抗剂纳洛酮可拮抗非侵入性运动皮质刺激(motor cortex stimulation, MSC)和重复经颅磁刺激(transcranial direct current stimulation, TMS)所产生的镇痛作用, 证实了内源性阿片系

统在脑功能调节技术镇痛中的作用。Dossantos 等^[17]利用正电子发射断层扫描(positron emission computed tomography, PET)示踪技术观察慢性三叉神经痛患者接受 tDCS 刺激后颅内阿片受体结合力改变,结果显示,应用 tDCS 后,皮质结构如前扣带回皮质(anterior cingulate cortex, ACC)、伏隔核、岛叶和丘脑等区的阿片类受体结合力显著降低。tDCS 刺激初级运动皮质(primary motor cortex, M1)后可降低约 25%的丘脑区阿片受体结合力,提示 tDCS 镇痛作用可能与皮质及皮质下疼痛相关区域内源性阿片肽的释放增加有关。Maarrawi 等^[18]利用二丙诺啡对接受大脑皮质刺激的 8 例难治性神经病理性疼痛患者阿片受体利用度变化进行了研究,结果显示 tDCS 刺激后 ACC 区、导水管周围灰质(periaqueductal gray matter, PAG)、前额叶皮质和小脑区二丙诺啡结合明显减少,ACC 和 PAG 区阿片受体结合力变化与疼痛缓解显著相关,作者认为二丙诺啡结合力减少最可能的原因是内源性阿片分泌增加引起的受体占位。但也有学者认为,PAG 区是一个具有高水平 m-阿片受体的区域,是阿片介导镇痛作用的重要区域之一,安慰剂和 tDCS 刺激均能激活 PAG 区和楔前叶阿片受体,tDCS 刺激可加强安慰剂阿片受体激活作用,产生有效的热痛镇痛^[19]。

三、突触重塑理论

既往研究认为,谷氨酸与 N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体的连接和突触后细胞去极化在慢性疼痛中发挥关键作用^[20],NMDA 受体亦与神经突触的重塑有关。Knotkova 等^[21]研究发现,tDCS 对神经元静息膜电位的阈下调使 NMDA 受体功能发生极性-依赖性修饰,诱导神经重塑,使得 tDCS 刺激时皮质兴奋性增加或降低,这可能与 tDCS 疼痛治疗结束后的持续效应有关,但其确切机制尚不清楚。亦有研究证明,tDCS 激活了一种 NMDA 受体依赖的极性特异性长时程突触增强(long-term potentiation, LTP)效应,该效应通过增加脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的分泌诱导了原肌球蛋白受体激酶 B(tropomyosin receptor kinase, TrkB)的激活,促进 M1 区突触效能的长期增强从而诱导了一种长期的突触重塑,该研究亦支持了 tDCS 诱导突触重塑理论^[22]。Polania 等^[23]通过功能连接和图论分析探讨 tDCS 对皮质网络功能的影响,结果显示应用 tDCS 可以通过脑同步和拓扑功能组织的变化来触发大脑皮质功能的改变,这些效应可能是由刺激诱发的功能皮质网络连接性改变引起的。

四、血流调控理论

随着脑血流技术及神经功能成像技术的发展,tDCS 对大脑血流调控及神经功能的影响受到了重视。Lang 等^[24]研究发现,阳极 tDCS 刺激 M1 可减少双侧 ACC、岛叶以及 DLPFC 区域的局部脑血流量,这些脑区都是痛矩阵的组成成分,参与疼痛的加工,特别是疼痛的情绪成分;阳极 tDCS 还可增加作用于 DLPFC 相应区域电极下的脑血流灌注,而 M1 的脑血流量在阴极刺激下明显降低,并与阴极刺激下 MEP 振幅的降低相关^[25]。Mielke 等^[26]通过动物实验发现,tDCS 阴极刺激可降低大鼠大脑皮质的局部血流,其下降程度取决于施加的电流强度,其持续时间可达 90min。而在与刺激没有直接关系的远处皮质区亦观察到可逆性局部血流的减低。tDCS 对局部脑血流的调控可能与血管舒张反应性(vascular motor reactivity, VMR)改变有关:研究发现,tDCS 后阳极刺激局部血流量增加约 21%,局部 VMR

