

不同频率的高频重复经颅磁刺激对大鼠神经病理性疼痛的影响

张秀娟^{1,2} 鲁银山^{1,3} 张松¹ 罗伦² 郭铁成¹

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科,武汉 430030; ²成都市第二人民医院康复医学科,成都 630000; ³武汉大学人民医院康复医学科,武汉 430060

通信作者:郭铁成,Email:pmr@tjh.tjmu.edu.cn

【摘要】 目的 观察高频重复经颅磁刺激(rTMS)对神经病理性疼痛模型大鼠的影响,并比较3种不同频率的rTMS对神经病理性疼痛的治疗效果,探索最佳治疗频率。**方法** 选取健康成年雄性SD大鼠100只,随机分为假手术组、模型组、rTMS组、假刺激组,rTMS组又分为5 Hz组、10 Hz组、20 Hz组。于造模成功后第3天开始进行为期5 d或10 d的rTMS治疗。分别于术前、术后不同时间点对各组大鼠进行疼痛行为学评分,包括热痛敏缩足潜伏时(PWTL)、机械痛敏缩足阈值(PWMT)。**结果** 治疗后各rTMS组的PWTL和PWMT值均较模型组不同程度增加,且10 Hz组、20 Hz组的PWTL、PWMT值增加较5 Hz组更明显,10 Hz和20 Hz组间的PWTL和PWMT值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 不同频率rTMS治疗神经病理性疼痛的疗效不同,10 Hz和20 Hz的疗效优于5 Hz。

【关键词】 神经病理性疼痛; 重复经颅磁刺激; 高频率

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.03.002

The effects of frequency in treating neuropathic pain using transcranial magnetic stimulation

Zhang Xiujuan^{1,2}, Lu Yinshan^{1,3}, Zhang Song¹, Luo Lun², Guo Tiecheng¹

¹Department of Rehabilitation Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; ²Department of Rehabilitation Medicine, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 630000, China; ³Department of Rehabilitation Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Guo Tiecheng, Email: pmr@tjh.tjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To compare the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (TMS) at three different relatively high frequencies on neuropathic pain so as to find the best frequency. **Methods** One hundred Sprague-Dawley rats were randomly divided into a sham operation group, a model group, a TMS group and a control stimulation group. The TMS group was further divided into a 5Hz group, a 10Hz group, and a 20Hz group. The rats in the model, control stimulation and TMS groups received constriction injury of the sciatic nerve, while the rats in the sham group were given a sham version of the operation. On the third day after the operation the rats in the TMS group and the control stimulation group began to receive TMS treatment. Neuropathic pain was evaluated on the day before the operation, and on the 3rd, 5th, 7th, 10th and 12th days after the operation. The evaluations included the paw withdrawal thermal latency (PWTL) and the paw withdrawal mechanical threshold (PWMT). **Results** The average PWTLs and PWMTs in all of the TMS groups increased with the TMS treatment. Those of the 10Hz and 20Hz groups were significantly higher than the 5Hz group's average, while there were no significant differences between the 10Hz group and 20Hz group. **Conclusions** High-frequency TMS at different frequencies has different effects on neuropathic pain, at least in rats. The treatment efficacy at 10 and 20Hz is superior to that at 5Hz.

【Key words】 Neuropathic pain; Pain; Transcranial magnetic stimulation; High frequency irradiation

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.03.002

神经病理性疼痛是指由躯体感觉系统损伤或病变直接导致的疼痛^[1]。在一般人群中的患病率为6.9%~10.0%,具有发病率高、持续时间长、疼痛剧烈等特点,会降低患者的生活质量、增加经济负担^[2-5]。

目前用于神经病理性疼痛治疗的药物很多,如普瑞巴林、阿米替林等^[6-8]。但药物治疗作用有限,且有部分患者因为严重的副作用和药物成瘾等问题而必须停止用药^[9-11]。

