



电子、语音版

·综述·

脊髓电刺激对脊髓损伤治疗的研究进展

邓亮强, 刘震洋, 牛剑平, 张民晓

山西医科大学第三医院(山西白求恩医院/山西医学科学院/同济山西医院)

神经外科, 山西 太原 030032

摘要: 脊髓损伤的发病率逐年上升,其造成的一系列功能神经障碍及高额的护理费用可对患者的生活质量及身心健康造成严重的影响。现阶段随着对脊髓损伤后的细胞、分子机制及组织学事件有了深入研究,学界对脊髓损伤有了较充分的认知,但脊髓损伤后的一系列并发症仍未得到完全改善,患者迫切需要更安全、更有效的方式来进一步促进损伤后的功能恢复。目前,神经调控技术已被广泛应用于一线临床工作中,其中,脊髓电刺激在脊髓损伤的多领域取得了重大的突破:在脊髓损伤后的疼痛管理方面,提出了高频电刺激等多种新兴刺激模式,使镇痛作用更有效、更持久;在运动功能重建方面,能使完全脊髓损伤后的截瘫患者恢复较为复杂的运动功能;在括约肌功能的恢复领域,也可明显缓解神经源性膀胱和肠道功能障碍引起的大、小便功能障碍。就此,该文通过对脊髓电刺激在脊髓损伤后的疼痛、运动感觉功能障碍、括约肌功能障碍 3 个方面的研究现状及脊髓电刺激在功能重建方面可能存在的机制进行综述,进而探讨脊髓电刺激在脊髓损伤领域中的广泛应用前景,分析目前脊髓电刺激研究的不足之处,进而对脊髓电刺激技术的未来发展方向提出简单的设想,期望在将来的临床工作及临床研究中具有指导作用。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(6): 75–81]

关键词: 脊髓电刺激; 脊髓损伤; 神经调节; 慢性疼痛; 截瘫; 神经源性肠道功能障碍; 神经源性膀胱

中图分类号: R651.2

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.06.011

Research advances in spinal cord electrical stimulation for the treatment of spinal cord injury

DENG Liangqiang, LIU Zhenyang, NIU Jianping, ZHANG Minxiao

The Third Hospital of Shanxi Medical University/Shanxi Bethune Hospital/Shanxi Academy of Medical Sciences/Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan, Shanxi 030032, China

Corresponding author: LIU Zhenyang, Email: 17204472@qq.com

Abstract: The incidence rate of spinal cord injury (SCI) is increasing year by year, and a series of functional neurological disorders and high nursing costs caused by SCI can seriously affect the quality of life and physical and mental health of patients with SCI. At present, with the in-depth research on the cellular and molecular mechanisms and histological events after SCI, we have gained a full understanding of the mechanism of SCI; however, the complications after SCI have not been completely improved, and patients urgently need safer and more effective ways to further promote functional recovery after injury. Currently, neuromodulation techniques have been widely applied in clinical practice, among which spinal cord stimulation (SCS) has made major breakthroughs in various fields of spinal cord injury. As for pain management after SCI, various new stimulation modes, including high-frequency electrical stimulation, are proposed to achieve a more effective analgesic effect that lasts for a longer time; as for the reconstruction of motor function, SCS can help to restore relatively complex motor functions in patients with paraplegia after complete SCI; as for the recovery of sphincter function, SCS can effectively improve the difficulty in urination and defecation caused by neurogenic bladder and neurogenic intestinal dysfunction. Therefore, this article reviews the current status of research on SCS in pain, motor and

收稿日期: 2023-12-02; 修回日期: 2024-09-25

通信作者: 刘震洋, Email: 17204472@qq.com。

sensory dysfunction, and sphincter dysfunction after SCI and the possible mechanism of SCS in functional reconstruction, and it also discusses the wide application prospect of SCS in the field of SCI, analyzes the shortcomings of research on SCS, and proposes the directions for the development of SCS, in order to guide future clinical work and research.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(6): 75–81]

Keywords: spinal cord electrical stimulation; spinal cord injury; neuromodulation; chronic pain; paraplegia; neurogenic intestinal dysfunction; neurogenic bladder

脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)是一种利用在硬脊膜外腔放置电极,在体外或体内脉冲发生器程控下在相应脊髓节段或靶点形成人工电场,产生治疗效应。目前已经广泛应用于腰椎术后疼痛综合征、带状疱疹后神经痛、复杂性区域疼痛综合征、心绞痛、外周血管疾病引起的慢性难治性缺血性疼痛以及糖尿病性神经病等多种疾病。脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是由于外界暴力或脊髓血管性疾病导致脊髓神经束断裂进而引起的功能缺失。据估计,全球每年约有760 000例新发SCI的病例。在我国,SCI每年的发病率为(20~60)/1 000 000,且有逐年上升的趋势,并且影响到各年龄阶段的人群^[1]。SCI后神经功能重建是临床研究和治疗的重点和难点,随着脑机接口技术和神经损伤修复研究的深入,神经调控技术在治疗SCI的领域受到越来越多的重视。2022年瑞士洛桑医疗中心^[2]及2023年美国梅奥诊所^[3]报道了利用SCS帮助完全性截瘫患者恢复了运动功能,给这一领域的研究带来了希望。创伤性SCI主要会给患者带来3个方面的功能障碍:①运动、感觉功能障碍,损伤平面以下肢体或躯干运动障碍及损伤平面以下或者损伤对侧的深浅感觉障碍;②括约肌功能障碍,表现为大、小便失禁或解便困难;③顽固性疼痛。本文集中对SCI中应用SCS治疗的基础及临床研究进展进行回顾和梳理,期望为SCI的神经调控治疗提供新的思路。

1 SCS在SCI后顽固性疼痛方面的治疗

SCI后的顽固性神经病理性疼痛是影响患者生活质量最重要的因素。镇痛药物虽然是SCI后疼痛的一线治疗方案,但是长期使用会出现耐药、成瘾以及外周器官损害等现象,甚至在部分频繁更换药物或不规律用药的患者群体中,痛觉敏化导致疼痛快速升级,出现“无药可用”的两难状态。笔者注意到,SCI后疼痛类型中包含有针刺样、压榨样、烧灼样或撕裂样等多种疼痛形式,其疼痛发作病理生理基础不尽相同,目前市售药物也很难有效覆盖以上疼痛类型^[4]。因此,寻找一种非化学药,就能更安全有效,可调可控的镇痛治疗方式,成为神经镇痛治疗领域的热点和难点。

SCS被称为“镇痛起搏器”,具备了电子药物的治疗属性,该技术源于1965年Melzack和Wall提出的痛觉闸门学说,这种理论虽不完整,但对SCS止痛治疗机制的完善

提供了坚实的基础;1975年,Dooley等使用穿刺技术将电极线置入硬膜外腔低电流刺激治疗疼痛的方法,引发欧美使用SCS来治疗疼痛的热潮。20世纪80年代,锂电池的出现,使经皮穿刺放置导线的非侵入性SCS技术成为可能,而无需切开椎板,造成的创伤更小,并迅速用于永久性植入^[5]。

近年来,更多的研究集中于SCS治疗的参数,但到目前为止,尚无SCS治疗参数设置的统一标准,在Billot等^[6]的一项前瞻性随机双盲交叉试验中将高频电刺激定义为大于500 Hz,而传统脊髓电刺激(traditional spinal cord stimulation, TCS)治疗方式多采用低频电刺激治疗,依赖异常感觉的分布,能产生良好的疼痛缓解,提高生活质量,并显著减少药物使用量;早期多项研究证明SCS可成功控制SCI患者的长期病理性疼痛^[7]。但与之相矛盾的是,同期多项研究证明TCS治疗方案对SCI疼痛的疗效并未达到预期效果,并且疼痛抑制的持续时间较为短暂,疗效随着时间的推移逐渐降低^[8]。

随着科技及材料的进步以及大量的基础研究,高频脊髓电刺激(high-frequency spinal cord stimulation, HF-SCS)、差异靶点多功能脊髓刺激(differential target multiplexed spinal cord stimulation, DTM-SCS)等新技术发展使SCS的镇痛效果更为显著^[9]。与TCS相比,HF-SCS(高频、低脉冲、低振幅)不会引起感觉异常,并能更广泛地覆盖疼痛范围。在最近的一些研究中^[10-11],发现HF-SCS(特别是10 kHz刺激)较低频刺激更能明显减轻疼痛,联合智能手机程序及远程编程模式还可长期改善慢性疼痛患者的生活质量和功能^[12]。而且当其他形式的SCS治疗失败时,10 kHz刺激可用于抢救治疗^[13]。在Lee等^[14]的研究表明,HF-SCS(10 kHz刺激)及TCS(40 Hz)之间存在协同作用,10 kHz SCS通过选择性激活浅表背角的抑制性中间神经元来运作,而40 Hz的SCS被认为主要通过背柱纤维激活来运作,联合10 kHz SCS及40 Hz SCS治疗相较于单一电刺激能获得更有效的镇痛效果。因此,SCS参数的设置仍需进一步的研究。但在笔者看来,SCS通过术中透视技术及电生理监测的手段置入目标位置,术后则需结合患者的主观感受来进行刺激模式、刺激参数的调整。据个体差异,SCS一系列参数设置应更趋向于个体化的方案。在现阶段的临床工作中,及时调整电极触电位置及刺激参数,能使患者获得更多的益处。

