



非药物治疗在慢性疼痛干预中的应用和治疗机制*

林相宏^{1,2)} 江仁³⁾ 黄长顺^{2)**} 陈晓薇^{1,2)**}

⁽¹⁾ 宁波大学医学部, 浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211; ⁽²⁾ 宁波大学附属第一医院, 宁波 315000;

⁽³⁾ 宁波市鄞州区第二医院麻醉科, 宁波 315100

摘要 疼痛是一种由身体组织的真实或潜在损伤引起的不舒服感觉, 慢性疼痛为持续时间超过3个月以上的疼痛。慢性疼痛可以由多种疾病引起, 发病率高。然而应用药物治疗慢性疼痛存在一定的局限性。非阿片类药物对部分类型的慢性痛, 如神经病理性疼痛, 疗效不佳。而阿片类镇痛药物则因成瘾和易诱发胃肠道副作用而受限, 因此非药物干预治疗逐渐受到关注。目前临床上对于治疗慢性疼痛常用的非药物疗法包括脉冲射频 (pulsed radiofrequency, PRF)、脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS)、光生物调节 (photobiomodulation, PBM) 和重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)。最新研究揭示了光照和声音的中枢镇痛机制, 提示光疗和声疗在临床转化上的潜力。鉴于光照和声音都属于非侵入性治疗, 因此这两者在临床应用上具有广阔的前景。本文通过梳理以上非药物镇痛手段的干预方法、优缺点以及镇痛机制, 希望为深入理解慢性痛的发病机制提供依据, 为优化疼痛的非药物干预手段提供新的思路。

关键词 非药物治疗, 疼痛, 脉冲射频, 脊髓电刺激, 光疗, 重复经颅磁刺激

中图分类号 R338, R454, R605

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0293

疼痛是一种由身体组织的真实或潜在损伤引起的不舒服感觉。疼痛按照病程长短可分为急性疼痛和慢性疼痛。急性疼痛指在几小时、几天直至3个月以内可缓解的疼痛, 而慢性疼痛是持续时间超过3个月及以上的疼痛。慢性疼痛可以由多种疾病引起, 如糖尿病周围神经病变、脊髓损伤、坐骨神经压迫、带状疱疹等。据统计, 全世界约有20%的人患有慢性疼痛^[1], 在英国慢性疼痛的患病率约为35%~51%, 其中10%~15%的人患有中度至重度致残性慢性疼痛^[2]。而在中国, 慢性疼痛的患病率超过30%^[3], 其人群主要集中在经济欠发达的省份 (如贵州和新疆等)。随着病情的发展, 疼痛给患者带来焦虑、睡眠障碍、药物成瘾等困扰, 严重时会导致抑郁, 甚至自杀倾向^[4]。除此之外, 慢性疼痛的治疗费用也给患者带来了巨大的经济负担。因此, 疼痛治疗和疼痛管理是临床挑战之一。

当机体受到伤害性刺激时可以产生痛觉, 伤害性刺激激活游离的神经末梢 (free nerve-ending), 将神经冲动传导至位于背根神经节 (dorsal root

ganglions, DRGs) 或三叉神经节 (trigeminal ganglions, TGs) 的初级感觉神经元 (称为伤害感受器, nociceptors)。激活的伤害感受器与脊髓背角的感觉神经元 (二级神经元) 形成突触传递, 兴奋脊髓I-II板层的神经元。脊髓背角神经元兴奋后进一步上行兴奋丘脑等脑区的三级神经元。一旦发生感染、组织损伤或神经损伤, 损伤细胞释放大介质, 增强痛觉通路中的神经元兴奋性 (敏化, sensitization)^[5]。

慢性疼痛根据来源可以分为很多种, 比如神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP)、继发性肌肉骨骼疼痛、癌症相关性疼痛等。临床上针对慢性疼

* 国家自然科学基金 (82071239, 81671089), 浙江省自然科学基金 (LY22H090003), 浙江省医药卫生科技项目 (2023KY1059) 和宁波市自然科学基金 (2019A610284, 2022J070) 资助。

** 通讯联系人。

黄长顺 Tel: 13957882779, E-mail: fyyhuangchangshun@nbu.edu.cn

陈晓薇 Tel: 0574-87609594, E-mail: chenxiaowei@nbu.edu.cn

收稿日期: 2023-07-28, 接受日期: 2023-08-29

痛可分为药物治疗和非药物治疗。药物治疗根据疼痛程度可以分为3个阶梯, 其中第一阶主要针对轻度疼痛, 主要应用非阿片类药物, 如非甾体类抗炎药。第二阶主要针对中度疼痛, 多使用弱阿片类药物, 如曲马多。第三阶主要针对严重和持续性疼痛, 多使用强效阿片类药物, 如吗啡、羟考酮等。药物治疗慢性疼痛存在一定的局限性, 大部分NP, 如带状疱疹后神经痛、坐骨神经痛、脊髓损伤后疼痛、糖尿病性周围神经痛等, 药物疗效不佳。除此之外, 阿片类镇痛药物也因成瘾等副作用受限, 因此非药物干预治疗逐渐受到关注。

目前临床上治疗慢性疼痛非药物疗法可分为侵入性和非侵入性疗法。其中侵入性疗法包括: 脉冲射频 (pulsed radiofrequency, PRF) 和脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS), 非侵入性疗法包括光生物调节 (photobiomodulation, PBM) 和重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)。在侵入性疗法中, PRF已被证实可以有效控制带状疱疹后神经痛、三叉神经痛、坐骨神经痛等药物难治性疼痛^[6]。除此之外, SCS对难治性疼痛镇痛效果也很乐观, 尤其针对脊髓损伤后神经痛, 不仅能有效缓解其神经痛程度, 而且还能改善运动障碍等并发症^[7]。作为非侵入技术, PBM和rTMS也在临床上被应用于脊髓损伤后神经痛^[8-9]。但以上非药物治疗手段仍然面临治疗方案不统一和能否长期发挥镇痛效果等问题。近年来, 随着对疼痛神经科学机制研究的深入, 一些基础研究已经揭示了光照 (强光和颜色光) 和声音 (特定声强) 的中枢镇痛机制, 提出了光疗和声疗在临床镇痛上的转化潜能。鉴于光照和声音都属于非侵入性治疗, 因此这两者在临床应用上具有广阔的前景。本文通过梳理以上非药物镇痛手段的干预方法、优缺点以及镇痛机制, 希望为深入理解慢性疼痛发病机制提供依据, 为优化疼痛的非药物干预手段提供新的思路。

1 脉冲射频 (PRF)

PRF是指通过计算机断层扫描术 (CT) 引导定位病变神经, 将射频针穿刺到目标神经周围, 在脉冲射频模式下, 射频仪发出脉冲式电流传导至针尖, 在目标神经组织附近形成磁场, 发挥神经调控作用。对比传统的热凝毁损, PRF的针尖温度不会超过42°C, 最终达到不毁损神经又能发挥神经镇痛的作用。设定电压45 V、频率20 ms、时长

2 min的PRF可用于缓解多种慢性疼痛, 特别是NP, 如神经根痛、坐骨神经痛、面部神经痛等。然而, PRF镇痛作用的神经生物学机制尚未充分阐明, 目前发现PRF的镇痛机制可能涉及调节外周和中枢神经系统疼痛相关的离子通道表达和功能、减少促炎症介质释放、调控突触传递等 (表1, 图1)。

1.1 调节离子通道功能和表达

神经元过度兴奋是神经性病理疼痛发展的关键, 电压门控型离子通道与神经元电活动密切相关。在可兴奋细胞中, 电压门控钠通道激活后触发Na⁺内流, 引起膜电位去极化触发动作电位。电压门控钠 (Nav) 通道有多种亚型, 其中主要分布在伤害感受器的Nav_{1.7}对疼痛相关信号的传输至关重要^[10-11]。利用坐骨神经分支选择性损伤 (spared nerve injury, SNI) 手术建立NP大鼠模型, Dai等^[12]发现, PRF可降低SNI诱发的DRG组织中的Nav_{1.7}表达上调, 抑制传入神经元的异位放电和自发放电, 减轻SNI诱发的痛觉过敏。

电压门控钙通道是介导疼痛超敏反应的关键因素之一。有研究发现, Cav_{2.2}通道在炎症诱导的痛觉过敏过程中起促进作用^[13]。Cav_{2.2}通道在DRG神经元中大量表达并介导中枢末端的神经递质释放, 包括谷氨酸, P物质 (substance P, SP) 和降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)^[14]。在坐骨神经慢性压迫 (chronic constriction injury of the sciatic nerve, CCI) 大鼠模型中, 10 min PRF可显著抑制脊髓背角和背根神经节中Cav_{2.2}蛋白表达水平^[15], 减少疼痛相关神经递质释放, 进而产生镇痛效果。