下降 39%,而阴极 tDCS 刺激后血流量下降 9%,VMR 增加约 49%^[27]。综上所述,tDCS 可根据刺激极性、靶点、电流强度等调控相应部位的血流量,从而调节疼痛的形成、传导以及情绪成分的形成。

五、炎性因子调节理论

炎性因子是一类由多种细胞分泌参与炎症反应的多肽类物质的总称,主要包括白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、前列腺素等。Cioato 等^[28]利用酶联免疫吸附试(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)观察了双头 tDCS 对神经病理性疼痛大鼠中枢神经系统伤害性反应及 IL-1 β 、IL-10 和 TNF- α 水平的影响,结果显示,双头 tDCS 可在治疗结束后 7 d 内减轻伤害性行为,并逆转因神经损伤所致的脊髓内 IL-1 β 、IL-10 的升高,大鼠脊髓和大脑皮质内 TNF- α 亦较对照组显著升高,脊髓 IL-1 β 水平与 24 h 热痛过敏之间呈明显负相关;升高的热阈值与较低的 IL-1 β 水平有关。提示 tDCS 的镇痛作用可能与抗炎细胞因子水平相关联的脊髓神经免疫调节相关。

六、代谢物调控理论

伤害性疼痛的感知是通过脊神经途径介导,然后由包括 ACC 在内的高级皮质脑区所调控和处理。有研究表明,ACC 中较高的谷氨酸(glutamate, Glu)浓度和较低的 N-乙酰半胱氨酸(N-acetylaspartate, NAA)浓度与脊髓损伤相关的神经病理性疼痛有关^[29]。Auvichayapat 等^[30]利用质子磁共振波谱成像技术分析了脊髓损伤后神经病理性疼痛患者在接受 tDCS 治疗后 ACC 区域代谢物的变化,结果显示,患者疼痛的改善与 NAA-谷氨酸复合物/肌酸(GLX/Cr)值和 NAA/Cr 值的增加有显著的相关性,提示 tDCS 可能通过增加 ACC 中神经元的活性而改善下行疼痛调制系统。另一项研究表明,慢性盆腔疼痛患者经 10 次 tDCS 治疗后,M1 区 NAA/Cr 降低^[31]。Rango 等^[32]研究发现,tDCS 治疗 30 min 后电极位置的肌醇(myoinositol, MI)含量显著上升。虽然到目前为止 tDCS 对大脑皮质内代谢物浓度的影响仍不清楚,前期的研究表明 tDCS 可能通过改变患者大脑皮质局部代谢物浓度改善患者疼痛,但具体机制仍需进一步研究。

刺激靶点及参数

一、刺激靶点

1. 初级运动皮质(M1):M1 区是人和动物中参与运动执行、记忆形成和运动技能巩固的关键区域,是目前 tDCS 阳极刺激主要靶点。研究表明,M1 区阳性刺激可提高疼痛阈值,降低患者疼痛感觉^[6]。然而,另外一些研究结果显示,M1 区接受电刺激后对疼痛的耐受范围并不完全一致;M1 区接受阳极刺激主要调控冷热痛,而接受阴性刺激则对机械痛更为有效,其具体原因尚不明确。

2. DLPFC:脑成像研究表明,DLPFC 主要参与疼痛的情绪成分,与控制能力增强有关。阳极刺激 DLPFC 提高痛阈值,从而减轻疼痛,这个效应可能与 tDCS 参与调制疼痛的情绪成分有关。2 mA 阳极 tDCS 刺激 DLPFC 后,默认网络和额顶网络中电极下的脑区与其他相联区域的功能连接增强^[33]。阳极 tDCS 还可增加作用于 DLPFC 相应区域电极下的脑血流灌注。通过刺激 DLPFC 的镇痛机制尚需进一步研究。

3.初级感觉皮质(S1):S1区是参与疼痛感觉的主要区域,是阴极tDCS的主要刺激靶点。根据tDCS静息电位调节理论,其镇痛机制可能与S1区兴奋性降低、疼痛加工抑制和痛阈增高有关。研究表明,阴极tDCS作用于S1区后,感觉诱发电位的N20成分及痛觉诱发电位的N2成分均明显降低^[34],亦论证了该观点。