2 SCS在SCI运动、感觉功能重建中的治疗

SCI会使损伤部位以下的纤维与上方脊髓及大脑失去联系,可导致运动、感觉功能的永久性丧失。长期以来,针对SCI患者的主要研究目标及开发的修复策略就是使运动和感觉功能恢复到接近正常水平,其中运动功能的恢复被视为最重要的任务,但运动功能的恢复往往是有限的。目前SCI后运动功能的恢复仍然主要依靠肢体训练等康复治疗、细胞替代及药物保守治疗等,虽然显著改善了SCI患者的预后、生存率和生活质量,但仍无法再生轴突或恢复受损脊髓中沉默的轴突功能,这些挑战使得人们更加关注另一种治疗方法,即神经调节。

SCS被应用于SCI肢体运动障碍的治疗始于1986年,Barolat等发现,SCS在改善顽固性痉挛的同时可以改善不完全SCI患者的下肢运动能力。在此基础上,随着SCS对改善运动功能方面的研究深入,1996年,Dimitrijevic等报道经过SCS治疗,1例完全性SCI患者实现了下肢的屈伸运动,且肌电图记录同行走时相同,并且在研究中提出了节律性刺激的概念,相较于以往的单一持续刺激,使之更接近于行走状态的自主运动,强调了合适的刺激位点与刺激参数配合的重要性。

然而在相关的早期SCS治疗案例中,SCS仅能改善SCI患者卧位状态下下肢肌肉的收缩,直到2011年,Harkema等^[15]报道SCS治疗结合康复训练使1例运动功能完全丧失(ASIA损伤量表B级)的男性患者在仅保持平衡的情况下达到完全负重站立4.25 min。这一研究是SCI患者从卧位肌肉收缩到能自主独立行走的一个重大突破。并且在本次研究中通过引入感觉信息,可以使受试者产生类似运动的步伐模式,证明了感觉的输入在脊髓回路重塑中的重要作用,这也在之后的研究中得到了证明^[16]。

随后的几年,SCS对SCI患者下肢运动功能的恢复有了更显著的进展,在Rejc等^[17-18]的系列研究中,SCS联合站立训练改善了4例慢性完全瘫痪患者的站立运动功能,包括2例完全性SCI患者,证实了完全性SCI患者也可实现全负重下的站立。同时SCS结合高强度的任务特异性训练,已被证明可以产生协调和控制的意志性下肢运动^[19],而随着组合电极位点时空刺激及双编程交错电刺激结合减重步态训练的应用,SCS治疗可以使SCI,甚至完全SCI患者实现刺激下的平地行走,尽管步行距离有限^[20-21]。

近年来,随着背根神经电刺激及脑-脊髓接口(brain-spine interface, BSI)等高新技术的发展,SCS在感觉、运动功能障碍康复的方面取得瞩目的成就^[22]。在Rowald等^[2]的研究中,采用针对参与腿部和躯干运动的背根集合的电极布置,联合仿生SCS模式,可使3例完全性SCI患者在1 d内实现站立、行走、骑自行车、游泳和控制躯干运动等,且在5个月的神经康复训练后,3例患者逐渐恢复了完全的负

重能力,可独立完成更为复杂的活动,其中有2例患者在SCS关闭状态下被发现可以主动激活近端肌肉。而BSI的应用更进一步促进了SCS对SCI患者下肢运动的康复,BSI可自然控制SCI患者站立、行走及更为复杂的活动,甚至在SCS关闭状态下,也可使患者重新掌握用拐杖在地面行走的能力^[3]。除此之外,针对SCS围手术期管理也得到了进一步优化,术中电生理监测的应用可指导术中定位硬脊膜外电极以靶向脊髓回路,以及预测术后诱发的运动反应特征,优化SCS参数和活性电极配置,减少并发症的发生率。硬脊膜外电刺激后的康复治疗是保证和提高SCI患者硬脊膜外电刺激术后疗效的重要手段,肌电图(Electromyogram, EMG)诱导的康复治疗或可提高SCS的安全性及有效性^[23]。