PRF除了可以调控电压门控通道, 还可以调控配体门控通道。P2X3受体是ATP门控离子通道, 其主要分布在神经系统中, 参与感觉信息和相关疼痛信号的传递, 在神经性疼痛的发展中发挥关键作用^[16]。在慢性疼痛中, 初级感觉神经元中P2X3受体表达显著增加。此外, P2X3受体表达水平与疼痛程度密切相关^[17]。Fu等^[18]发现, CCI组大鼠经过PRF治疗后, 其P2X3受体在DRG和脊髓背角中的表达水平明显下降, 这说明PRF可能通过抑制P2X3受体在DRG和脊髓背角中的表达减轻神经性疼痛。

1.2 调控疼痛相关的神经肽和神经递质释放

神经损伤后将激活神经胶质细胞, 神经胶质细胞通过释放促炎细胞因子、趋化因子以及疼痛相关

信号分子, 如CGRP和SP。这些因子通过敏化疼痛上行通路的神经元增强疼痛信号, 在慢性疼痛的发生和发展中发挥重要作用^[19]。Ren等^[20]发现, CCI模型大鼠DRG中的CGRP表达水平显著增加, PRF明显缓解CCI大鼠的机械痛觉和热痛觉过敏, 并下调DRG中的CGRP表达, 提示PRF的镇痛机制可能与降低DRG中的CGRP表达有关。Wang等^[21]发现, PRF治疗还下调了CCI大鼠脊髓中SP的表达, PRF的镇痛机制可能与下调CCI大鼠脊髓SP表达有关。

谷氨酸是中枢神经系统主要的兴奋性神经递质, 在突触传递和神经可塑性过程中至关重要^[22]。大量证据显示, 谷氨酸信号通路和谷氨酸受体介导的神经可塑性变化是慢性痛发生发展的重要神经生物学机制^[23]。在链脲佐菌素(STZ)诱导糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)大鼠模型中, PRF能减轻DPN大鼠的冷热痛觉过敏和机械性痛觉过敏。DPN大鼠DRG神经元的传入神经末梢向脊髓背角神经元的谷氨酸释放增加, PRF治疗后DPN大鼠脑脊液中谷氨酸水平下降^[24], 这说明PRF的镇痛机制可能与抑制谷氨酸释放, 进而改善脊髓突触可塑性有关。

1.3 减少促炎症介质释放

脊髓小胶质细胞在中枢敏化和慢性疼痛中起重要作用, 小胶质细胞基因表达的关键调节因子之一是干扰素调节因子8(IRF8)^[25]。IRF8调控与反应状态相关的小胶质细胞基因, 包括细胞表面受体

(P2X4受体、Toll样受体2、Cx3c趋化因子受体(Cx3cr1))和扩散因子(白介素-1 β (IL-1 β)、组织蛋白酶S、脑源性神经营养因子(BDNF)), IRF8缺乏症可降低周围神经损伤诱导的上述基因表达, 并减轻痛觉过敏^[26]。另一方面, 小胶质细胞活化后会释放两种主要的促炎细胞因子IL-1 β 和肿瘤坏死因子(TNF- α)参与NP的发生和发展^[27]。研究表明, PRF可通过抑制CCI大鼠脊髓中小胶质细胞活化, 降低IRF8的表达, 减少下游促炎细胞因子的释放缓解NP^[28]。除此之外, PRF能够降低CCI大鼠外周血中炎症因子IL-1 β 和TNF- α 表达水平^[29], 这说明PRF可以通过调控炎症反应缓解慢性疼痛。

1.4 调控胞内信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路是调节细胞增殖、炎症、凋亡的关键通路。细胞外信号调节激酶(ERK)和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)是MAPK的亚家族, 其中ERK调控细胞生长和分化, 而p38MAPK信号通路在炎症和细胞凋亡等应激反应中发挥重要作用。ERK/MAPK和p38MAPK通路已被证明和神经性疼痛相关, 抑制MAPK活化可以缓解神经性疼痛^[30-31]。在脊神经结扎(spinal nerve ligation, SNL)的NP模型中, 早期的PRF治疗(神经损伤后)可以抑制大鼠脊髓MAPK激活, 包括p-ERK和p-p38, 减少其下游炎症因子释放, 进而抑制脊髓伤害性神经元的敏化, 减轻NP^[32]。

Table 1 The analgesic mechanisms of pulsed radiofrequency (PRF) in different types of neuropathic pain

表1 PRF在不同类型神经病理性疼痛中的镇痛机制

治疗方式	治疗部位	疼痛模型	主要机制	参考文献
PRF	L4-L5 DRG	SNI大鼠	下调DRG中Nav _{1.7} 水平	[12]
PRF	L5 DRG	CCI大鼠	HL-PRF抑制脊髓背角和背根神经节中Cav _{2.2} 蛋白的过表达	[15]
PRF	结扎部位	CCI大鼠	抑制P2X3受体在脊髓背角和背根神经节中的表达	[18]
PRF	结扎部位	CCI大鼠	降低背根神经节中的CGRP表达	[20]
PRF	结扎部位	CCI大鼠	下调脊髓中SP的表达	[21]
PRF	L5-L6 DRG	DNP大鼠	抑制脊髓伤害性传递中谷氨酸释放	[24]
PRF	L4-L5 DRG	CCI大鼠	抑制脊髓中小胶质细胞的活化和IRF8的上调	[28]
PRF	L5 DRG	CCI大鼠	降低脊髓 β -catenin和外周血中促炎细胞因子IL-1 β 、TNF- α 表达水平	[29]
PRF	L5 DRG	SNL大鼠	下调脊髓MAPK激活和激活介导的炎性细胞因子释放	[32]

DRG: 背根神经节; CCI: 坐骨神经慢性压迫损伤; SNI: 坐骨神经分支选择性损伤, 即结扎胫神经和腓总神经, 保留腓肠神经; DNP: 糖尿病周围神经病变; SNL: 脊神经结扎。

β -连环蛋白(β -catenin)是经典Wnt信号通路中的关键蛋白, 调节突触传递和神经可塑性。据报

道, NP动物的脊髓背角Wnt/ β -catenin表达上调^[33], 外周神经损伤会促进 β -catenin表达升

高^[34]。激活脊髓Wnt/ β -catenin通路会进一步刺激促炎细胞因子(IL-1 β 和TNF- α)产生^[35]。这些发现提示了 β -catenin在NP中的重要作用。Jiang等^[29]通过对CCI大鼠DRG或坐骨神经进行PRF治疗后发现, PRF降低了CCI大鼠外周血中促炎细胞

因子与脊髓 β -catenin的表达水平, 且PRF对DRG的镇痛效果优于对坐骨神经。这说明PRF可能通过抑制脊髓Wnt/ β -catenin表达, 减少促炎细胞因子释放减轻NP。

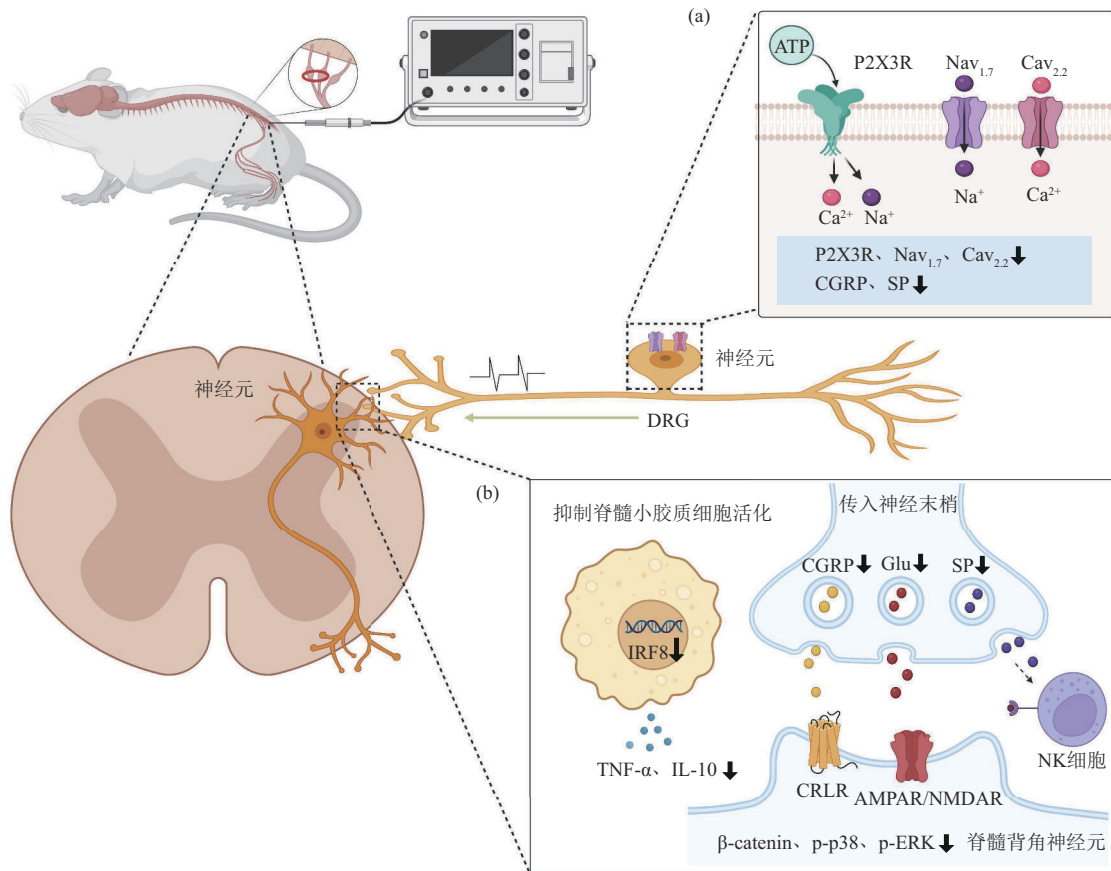


Fig. 1 The analgesic mechanism of pulsed radiofrequency (PRF) for neuropathic pain