二、刺激参数

tDCS是指通过微弱直流电(通常为1.0 mA或2.0 mA)刺激大脑皮质不同运动及感觉区域以达到调节脑功能的目的。阳极和阴极通过导线与刺激器相连,治疗过程中将阳极与阴极分别置于刺激靶向区域。目前针对tDCS治疗创伤性疼痛刺激参数尚无统一标准。结合目前文献报道,刺激强度通常定在1.0 mA或2.0 mA,电极的阳极一般放置在M1或感觉对应区,每次治疗持续10~12 min,频率每日2次至隔日1次不等,疗程连续重复5~10 d。

临床应用及疗效

一、腹部手术

疼痛是手术患者术后主要的应激因素之一,可导致患者术后早期下床活动或出院时间延迟,阻碍外科患者术后康复、影响患者术后生活质量。Borckardt等^[35]对21例急诊行经内镜逆行性胰胆管造影术的患者行tDCS治疗,评估其术后镇痛的可行性、有效性和安全性,结果显示,与假刺激组相比,tDCS组可减少约22%氢吗啡酮使用量,tDCS组患者自我感知睡眠时疼痛干扰及搏动性疼痛较少,tDCS的不良反应仅限于轻微有局限性的刺痛、瘙痒和电极下的刺痛。

二、膝关节置换术

随着我国老龄化进展,包括骨性关节炎在内的关节病变发病率逐年升高。全膝关节置换术(total knee arthroplasty,TKA)是治疗终末期关节病变最有效的方法之一,但疼痛仍是TKA术后最常见的症状,是增加术后并发症、阻碍理疗、增加焦虑、扰乱睡眠、延长恢复时间、降低患者手术疗效满意率的最主要原因^[36]。Borckardt等^[37]将40例单侧TKA术后患者随机分为真刺激组(20例)和假刺激组(20例)两组,电极分别放置在膝关节对应的大脑皮质运动区和右侧DLPFC,术后4 h及术后第一天早晨和下午分别行tDCS治疗,时间为20 min,电流大小为2.0 mA,结果显示,tDCS可减少围手术期约46%的氢吗啡酮使用量,且tDCS组的疼痛不愉快评分显著低于对照组。Borckardt等^[38]对阳性电极放置于前额叶皮质与运动皮质的临床疗效进行比较,结果显示,当阳极置于前额叶皮质时氢吗啡酮平均使用量为11.7 mg,而当阳极置于运动皮质时患者氢吗啡酮平均使用量为19.6 mg,且差异有统计学意义($P<0.05$),提示左前额叶皮质是tDCS减少TKA术后阿片类药物使用量的合理刺激靶点。

三、腰椎手术后疼痛

随着我国老龄化进程的不断进展,腰椎退变性疾病发病率逐年增高。手术是治疗腰椎退行性疾病的重要手段,但腰椎手术创伤大、出血多、术后疼痛难以控制,常导致严重并发症。术后镇痛不足是导致患者恢复缓慢、致死致残、慢性疼痛、推迟出院等原因^[39]。脑功能调节技术为术后镇痛提供了新的方案。Glaser等^[40]将27例接受腰椎手术的患者随机分为tDCS

组和假刺激组,tDCS组患者分别在术后30 min、术后4 h、术后第1天早上及第3次后4 h各接受20 min直流电刺激治疗,结果显示,tDCS在腰椎手术后可降低患者最轻疼痛评分,减少约30%的氢吗啡酮使用量。笔者在前期研究中亦发现,tDCS组患者术后采用tDCS联合阿片类药物进行疼痛管理,术后24 h和出院时疼痛VAS评分明显低于同时时间点对照组水平,可减少约25%的阿片类药物使用,功能恢复优于对照组。然而,Dubois等^[41]研究发现,tDCS并不能减少腰椎术后吗啡使用量。似乎tDCS治疗腰椎术后疼痛的临床疗效仍存在争议,tDCS对吗啡消耗和疼痛感知的影响可能与脑功能刺激模式、与麻醉药物的潜在相互作用、患者人群的个体差异以及以往的疼痛和长期使用镇痛药物的经验等因素有关。

