

脊髓电刺激在神经病理性疼痛中的作用机制及研究进展

王小蝶¹, 王江林^{1,2*}

¹西南医科大学附属医院疼痛科, 四川 泸州

²西南医科大学附属第四医院疼痛科, 四川 眉山

收稿日期: 2026年5月9日; 录用日期: 2026年6月3日; 发布日期: 2026年6月12日

摘要

神经病理性疼痛(Neuropathic Pain, NP)是由躯体周围或中枢感觉神经系统损伤或疾病引起的慢性疼痛, 目前病理生理机制复杂, 传统药物治疗效果有限且副作用多, 脊髓电刺激(Spinal Cord Stimulation, SCS)是一种神经调控技术, 已成为治疗难治性神经痛的重要手段。本文系统综述了SCS的作用机制, 包括传统脊髓水平的局部调节和脊髓丘脑上行层面的调节机制。同时, 本文阐述了不同电刺激参数对NP的作用, 也探讨了SCS技术的最新参数。本文旨在增加临床医生和研究者对于SCS治疗神经病理性疼痛的认识。

关键词

脊髓电刺激, 神经病理性疼痛, 作用机制, 神经调控

Mechanisms of Acts and Advances of Spinal Cord Stimulation in Neuropathic Pain

Xiaodie Wang¹, Jianglin Wang^{1,2*}

¹Department of Pain Management, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

²Department of Pain Management, The Fourth Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Meishan Sichuan

Received: May 9, 2026; accepted: June 3, 2026; published: June 12, 2026

Abstract

Neuropathic pain (NP) is a chronic pain condition characterized by a lesion or disease affecting the somatosensory nervous system, either peripherally or centrally. Its pathophysiology is complex,

*通讯作者。

文章引用: 王小蝶, 王江林. 脊髓电刺激在神经病理性疼痛中的作用机制及研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 791-798. DOI: [10.12677/acm.2026.1662278](https://doi.org/10.12677/acm.2026.1662278)

and conventional pharmacological therapies often yield limited efficacy while carrying significant side-effect burdens. Spinal cord stimulation (SCS) has emerged as a pivotal neuromodulation technique for managing refractory neuropathic pain. This article provides a systematic review of the mechanisms underlying SCS efficacy, encompassing both traditional local modulatory processes at the spinal cord level and supraspinal regulatory mechanisms involving the spinothalamic pathways. Furthermore, it elaborates on the impact of different electrical stimulation parameters on NP outcomes and discusses the latest advancements in SCS parameter configurations. This review aims to enhance the understanding of SCS among clinicians and researchers for the treatment of neuropathic pain.

Keywords

Spinal Cord Stimulation, Neuropathic Pain, Mechanism of Action, Neuromodulation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

神经病理性疼痛作为一类由躯体感觉神经系统损伤或疾病引发的慢性疼痛,其病理机制复杂且治疗困难,已成为临床与基础研究的重要挑战[1]。目前,尽管在分子、细胞及神经网络层面的研究取得了一定进展,但其核心机制仍存在显著的知识空白[2]。目前大部分神经病理性疼痛患者采用口服药物治疗,如抗抑郁药、加巴喷丁、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂等,常被用于神经病理性疼痛。然而,这些药物对疼痛的治疗效果有限,不仅可能无法充分缓解疼痛,而且可能带来显著的副作用[3],长期用药还可能产生耐受性和耐药性。因此,应用新的治疗方式尤为重要。然而神经病理性疼痛的机制复杂,包括炎症、氧化应激、离子通道功能异常、表观遗传调控改变等多个层面,这些机制的差异使得患者对目前治疗方式的疗效反应具有明显差异,脊髓电刺激是一种通过植入电极向脊髓发送电脉冲,以治疗慢性神经病理性疼痛的神经调控技术,主要适用于对药物治疗、物理治疗、神经阻滞治疗反应不佳的顽固性疼痛患者[4],其作用机制复杂,涉及从脊髓节段到大脑皮层的多层次调节,对机制的理解有助于拓展脊髓电刺激在临床中的应用。