近年来,越来越多的非药物治疗法被用于神经病理性疼痛治疗,包括神经调节技术、高压氧等。其中神经调节技术因其创伤小或无创、副作用少等优点受到广泛关注^[12-13]。使用较多的神经调节技术有运动皮质电刺激(electrical motor cortex stimulation, EMCS)、重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)等。EMCS 是较早用于临床的皮质神经调节技术,其作用于 M1 区可有效改善神经病理性疼痛,尤其是对一些药物治疗无效的顽固性疼痛^[14]。但 EMCS 属于有创治疗,需提前筛选合适的患者。rTMS 是常用的 EMCS 筛选工具^[15-16]。EMCS 因技术难度大、费用高、电极移位、易感染等问题^[14, 17],在临床应用中明显受限。

目前 rTMS 已被广泛用于临床治疗,包括神经病理性疼痛、失眠、抑郁等。与 EMCS 相比,rTMS 具有无痛、无创、价格低廉、操作简单等优势。高频 rTMS 作用于对侧 M1 区治疗神经病理性疼痛,为 I 级证据一致推荐^[21-23]。但多个指南或专家共识中均未说明高频 rTMS 治疗时的最佳作用频率^[12-14, 24-25]。不同频率的 rTMS 治疗效果可能存在差异,也有研究报道称无明显差异^[26-27]。目前相关研究较少,rTMS 治疗神经病理性疼痛的最佳治疗频率尚无定论^[14, 25, 28]。

本研究选取坐骨神经慢性压迫性损伤模型(chronic constriction injury of sciatic nerve, CCI)大鼠作为研究对象^[29],比较目前临床最常用的 3 种 rTMS 治疗频率,即 5 Hz、10 Hz 和 20 Hz 对大鼠疼痛行为学的影响,从中确定高频 rTMS 治疗神经病理性疼痛的最佳频率。

材料与方 法

一、实验动物及分组

选取健康成年雄性 SD(Sprague-Dawley)大鼠 100 只,均购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司[SCXK(湘)2016-0002],体重(210±30)g。饲养于华中科技大学同济医学院附属同济医院实验动物中心 SPF 级环境,室温(23±2)℃,昼夜节律 12 h~12 h,室内空气湿度 50%~60%,提供充足的食物和水。采用随机数字表法将 60 只 SD 大鼠分为假手术组(10 只)、模型组(10 只)、rTMS 组(30 只)、假刺激组(10 只),其中 rTMS 组分为 5 Hz 组(10 只)、10 Hz 组(10 只)、20 Hz 组(10 只)。

为进一步比较 10 Hz 和 20 Hz 的治疗效果,延长观察时间,将 40 只 SD 大鼠随机分为假手术组(10 只)、模型组(10 只)、rTMS 组(20 只),其中 rTMS 组分为 10 Hz 组(10 只)、20 Hz 组(10 只)。

二、模型制作

模型组、假刺激组和 rTMS 组所有大鼠均参照 1988 年 Bennett 等^[29]提出的 CCI 模型方法构建神经病理性疼痛模型,用 4-0 铬制肠线(山东产)结扎坐骨神经干,形成 4 个间隔约 1 mm 的结扎环。结扎时不宜过紧,以引起下肢肌肉轻微颤动为宜^[29]。假手术组仅暴露坐骨神经,不结扎神经干,其余操作同模型组。见图 1、图 2。