图1 脉冲射频 (PRF) 治疗神经病理性疼痛的镇痛机制

(a) 在SNI大鼠模型中, PRF下调脊髓背根神经节 (DRG) 中Nav_{1.7}的表达水平, 降低传入神经元的兴奋性; 在CCI大鼠模型中, PRF下调了Cav_{2.2}和P2X3R在DRG和脊髓背角的表达水平。(b) PRF抑制CCI大鼠脊髓小胶质细胞活化, 下调干扰素调节因子8 (IRF-8) 的表达, 减少炎症因子释放; PRF减少糖尿病周围神经病变 (DNP) 大鼠传入神经末梢向脊髓背角神经元释放谷氨酸; PRF降低CCI大鼠脊髓中 β -catenin的表达水平, 降低外周血中促炎细胞因子IL-1 β 、TNF- α 表达水平; PRF抑制脊神经结扎 (SNL) 大鼠脊髓ERK/MAPK和p38MAPK通路的激活, 从而减少下游炎症因子的释放。

2 脊髓电刺激 (SCS)

SCS是一种通过电刺激脊髓神经缓解慢性疼痛的治疗方法。通过定位疼痛相应的脊髓节段, 局麻下将电极植入脊髓硬膜外腔, 以脉冲电流刺激脊髓神经, 电流刺激可以干扰或阻断疼痛信号传递, 从而减轻慢性疼痛。根据频率的不同, SCS可以分为普通SCS和 高频脊髓电刺激 (high-frequency (HF) -SCS), HF-SCS的频率是1~10 kHz, 而不是

传统的50~100 Hz。在临床上, SCS已被用于治疗各种药物治疗难治的慢性疼痛, 如脊髓损伤后慢性疼痛、缺血性疼痛、坐骨神经痛、非特异性腰背痛等^[7, 36]。作为一种侵入性治疗手段, SCS也存在一定的并发症如硬膜外血肿、脑脊液漏等。尽管在临床上SCS已被广泛应用, 但其镇痛机制至今未完全阐明。目前发现SCS的治疗机制可能集中在调控神经递质释放、抑制神经炎症、调控细胞自噬等方面 (表2, 图2)。

2.1 调控神经递质的释放

2.1.1 促进 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 释放

GABA作为一种重要的中枢神经系统抑制性神经递质,通过降低神经元兴奋性,抑制伤害性信号的传递。Meuwissen等^[37]证实,SCS促进CCI大鼠脊髓背角GABA的释放,减轻CCI大鼠痛觉过敏,而鞘内注射GABA受体拮抗剂则逆转了SCS介导的镇痛作用,这说明SCS可以促进脊髓背角GABA的释放减轻神经性疼痛。

2.1.2 抑制谷氨酸信号通路

利用SNI大鼠模型,Liao等^[38]发现HF-SCS降低了SNI大鼠脊髓脑脊液中的谷氨酸水平,其主要机制与HF-SCS增强脊髓背角谷氨酸转运蛋白活性,增加谷氨酸的再摄取有关,谷氨酸水平的降低恢复脊髓神经元的正常放电从而减轻疼痛。

2.1.3 促进内源性阿片肽释放

内源性阿片肽有四大家族: β 内啡肽、脑啡肽、强啡肽和伤害感受素/孤儿素FQ。这些阿片肽及其受体在神经轴上广泛分布,并调节疼痛、奖赏、情绪等多种神经回路和功能,其中脑啡肽其在脑内与阿片受体结合能产生强大的镇痛效应^[39]。在坐骨神经损伤(SNI)模型中,Zhai等^[40]发现,SCS显著增加了大鼠脑脊液中的脑啡肽水平,预先鞘内注射阿片受体(μ 、 δ 或 κ 受体)拮抗剂可以阻断SCS镇痛作用,这说明SCS的镇痛机制与激活内源性阿片肽,特别是脑啡肽,信号通路有关。

2.1.4 激活内源性大麻素系统 (endocannabinoid system, ECS)

内源性大麻素系统由内源性大麻素(EC)及其受体(大麻素1型受体,CB₁R和CB₂R)构成。大麻素受体广泛分布于外周(如外周神经和免疫细胞)、脊髓、疼痛相关脑区,以及与疼痛下行调控相关的脑区(如中脑导水管周围灰质(PAG)和延髓头端腹外侧(RVM))。其中CB₁R高表达于神经系统,而大麻素2型受体主要表达于免疫系统中。迄今为止,许多研究已经证实了EC在伤害性加工中的作用以及激活ECS产生镇痛作用的潜力^[41-42]。在CCI模型中,Sun等^[43]发现腹腔注射内源性大麻素再摄取抑制剂可以增强早期SCS(CCI术后)的镇痛效果,但这种增强作用会被CB₁R拮抗剂阻断,而不是CB₂R拮抗剂,这说明ECS尤其是CB₁R

在SCS诱导的痛觉过敏逆转中起关键作用。

2.2 抑制神经炎症(胶质细胞活化,炎症因子释放)

中枢溶解素D1(resolvin D1, RVD1)是炎症的一种内源性促分解介质,它由人体内的二十二碳六烯酸(ω -3多不饱和脂肪酸)产生。在多个炎症疼痛的动物模型中,外周或鞘内给予溶解素具有抗炎、镇痛的作用^[44],其机制可能与抑制TRP通道激活和减少炎症介质(IL-1 β 和TNF- α)释放相关^[45]。在坐骨神经慢性压迫(CCI)模型中,Tao等^[46]发现SCS可通过增加脑脊液RVD1的释放、减少血清和脑脊液中IL-1 β 水平减轻NP。

脊髓小胶质细胞可被来源于神经损伤DRG神经元的集落刺激因子1(CSF1)激活^[47]。利用CCI大鼠模型,Sun等^[48]证实,SCS可通过抑制神经损伤侧DRG释放CSF1,降低脊髓中CSF1水平,从而抑制小胶质细胞活化,阻止炎症因子释放进而缓解神经炎症性疼痛。此外,Shinoda等^[49]发现,SCS可通过抑制SNI大鼠脊髓背角小胶质细胞活化,进而减轻SNI诱导的神经性疼痛。在慢性心肌缺血(chronic myocardial ischemia, CMI)诱发疼痛的模型中,Wang等^[50]发现,SCS可以抑制脊髓小胶质细胞p38MAPK通路激活,减少下游炎症因子(TNF- α 和IL-1 β)释放,从而缓解疼痛。

2.3 调控细胞自噬

自噬是细胞内主要的降解系统,细胞质内的物质通过自噬传递到溶酶体并在溶酶体中降解。神经元和神经胶质细胞的自噬功能受损会影响神经递质(如谷氨酸或 γ -氨基丁酸)和神经炎症介质(如TNF- α 和IL-1 β)的合成和释放,进而诱发神经元的异位放电,导致外周或中枢敏化^[51-52]。最近的动物研究证实,鞘内注射雷帕霉素可促进脊髓星形胶质细胞自噬,缓解SNL大鼠的痛觉过敏,而抑制自噬则会加重疼痛^[53]。利用相同的模型,Wang等^[54]证实,SNL损伤大鼠脊髓神经元细胞中的溶酶体,阻断自噬体降解,增加脊髓中自噬标志物1A/B轻链3(LC3)-II和隔离体1(P62)水平,加重疼痛,HF-SCS通过提高溶酶体相关膜蛋白2(LAMP2)和成熟组织蛋白酶D(matu-CTSD)的水平,恢复溶酶体功能,增加自噬体降解,进而减轻SNL诱发的痛觉过敏。

Table 2 The analgesic mechanisms of spinal cord stimulation (SCS) in different types of neuropathic pain

表2 脊髓电刺激在不同类型神经病理性疼痛中的镇痛机制

治疗方式	治疗部位	疼痛模型	主要机制	参考文献
SCS	T13	CCI大鼠	促进脊髓背角GABA的释放	[37]
HF-SCS	T10-T12	SNI大鼠	增强谷氨酸的再摄取, 降低脊髓谷氨酸水平	[38]
SCS	L4-L6	SNI大鼠	增加脑脊液中脑啡肽水平, 激活阿片受体	[40]
SCS	T12-T13	CCI大鼠	激活内源性大麻素系统	[43]
SCS	T11-T13	SNI大鼠	增加RVD1释放, 减少IL-1 β 水平	[46]
SCS	T13-L1	CCI大鼠	减少CSF1释放, 抑制脊髓中小胶质细胞活化和炎症因子的产生	[48]
SCS	L4-S1	SNI大鼠	抑制脊髓背角小胶质细胞激活	[49]
SCS	T5	CMI大鼠	抑制脊髓小胶质细胞p38MAPK通路激活和炎症因子(TNF- α 、IL-1 β)释放	[50]
HF-SCS	T13	SNL大鼠	恢复溶酶体功能和增加自噬体降解	[54]