相较于下肢功能改善,SCS对于上肢功能的改善更具难度,比恢复步行能力高5倍。对于高颈段SCI的患者,上肢瘫痪严重限制了患者的独立性和生活质量,多项研究^[24-26]表明经皮脊髓电刺激(transcutaneous spinal cord electrical stimulation, TSCS)可以恢复完全瘫痪和长期SCI患者手和手臂的运动和功能,而腰骶回路的SCS虽然可以对上肢功能产生积极影响^[27],但颈髓部位的SCS因人体的不同生理结构仍停留在动物模型阶段^[28]。

3 SCS在括约肌功能障碍中的治疗

SCI除了肢体和躯干运动、感觉功能障碍之外,还会出现自主功能障碍。其中括约肌功能障碍所致的神经源性肠和膀胱功能障碍是SCI最常见的并发症,神经源性肠和膀胱功能恢复可以显著改善SCI患者的生活质量。如果说运动功能的恢复是SCI患者的最终目标,那么SCI后肠道和膀胱功能的恢复就是SCI患者重点考虑的问题之一。

清洁的间歇性自我导尿与抗胆碱能药物联合使用,是目前治疗SCI所致膀胱功能障碍最有效的方法;而针对神经源性肠功能障碍,治疗措施包括促泻剂、促分泌剂及辅助操作,如手动排便、手指刺激、腹部按摩或肛肠刺激,甚至在保守治疗失败时进行额外的手术治疗。但随之产生的相关并发症及其不确切的治疗效果,尚不能满足SCI患者的需求。

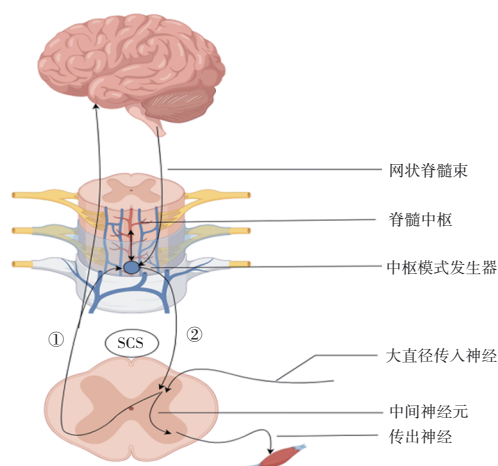
近年来,一些研究报道了电刺激对SCI患者自主功能障碍的安全治疗。经皮电刺激、膀胱电刺激、骶神经刺激、生殖股神经电刺激、阈值夜间电刺激、刺激骶神经及后路植入式神经假体等都可有效治疗神经源性膀胱或肠功能障碍。脊髓电神经调节已被广泛应用于SCI领域,渐渐成为SCI后括约肌功能障碍改善的主要干预措施^[29]。

近期多项研究^[30-32]表明,SCS可对SCI患者的自主运动功能产生显著改善,在提高膀胱顺应性、增加排尿速率、减轻逼尿肌张力、减少每日尿失禁、改善膀胱痉挛、膀胱容量及减少剩余容量等方面都有显著的疗效;且在缓解盆底

肌张力及逼尿肌压力的同时,还可以改善肛门外括约肌功能,显著加快肠道管理,降低神经源性肠功能障碍的严重程度。值得注意的是,相较于有创的SCS治疗措施,TSCS无需手术置入,允许电极重新定位于特定器官的脊髓节段,在Jiang等^[33]涉及881例SCI患者的Meta分析中,TSCS可以显著增加SCI患者的最大膀胱容量,降低剩余尿量,在改善自主神经功能方面与改善主要预后的药物或磁刺激相比,无统计学差异,因此TSCS作为SCS的替代措施,有良好的发展潜能,值得进一步的观察及研究^[34-35]。