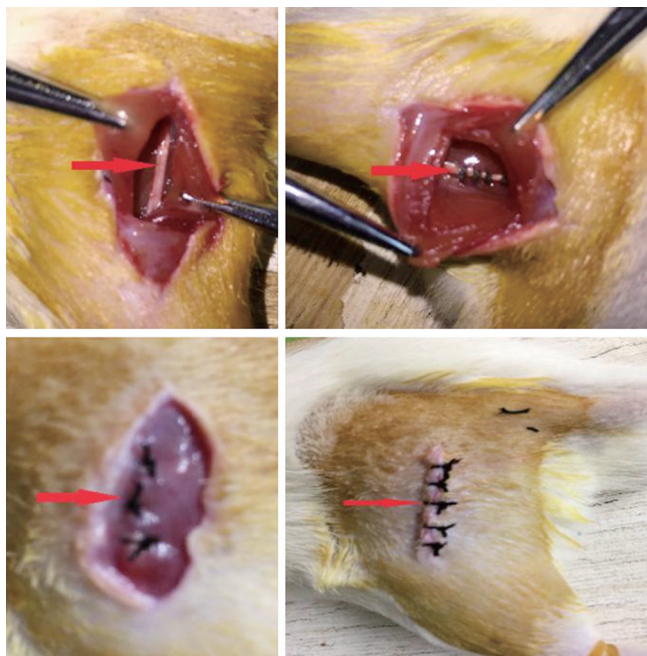


图 1 CCI 手术暴露坐骨神经干、结扎、缝合肌肉层、缝合皮肤



图 2 CCI 术后大鼠患侧下肢足掌、脚趾稍蜷曲;站立时,足底内侧承重较多

三、静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)测定

首先用较大刺激强度(阈上刺激)刺激 M1 区,确定最佳刺激点,即能用最小刺激强度诱导左侧腓肠肌产生最大波幅的运动诱发电位(motorevoked potential, MEP)的刺激位点。选用 CCY-IV 型磁刺激仪(武汉依瑞德公司产),“8”字形线圈,阈上刺激强度约为 30% 最大输出强度。以前囟为参照点,向头部、尾侧和外侧

小距离移动线圈。找到 TMS 最佳刺激点后标记,以便实验过程中保持位置一致。

随机选取 10 只未作任何处理的 SD 大鼠。将清醒大鼠俯卧位置于柔软型大鼠固定器上。选用针电极,记录电极放置于左侧腓肠肌肌腹,地线接于鼠尾近端,参考电极放置于左侧踝关节下方。磁刺激线圈中点置于最佳刺激点,线圈与头皮相切,与矢状面呈 45°角,线圈手柄朝后。以较小的刺激强度(阈下刺激,不诱发 MEP)为初始刺激强度,从 8%最大输出强度开始,刺激强度增加梯度为 2%。每个刺激强度进行 10 次刺激,刺激间隔不小于 7 s。10 次刺激中至少有 5 次刺激引起 MEP≥15 μV 的最小刺激强度即为该大鼠的 RMT,计算 90% RMT 值。10 只大鼠 90% RMT 的平均值即为本实验治疗所用刺激强度。

四、rTMS 治疗

于造模成功后第 3 天开始,进行为期 5 d 或 10 d 的 rTMS 治疗。治疗时磁刺激线圈与大鼠头皮相切,和大脑矢状面呈 45°角^[32]。线圈中点位于右侧 M1 区最佳刺激点。刺激强度为 90% RMT(约为该仪器的 16% MOI)。根据实验分组,rTMS 组刺激频率分别为 5 Hz、10 Hz 和 20 Hz。80 个脉冲波为一串,脉冲串间休息 30 s,1 次治疗包括 20 个脉冲串,共 1800 个脉冲。治疗时保持周围环境安静。假手术组和模型组不进行任何干预。假刺激组进行磁刺激时,线圈与颅骨不接触,刺激频率为 20 Hz,其余同 rTMS 组。

五、疼痛行为学评分

分别于术前和术后 3 d、5 d、7 d、10 d、12 d^[30]对各组大鼠进行疼痛行为学评分。评分时,全程应保持环境安静、清洁,温度为(23±2)℃。每次测试均在上午 9:00 至下午 4:00 进行。热痛敏缩足潜伏时^[31](the paw withdrawal thermal latency, PWTL)和机械痛敏缩足阈值(the paw withdrawal mechanical threshold, PWMT)分别使用足底痛觉测量仪(IITC,美国)和电子 Von Frey 测痛仪(IITC,美国)测定。每只大鼠重复测

量 3 次,3 次测试结果的平均值即为该大鼠的行为学评分结果。该实验所有行为学评估均由 1 名接受过仪器厂家培训的实验员完成。

六、统计学方法

采用 SPSS 23.0 版统计学软件进行数据处理,所有数据均采用($\bar{x}\pm s$)形式表示。大鼠疼痛行为学数据采用重复测量方差分析;组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用最小显著差异法或 Dunnett T3 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、不同频率 rTMS 治疗 5 d 对大鼠 PWTL 的影响

术前,各组大鼠治疗 5 d 的 PWTL 值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 5 次,即术后 7 d,与假手术组比较,其余各组大鼠的 PWTL 值均较低($P<0.05$)。与模型组术后 7 d 比较,5 Hz 组、10 Hz 组、20 Hz 组大鼠的 PWTL 值均较高($P<0.05$)。与 5 Hz 组、10 Hz 组、20 Hz 组术后 7 d 比较,假刺激组的 PWTL 值较低($P<0.05$)。与 5 Hz 组术后 7 d 比较,10 Hz 组、20 Hz 组的 PWTL 值较高($P<0.05$)。与 10 Hz 组术后 7 d 比较,20 Hz 组的 PWTL 值虽较高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 1。