2. 脊髓电刺激的作用机制

2.1. 脊髓电刺激(SCS)在脊髓水平的局部调节机制

2.1.1. 门控理论

门控理论是疼痛理论的基础理论,也是脊髓电刺激最经典的脊髓水平作用机制理论[5][6]。门控理论认为,脊髓背角存在可以控制疼痛传递的“闸门”,以调节疼痛信号的传递[7]。SCS通过激活脊髓背柱中粗大的 $A\beta$ 初级传入纤维,进而激活脊髓背角内的抑制性中间GABA能神经元,抑制负责传导伤害性信息的 $A\delta$ 纤维和C纤维的信号传入,关闭疼痛传递的“闸门”[8][9],阻挡痛觉传递。门控理论也是传统电刺激的主要理论基础[10],在相应脊髓节段产生可覆盖疼痛区域的轻微麻刺感,以此达到疼痛的缓解,目前已被广泛应用于复杂性区域疼痛综合症、背部手术失败综合症等疼痛疾病[11]。

2.1.2. 脊髓层面的局部调节

脊髓电刺激主要作用于脊髓背柱的初级传入纤维,通过脊髓背角抑制性中间神经元的激活而产生镇

痛效果。机体在产生神经病理性疼痛时, 脊髓背角抑制性中间神经元释放的抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)和甘氨酸释放减少, 有研究表明 SCS 能增强 GABA 和甘氨酸能信号传递, 从而抑制脊髓背角宽动态神经元的释放[12], 来逆转神经递质的失衡。有两项基础研究[13][14]表明, SCS 的抑制触诱发痛的效果与 GABA 能机制有着直接关系。也有研究阐明了 SCS 诱导的脊髓 5-HT 释放通过特定的 5-HT 受体亚型参与镇痛, 连接了上行与下行抑制通路[15]。一项基础实验通过背角微透析 HPLC 法测定了对 SCS 有反应的大鼠脊髓背角中乙酰胆碱的含量, 发现 SCS 对疼痛相关行为的减弱作用与脊髓背角胆碱能系统的激活有关[16]。因此, 脊髓电刺激能显著增加包括 GABA、5-羟色胺和乙酰胆碱等抑制性神经递质[7], 阻断疼痛信号的传递。

2.1.3. 神经肽

P 物质是一种痛觉传递神经肽, 在神经病理性疼痛和心肌缺血等模型中, P 物质的增加与疼痛信号传递密切相关。在慢性坐骨神经压迫模型(CCI)[17]和心肌缺血模型[18]中, SCS 均能抑制 P 物质的释放, 这种释放的抑制可能与瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1)通道改变有关[19]。神经病理性疼痛大鼠模型中, 2 Hz 的 SCS 能显著增加脑脊液中甲硫氨酸脑啡肽的含量, 不同频率的脊髓电刺激的镇痛效果可被不同阿片受体拮抗剂所阻断[20]。临床研究中, 慢性严重肢体缺血患者 SCS 治疗后, 血浆中 β -内啡肽和甲硫氨酸脑啡肽水平升高, 且在关闭刺激器后仍能持续一段时间[21]。因此, 内源性阿片肽可能是脊髓电刺激发挥作用的另一关键。

2.1.4. 抗炎与神经修护

脊髓电刺激能够促进脊髓背角释放抑制性神经递质 GABA, GABA 不仅能直接抑制疼痛传递, 也能发挥抗炎作用。小胶质细胞和星形胶质细胞是疼痛发生的重要细胞类型, SCS 可激活下行抑制通路, 然后释放 5-羟色胺等神经递质, 调节脊髓小胶质细胞和星形胶质细胞的活性, 从而减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)等促炎细胞因子的产生[22][23], 从而使疼痛和炎症的恶性循环被打破。因此, SCS 能够下调脊髓中的促炎因子水平, 同时上调抗炎因子的表达, 从而减轻神经炎症反应[24][25]。

2.2. 脊髓丘脑上行层面调节机制

2.2.1. 脊髓丘脑束(Spinothalamic Tract, STT)