CCI: 坐骨神经慢性压迫损伤; SNI: 坐骨神经分支选择性损伤, 即结扎胫神经和腓总神经, 保留腓肠神经; CMI: 慢性心肌缺血; SNL: 脊神经结扎。

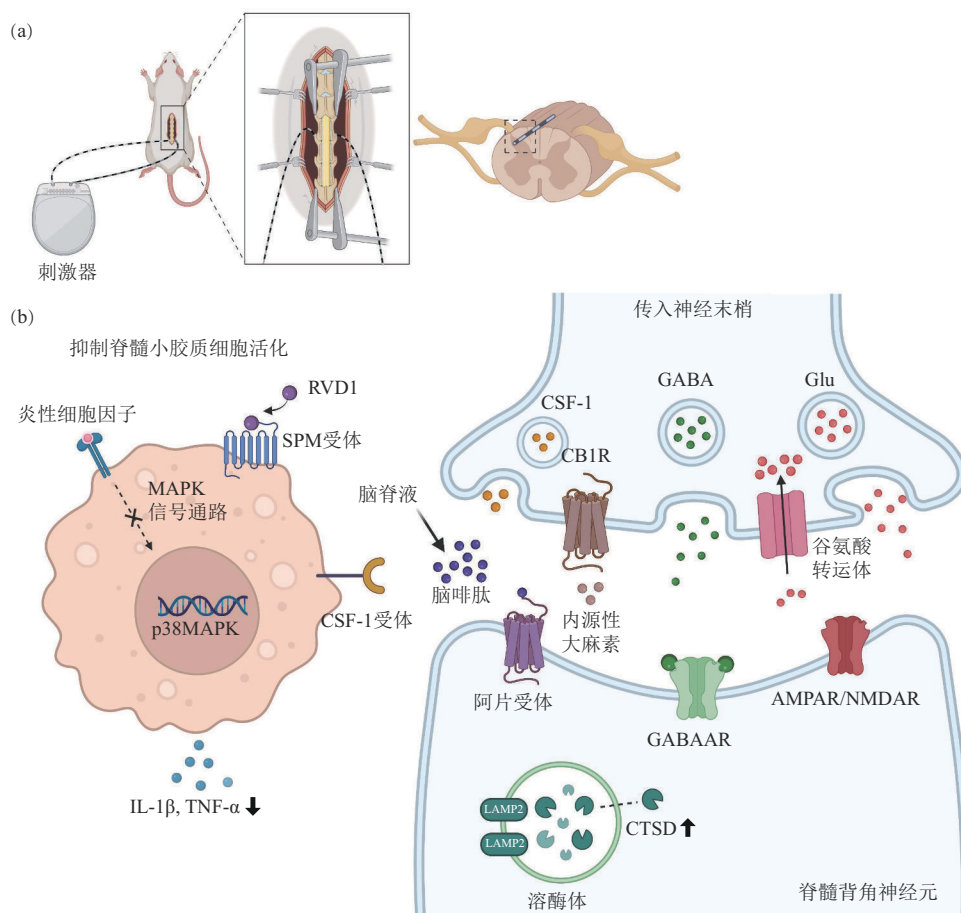


Fig. 2 The analgesic mechanism of spinal cord stimulation (SCS) for neuropathic pain

图2 脊髓电刺激 (SCS) 治疗神经病理性疼痛的镇痛机制

(a) 脊髓电刺激 (SCS) 应用于NP大鼠模型的示意图。(b) SCS促进CCI大鼠脊髓背角GABA的释放, 通过激活CB1R受体激活内源性大麻素系统; SCS减少CCI大鼠脊髓中集落刺激因子1 (CSF-1) 释放, 并抑制脊髓小胶质细胞活化和炎症因子产生。在SNI大鼠模型中, SCS提高了脊髓背角的谷氨酸转运蛋白活性, 促进了谷氨酸重新吸收, 从而降低了脊髓脑脊液中的谷氨酸水平; SCS还增加了SNI大鼠脑脊液中的脑啡肽水平, 并激活了阿片受体; SCS促进SNI大鼠脑脊液中中枢溶解素D1 (RVD1) 释放, 并降低脑脊液和血清中IL-1 β 水平; SCS抑制SNI大鼠脊髓背角小胶质细胞激活。在CMI模型中, SCS抑制大鼠脊髓小胶质细胞p38MAPK通路激活, 并减少激活介导的炎症因子(TNF- α 和IL-1 β)释放。SCS增加SNL大鼠溶酶体相关膜蛋白2 (LAMP2) 和成熟组织蛋白酶D (matu-CTSD) 的水平, 恢复溶酶体功能, 增加自噬体降解。

3 光疗的镇痛机制

光疗是一种利用可见光或近红外光对局部组织或全身照射进行治疗的方法。在临床上,光生物调节疗法(PBM)也被称为低水平激光疗法或冷激光疗法,这些光能被吸收并引发一系列生物化学反应,从而改变细胞的活动和功能。它可以促进细胞代谢、改善血液循环、减轻炎症反应,并对组织修复和疼痛缓解产生积极的影响。目前PBM已被广泛用于多个领域,包括疼痛管理、创伤康复、皮肤治疗和神经功能恢复等。它可以应用于治疗慢性疼痛,如膝关节骨关节炎、纤维肌痛和慢性非特异性腰痛等^[55]。此外,PBM也可用于加速创伤愈合,改善皮肤状况,以及在某些神经功能障碍中提供辅助治疗。作为一种非侵入性、无创伤和相对安全的治疗方法,PBM的治疗机制目前仍在研究中。在动物实验中,研究者们已经提出了不同的机制来解释光生物调节的镇痛和抗炎作用(表3,图3)。

3.1 调控五羟色胺(5-HT)信号

5-HT对疼痛的调节中具有双向作用,5-HT发挥镇痛或促痛作用取决于激活的受体亚型、受体表达部位以及拮抗剂和激动剂的剂量^[56]。Santos等^[57]发现,激光照射损伤部位增加了CCI大鼠机械和热伤害感受阈值,脑室内注射5-HT_{1A}拮抗剂逆转了激光照射的抗伤害感受作用,这说明位于中枢神经系统的5-HT_{1A}受体可能参与了PBM的镇痛作用。

3.2 减少炎症因子和致痛神经肽释放

在颞下颌关节紊乱(temporomandibular joints disorder, TMD)模型中,De Freitas Rodrigues等^[58]对大鼠的颞下颌关节激光照射后发现,PBM能下调三叉神经节中致痛物质(TRPV1、SP和CGRP)的表达。在脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)模型中,Janzadeh等^[59]发现激光照射损伤部位不仅可以缓解神经性疼痛,而且改善了运动障碍等并发症,其机制可能与降低脊髓中IL-4、IL-10、IL-1 α 、P2X3和P2Y4的表达水平有关。

3.3 抗氧化作用

单碘乙酸(MIA)诱导膝关节骨关节炎

(knee osteoarthritis, KOA)模型中,Yamada等^[60]指出,激光照射膝关节能够减轻炎症,恢复超氧化物歧化酶(SOD)的活性,增强抗氧化的能力。

3.4 对其他镇痛药物的协同作用

在动物实验中,光照还可以增强镇痛药物的效果,减少药物使用剂量。Martin等^[61]利用大鼠足底切口来模拟术后急性疼痛,在手术前后2 d对大鼠损伤部位进行100 lx绿光照射(8 h/d),发现绿光会增强阿片类药物(吗啡)对大鼠机械痛觉过敏的镇痛作用,其机制与绿光增加内源性阿片类肽(β 内啡肽和脑啡肽)水平,同时降低突触后谷氨酸受体表达和抑制小胶质细胞活化有关。除此之外,PBM还有辅助治疗的作用,在烧伤大鼠模型中,外敷药用蜂蜜搭配激光照射不仅减少了疼痛相关介质(如TNF- α 、IL- β 、SP)的释放,还促进了烧伤部位的修复^[62]。

3.5 光照通过中枢神经环路缓解疼痛

上文提到光生物调节疗法已被应用于治疗多种慢性疼痛,但光照对伤害性行为影响的精确回路仍不清楚。最近的研究指出,视觉系统参与了强光和可见光(绿光)的镇痛作用,光照可通过中枢神经环路缓解疼痛。

3.5.1 强光的镇痛机制

强光照射通过视网膜神经节-腹外侧膝状体(ventral LGN, vLGN)-导水管周围灰质(PAG)通路镇痛。Hu等^[63]证实,持续2周的3 000 lx亮光照射显著减轻了小鼠福尔马林诱导的痛觉过敏;激活投射到l/vIPAG的vLGN/IGL神经元抑制l/vIPAG的GABA能神经元,具有镇痛作用;给光反应型视网膜神经节细胞(ON型RGCs)直接支配vLGN/IGL-l/vIPAG通路;亮光照射通过视网膜vLGN/IGL-l/vIPAG途径减轻疼痛,特异性阻断该通路则可显著降低亮光的镇痛作用。