二、不同频率 rTMS 治疗 5 d 对大鼠 PWMT 的影响

术前,各组大鼠治疗 5 d 的 PWMT 值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 5 次,即术后 7 d,与假手术组比较,其余各组大鼠的 PWMT 值均较低($P<0.05$)。与模型组术后 7 d 比较,5 Hz 组、10 Hz 组、20 Hz 组大鼠的 PWMT 值均较高($P<0.05$)。与 5 Hz 组、10 Hz 组、20 Hz 组术后 7 d 比较,假刺激组的 PWMT 值较低($P<0.05$)。与 5 Hz 组术后 7 d 比较,10 Hz 组、20 Hz 组的 PWMT 值较高($P<0.05$)。20 Hz 组与 10 Hz 组术后 7 d PWMT 值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

表 1 各组大鼠治疗 5 d 的 PWTL 值($s,\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术前	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
假手术组	10	10.56±0.10	10.50±0.04	10.52±0.03	10.61±0.02
模型组	10	10.63±0.09	7.10±0.15	4.63±0.32	3.94±0.12 ^a
5 Hz 组	10	10.58±0.05	7.02±0.22	7.48±0.38	7.95±0.12 ^{ab}
10 Hz 组	10	10.53±0.49	7.09±0.89	7.64±0.26	8.73±0.11 ^{abc}
20 Hz 组	10	10.51±0.04	7.12±0.08	8.37±0.17	8.90±0.13 ^{abc}
假刺激组	10	10.57±0.02	7.17±0.04	5.23±0.06	4.29±0.19 ^{aede}

注:与假手术组术后 7 d 比较,^a $P<0.05$;与模型组术后 7 d 比较,^b $P<0.05$;与 5 Hz 组术后 7 d 比较,^c $P<0.05$;与 10 Hz 组术后 7 d 比较,^d $P<0.05$;与 20 Hz 组术后 7 d 比较,^e $P<0.05$

表 2 各组大鼠治疗 5 d 的 PWMT 值($g, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
假手术组	10	55.93±0.43	56.57±0.29	56.40±0.33	56.78±0.20
模型组	10	55.41±0.16	32.13±0.77	22.74±0.43	22.16±0.23 ^a
5 Hz 组	10	55.60±0.21	32.52±0.44	31.78±0.59	35.31±0.38 ^{ab}
10 Hz 组	10	56.15±0.31	31.85±0.50	33.53±0.50	39.68±0.47 ^{abc}
20 Hz 组	10	55.80±0.28	32.54±0.18	35.56±1.40	39.99±0.21 ^{abc}
假刺激组	10	56.22±1.58	32.25±0.35	22.20±0.47	22.20±0.24 ^{acde}

注:与假手术组术后 7 d 比较,^a $P<0.05$;与模型组术后 7 d 比较,^b $P<0.05$;与 5 Hz 组术后 7 d 比较,^c $P<0.05$;与 10 Hz 组术后 7 d 比较,^d $P<0.05$;与 20 Hz 组术后 7 d 比较,^e $P<0.05$

三、不同频率 rTMS 治疗 10 d 对大鼠 PWTL 的影响

术前,各组大鼠治疗 10 d 的 PWTL 值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 10 d,即术后 12 d,与假手术组术后 12 d 比较,模型组大鼠 PWTL 值较低($P<0.05$)。与模型组术后 12 d 比较,10 Hz 组、20 Hz 组 PWTL 值较高($P<0.05$)。20 Hz 组与 10 Hz 组术后 12 d PWTL 值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 3。

四、不同频率 rTMS 治疗 10 d 对大鼠 PWMT 的影响

术前,各组大鼠治疗 10 d 的 PWMT 值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 10 d,即术后 12 d,与假手术组术后 12 d 比较,模型组大鼠 PWMT 值较低($P<0.05$)。与模型组术后 12 d 比较,10 Hz 组、20 Hz 组 PWMT 值较高($P<0.05$)。20 Hz 组与 10 Hz 组术后 12 d PWMT 值比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 4。