脊髓丘脑束是将伤害性信息从脊髓上传至丘脑的主要通路, 也是痛觉传递的关键通路, 脊髓丘脑束从脊髓背角将痛觉、温度上传至丘脑, 进而投射到大脑皮层产生痛觉感知[26]。有多项临床研究的功能影像学研究显示: 脊髓电刺激能增加丘脑血流[27][28], 这表明了 SCS 可能通过减少从脊髓背角经 STT 上传至丘脑的伤害性信号流, 从而抑制大脑皮层的兴奋性。然而, 不同的刺激模式对脊髓丘脑束的刺激通路不同, 爆发式(Burst SCS)被认为是同时激活外侧通路(l-STT)和内侧通路(m-STT)。其中, m-STT 是其关键靶点, 该通路负责将疼痛信息投射到与情感、注意力和动机相关的边缘系统脑区, 如前扣带回皮层(ACC)、杏仁核和脑岛。因此, Burst SCS 不仅能缓解疼痛强度, 更有助于改善疼痛的认知和情感成分。而传统强直(Tonic) SCS 主要影响与疼痛感觉辨别(定位、强度)相关的 l-STT 通路, 调控初级和次级体感皮层、岛叶等区域。

2.2.2. 下行抑制系统的激活

慢性疼痛被认为是抑制疼痛和促进疼痛通路之间的失衡, 一项研究通过 SCS 治疗背部手术失败综合症患者的脑电图并进行有效连通性分析, 发现: 在 θ 波段, 更多的信息从膝前扣带皮层(pgACC)发送到左右体感皮层(SSC); 对于 α , 信息从 pgACC 发送到背侧前扣带皮层(dACC)和 SSC, 这与 SSC 中 θ - γ 偶联减少和 dACC 中 α - β 偶联减少有关, 这表明, 成功的 SCS 治疗能够逆转大脑中疼痛输入与疼痛抑制之间的失衡状态[26]。同时, 脊髓电刺激后产生的信号可沿脊髓上传至脑干, 激活脑干如中脑导水管周围灰质

(PAG)、延髓头端腹内侧区(RVM)和蓝斑(LC)在内的关键疼痛控制中枢[29]-[31], 这些中枢可以增强下行抑制系统, 可以减少交感神经的异常输出, 减轻疼痛反应。

3. 不同电刺激参数对各通路的差异性影响与功能整合/临床应用

Table 1. Comparison of parameters, targets, mechanistic hypotheses, clinical advantages, and evidence levels among different SCS paradigms

表 1. 不同 SCS 模式的参数、靶点、机制假说、临床优势与证据等级比较

模式	典型参数	主要靶点/ 募集特征	机制假说	感觉 异常	临床优势/ 适应证	证据等级与争议
传统强直 SCS Tonic SCS	约 30~80 Hz; 脉宽约 200~500 μ s; 幅度通常低于 运动阈值并覆 盖疼痛区	背柱 A β 纤 维、背角抑 制性中间神 经元	门控理论; GABA/甘氨酸抑 制增强; 下行抑 制系统参与	常有, 且需覆 盖疼痛 区域	FBSS/PSPS、 CRPS、部分 周围神经病 理性疼痛; 历史证据 较多	临床疗效证据较成 熟; 机制证据多来 自动物和电生理研 究。争议: 难解释 无感觉异常模式及 长期疗效衰减
高频 10 kHz SCS High-frequency SCS	10 kHz; 短脉 宽; 亚感知强 度	可能减少同 步化 A β 激 活; 调节背 角神经元兴 奋性和上位 脑网络	背角兴奋/抑制 平衡重塑; 异常 放电去同步化; 皮层振荡调节; 是否传导阻滞仍 有争议	通常无	慢性腰背/腿 痛、痛性糖 尿病周围神 经病变; 患 者舒适度 较好	RCT 证据较强 [39]; 机制证据中等 偏弱。争议: 机制 异质、设备特异性 和产业资助影响
爆发式 SCS Burst SCS	每簇 5 个脉 冲; 簇内约 500 Hz; 簇重 复约 40 Hz	背角、背柱 核、丘脑 - 皮层 - 边缘 系统	时间编码改变; 调节疼痛感觉和 情绪 - 认知成 分; 可能影响 ACC、岛叶、前 额叶等网络	多为无 或较少	不耐受感觉 异常、疼痛 情绪成分明 显者; 慢性 躯干/肢体 疼痛	RCT 支持非劣/部分 优效[45]; 脑网络证 据提示机制差异 [26]。争议: 盲法和 主观结局影响较大
ECAP 反馈闭环 SCS Closed-loop SCS	实时记录 ECAP 并自动 调节输出; 频 率可为传统范 围	背柱纤维激 活剂量; 反 馈控制系统	通过 ECAP 维持 神经激活剂量稳 定, 抵消体位和 阻抗变化导致的 过/欠刺激	可有, 取决于 设定	慢性背腿 痛; 刺激稳 定性和个体 内剂量控制	EVOKE RCT 及 36 个月结果支持优势 [43]; 工程学证据 强。争议: ECAP 是 否为各类 NP 通用疗 效生物标志物尚不 确定
DTM SCS Differential target multiplexed SCS	多频率、多脉 宽、多通道组 合; 常为亚感 知方案	神经元 - 胶 质细胞网 络; 背角微 环境	调节神经元、星 形胶质细胞和小 胶质细胞转录 组; 降低神经炎 症和异常神经 - 胶质互作	多为无 或较少	慢性难治性 腰背/腿痛、 持续性脊柱 疼痛综合 征; 部分研 究显示高应 答率	动物分子证据和开 放/随机临床证据并 存[44]。争议: 人体 机制证据不足, 独 立重复研究有限 应答率
高剂量/亚感知/间 歇式方案 High-dose/ subperception/ intermittent dosing	参数组合多 样; 可能采用 循环刺激或脉 冲剂量调整	背角环路、 神经网络节 律、患者活 动状态相关 反馈	降低感觉异常和 能耗; 通过剂量 - 反应关系和网 络节律调节改善 镇痛稳定性	通常无 或较少	需减少感觉 异常、降低 能耗或常规 模式疗效不 足者	多为观察性或小样 本研究。争议: 最 佳剂量、开关周期 和长期疗效尚未标 准化