3.5.2 颜色光的镇痛机制

视网膜-vLGN^{penk}-DRN通路。绿光照射也可以减轻NP动物模型的疼痛。Tang等^[64]发现10 lx的绿光暴露(8 h/d,持续6 d)可以在健康小鼠和CFA诱导的KOA模型中产生镇痛作用:a.抑制视网膜-腹外侧膝状体通路完全抑制绿光镇痛,激活

此通路会缓解疼痛; b. 敲低或毁损 vLGN 中脑啡肽原 (proenkephalin, penk) 阳性神经元反转绿光的镇痛作用; c. 激活 vLGN 的 penk 神经元到背侧中缝核 (DRN) 的投射可抑制疼痛反应。这提示了绿光通过视网膜-vLGN^{penk}-DRN 通路发挥镇痛作用。

谷氨酸信号通路和 GABA 信号通路。不同颜色的光通过调节 vLGN 中的谷氨酸能和 GABA 能亚群来发挥不同的疼痛调节作用。利用小鼠坐骨神经部分结扎 (partial sciatic nerve ligation, PSL) 模型, Wu 等^[65] 发现, 连续照射 7 d 绿光 (50 lx) 减轻了 PSL 大鼠的痛觉过敏, 而红光照射则加重了疼痛。其中绿光通过激活 vLGN 中的谷氨酸能神经元

减轻疼痛, 而红光通过激活 vLGN 中的 GABA 能神经元来增强疼痛。

视皮层 (V₂M) 到前扣带回皮层 (ACC) 的神经环路。光通过激活视皮层 (V₂M) 到前扣带回皮层 (ACC) 的神经环路发挥镇痛作用。Cao 等^[66] 发现绿光 (200 lx) 激活了从视觉皮层第二中部 (V₂M) 的谷氨酸能投射 (V₂MGlu) 到 ACC 的 GABA 能神经元, 进而抑制了 ACC 谷氨酸能神经元活动, 且光遗传或化学遗传激活该通路在 CCI 模型和 CFA 模型小鼠中模拟了绿光诱导的镇痛作用。抑制投射到 ACC 的 V₂MGlu 神经元消除了绿光诱导的镇痛作用。

Table 3 The analgesic mechanisms of phototherapy in different types of neuropathic pain

表3 光疗在不同类型神经病理性疼痛中的镇痛机制

治疗方式	治疗部位	疼痛模型	主要机制	参考文献
激光照射	损伤部位	CCI大鼠	激活CNS中5-HT1A	[57]
激光照射	颞下颌关节	TMD大鼠	降低TRPV1、SP和CGRP表达	[58]
激光照射	损伤部位	SCI大鼠	降低IL-4、IL-10、IL-1 α 、P2X3和P2Y4的表达	[59]
激光照射	膝关节	KOA大鼠	恢复SOD的酶活性, 增强抗氧化能力	[60]
激光照射	损伤部位	大鼠足底切口	增加内源性阿片肽 (β 内啡肽和脑啡肽) 水平, 降低突触后谷氨酸受体表达, 减轻神经炎症	[61]
蜂蜜外敷联合激光照射	烧伤部位	大鼠烧伤模型	降低TNF- α 、IL-1 β 和SP的表达	[62]
强光照射 (3 000 lx)	全身	福尔马林诱导的小鼠炎性疼痛	激活视网膜vLGN/IGL-I/vIPAG通路	[63]
绿光照射 (10 lx)	全身	KOA小鼠	绿光激活vLGN penk-DRN通路	[64]
绿光照射 (50 lx)	全身	PSL小鼠	绿光激活vLGN中的谷氨酸能神经元减轻疼痛红光则激活vLGN中的GABA能神经元来增强疼痛	[65]
绿光照射 (200 lx)	全身	CFA诱导小鼠炎性疼痛/CCI大鼠	绿光激活视觉皮层第二中部 (V ₂ M) 的谷氨酸能投射 (V ₂ MGlu) 到ACC的GABA能神经元, 进而抑制ACC谷氨酸能神经元活动 (V ₂ MGlu \rightarrow ACCGABA \rightarrow Glu)	[66]

TMD: 颞下颌关节紊乱; KOA: 膝关节骨关节炎; SCI: 脊髓损伤; CCI: 坐骨神经慢性压迫; PSL: 坐骨神经部分结扎。

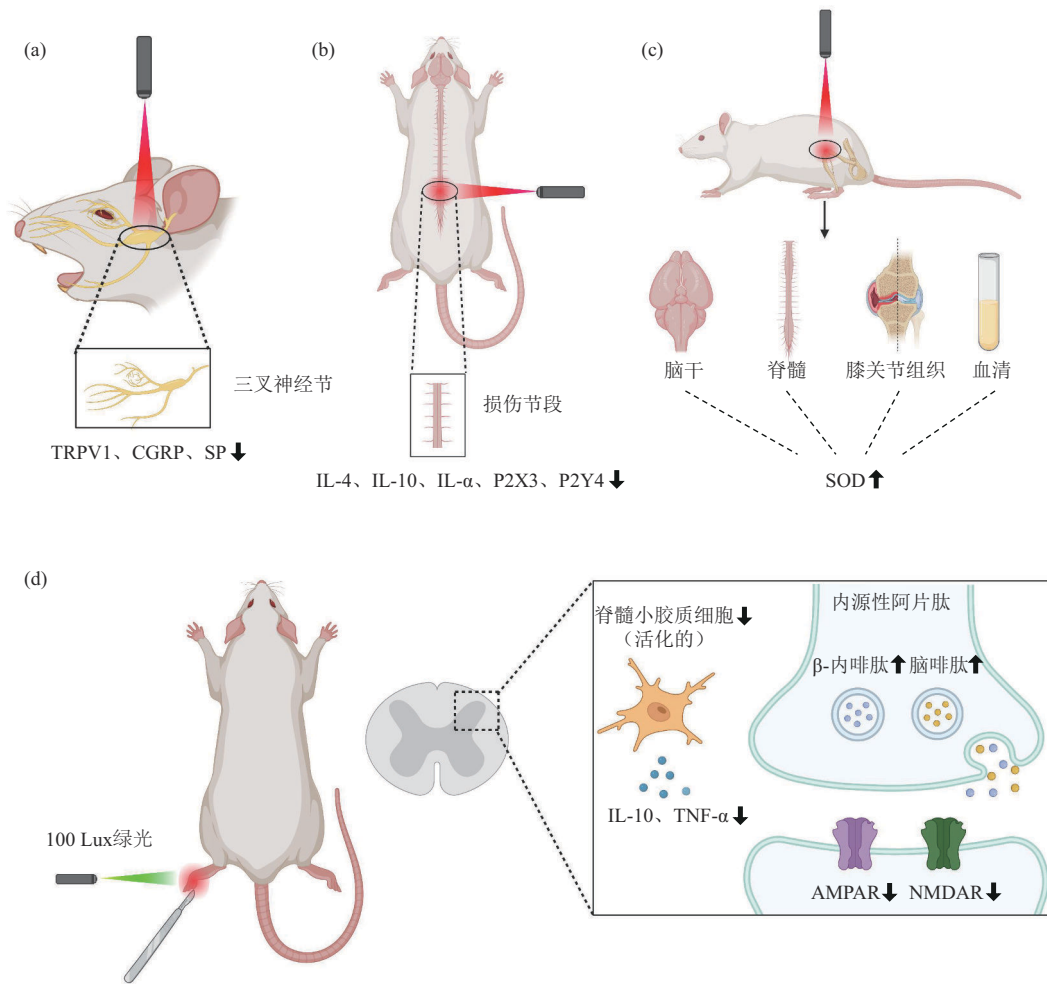


Fig. 3 The analgesic mechanism of phototherapy for neuropathic pain

图3 光疗治疗神经病理性疼痛的镇痛机制

(a) 激光照射TMD大鼠下调三叉神经节中TRPV1、CGRP、SP的表达水平；(b) 激光照射SCI大鼠的损伤部位降低脊髓IL-4、IL-10、IL-α、P2X3、P2Y4的表达水平；(c) 激光照射KOA大鼠增强脑干，脊髓，膝关节组织和血清中SOD的酶活性，增强抗氧化能力；(d) 在大鼠足底切口模型中，100 lx绿光照增强了吗啡药物的镇痛作用，其主要机制与增加大鼠内源性阿片肽（β内啡肽和脑啡肽）水平，降低突触后膜谷氨酸受体表达，抑制小胶质细胞活化有关。

4 重复经颅磁刺激 (rTMS)

rTMS 是一种基于非侵入性脑刺激的新方法，指使用脉冲磁场在颅外作用于局部中枢神经系统，改变皮质神经细胞的膜电位，使之产生感应电流，影响脑内代谢和神经电活动。临床研究证明，rTMS 可通过调节大脑多个区域（如初级运动皮层和前额叶皮层）缓解疼痛^[67]，但是目前仍缺乏关于 rTMS 作用机制的报道。