讨 论

本研究探讨了常用高频 rTMS 频率中,治疗神经

病理性疼痛的最佳频率。大量临床研究显示高频 rTMS 可有效改善神经病理性疼痛,作用于疼痛对侧 M1 区时可改善大鼠的神经病理性疼痛^[33]。本研究选择 CCI 模型作为实验模型,该模型症状明显、操作简单^[34]。在进行疼痛行为学评分时,选择了 PWTL 和 PWMT 两项指标,其与临床神经病理性疼痛患者的常见症状——痛觉过敏和异常疼痛表现类似,也是目前国际上进行大鼠模型神经病理性疼痛研究最常用的两项指标^[31, 35-36]。在保证盲法的前提下, PWTL 和 PWMT 两项指标仍具有一定主观性,且不同测试人员的测试结果可能存在差异,不利于横向比较。应考虑纳入更多可靠的疼痛行为学指标加以验证。自发性疼痛和持续疼痛是临床神经病理性疼痛患者的常见表现,但目前进行自发性疼痛和持续疼痛的评分较为困难,尚无统一标准^[37],本研究暂未考虑。

本研究中大鼠在术后 1 d 即有明显的行为学变化。为避免手术伤口影响大鼠活动,干扰疼痛行为学评分结果,本研究给予大鼠 2 d 时间作为恢复期,在术后 3 d 开始进行术后疼痛行为学评分和 rTMS 治疗。治疗开始的时间是否会影响 rTMS 的治疗效果还有待进一步明确。

表 3 各组大鼠治疗 10 d 的 PWTL 值($s, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d	术后 10 d	术后 12 d
假手术组	10	10.57±0.02	10.62±0.10	10.49±0.01	10.58±0.04	10.53±0.11	10.51±0.06
模型组	10	10.53±0.07	7.18±0.23	4.98±0.06	4.00±0.04	4.43±0.37	4.43±0.64 ^a
10 Hz 组	10	10.56±0.05	7.26±0.25	7.67±0.14	8.54±0.14	9.17±0.10	9.39±0.14 ^{ab}
20 Hz 组	10	10.55±0.07	7.13±0.09	7.77±0.18	9.14±0.22	9.42±0.25	9.33±0.05 ^{ab}

注:与假手术组术后 12 d 比较,^a $P<0.05$;与模型组术后 12 d 比较,^b $P<0.05$

表 4 各组大鼠治疗 10 d 的 PWMT 值($g, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d	术后 10 d	术后 12 d
假手术组	10	56.50±0.00	56.10±0.14	56.30±0.28	55.90±0.14	56.15±0.21	55.95±0.07
模型组	10	55.97±0.21	32.70±0.52	24.70±0.36	21.43±0.15	21.40±0.60	21.47±0.90 ^a
10 Hz 组	10	55.83±0.50	33.40±1.14	36.93±2.32	41.13±0.46	41.93±0.58	43.67±0.47 ^{ab}
20 Hz 组	10	55.83±0.55	33.20±0.44	39.70±0.66	40.07±0.61	42.07±1.44	45.07±3.20 ^{ab}

注:与假手术组术后 12 d 比较,^a $P<0.05$;与模型组术后 12 d 比较,^b $P<0.05$

本实验结果表明,高频 rTMS 可以改善神经病理性疼痛模型大鼠的 PWTL 和 PWMT。推测高频 rTMS 能有效改善临床神经病理性疼痛患者的常见症状,可用于临床神经病理性疼痛的治疗,且 10 Hz、20 Hz 治疗频率的疗效相当,均优于 5 Hz,治疗时应优先考虑 10 Hz 或 20 Hz。

尽管 10 Hz 和 20 Hz 的治疗效果相当,但有研究指出进行长期 rTMS 治疗时,与较低频率相比,较高频率诱发癫痫的可能性更大^[14]。尽管 rTMS 导致癫痫发生的概率极低,但仍是 rTMS 治疗中深受关切的副作用之一^[24]。综合考虑,5 Hz、10 Hz、20 Hz 3 种常用的高频 rTMS 治疗频率中,10 Hz rTMS 可能是治疗神经病理性疼痛的最佳频率。