不同 SCS 模式的本质差异在于频率、脉宽、脉冲簇结构、幅度、闭环反馈方式和多通道时空组合策略不同, 这些参数决定了神经纤维募集、背角环路调控、胶质细胞反应以及上位疼痛网络重塑的差异。为便于比较不同模式的临床应用边界和证据强度, 本文对主要 SCS 模式的参数、靶点、机制假说、感觉异常、优势适应证、证据等级和未解决问题进行横向总结, 见表 1。

3.1. 传统电刺激(Tonic SCS)

传统电刺激基于“门控”理论[32], 作用于 $A\beta$ 纤维抑制背角内痛觉信号的传递, 并促进脊髓背角 GABA 能神经元的释放, 抑制疼痛活动。同时, 传统电刺激也会激活下行抑制系统, 对疼痛进行自上而下的通路。通常会将幅度设定在运动阈值以下, 刺激能够有效地诱发 $A\beta$ 纤维产生动作电位, 并可通过外周神经动作电位、硬膜外诱发电位记录的 $A\alpha/\beta$ 波形以及体感诱发电位(SSEPs)等客观电生理指标予以确认[32]-[34], 病人的主观感受主要是异常的感觉覆盖疼痛区域[35] [36]。一项前瞻性双中心随机对照试验通过对脊髓刺激(SCS)联合最佳药物治疗(BMT)与单纯 BMT 治疗痛性糖尿病周围神经病变(PDPN)的疗效对比, 发现 6 个月时 SCS 组治疗成功率为 59%, BMT 组为 7% ($P < 0.01$), 并且明显提高患者的生活质量, 展现了脊髓电刺激对神经病理性疼痛患者明显的疼痛缓解作用[35]。

3.2. 高频电刺激(HF SCS, High Frequency SCS)

与传统电刺激的区别主要是它不产生感觉的异常, 这个原因可能是高频电刺激主要激动中小直径的纤维, 一项计算模型的模拟研究方法, 推测高频电刺激的能量消耗比传统电刺激更小[37]。目前高频电刺激正在更广泛地被应用于临床, 针对糖尿病后遗神经痛而进行的高频电刺激与低频电刺激的随机对照研究发现, 10 kHz 组的患者疼痛缓解率更高, 疼痛缓解幅度也更高[25] [38], 对腰部和腿部疼痛的患者疼痛缓解更显著[39]。高频电刺激在一定程度上可以改善患者的生活质量, 可能也使其没有感觉异常和能减少阿片类药物用量[40] [41]。因此, 在传统电刺激疗效不佳时, 可以考虑采用高频电刺激, 这还需要临床进一步验证及评估。

3.3. 爆发式脊髓电刺激(Burst SCS)