4.1 调控神经递质

利用CCI模型，Hu等^[68]证实，rTMS处理可以促进CCI大鼠的坐骨神经修复，缓解CCI大鼠疼痛和抑郁样症状，且频率越高效果越好，主要机制可能与降低大脑中谷氨酸和天冬氨酸受体的表达水平以及调节神经炎症有关。一氧化氮(NO)主要由神经元中的神经元一氧化氮合酶(nNOS)产生，在疼痛的形成中起着重要作用^[69]。Yang等^[70]发现，rTMS可以通过下调CCI大鼠脊髓背根神经

节中 nNOS 的表达, 抑制星形胶质细胞的活化和增殖来缓解神经性疼痛。

4.2 调控炎症水平

令人不解的是, rTMS 增加了 CCI 大鼠外周血中 IL-10 和 TNF- α 水平, Toledo 等^[71]认为这种增强的早期炎症可能有保护中枢神经系统、改善神经重塑性的作用。现有的证据表明 rTMS 可能涉及下行系统的炎症调控作用, 而 rTMS 对中枢神经系统的作用机制有待于进一步研究。

5 音乐和声音镇痛机制

声音信息由经典听觉传导通路传递至丘脑的内侧膝状体进行整合, 最终上行至听觉皮层进一步的分析和整合。临床已证实音乐是治疗慢性疼痛的一种有效的辅助手段。多项研究结果表明, 音乐减轻了患者术后疼痛和焦虑, 降低了患者镇痛药物的使用剂量。有意思的是, 播放患者自身偏好的音乐对疼痛的效果更为显著, 提示音乐可以成为减轻术后疼痛和焦虑的辅助治疗方法^[72-73]。既往研究认为音乐镇痛的机制为涉及注意力转移、调节情绪、改善认知等方面^[74], 然而对声音发挥镇痛作用的具体机制仍未阐明。

Zhou 等^[75]发现, 高于背景噪音 5 分贝的声音通过皮层丘脑环路镇痛, 且这种镇痛作用只与声音的强度有关, 与声音的性质无关。高级中枢听皮层 (ACx) 中谷氨酸神经元支配了躯体感觉丘脑的后核 (PO) 和腹后核 (VP) 中谷氨酸神经元, 低强度声音通过抑制听皮层谷氨酸神经元, 提高了小鼠的痛阈。不仅如此, 他们还发现 ACx \rightarrow VP 和 ACx \rightarrow PO 神经环路分别介导了低强度声音诱发的上肢和下肢镇痛效应, 这一重大发现揭露了声音镇痛的新途径。

6 展 望

慢性疼痛的临床发病率高, 但临床上广泛使用的非阿片类药物对 NP 疗效不佳。而阿片类镇痛药物则因成瘾和易诱发胃肠道副作用而受限, 因此应用非药物手段治疗慢性痛报道逐年增加。临床报告证实 PRF、SCS、PBM 和 rTMS 对疼痛具有良好的治疗效果, 基础研究发现, 非药物手段可以通过多个机制, 如调控神经电活动、调控突触传递和抑制炎症等, 发挥镇痛作用, 提示非药物手段在镇痛领域的广阔前景和优秀潜力。但这些非药物镇痛手段目前仍然在治疗方案、适应人群和预后长期效果

上存在不足和问题, 且目前对非药物镇痛手段的神经生物学机制研究尚不充分, 如多数动物实验使用了青年雄性动物模型, 而在临床中慢性疼痛多见于中年女性。另外, 基础实验中发现的机制也有待于在临床上进行验证。综上, 在非药物镇痛干预这一课题上, 有必要在细分性别、年龄等影响因素的基础上开展更为系统和深入的临床和基础研究。综上所述, 非药物镇痛的技术发展与机制探索这两者之间存在相辅相成, 相互促进的关系, 发展非药物镇痛技术有助于对疼痛机制的探索和镇痛手段的革新。

参 考 文 献

- [1] Treede R D, Rief W, Barke A, *et al.* A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 2015, **156**(6): 1003-1007
- [2] Mills S E E, Nicolson K P, Smith B H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*, 2019, **123**(2): e273-e283
- [3] Jiang Y, Xu T, Mao F, *et al.* The prevalence and management of chronic pain in the Chinese population: findings from the China Pain Health Index (2020). *Popul Health Metr*, 2022, **20**(1): 20
- [4] Cohen S P, Vase L, Hooten W M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*, 2021, **397**(10289): 2082-2097
- [5] Gao Y, Mei C, Chen P, *et al.* The contribution of neuro-immune crosstalk to pain in the peripheral nervous system and the spinal cord. *Int Immunopharmacol*, 2022, **107**(2022): 108700
- [6] Chang M C. Efficacy of pulsed radiofrequency stimulation in patients with peripheral neuropathic pain: a narrative review. *Pain Physician*, 2018, **21**(3): E225-E234
- [7] Huang Q, Duan W, Sivanesan E, *et al.* Spinal cord stimulation for pain treatment after spinal cord injury. *Neurosci Bull*, 2019, **35**(3): 527-539
- [8] Dompe C, Moncrieff L, Matys J, *et al.* Photobiomodulation-underlying mechanism and clinical applications. *J Clin Med*, 2020, **9**(6): 1724
- [9] Jiang X, Yan W, Wan R, *et al.* Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, **132**(2022): 130-141
- [10] Xu Y, Jiang Z, Chen X. Mechanisms underlying paclitaxel-induced neuropathic pain: channels, inflammation and immune regulations. *Eur J Pharmacol*, 2022, **933**(2022): 175288
- [11] Goodwin G, McMahon S B. The physiological function of different voltage-gated sodium channels in pain. *Nat Rev Neurosci*, 2021, **22**(5): 263-274
- [12] 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. *Neuromodulation*, 2022, **25**(7): 980-988
- [13] Pitake S, Middleton L J, Abdus-Saboor I, *et al.* Inflammation induced sensory nerve growth and pain hypersensitivity requires