4 SCS促进SCI神经功能恢复的机制

目前对于SCI后的细胞、分子机制及组织学事件有了深入的研究,但对于SCS促进SCI功能重建的机制尚不明确,许多国内外学者都对此进行过研究和讨论^[36-37],以下的一些理论基础或可为今后的进一步研究提供可靠的方向:①大直径传入纤维的招募和刺激,SCS主要激活与本体感觉有关的大直径传入纤维,大直径传入纤维具有较高的兴奋性,电刺激信号经突触招募神经回路及脊髓神经网络,管理传入信息。这也是SCS治疗神经病理性疼痛的潜在机制之一,但此类机制较为简易,单纯传入神经的直径差异不能解释SCS的复杂理论机制。在此基础上,有报道^[38]提出,SCS治疗疼痛的机制在于促进脊髓背角释放镇痛神经递质,如 γ -氨基丁酸(GABA)和内源性大麻素,抑制上行的伤害性传递,其次通过释放去甲肾上腺素、多巴胺和血清素作用于脊髓中的受体,促进下行抑制,同时激活与疼痛感知和情绪相关的多种脑功能区。②中枢模式发生器(central pattern generator, CPG),CPG是一种产生动物节律运动行为的特殊的脊髓回路,在多个动物模型中,CPG已被证明可促进脊髓的神经可塑性重构^[39]。SCS通过激活上述本体感觉相关的大直径传入纤维,经CPG影响运动活动,并可感觉信息传入脊髓中枢系统。③脊髓上神经传导通路,创伤性SCI会导致传导束的断裂,但是,即使在完全性SCI患者中,仍有残存的神经连接,只是在功能上而言是无效的,SCS可通过增加这些残存的脊髓传导通路的兴奋性,实现功能的恢复。其中值得注意的是:网状脊髓束可以通过CPG投射控制自动节律运动,包括行走^[40]。④中间神经元,在Darrow等^[19]的动物实验模型中,确定了一群兴奋性腰椎中间神经元SC^{Vsx2:Hoxa 10},其对SCS异常敏感,可直接接受电刺激参与的大直径传入纤维的传入信号,在SCS恢复运动功能的过程中有至关重要的作用。⑤神经再生,是21世纪研究的热点及难点之一,是神经可塑性研究中最为核心的部分,神经再生过程包括轴突再生、突触再生和功能恢复,其中轴突再生是神经再生的关键步骤,在Thornton等^[41]的大鼠SCI横断面模型实验中,SCS联合细胞移植可促进损伤脊髓的轴突再生,但临床证据有限,需要进一步的深入研究(图1)。



①SCS抑制上行伤害性刺激,同时激活与疼痛感知和情绪相关的多种脑功能区;②SCS抑制疼痛信息的下行传递;①+②SCS激活大直径传入神经,经CPG影响运动活动,并可感觉信息传入脊髓中枢系统。

图1 SCS促进SCI神经功能恢复机制图(本图由Figdraw绘制)

5 讨论与展望

SCS作为一种安全、有效的绿色神经调节方式,现已成为SCI疼痛治疗尤其是慢性顽固性疼痛的主要治疗措施;在感觉、运动功能康复领域,即使是最严重的情况——慢性完全性SCI患者(美国脊髓损伤协会脊髓损伤分级:A级),SCS也能够部分恢复下肢功能,甚至实现复杂运动;在括约肌功能障碍康复领域,SCS也展现了优于传统治疗措施的疗效,有关治疗研究情况(见表1)。因此在SCI治疗的领域,SCS具有广阔的发展前景,未来SCS的发展在于进一步明确SCS治疗的有效性,并明确证实少数研究疗效在临床工作中的普遍性。

但对于SCS治疗来说,仍有许多方面值得我们注意:目前针对高位SCI导致的四肢瘫患者,颈髓部位的SCS治疗方法仍停留在动物模型阶段,而其在动物模型和人类之间的转换是具有挑战性的。SCS的疗效个体差异较大,对于同一水平损伤脊髓的SCI患者而言,SCS治疗的成功率有巨大的差异。目前已报道的案例中,不完全性SCI的患者占据多数,且在有限的报道中,针对不完全性SCI的疗效明显优于完全性SCI患者,因此在将来的研究中,我们需要做好分类及分级,更好地为将来的研究提供依据,明确SCS对完全性SCI患者功能康复的有效性。根据现有的文献报道,SCS治疗SCI的疗效较为确切,但并非绝对安全无风险,通过椎板开窗的有创操作置入硬脊膜外,术中、术后的一系列并发症的发生仍需我们小心谨慎,并且据相关统计,SCS长期失败率可达30%~50%,因此进一步发展新的刺激模式、新的刺激技术及新的电极材料来提高疗效及利用率是必要的^[42]。针对SCS的参数设置研究,国内外都进行过动物模型实验及数字模型,但由于可供搜集的SCS治疗案例样本量少,术后康复指标较为分散,目前仍无法得到统一的刺激参数标准;此外,