也叫高频爆发刺激, 它是以高频率(500 Hz)的 5 个脉冲周期性发放, 每个周期内的频率高, 但周期间频率低(40 Hz) [33]。Burst SCS 也是一种新型电刺激方式。高频爆发刺激也被认为是激活脊髓背角小直径纤维, 甚至是使大直径纤维失活, 从而不产生异常感觉[37]。脑电图研究证明 Burst SCS 能够逆转疼痛的上行传导通路和下行抑制通路之间的异常传递, 可以调节大脑皮层的异常电活动, 使得疼痛网络的处理功能正常化, 显著激活了边缘系统[12] [26]。由于大脑皮层与情绪体验的调控有关, 因此 Burst SCS 很可能可以参与患者情绪的缓解, 疼痛是一种包含情绪的主观体验, 情绪是疼痛不可分割的一部分, 因此关于 Burst SCS 的这一研究更加认同了这种电刺激方式对疼痛患者的益处。

3.4. 新型 SCS 模式及其区别于传统模式的潜在机制

与传统强直刺激相比, 新型 SCS 模式多以减少或避免感觉异常、提高疗效稳定性和患者舒适度为主要特点。近年来, 研究者们为新型刺激模式提供了大量临床依据, 但不同研究在适应证、对照方式、随访时间及盲法设计方面存在差异, 因此其结果仍需平衡解读[41]-[44]。需要指出的是, “无感觉异常”并不等同于机制完全不同, 也不能简单推断为疗效必然优于传统 SCS。

3.4.1. ECAP 反馈闭环 SCS

闭环 SCS 的核心在于利用诱发复合动作电位(Evoked Compound Action Potentials, ECAPs)作为神经激活反馈, 实时调整刺激输出, 从而减少体位变化、电极 - 脊髓距离变化及阻抗波动导致的刺激不足或过

度。EVOKE 研究及长期随访提示, ECAP 控制的闭环 SCS 较固定输出开环 SCS 可获得更稳定的疼痛缓解和生活质量改善。然而, 目前证据主要集中于慢性背腿痛患者, ECAP 能否作为不同神经病理性疼痛类型的通用生物标志物仍有待进一步验证[42]。

3.4.2. 差异靶向多路编程 SCS (DTM SCS)

DTM SCS 通过多频率、多脉宽和多通道组合, 旨在差异化调节神经元与胶质细胞网络。动物实验和转录组学研究提示, 其可能降低胶质细胞活化及神经炎症相关通路。临床研究显示, DTM SCS 在慢性难治性腰背/腿痛及持续性脊柱疼痛综合征中具有一定疗效。但目前其机制证据主要来自动物实验, 人体分子证据和独立重复研究仍不足[43] [44]。

4. 结论

SCS 现已逐渐广泛应用于各种神经病理性疼痛的治疗, 目前脊髓电刺激的机制研究并不全面, 但是其作用是全方位的, 在脊髓水平通过门控系统, 激活抑制性中间神经元, 通过抑制性神经递质、抗炎、修护、改善微循环灌注等方式对疼痛进行缓解; 同时也能通过脊髓丘脑束等上行传导通路改善疼痛, 也能激活下行抑制系统, 抑制疼痛发生发展。这些机制的协同作用, 构成了脊髓电刺激对神经病理性疼痛作用的整体机制。目前, 脊髓电刺激是 FBSS、CRPS、PDPN 等难治性神经痛的有效治疗方法, 但也有病例表明 SCS 可应用在如卒中后疼痛等更多神经病理性疼痛中。对机制的了解有助于合理地选择治疗方法, 更有助于推动对机制的探索。SCS 将继续为神经病理性疼痛患者提供重要的、非药物的治疗选择。