- the N-type calcium channel Cav2.2. *Front Neurosci*, 2019, **13**: 1009
- [14] Nieto-Rostro M, Ramgoolam K, Pratt W S, *et al.* Ablation of $\alpha 2\delta$ -1 inhibits cell-surface trafficking of endogenous N-type calcium channels in the pain pathway *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **115**(51): E12043-E12052
- [15] 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. *Brain Res*, 2022, **1785**(2022):147892
- [16] Dong C R, Zhang W J, Luo H L. Association between P2X3 receptors and neuropathic pain: as a potential therapeutic target for therapy. *Biomed Pharmacother*, 2022, **150**(2022):113029
- [17] Jacobson K A, Giancotti L A, Lauro F, *et al.* Treatment of chronic neuropathic pain: purine receptor modulation. *Pain*, 2020, **161**(7): 1425-1441
- [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. *Chin Med J (Engl)*, 2019, **132**(14): 1706-1712
- [19] Tiwari V, Guan Y, Raja S N. Modulating the delicate glial-neuronal interactions in neuropathic pain: promises and potential caveats. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, **45**: 19-27
- [20] Ren H, Jin H, Jia Z, *et al.* Pulsed radiofrequency applied to the sciatic nerve improves neuropathic pain by down-regulating the expression of calcitonin gene-related peptide in the dorsal root ganglion. *Int J Med Sci*, 2018, **15**(2): 153-160
- [21] Wang J A, Niu S N, Luo F. Pulsed radiofrequency alleviated neuropathic pain by down-regulating the expression of substance P in chronic constriction injury rat model. *Chin Med J (Engl)*, 2020, **133**(2): 190-197
- [22] Malet M, Brumovsky P R. VGLUTs and glutamate synthesis-focus on DRG neurons and pain. *Biomolecules*, 2015, **5**(4): 3416-3437
- [23] Mazzitelli M, Presto P, Antenucci N, *et al.* Recent advances in the modulation of pain by the metabotropic glutamate receptors. *Cells*, 2022, **11**(16):2608
- [24] Huang Y H, Hou S Y, Cheng J K, *et al.* Pulsed radiofrequency attenuates diabetic neuropathic pain and suppresses formalin-evoked spinal glutamate release in rats. *Int J Med Sci*, 2016, **13**(12): 984-991
- [25] Yi M H, Liu Y U, Liu K, *et al.* Chemogenetic manipulation of microglia inhibits neuroinflammation and neuropathic pain in mice. *Brain Behav Immun*, 2021, **92**: 78-89
- [26] Inoue K, Tsuda M. Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. *Nat Rev Neurosci*, 2018, **19**(3): 138-152
- [27] Ji R R, Xu Z Z, Gao Y J. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, **13**(7): 533-548
- [28] Liu R, Xu X, Xu Y, *et al.* Pulsed radiofrequency on dorsal root ganglion relieved neuropathic pain associated with downregulation of the spinal interferon regulatory factor 8, microglia, p38MAPK expression in a CCI Rat Model. *Pain Physician*, 2018, **21**(4): E307-E322
- [29] Jiang R, Li P, Yao Y, *et al.* Pulsed radiofrequency to the dorsal root ganglion or the sciatic nerve reduces neuropathic pain behavior, decreases peripheral pro-inflammatory cytokines and spinal β -catenin in chronic constriction injury rats. *Reg Anesth Pain Med*, 2019, **44**(2019):742-746
- [30] Ma W, Quirion R. The ERK/MAPK pathway, as a target for the treatment of neuropathic pain. *Expert Opin Ther Targets*, 2005, **9**(4): 699-713
- [31] Mai L, Zhu X, Huang F, *et al.* P38 mitogen-activated protein kinase and pain. *Life Sci*, 2020, **256**(2020):117885
- [32] Lin M L, Lin W T, Huang R Y, *et al.* Pulsed radiofrequency inhibited activation of spinal mitogen-activated protein kinases and ameliorated early neuropathic pain in rats. *Eur J Pain*, 2014, **18**(5): 659-670
- [33] Shi Y, Yuan S, Li B, *et al.* Regulation of Wnt signaling by nociceptive input in animal models. *Mol Pain*, 2012, **8**: 47
- [34] Zhang X, Chen G, Xue Q, *et al.* Early changes of beta-catenin and Menin in spinal cord dorsal horn after peripheral nerve injury. *Cell Mol Neurobiol*, 2010, **30**(6): 885-890
- [35] Zhang Y K, Huang Z J, Liu S, *et al.* WNT signaling underlies the pathogenesis of neuropathic pain in rodents. *J Clin Invest*, 2013, **123**(5): 2268-2286
- [36] Sdrulla A D, Guan Y, Raja S N. Spinal cord stimulation: clinical efficacy and potential mechanisms. *Pain Pract*, 2018, **18**(8): 1048-1067
- [37] Meuwissen K P V, De Vries L E, Gu J W, *et al.* Burst and tonic spinal cord stimulation both activate spinal GABAergic mechanisms to attenuate pain in a rat model of chronic neuropathic pain. *Pain Pract*, 2020, **20**(1): 75-87
- [38] Liao W T, Tseng C C, Chia W T, *et al.* High-frequency spinal cord stimulation treatment attenuates the increase in spinal glutamate release and spinal miniature excitatory postsynaptic currents in rats with spared nerve injury-induced neuropathic pain. *Brain Res Bull*, 2020, **164**: 307-313
- [39] Corder G, Castro D C, Bruchas M R, *et al.* Endogenous and exogenous opioids in pain. *Annu Rev Neurosci*, 2018, **41**: 453-473
- [40] Zhai F J, Han S P, Song T J, *et al.* Involvement of opioid peptides in the analgesic effect of spinal cord stimulation in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Bull*, 2022, **38**(4): 403-416
- [41] Maldonado R, Baños J E, Cabañero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain*, 2016, **157**(Suppl 1): S23-S32
- [42] Woodhams S G, Chapman V, Finn D P, *et al.* The cannabinoid system and pain. *Neuropharmacology*, 2017, **124**: 105-120
- [43] 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. *Eur J Pain*, 2017, **21**(5): 804-814
- [44] Xu Z Z, Zhang L, Liu T, *et al.* Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain *via* central and peripheral actions. *Nat Med*, 2010, **16**(5): 592-597
- [45] Roohbakhsh A, Etemad L, Karimi G. Resolvin D1: a key endogenous inhibitor of neuroinflammation. *Biofactors*, 2022, **48**(5): 1005-1026
- [46] Tao X, Luo X, Zhang T, *et al.* Spinal cord stimulation attenuates

- mechanical allodynia and increases central resolvin D1 levels in rats with spared nerve injury. *Front Physiol*, 2021, **12**: 687046
- [47] Guan Z, Kuhn J A, Wang X, *et al.* Injured sensory neuron-derived CSF1 induces microglial proliferation and DAP12-dependent pain. *Nat Neurosci*, 2016, **19**(1): 94-101
- [48] Sun C, Tao X, Wan C, *et al.* Spinal cord stimulation alleviates neuropathic pain by attenuating microglial activation via reducing colony-stimulating factor 1 levels in the spinal cord in a rat model of chronic constriction injury. *Anesth Analg*, 2022, **135**(1): 178-190
- [49] Shinoda M, Fujita S, Sugawara S, *et al.* Suppression of superficial microglial activation by spinal cord stimulation attenuates neuropathic pain following sciatic nerve injury in rats. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(7):2390
- [50] Wang J, Wu X C, Zhang M M, *et al.* Spinal cord stimulation reduces cardiac pain through microglial deactivation in rats with chronic myocardial ischemia. *Mol Med Rep*, 2021, **24**(6): 835
- [51] Shi G, Shi J, Liu K, *et al.* Increased miR-195 aggravates neuropathic pain by inhibiting autophagy following peripheral nerve injury. *Glia*, 2013, **61**(4): 504-512
- [52] Liao M F, Lu K T, Hsu J L, *et al.* The role of autophagy and apoptosis in neuropathic pain formation. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(5): 2685
- [53] Li J, Tian M, Hua T, *et al.* Combination of autophagy and NFE2L2/NRF2 activation as a treatment approach for neuropathic pain. *Autophagy*, 2021, **17**(12): 4062-4082
- [54] Wang Z B, Liu Y D, Wang S, *et al.* High-frequency spinal cord stimulation produces long-lasting analgesic effects by restoring lysosomal function and autophagic flux in the spinal dorsal horn. *Neural Regen Res*, 2022, **17**(2): 370-377
- [55] González-Muñoz A, Cuevas-Cervera M, Pérez-Montilla J J, *et al.* Efficacy of photobiomodulation therapy in the treatment of pain and inflammation: a literature review. *Healthcare (Basel)*, 2023, **11**(7): 938
- [56] Cortes-Altamirano J L, Olmos-Hernandez A, Jaime H B, *et al.* Review: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 and 5-HT7 receptors and their role in the modulation of pain response in the central nervous system. *Curr Neuropharmacol*, 2018, **16**(2): 210-221
- [57] Santos G X, Barbosa D, De-Souza G G, *et al.* Central involvement of 5-HT1A receptors in antinociception induced by photobiomodulation in animal model of neuropathic pain. *Lasers Med Sci*, 2022, **37**(2): 821-829
- [58] De Freitas Rodrigues A, De Oliveira Martins D, Chacur M, *et al.* The effectiveness of photobiomodulation in the management of temporomandibular pain sensitivity in rats: behavioral and neurochemical effects. *Lasers Med Sci*, 2020, **35**(2): 447-453
- [59] Janzadeh A, Ramezani F, Yousefi S, *et al.* Time-dependent photobiomodulation management of neuropathic pain induced by spinal cord injury in male rats. *Lasers Med Sci*, 2023, **38**(1): 120
- [60] Yamada E F, Bobinski F, Martins D F, *et al.* Photobiomodulation therapy in knee osteoarthritis reduces oxidative stress and inflammatory cytokines in rats. *J Biophotonics*, 2020, **13**(1): e201900204
- [61] Martin L F, Cheng K, Washington S M, *et al.* Green light exposure elicits anti-inflammation, endogenous opioid release and dampens synaptic potentiation to relieve post-surgical pain. *J Pain*, 2023, **24**(3): 509-529
- [62] Yadav A, Verma S, Keshri G K, *et al.* Combination of medicinal honey and 904 nm superpulsed laser-mediated photobiomodulation promotes healing and impedes inflammation, pain in full-thickness burn. *J Photochem Photobiol B*, 2018, **186**: 152-159
- [63] Hu Z, Mu Y, Huang L, *et al.* A visual circuit related to the periaqueductal gray area for the antinociceptive effects of bright light treatment. *Neuron*, 2022, **110**(10): 1712-1727.e7
- [64] Tang Y L, Liu A L, Lv S S, *et al.* Green light analgesia in mice is mediated by visual activation of enkephalinergic neurons in the ventrolateral geniculate nucleus. *Sci Transl Med*, 2022, **14**(674): eabq6474
- [65] Wu X Q, Tan B, Du Y, *et al.* Glutamatergic and GABAergic neurons in the vLGN mediate the nociceptive effects of green and red light on neuropathic pain. *Neurobiol Dis*, 2023, **183**: 106164
- [66] Cao P, Zhang M, Ni Z, *et al.* Green light induces antinociception via visual-somatosensory circuits. *Cell Rep*, 2023, **42**(4): 112290
- [67] Attal N, Poindessous-Jazat F, De Chauvigny E, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain: a randomized multicentre sham-controlled trial. *Brain*, 2021, **144**(11): 3328-3339
- [68] Hu Y, Zhu Y, Wen X, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation regulates neuroinflammation, relieves hyperalgesia and reverses despair-like behaviour in chronic constriction injury rats. *Eur J Neurosci*, 2022, **56**(6): 4930-4947
- [69] Mukherjee P, Cinelli M A, Kang S, *et al.* Development of nitric oxide synthase inhibitors for neurodegeneration and neuropathic pain. *Chem Soc Rev*, 2014, **43**(19): 6814-6838
- [70] Yang L, Wang S H, Hu Y, *et al.* Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on astrocytes proliferation and nNOS expression in neuropathic pain rats. *Curr Med Sci*, 2018, **38**(3): 482-490
- [71] Toledo R S, Stein D J, Sanches P R S, *et al.* rTMS induces analgesia and modulates neuroinflammation and neuroplasticity in neuropathic pain model rats. *Brain Res*, 2021, **1762**(2021):147427
- [72] Hole J, Hirsch M, Ball E, *et al.* Music as an aid for postoperative recovery in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2015, **386**(10004): 1659-1671
- [73] Garza-Villarreal E A, Pando V, Vuust P, *et al.* Music-Induced analgesia in chronic pain conditions: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*, 2017, **20**(7): 597-610
- [74] Lunde S J, Vuust P, Garza-Villarreal E A, *et al.* Music-induced analgesia: how does music relieve pain?. *Pain*, 2019, **160**(5): 989-993
- [75] Zhou W, Ye C, Wang H, *et al.* Sound induces analgesia through corticothalamic circuits. *Science*, 2022, **377**(6602): 198-204