安全性

与传统药物及脑功能调节技术相比,tDCS具有安全、有效、经济、简便等优势。一项循证医学证据^[42]显示,tDCS的并发症仅为电极粘贴部位的感觉异常,如轻微的刺痛、灼痛和瘙痒以及疲劳、头痛和短暂的皮肤发红,不会增加癫痫发作的风险,这些不良反应仅持续数小时至数天,且未见任何远期不良反应,故具有较高的安全性。其原因可能与其工作机制有关,tDCS仅改变大脑皮质静息电位水平,使膜电位在阳极刺激区呈去极化水平,在阴极刺激区呈超极化水平,并不直接诱发动作电位。额叶tDCS刺激20 min后患者神经心理指标无明显恶化,脑电图检查亦无病理波形出现^[43]。目前研究显示其禁忌证应包括严重或经常头痛、慢性皮肤病、严重的颅脑损伤、体内有金属原件或植入性电子装置、既往对tDCS治疗存在不良反应^[44]。

不足与展望

tDCS作为非侵袭性脑功能调节技术在神经、精神、康复领域应用广泛,但治疗疼痛尤其是创伤性疼痛方面尚处于起步阶段,其仍存在较多问题:最佳的皮质刺激靶点、刺激策略、电极配置和电极类型无统一标准及专家共识;作用机制尚不明确,其在电生理水平及分子水平的作用机理仍有待进一步研究;镇痛程度轻、持续时间短,对疼痛的完全控制需与药物联合使用,难以满足应激条件下的镇痛需求;临床疗效及安全性缺乏前瞻性、大样本和长时间的随访数据。

微创脑功能刺激技术作为一项新技术在治疗急性疼痛方面可能发挥着重要的作用,在减少术后疼痛方面显得很有希望,其临床广泛推广使用尚需就作用机制、刺激模式及临床疗效方面做大量的工作。tDCS治疗创伤性疼痛为探索新的镇痛方案提供了研究方向。在今后的研究中需要大样本量、前瞻性随机对照研究以及高质量的循证医学证据探究tDCS治疗创伤性疼痛的临床疗效及更有效的刺激模式。

参考文献

- [1] McCabe SE, West BT, Veliz P, et al. Trends in medical and nonmedical use of prescription opioids among US adolescents: 1976-2015[J]. Pediatrics, 2017, 139(4): e20162387. DOI: 10.1542/peds.2016-2387.
- [2] 徐丹,陶陶,张继荣,等.阳极经颅直流电刺激治疗脑梗死后失语症疗效的Meta分析[J].中华物理医学与康复杂志,2017,39(8):