参考文献

- [1] Rosner, J., de Andrade, D.C., Davis, K.D., Gustin, S.M., Kramer, J.L.K., Seal, R.P., *et al.* (2023) Central Neuropathic Pain. *Nature Reviews Disease Primers*, **9**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00484-9>
- [2] Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A.H., Yarnitsky, D., *et al.* (2017) Neuropathic Pain. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17002. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>
- [3] Sommer, C. (2015) Peripheral Neuropathies: New Recommendations for Neuropathic Pain Pharmacotherapy. *Nature Reviews Neurology*, **11**, 250-252. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.36>
- [4] Hong, A., Varshney, V., Hare, G.M.T. and Mazer, C.D. (2020) Spinal Cord Stimulation: A Nonopioid Alternative for Chronic Pain Management. *Canadian Medical Association Journal*, **192**, E1264-E1267. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200229>
- [5] Braz, J., Solorzano, C., Wang, X. and Basbaum, A.I. (2014) Transmitting Pain and Itch Messages: A Contemporary View of the Spinal Cord Circuits That Generate Gate Control. *Neuron*, **82**, 522-536. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.018>
- [6] Melzack, R. and Wall, P.D. (1965) Pain Mechanisms: A New Theory. *Science*, **150**, 971-979. <https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971>
- [7] Wang, Q., Zhang, Y., Zhang, H. and Li, Z. (2025) Spinal Cord Stimulation: An Emerging Strategy for Chronic Pain Relief after Spinal Cord Injury. *Neural Regeneration Research*, **21**, 3336-3348. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-25-00553>
- [8] Heijmans, L. and Joosten, E.A. (2020) Mechanisms and Mode of Action of Spinal Cord Stimulation in Chronic Neuropathic Pain. *Postgraduate Medicine*, **132**, 17-21. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1769393>
- [9] Joosten, E.A. and Franken, G. (2020) Spinal Cord Stimulation in Chronic Neuropathic Pain: Mechanisms of Action, New Locations, New Paradigms. *Pain*, **161**, S104-S113. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001854>
- [10] Vallejo, R., Bradley, K. and Kapural, L. (2017) Spinal Cord Stimulation in Chronic Pain: Mode of Action. *Spine*, **42**, S53-S60. <https://doi.org/10.1097/brs.0000000000002179>
- [11] Rattay, F. and Tafvizi, P. (2023) Blockage of Pain by Electrical Spinal Cord Stimulation. *Minerva Medica*, **114**, 620-627. <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.21.07588-1>
- [12] Usman, M., Yamamoto, H., Fang, J.Y., Romman, A., Koutrouvelis, A.P. and Yamamoto, S. (2025) Integrated Spinal and Spinal Mechanisms of Spinal Cord Stimulation Analgesia: A Systematic Review of Bidirectional Neural Modulation. *Cureus*, **17**, e90434. <https://doi.org/10.7759/cureus.90434>
- [13] Cui, J.G., Linderth, B. and Meyerson, B.A. (1996) Effects of Spinal Cord Stimulation on Touch-Evoked Allodynia Involve