Application and Therapeutic Mechanisms of Non-pharmacological Interventions in The Management of Chronic Pain*

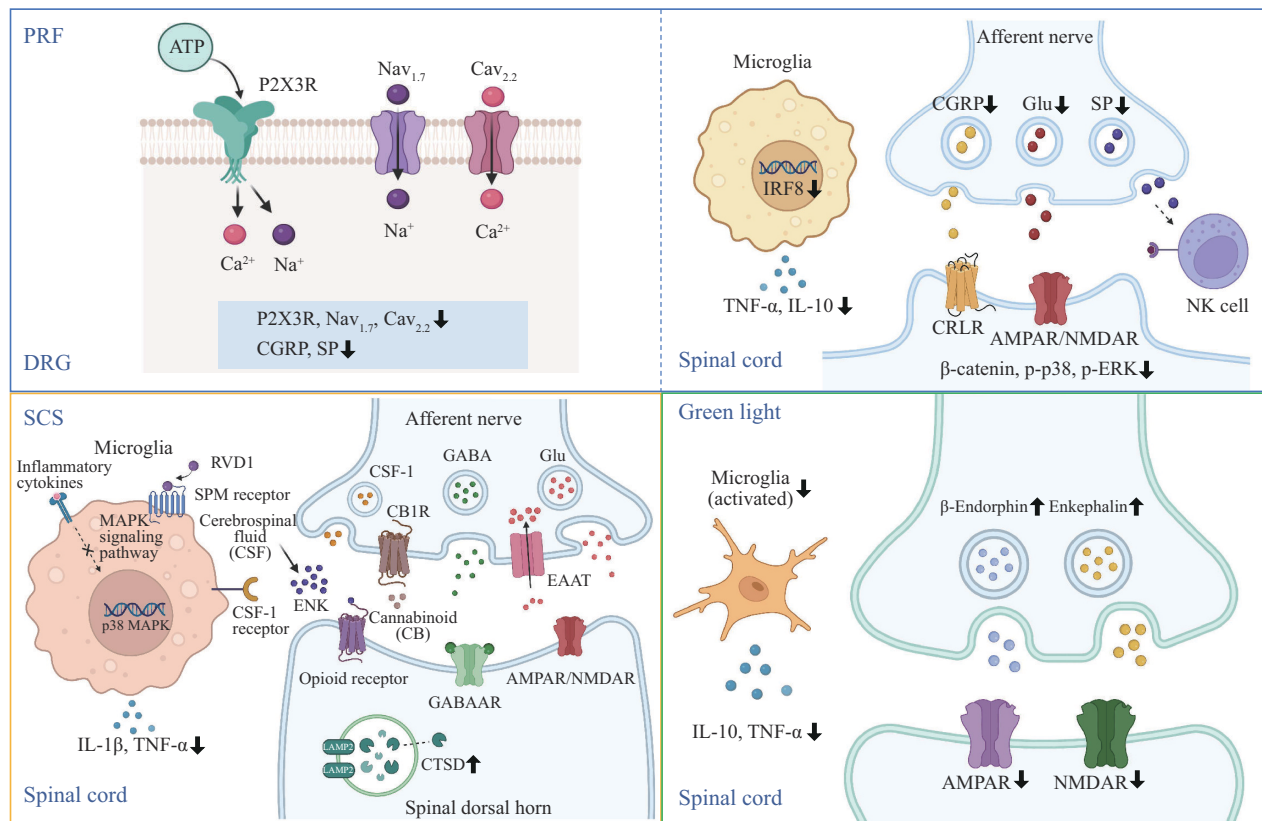
LIN Xiang-Hong^{1,2)}, JIANG Ren³⁾, HUANG Chang-Shun^{2)**}, CHEN Xiao-Wei^{1,2)**}

¹⁾Zhejiang Key Laboratory of Pathophysiology, Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

²⁾The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315000, China;

³⁾Department of Anesthesiology, the Second Hospital of Yinzhou District, Ningbo 315100, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82071239, 81671089), The Zhejiang Natural Science Foundation of China (LY22H090003), The Zhejiang Medical and Health Technology Project (2023KY1059), and The Ningbo Natural Science Foundation Project (2019A610284, 2022J070).

** Corresponding author.

HUANG Chang-Shun. Tel: 86-13957882779, E-mail: fyyhuangchangshun@nbu.edu.cn

CHEN Xiao-Wei. Tel: 86-574-87609594, E-mail: chenxiaowei@nbu.edu.cn

Received: July 28, 2023 Accepted: August 29, 2023

Abstract Pain is an unpleasant sensory and experience associated with, or resembling that associated with, actual emotional or potential tissue damage. Chronic pain is pain that persists for more than 3 months. Chronic pain is caused by a variety of conditions with high incidence. However, the use of medication to treat chronic pain has certain limitations. Non-opioid medications have limited efficacy for some types of chronic pain, such as neuropathic pain. However, opioid analgesics have limitations due to addiction and gastrointestinal side effects, so non-drug intervention therapy has gradually gained attention. Currently, common non-pharmacological interventions for chronic pain include pulsed radiofrequency (PRF), spinal cord stimulation (SCS), photobiomodulation (PBM) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). PRF is a technique using a low temperature and pulse of electromagnetic radiation to disrupt nerve signaling without denaturing the fibers. PRF therapy involves the insertion of a radiofrequency needle around the target nerve under computer tomography (CT) guidance. The RF generator emits a pulsed current to the needle tip, forming a magnetic field near the target nerve tissue and exerting a neuromodulatory role. Compared with traditional thermocoagulation, the temperature of PRF does not exceed 42°C and finally exerts an analgesic effect without damaging the nerve. Recent studies reveal that analgesic mechanisms of PRF involve downregulations of functions of voltage-gated sodium and calcium channels and ionotropic purinergic receptors (Nav_{1.7}, Cav_{2.2}, and P2X3), reduction of the releases of neuropeptides (calcitonin gene-related peptide (CGRP) and substance P (SP)), neurotransmitters (glutamate) and pro-inflammatory mediators (interleukin-1β (IL-1β) and tumor necrosis factor-α (TNF-α)), and suppression of intracellular signal pathways (ERK/MAPK and p38MAPK). SCS modulates the releases and functions of neurotransmitters by downregulating excitatory glutamate systems and upregulating inhibitory gamma-aminobutyric acid (GABA), endogenous opioids, and the endocannabinoid system. SCS is a therapeutic method that effectively alleviates chronic pain by electrically stimulating the spinal nerves. This procedure involves the implantation of electrodes into the epidural space under local anesthesia, with precise targeting of specific segments of the spinal cord. By delivering pulsed electrical currents, the spinal nerves can be selectively stimulated, effectively blocking the transmission of pain signals and providing much-needed relief from chronic pain. SCS suppresses neuroinflammation, including downregulating glial activation, decreasing releases of pro-inflammatory mediators (colony stimulating factor-1 (CSF-1), resolvin D1 (RVD1), TNF-α and IL-1β), and regulating p38MAPK signal pathways. SCS also increases the expression levels of lysosome-associated membrane protein 2 (Lamp2) and mature cathepsin D (matu-CTSD) to restore lysosome function and promote autophagosome degradation. Light therapies utilize specific wavelengths of light to alleviate pain and promote healing. Light therapies use different types of light sources, including visible light, infrared, and ultraviolet rays. Recent advances in light therapies on chronic pain reveal that green light irradiation enhances morphine analgesic effect, mainly by increasing beta-endorphin and enkephalin levels in rats, reducing postsynaptic glutamate receptor expression and inhibiting microglia activation. A recent study using sound to mitigate pain and reports the mechanism of sound-mediated analgesic occurs through the cortical-thalamic circuitry. The study highlights that the analgesic effect of sound is solely dependent on the intensity of the sound, regardless of its nature or characteristics. In conclusion, the analgesic mechanisms of non-pharmacological interventions suggest their potential in the clinic. This article reviews the intervention methods, advantages, disadvantages and analgesic mechanisms of the above non-pharmacological interventions. The review will help to better understand the pathogenesis of chronic pain and to optimize non-pharmacological interventions for chronic pain.

Key words non-pharmacological intervention, pain, pulsed radiofrequency, spinal cord stimulation, phototherapy, repetitive transcranial magnetic stimulation

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0293