对于SCS的作用机制, 针对损伤脊髓的可塑性及轴突再生研究, 值得我们更多的关注。

表1 SCS对SCI治疗不同方面的研究

作者	发表时间	病例数	研究对象 (ASIA 分级)	干预措施	结论
SCS改善下肢功能					
Harkema S等 ^[15]	2011	1	B	L5-S1 SCS	结合长期强化任务训练, 全负重情况下可站立4. 25 min
Rejc E等 ^[18]	2017	4	A(2);B(2)	T11-L1 SCS	结合全负重站立训练, 步进训练, 完全性SCI患者也可实现全负重下站立
Rejc E等 ^[17]	2017	1	B	T11-L1 SCS	经过3. 7年以活动为基础的功能训练, 下肢意志性运动和独立站立能力得到了实质性的恢复
Darrow D等 ^[19]	2019	2	A	T12 SCS	SCS可以恢复完全性SCI患者的意志运动和肌肉活动, 改善心血管功能、认知功能、性功能及肠道、膀胱功能, 其中1例患者恢复自主排尿
Gill ML等 ^[20]	2018	1	A	双编程交错SCS	使用双编程SCS治疗方式, 协调两侧下肢活动, 实现跑步机上的独立行走
Wagner FB等 ^[21]	2018	1	A	组合电极位点时空刺激	实现刺激期间的行走及骑行, 停止刺激期间实现对下肢瘫痪肌肉的自愿控制
Rowald A等 ^[2]	2022	3	A	针对参与腿部和躯干运动的背根神经的电极布置以及仿生SCS	在1 d之内, 特定活动的刺激计划使这3例患者能够站立、行走、骑自行车、游泳和控制躯干运动
Lorach H等 ^[3]	2023	1	A	SCS联合BSI	刺激期间可促使完全SCI患者实现复杂运动, 在SCS关闭状态下, 也可使患者重新掌握用拐杖在地面行走的能力
SCS改善上肢功能					
Inanici F等 ^[24]	2021	6	B(2);C(2);D(2)	TSCS	迅速、持续地恢复手和手臂的功能, 同时改善心率、体温调节和膀胱功能等自主功能
Chandrasekaran S等 ^[25]	2023	2	A(1);B(1)	靶向TSCS	患者上肢力量及触觉感觉显著增加, 靶向TSCS可以提高脊髓激活的效果, 恢复上肢意志活动
Sharma P等 ^[26]	2023	1	A	多部位TSCS	先前瘫痪的上肢肌肉活动有所改善, 手的背侧和掌侧感觉也有所改善
Nightingale TE等 ^[27]	2019	1	B	T11-L1 SCS	腰骶部SCS在改善心血管功能的同时可以改善运动完全四肢瘫痪患者上肢运动功能
Greiner N等 ^[28]	2021	5	猕猴动物模型	颈部SCS	侧电极通过直接激活感觉传入介导上肢运动神经元产生节段性募集; 然而人类的椎管较大, 不能进行轴突的直接募集
SCS疼痛管理					
Kumar K等 ^[7]	2002	104	FBSS	TCS	TCS相较于传统药物治疗方案, 远期费用低, 疼痛缓解效果更好。
Warms CA等 ^[8]	2002	1 100	SCI后疼痛	TCS/药物、物理治疗方案	TCS后疼痛评分的改善弱于阿片类药物甚至物理治疗
Billot M等 ^[6]	2020	28	FBSS, VAS评分≥5分	TCS, BURST-SCS, HF-SCS分组刺激	在本次随机对照的研究中, 将500 Hz~10 kHz定义为高频电刺激, 并且在本次研究中, BURST-SCS, HF-SCS相比于TCS能更好地缓解疼痛, 并且无感觉异常
Hasoon J等 ^[13]	2023	1	FBSS	10 kHz SCS	TCS治疗疼痛缓解效果欠佳, 更换为10 kHz SCS并进行导线放置修正, 在没有感觉异常的情况下提供卓越的疼痛缓解, 10 kHz SCS可进行TCS的补救措施
Lee KY等 ^[14]	2022	大鼠动物模型		10 kHz SCS/40 Hz SCS	同时, 在尾侧应用10 kHz SCS和在头侧应用40 Hz SCS, 可以比单独应用任何一种类型的SCS提供更大的疼痛缓解
SCS改善括约肌功能					
Walter M等 ^[31]	2018	1	B	T11-L1 腰骶SCS	SCS可以改善膀胱及肠功能障碍, 减少个人肠道管理时间, 调节逼尿肌压力 and 外肛门括约肌/盆底肌张力
Herrity AN等 ^[30]	2022	7	A(2);B(5)	T11-L1 腰骶SCS	SCS可以同时安全的调节尿失禁和排尿起始, 控制与扩张相关的血压失调
Samejima S ^[35]	2022	881	Meta分析	TSCS	TSCS可以增加SCI患者的最大膀胱容量, 降低剩余尿量, 在改善自主神经功能方面与改善主要预后的药物或磁刺激相比, 无统计学差异

注: SCS为脊髓电刺激; SCI为脊髓损伤; BURST-SCS为爆发式脊髓电刺激; HF-SCS为高频脊髓电刺激; TCS为传统脊髓电刺激; ASIA分级为美国脊柱损伤协会脊髓损伤分级。