- GABAergic Mechanisms. An Experimental Study in the Mononeuropathic Rat. *Pain*, **66**, 287-295. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03069-2](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03069-2)
- [14] Stiller, C.O., Cui, J.G., O'Connor, W.T., *et al.* (1996) Release of γ -Aminobutyric Acid in the Dorsal Horn and Suppression of Tactile Allodynia by Spinal Cord Stimulation in Mononeuropathic Rats. *Neurosurgery*, **39**, 367-375. <https://doi.org/10.1097/00006123-199608000-00026>
- [15] Song, Z., Meyerson, B.A. and Linderoth, B. (2011) Spinal 5-HT Receptors That Contribute to the Pain-Relieving Effects of Spinal Cord Stimulation in a Rat Model of Neuropathy. *Pain*, **152**, 1666-1673. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.03.012>
- [16] Schechtman, G., Song, Z., Ultenius, C., Meyerson, B.A. and Linderoth, B. (2008) Cholinergic Mechanisms Involved in the Pain Relieving Effect of Spinal Cord Stimulation in a Model of Neuropathy. *Pain*, **139**, 136-145. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.03.023>
- [17] Liu, S.L., Zhang, H.E., Kang, J.Y., *et al.* (2025) Spinal Cord Stimulation Alleviates Sensitization of Neuropathic Pain by Upregulating G Protein-Coupled Receptors to Inhibit Overexpression of Cav2.2 and Its Downstream Excitatory Neurotransmitters. *Journal of Pain Research*, **18**, 2775-2790. <https://doi.org/10.2147/jpr.s514719>
- [18] 尹晶, 孙思思, 蔡猛, 等. 早期脊髓电刺激对大鼠脊髓损伤后疼痛的镇痛机制研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2024, 30(7): 494-500.
- [19] Steagall, R.J., Sipe, A.L., Williams, C.A., Joyner, W.L. and Singh, K. (2012) Substance P Release in Response to Cardiac Ischemia from Rat Thoracic Spinal Dorsal Horn Is Mediated by TRPV1. *Neuroscience*, **214**, 106-119. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.023>
- [20] Zhai, F.J., Han, S.P., Song, T.J., *et al.* (2022) Involvement of Opioid Peptides in the Analgesic Effect of Spinal Cord Stimulation in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Neuroscience Bulletin*, **38**, 403-416. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00844-7>
- [21] Fontana, F., Bernardi, P., Lanfranchi, G., Spampinato, S., Di Toro, R., Conti, E., *et al.* (2004) Opioid Peptide Response to Spinal Cord Stimulation in Chronic Critical Limb Ischemia. *Peptides*, **25**, 571-575. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2004.01.007>
- [22] Kang, Y., Tang, Y., Gao, J., *et al.* (2025) Spinal Cord Stimulation for Chronic Neuropathic Pain: Research Progress in Molecular and Circuit Mechanisms. *Pain Physician*, **28**, E371-E384.
- [23] Li, H., Dong, X., Cheng, W., Jin, M. and Zheng, D. (2020) Neuroprotective Mechanism Involved in Spinal Cord Stimulation Postconditioning. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **159**, 813-824.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.03.048>
- [24] de Geus, T.J., Franken, G. and Joosten, E.A.J. (2023) Spinal Cord Stimulation Paradigms and Pain Relief: A Preclinical Systematic Review on Modulation of the Central Inflammatory Response in Neuropathic Pain. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, **26**, 25-34. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2022.04.049>
- [25] Li, C., Liu, C., Li, Y., Hu, H., Shi, Q., Liu, A., *et al.* (2025) 10 kHz Spinal Cord Stimulation vs. Traditional Low-Frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Diabetes Peripheral Neuropathic Pain: Study Protocol for a Multi-Center Randomized Controlled Clinical Trial. *Frontiers in Neurology*, **16**, Article 1611970. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1611970>
- [26] Vanneste, S. and De Ridder, D. (2023) BurstDR Spinal Cord Stimulation Rebalances Pain Input and Pain Suppression in the Brain in Chronic Neuropathic Pain. *Brain Stimulation*, **16**, 1186-1195. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.07.058>
- [27] Huygen, F.J.P.M., Soulanis, K., Rtveldze, K., *et al.* (2024) Spinal Cord Stimulation vs Medical Management for Chronic Back and Leg Pain: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JAMA Network Open*, **7**, e2444608. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.44608>
- [28] Kumar, K., Taylor, R.S., Jacques, L., Eldabe, S., Meglio, M., Molet, J., *et al.* (2007) Spinal Cord Stimulation versus Conventional Medical Management for Neuropathic Pain: A Multicentre Randomised Controlled Trial in Patients with Failed Back Surgery Syndrome. *Pain*, **132**, 179-188. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.07.028>
- [29] Tazawa, T., Kamiya, Y., Kobayashi, A., Saeki, K., Takiguchi, M., Nakahashi, Y., *et al.* (2015) Spinal Cord Stimulation Modulates Supraspinal Centers of the Descending Antinociceptive System in Rats with Unilateral Spinal Nerve Injury. *Molecular Pain*, **11**, Article 36.
- [30] Maeda, Y., Ikeuchi, M., Wacnik, P. and Sluka, K.A. (2009) Increased C-Fos Immunoreactivity in the Spinal Cord and Brain Following Spinal Cord Stimulation Is Frequency-Dependent. *Brain Research*, **1259**, 40-50. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.12.060>
- [31] Saadé, N.E., Barchini, J., Tchachaghian, S., Chamaa, F., Jabbur, S.J., Song, Z., *et al.* (2015) The Role of the Dorsolateral Funiculi in the Pain Relieving Effect of Spinal Cord Stimulation: A Study in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Experimental Brain Research*, **233**, 1041-1052. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-4180-x>
- [32] Sdrulla, A.D., Guan, Y. and Raja, S.N. (2018) Spinal Cord Stimulation: Clinical Efficacy and Potential Mechanisms. *Pain*