模型组和假刺激组之间的行为学结果无明显差异,说明神经病理性疼痛模型大鼠的疼痛改善确由 rTMS 引起,而与 rTMS 治疗时的声音刺激、视觉刺激等无关。有关假刺激组的设置方面,本实验是通过加大皮质与线圈间距,以避免磁场线作用于头部,进而产生影响。但未能兼顾线圈与头皮接触时的触觉、脉冲输出时的声音等因素影响,其设置仍有待优化。在研究中,各实验组大鼠均未出现伤口感染,且极少有大鼠啃噬肢体的现象发生,未出现癫痫,证明所用 rTMS 安全有效。

目前 rTMS 用于神经病理性疼痛治疗的最佳方案尚无定论。rTMS 治疗参数除频率外,还包括强度、脉冲数、治疗次数等,这些参数的制订都需要大量的基础研究提供理论依据,rTMS 的长期效果亦有待观察,以上均是今后可以进一步探讨的方向。此外 rTMS 的作用机制尚不清楚,需要进行更深层次的研究,以探索其作用机制。

综上,高频 rTMS 治疗神经病理性疼痛安全有效,作用于神经病理性疼痛时,10 Hz 和 20 Hz rTMS 的作用无明显差异,且均较 5 Hz 优异。考虑可能的副作用等因素后,认为采用 rTMS 治疗神经病理性疼痛时,10 Hz 最佳。

参 考 文 献

- [1] Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(8): 807-819. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5.
- [2] van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies[J]. *Pain*, 2014, 155(4): 654-662. DOI: 10.1016/j.pain.2013.11.013.
- [3] Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in europe: prevalence, impact on daily life, and treatment [J]. *Eur J Pain*, 2006, 10(4): 287-333. DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
- [4] Scholz J, Finnerup NB, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain [J]. *Pain*, 2019,

- 160(1): 53-59. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001365.
- [5] Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, et al. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey [J]. *Pain*, 2011, 152(12): 2836-2843. DOI: 10.1016/j.pain.2011.09.014.
- [6] Alles SR, Smith PA. Etiology and pharmacology of neuropathic pain [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(2): 315-347. DOI: 10.1124/pr.117.014399.
- [7] Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(9): 1113-1188. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
- [8] Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian pain society [J]. *Pain Res Manag*, 2014, 19(6): 328-335. DOI: 10.1155/2014/754693.
- [9] Coderre TJ. Topical drug therapeutics for neuropathic pain [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(11): 1211-1220. DOI: 10.1080/14656566.2018.1501026.
- [10] Walia KS, Khan EA, Ko DH, et al. Side effects of antiepileptics-a review[J]. *Pain Pract*, 2004, 4(3): 194-203. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2004.04304.x.
- [11] Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungerantz C, et al. Pharmacological treatment patterns in neuropathic pain-lessons from Swedish administrative registries[J]. *Pain Med*, 2013, 14(7): 1072-1080. DOI: 10.1111/pme.12095.
- [12] Moisset X, Lefaucheur JP. Non pharmacological treatment for neuropathic pain: invasive and non-invasive cortical stimulation [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2019, 175(1-2): 51-58. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.09.014.
- [13] Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, et al. Ean guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(10): 1489-1499. DOI: 10.1111/ene.13103.
- [14] Klein MM, Treister R, Raji T, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research [J]. *Pain*, 2015, 156(9): 1601-1614. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000210.
- [15] Lefaucheur JP, Ménard-Lefaucheur I, Goujon C, et al. Predictive value of rTMS in the identification of responders to epidural motor cortex stimulation therapy for pain [J]. *J Pain*, 2011, 12(10): 1102-1111. DOI: 10.1016/j.jpain.2011.05.004.
- [16] Pommier B, Quesada C, Fauchon C, et al. Added value of multiple versus single sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in predicting motor cortex stimulation efficacy for refractory neuropathic pain [J]. *J Neurosurg*, 2019, 130:1750-1761. DOI: 10.3171/2017.12.JNS171333. 1-12.
- [17] Fontaine D, Hamani C, Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature [J]. *J Neurosurg*, 2009, 110(2): 251-256. DOI: 10.3171/2008.6.17602.
- [18] Perez-Borrego YA, Campolo M, Soto-León V, et al. Pain treatment using tDCS in a single patient: tele-medicine approach in non-invasive brain stimulation [J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(2): 334-335. DOI: 10.1016/j.brs.2013.11.008.
- [19] Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, et al. Low intensity transcranial