参 考 文 献

- [1] CHEN CD, QIAO X, LIU W, et al. Epidemiology of spinal cord injury in China: a systematic review of the Chinese and English literature[J]. *Spinal Cord*, 2022, 60(12): 1050-1061.
- [2] ROWALD A, KOMI S, DEMESMAEKER R, et al. Activity-dependent spinal cord neuromodulation rapidly restores trunk and leg motor functions after complete paralysis[J]. *Nat Med*, 2022, 28(2): 260-271.
- [3] LORACH H, GALVEZ A, SPAGNOLO V, et al. Walking naturally after spinal cord injury using a brain-spine interface[J]. *Nature*, 2023, 618(7963): 126-133.
- [4] WIDERSTRÖM-NOGA E. Neuropathic pain and spinal cord injury: management, phenotypes, and biomarkers[J]. *Drugs*, 2023, 83(11): 1001-1025.
- [5] DOLBOW DR, GORGEY AS, SUTOR TW, et al. Invasive and non-invasive approaches of electrical stimulation to improve physical functioning after spinal cord injury[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(22): 5356.
- [6] BILLOT M, NAIDITCH N, BRANDET C, et al. Comparison of conventional, burst and high-frequency spinal cord stimulation on pain relief in refractory failed back surgery syndrome patients: study protocol for a prospective randomized double-blinded cross-over trial (MULTIWAVE study)[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 696.
- [7] KUMAR K, MALIK S, DEMERIA D. Treatment of chronic pain with spinal cord stimulation versus alternative therapies: cost-effectiveness analysis[J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(1): 106-115; discussion 115-6.
- [8] WARMS CA, TURNER JA, MARSHALL HM, et al. Treatments for chronic pain associated with spinal cord injuries: many are tried, few are helpful[J]. *Clin J Pain*, 2002, 18(3): 154-163.
- [9] LONDON D, MOGILNER A. Spinal cord stimulation: new waveforms and technology[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2022, 33(3): 287-295.
- [10] MEDINA R, HO A, REDDY R, et al. Narrative review of current neuromodulation modalities for spinal cord injury[J]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2023, 4: 1143405.
- [11] PROVENZANO DA, PARK N, EDGAR D, et al. High-frequency (10 kHz) spinal cord stimulation (SCS) as a salvage therapy for failed traditional SCS: a narrative review of the available evidence[J]. *Pain Pract*, 2023, 23(3): 301-312.
- [12] CHENG YC, XIE D, HAN Y, et al. Precise management system for chronic intractable pain patients implanted with spinal cord stimulation based on a remote programming platform: study protocol for a randomized controlled trial (PreMaSy study)[J]. *Trials*, 2023, 24(1): 580.
- [13] HASOON J, ROBINSON C, URITS I, et al. Utilizing 10kHz stimulation to salvage a failed low frequency spinal cord stimulation trial[J]. *Orthop Rev (Pavia)*, 2023, 15: 57624.
- [14] LEE KY, LEE D, WANG D, et al. Simultaneous 10 kHz and 40 Hz spinal cord stimulation increases dorsal Horn inhibitory interneuron activity[J]. *Neurosci Lett*, 2022, 782: 136705.
- [15] HARKEMA S, GERASIMENKO Y, HODES J, et al. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study[J]. *Lancet*, 2011, 377(9781): 1938-1947.
- [16] CHENG JW, GUAN NN. A fresh look at propriospinal interneurons plasticity and intraspinal circuits remodeling after spinal cord injury[J]. *IBRO Neurosci Rep*, 2023, 14: 441-446.
- [17] REJC E, ANGELI CA, ATKINSON D, et al. Motor recovery after activity-based training with spinal cord epidural stimulation in a chronic motor complete paraplegic[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13476.
- [18] REJC E, ANGELI CA, BRYANT N, et al. Effects of stand and step training with epidural stimulation on motor function for standing in chronic complete paraplegics[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(9): 1787-1802.
- [19] DARROW D, BALSER D, NETOFF TI, et al. Epidural spinal cord stimulation facilitates immediate restoration of dormant motor and autonomic supraspinal pathways after chronic neurologically complete spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(15): 2325-2336.
- [20] GILL ML, GRAHN PJ, CALVERT JS, et al. Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia[J]. *Nat Med*, 2018, 24(11): 1677-1682.
- [21] WAGNER FB, MIGNARDOT JB, LE GOFF-MIGNARDOT CG, et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury[J]. *Nature*, 2018, 563(7729): 65-71.
- [22] KATHE C, SKINNIDER MA, HUTSON TH, et al. The neurons that restore walking after paralysis[J]. *Nature*, 2022, 611(7936): 540-547.
- [23] SUN XP, SHI JJ, BAO Y, et al. Safety and effectiveness of electromyography-induced rehabilitation treatment after epidural electrical stimulation for spinal cord injury: study protocol for a prospective, randomized, controlled trial[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(4): 819-824.
- [24] INANICI F, BRIGHTON LN, SAMEJIMA S, et al. Transcutaneous spinal cord stimulation restores hand and arm function after spinal cord injury[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2021, 29: 310-319.
- [25] CHANDRASEKARAN S, BHAGAT NA, RAMDEO R, et al. Targeted transcutaneous spinal cord stimulation promotes persistent recovery of upper limb strength and tactile sensation in spinal cord injury: a pilot study[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1210328.
- [26] SHARMA P, PANTA T, UGILIWENEZA B, et al. Multi-site spinal cord transcutaneous stimulation facilitates upper limb sensory and motor recovery in severe cervical spinal cord injury: a case study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(13): 4416.
- [27] NIGHTINGALE TE, WALTER M, WILLIAMS AMM, et al. Ergogenic effects of an epidural neuroprosthesis in one