- Practice*, **18**, 1048-1067. <https://doi.org/10.1111/papr.12692>
- [33] Falowski, S., Ali, R., Sweet, J., Mackel, C., Kesarwani, R., Arle, J., *et al.* (2026) Technical and Clinical Overview: Spinal Cord Stimulation. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, **29**, 74-94. <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2025.07.012>
- [34] Rogers, E.R., Zander, H.J. and Lempka, S.F. (2022) Neural Recruitment during Conventional, Burst, and 10-kHz Spinal Cord Stimulation for Pain. *The Journal of Pain*, **23**, 434-449. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.09.005>
- [35] Slangen, R., Schaper, N.C., Faber, C.G., Joosten, E.A., Dirksen, C.D., van Dongen, R.T., *et al.* (2014) Spinal Cord Stimulation and Pain Relief in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Prospective Two-Center Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, **37**, 3016-3024. <https://doi.org/10.2337/dc14-0684>
- [36] North, R.B., Kidd, D.H., Zahurak, M., James, C.S. and Long, D.M. (1993) Spinal Cord Stimulation for Chronic, Intractable Pain: Experience over Two Decades. *Neurosurgery*, **32**, 384-395. <https://doi.org/10.1097/00006123-199303000-00008>
- [37] Arle, J.E., Mei, L. and Carlson, K.W. (2020) Fiber Threshold Accommodation as a Mechanism of Burst and High-Frequency Spinal Cord Stimulation. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, **23**, 582-593. <https://doi.org/10.1111/ner.13076>
- [38] Hoelzer, B.C., Edgar, D., Lu, S. and Taylor, R.S. (2022) Indirect Comparison of 10 kHz Spinal Cord Stimulation (SCS) versus Traditional Low-Frequency SCS for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Biomedicines*, **10**, Article 2630. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102630>
- [39] Kapural, L., Yu, C., Doust, M.W., *et al.* (2015) Novel 10-kHz High-Frequency Therapy (HF10 Therapy) Is Superior to Traditional Low-Frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: The SENZA-RCT Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*, **123**, 851-860. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000000774>
- [40] Al-Kaisy, A., Van Buyten, J., Amirdelfan, K., Gliner, B., Caraway, D., Subbaroyan, J., *et al.* (2019) Opioid-Sparing Effects of 10 kHz Spinal Cord Stimulation: A Review of Clinical Evidence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1462**, 53-64. <https://doi.org/10.1111/nyas.14236>
- [41] Sayed, D., Kallewaard, J.W., Rotte, A., Jameson, J. and Caraway, D. (2020) Pain Relief and Improvement in Quality of Life with 10 kHz SCS Therapy: Summary of Clinical Evidence. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **26**, 403-415. <https://doi.org/10.1111/cns.13285>
- [42] Russo, M., Cousins, M.J., Brooker, C., Taylor, N., Boesel, T., Sullivan, R., *et al.* (2018) Effective Relief of Pain and Associated Symptoms with Closed-Loop Spinal Cord Stimulation System: Preliminary Results of the Avalon Study. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, **21**, 38-47. <https://doi.org/10.1111/ner.12684>
- [43] Mekhail, N., Levy, R.M., Deer, T.R., Kapural, L., Li, S., Amirdelfan, K., *et al.* (2020) Long-Term Safety and Efficacy of Closed-Loop Spinal Cord Stimulation to Treat Chronic Back and Leg Pain (Evoke): A Double-Blind, Randomised, Controlled Trial. *The Lancet Neurology*, **19**, 123-134. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(19\)30414-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30414-4)
- [44] Cedeño, D.L., Kelley, C.A., Chakravarthy, K. and Vallejo, R. (2021) Modulation of Glia-Mediated Processes by Spinal Cord Stimulation in Animal Models of Neuropathic Pain. *Frontiers in Pain Research*, **2**, Article 702906. <https://doi.org/10.3389/fpain.2021.702906>
- [45] Deer, T., Slavin, K.V., Amirdelfan, K., North, R.B., Burton, A.W., Yearwood, T.L., *et al.* (2018) Success Using Neuromodulation with BURST (SUNBURST) Study: Results from a Prospective, Randomized Controlled Trial Using a Novel Burst Waveform. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, **21**, 56-66. <https://doi.org/10.1111/ner.12698>