- electric stimulation; safety, ethical, legal regulatory and application guidelines [J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128 (9): 1774-1809. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.06.001.
- [20] Lefaucheur JP, Antal A, Ahdab R, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain [J]. Brain Stimul, 2008, 1(4): 337-344. DOI: 10.1016/j.brs.2008.07.003.
- [21] Lefaucheur JP, Ayache SS, Sorel M, et al. Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in neuropathic pain: influence of theta burst stimulation priming [J]. Eur J Pain, 2012, 16(10): 1403-1413. DOI:10.1002/j.1532-2149.2012.00150.x.
- [22] Moisset X, Goudeau S, Poindessous-Jazat F, et al. Prolonged continuous theta-burst stimulation is more analgesic than 'classical' high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. Brain Stimul, 2015, 8(1): 135-141. DOI: 10.1016/j.brs.2014.10.006.
- [23] 许毅, 李达, 谭立文, 等. 重复经颅磁刺激治疗专家共识[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(1): 4-9. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2018.01.002.
- [24] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research [J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(12): 2008-2039. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.
- [25] Naro A, Milardi D, Russo M, et al. Non-invasive brain stimulation, a tool to revert maladaptive plasticity in neuropathic pain [J]. Front Hum Neurosci, 2016, 7(1): 376. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00376.
- [26] Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, et al. Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex [J]. J Neurosurgery, 2007, 107(3): 555-559. DOI: 10.3171/JNS-07/09/0555.
- [27] Jin Y, Xing G, Li G, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for chronic neuropathic pain: a meta-analysis [J]. Pain Physician, 2015, 18(6): 1029-1046.
- [28] 许惊飞, 郭铁成. 重复经颅磁刺激在慢性疼痛治疗中的应用[J]. 中国康复, 2010, 25(2): 147-149. DOI: 10.3870/zgkf.2010.02.031.
- [29] Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man [J]. Pain, 1988, 33(1): 87-107. DOI: 10.1016/0304-3959(88)90209-6.
- [30] Li SS, Tu WZ, Jia CQ, et al. KCC2-GABAA pathway correlates with the analgesic effect of electro-acupuncture in CCI rats [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 6961-6968. DOI: 10.3892/mmr.2018.8766.
- [31] Bennett GJ, Chung JM, Honore M, et al. Models of neuropathic pain in the rat [J]. Curr Protoc Neurosci, 2003, 12(1): 9-14. DOI: 10.1002/0471141755.ph0532s21.
- [32] André-Obadia N, Mertens P, Gueguen A, et al. Pain relief by rTMS: differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes [J]. Neurology, 2008, 71(11): 833-840. DOI: 10.1212/01.wnl.0000325481.61471.f0.
- [33] Yang L, Wang SH, Hu Y, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on astrocytes proliferation and nNos expression in neuropathic pain rats [J]. Curr Med Sci, 2018, 38(3): 482-490. DOI: 10.1007/s11596-018-1904-3.
- [34] Jaggi AS, Jain V, Singh N. Animal models of neuropathic pain [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2011, 25(1): 1-28. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00801.x.
- [35] Moharić M, Vidmar G, Burger H. Sensitivity and specificity of von Frey's hairs for the diagnosis of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Diabetes Complications, 2012, 26(4): 319-322. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2012.04.008.
- [36] Tappe-Theodor A, Kuner R. Studying ongoing and spontaneous pain in rodents-challenges and opportunities [J]. Eur J Neurosci, 2014, 39(11): 1881-1890. DOI: 10.1111/ejn.12643.
- [37] Zhao BS, Song XR, Hu PY, et al. Hyperbaric oxygen treatment at various stages following chronic constriction injury produces different antinociceptive effects via regulation of P2X4R expression and apoptosis [J]. PLoS One, 2015, 10(3): 0120122. DOI: 10.1371/journal.pone.0120122.

(修回日期:2020-12-28)

(本文编辑:凌琛)