- 625-630. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.08.018.
- [3] 唐朝正,陈创,丁政,等.经颅直流电刺激应用于脑卒中上肢和手功能康复的研究进展[J].中华物理医学与康复杂志,2017,39(5):391-396. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.05.021.
- [4] 胡荣亮,陈卓铭,冯尚武,等.经颅直流电刺激大脑对遗忘型轻度认知功能障碍患者言语工作记忆能力的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2016,38(4):267-271. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.04.006.
- [5] Martin DM, Alonzo A, Ho KA, et al. Continuation transcranial direct current stimulation for the prevention of relapse in major depression [J]. J Affect Disord, 2013, 144 (3): 274-278. DOI: 10.1016/j.jad.2012.10.012.
- [6] Dasilva AF, Mendonca ME, Zaghi S, et al. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine [J]. Headache, 2012, 52 (8): 1283-1295. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02141.x.
- [7] Da SM, Conti CL, Klauss J, et al. Behavioral effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence [J]. J Physiol Paris, 2013, 107 (6): 493-502. DOI:10.1016/j.jphysparis.2013.07.003.
- [8] Lewis GN, Rice DA, Kluger M, et al. Transcranial direct current stimulation for upper limb neuropathic pain: A double-blind randomized controlled trial [J]. Eur J Pain, 2018, 22 (7): 1312-1320. DOI: 10.1002/ejp.1220.
- [9] Ngernyam N, Jensen MP, Auvichayapat N, et al. Transcranial direct current stimulation in neuropathic pain [J]. J Pain Relief, 2013, 21 (Suppl 3): 001. DOI:10.4172/2167-0846.S3-001.
- [10] Dasilva AF, Volz MS, Bikson M, et al. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation [J]. J Vis Exp, 2011, 23(51): 2744.. DOI:10.3791/2744.
- [11] Rizzo V, Terranova C, Crupi D, et al. Increased transcranial direct current stimulation after effects during concurrent peripheral electrical nerve stimulation [J]. Brain Stimul, 2014, 7 (1): 113-121. DOI: 10.1016/j.brs.2013.10.002.
- [12] Notturmo F, Pace M, Zappasodi F, et al. Neuroprotective effect of cathodal transcranial direct current stimulation in a rat stroke model [J]. J Neurol Sci, 2014, 342 (1-2): 146-151. DOI: 10.1016/j.jns.2014.05.017.
- [13] Garcia-Larrea L, Peyron R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review [J]. Pain, 2013, 154 (Suppl 1): S29-S43. DOI: 10.1016/j.pain.2013.09.001.
- [14] Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. A meta-analysis of site-specific effects of cathodal transcranial direct current stimulation on sensory perception and pain [J]. PLoS One, 2015, 10 (5): e123873. DOI: 10.1371/journal.pone.0123873.
- [15] Spezia AL, Quevedo AS, de Souza A, et al. Exogenously induced brain activation regulates neuronal activity by top-down modulation: conceptualized model for electrical brain stimulation [J]. Exp Brain Res, 2015, 233 (5): 1377-1389. DOI: 10.1007/s00221-015-4212-1.
- [16] De Andrade DC, Mhalla A, Adam F, et al. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: The role of endogenous opioids [J]. Pain, 2011, 152 (2): 320-326. DOI: 10.1016/j.pain.2010.10.032.
- [17] Dossantos MF, Love TM, Martikainen IK, et al. Immediate effects of tDCS on the μ -opioid system of a chronic pain patient [J]. Front Psychiatry, 2012, 2 (3): 93. DOI: 10.3389/fpsy.2012.00093.
- [18] Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, et al. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system [J]. Neurology, 2007, 69 (9): 827-834. DOI: 10.1212/01.wnl.0000269783.86997.37.
- [19] Dossantos MF, Martikainen IK, Nascimento TD, et al. Building up analgesia in humans via the endogenous μ -opioid system by combining placebo and active tDCS: a preliminary report [J]. PLoS One, 2014, 9 (7): e102350. DOI: 10.1371/journal.pone.0102350.
- [20] Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage [J]. Annu Rev Neurosci, 2009, 32 (1): 1-32. DOI: 10.1146/annurev.neuro.051508.135531.
- [21] Knotkova H, Portenoy RK, Cruciani RA. Transcranial direct current stimulation (tDCS) relieved itching in a patient with chronic neuropathic pain [J]. Clin J Pain, 2013, 29 (7): 621-622. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31826b1329.
- [22] Fritsch B, Reis J, Martinowich K, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning [J]. Neuron, 2010, 66 (2): 198-204. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.03.035.
- [23] Polania R, Nitsche MA, Paulus W. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation [J]. Hum Brain Mapp, 2011, 32 (8): 1236-1249. DOI: 10.1002/hbm.21104.
- [24] Lang N, Siebner HR, Ward NS, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain [J]. Eur J Neurosci, 2005, 22 (2): 495-504. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x.
- [25] Stagg CJ, Lin RL, Mezuze M, et al. Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex [J]. J Neurosci, 2013, 33 (28): 11425-11431. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3887-12.2013.
- [26] Mielke D, Wrede A, Schulz-Schaeffer W, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation induces regional, long-lasting reductions of cortical blood flow in rats [J]. Neurol Res, 2013, 35 (10): 1029-1037. DOI: 10.1179/1743132813Y.0000000248.
- [27] Giorli E, Tognazzi S, Briscese L, et al. Transcranial direct current stimulation and cerebral vasomotor reserve: a study in healthy subjects [J]. J Neuroimaging, 2015, 25 (4): 571-574. DOI: 10.1111/jon.12162.
- [28] Cioato SG, Medeiros LF, Marques FP, et al. Long-lasting effect of transcranial direct current stimulation in the reversal of hyperalgesia and cytokine alterations induced by the neuropathic pain model [J]. Brain Stimul, 2016, 9 (2): 209-217. DOI: 10.1016/j.brs.2015.12.001.
- [29] Ito T, Tanaka-Mizuno S, Iwashita N, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy assessment of metabolite status of the anterior cingulate cortex in chronic pain patients and healthy controls [J]. J Pain Res, 2017, 31 (10): 287-293. DOI: 10.2147/JPR.S123403.
- [30] Auvichayapat P, Keeratitanont K, Janyachareon T, et al. The effects of transcranial direct current stimulation on metabolite changes at the anterior cingulate cortex in neuropathic pain: a pilot study [J]. J Pain Res, 2018, 11 (11): 2301-2309. DOI: 10.2147/JPR.S172920.
- [31] Simis M, Reidler JS, Duarte MD, et al. Investigation of central nervous system dysfunction in chronic pelvic pain using magnetic resonance spectroscopy and noninvasive brain stimulation [J]. Pain Pract, 2015,