- individual with spinal cord injury[J]. *Neurology*, 2019, 92(7): 338-340.
- [28] GREINER N, BARRA B, SCHIAVONE G, et al. Recruitment of upper-limb motoneurons with epidural electrical stimulation of the cervical spinal cord[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 435.
- [29] FLETT S, GARCIA J, COWLEY KC. Spinal electrical stimulation to improve sympathetic autonomic functions needed for movement and exercise after spinal cord injury: a scoping clinical review[J]. *J Neurophysiol*, 2022, 128(3): 649-670.
- [30] HERRITY AN, ASLAN SC, MESBAH S, et al. Targeting bladder function with network-specific epidural stimulation after chronic spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 11179.
- [31] WALTER M, LEE AHX, KAVANAGH A, et al. Epidural spinal cord stimulation acutely modulates lower urinary tract and bowel function following spinal cord injury: a case report[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1816.
- [32] D'HONDT N, MARCIAL KM, MITTAL N, et al. A scoping review of epidural spinal cord stimulation for improving motor and voiding function following spinal cord injury[J]. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2023, 29(2): 12-30.
- [33] JIANG YY, LI X, GUO SH, et al. Transcutaneous electrical stimulation for neurogenic bladder after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuromodulation*, 2024, 27(4): 604-613.
- [34] SHACKLETON C, SAMEJIMA S, WILLIAMS AM, et al. Motor and autonomic concomitant health improvements with neuromodulation and exercise (MACHINE) training: a randomised controlled trial in individuals with spinal cord injury[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(7): e070544.
- [35] SAMEJIMA S, SHACKLETON C, MCCracken L, et al. Effects of non-invasive spinal cord stimulation on lower urinary tract, bowel, and sexual functions in individuals with chronic motor-complete spinal cord injury: Protocol for a pilot clinical trial[J]. *PLoS One*, 2022, 17(12): e0278425.
- [36] GUÉROUT N. Plasticity of the injured spinal cord[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 1886.
- [37] 李健, 于朝春, 杨周, 等. 基于Wnt/ β -catenin通路及相关蛋白表达对脊髓损伤及其治疗的机制探讨[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2022, 49(5): 82-86.
- [38] SUN LT, PENG CG, JOOSTEN E, et al. Spinal cord stimulation and treatment of peripheral or central neuropathic pain: mechanisms and clinical application[J]. *Neural Plast*, 2021, 2021: 5607898.
- [39] YU D, ZENG X, ALJUBOORI ZS, et al. T12-L3 nerve transfer-induced locomotor recovery in rats with thoracolumbar contusion: essential roles of sensory input rerouting and central neuroplasticity[J]. *Cells*, 2023, 12(24): 2804.
- [40] MUNDRA A, VARMA KALIDINDI K, CHHABRA HS, et al. Spinal cord stimulation for spinal cord injury - where do we stand? A narrative review[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2023, 43: 102210.
- [41] THORNTON MA, MEHTA MD, MORAD TT, et al. Evidence of axon connectivity across a spinal cord transection in rats treated with epidural stimulation and motor training combined with olfactory ensheathing cell transplantation[J]. *Exp Neurol*, 2018, 309: 119-133.
- [42] LAM CM, LATIF U, SACK A, et al. Advances in spinal cord stimulation[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2023, 10(2): 185.

责任编辑:王荣兵