- 15(5):423-432. DOI:10.1111/papr.12202.
- [32] Rango M, Cogiamanian F, Marceglia S, et al. Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: a 1H-MRS study[J]. Magn Reson Med, 2008, 60(4):782-789. DOI:10.1002/mrm.21709.
- [33] Keeser D, Meindl T, Bor J, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI[J]. J Neurosci, 2011, 31(43):15284-15293. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0542-11.2011.
- [34] Antal A, Brepohl N, Poreisz C, et al. Transcranial direct current stimulation over somatosensory cortex decreases experimentally induced acute pain perception[J]. Clin J Pain, 2008, 24(1):56-63. DOI:10.1097/AJP.0b013e318157233b.
- [35] Borckardt JJ, Romagnuolo J, Reeves ST, et al. Feasibility, safety, and effectiveness of transcranial direct current stimulation for decreasing post-ERCP pain: a randomized, sham-controlled, pilot study[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 73(6):1158-1164. DOI:10.1016/j.gie.2011.01.050.
- [36] 沈松坡, 翁习生, 冯宾. 全膝关节置换术后疼痛原因分析及疼痛预测模型的研究进展[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(17):1082-1088. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2018.17.008.
- [37] Borckardt JJ, Reeves ST, Robinson SM, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) reduces postsurgical opioid consumption in total knee arthroplasty (TKA)[J]. 2013, 29(11):925-928. DOI:10.1097/AJP.0b013e31827e32be.
- [38] Borckardt JJ, Reeves ST, Milliken C, et al. Prefrontal versus motor cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) effects on post-surgical opioid use[J]. Brain Stimul, 2017, 10(6):1096-1101. DOI:10.1016/j.brs.2017.09.006.
- [39] 张春虹, 闫兵山, 徐宝山, 等. 可动式椎间盘镜下经椎间孔椎间融合术治疗腰椎滑脱症快速康复的疗效观察[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(23):1790-1795. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.23.007.
- [40] Glaser J, Reeves ST, Stoll WD, et al. Motor/prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) following lumbar surgery reduces postoperative analgesia use[J]. Spine, 2016, 41(10):835-839. DOI:10.1097/BRS.0000000000001525.
- [41] Dubois PE, Osseman M, de Fays K, et al. Postoperative analgesic effect of transcranial direct current stimulation in lumbar spine surgery: a randomized control trial[J]. Clin J Pain, 2013, 29(8):696-701. DOI:10.1097/AJP.0b013e31826fb302.
- [42] Nikolin S, Huggins C, Martin D, et al. Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: a systematic review[J]. Brain Stimulation, 2018, 11(2):278-288. DOI:10.1016/j.brs.2017.10.020.
- [43] Iyer MB, Mattu U, Grafman J, et al. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals[J]. Neurology, 2005, 64(5):872-875. DOI:10.1212/01.WNL.0000152986.07469.E9.
- [44] Datta A, Baker JM, Bikson M, et al. Individualized model predicts brain current flow during transcranial direct-current stimulation treatment in responsive stroke patient[J]. Brain Stimul, 2011, 4(3):169-174. DOI:10.1016/j.brs.2010.11.001.

(修回日期:2020-02-02)

(本文编辑:汪 玲)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $(\bar{x} \pm s)$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等),应尽可能给出具体的 P 值(如 $P = 0.0238$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出95%可信区间。