

## · 综 述 ·

## 中枢刺激镇痛方法及其机制研究评述\*

周佳树<sup>1,2</sup> 王锦琰<sup>1</sup> 罗非<sup>1</sup><sup>(1)</sup>中国科学院心理研究所心理健康国家重点实验室,北京 100101; <sup>(2)</sup>中国科学院研究生院,北京 100049)

迄今为止,临床上中枢刺激对慢性痛的治疗还处于小规模实验阶段。这一方面源于中枢刺激治疗疼痛的效果不稳定<sup>[1,2]</sup>,另一方面源于镇痛的机制还不明确<sup>[3]</sup>。现有的中枢刺激镇痛方法包括深部脑刺激、运动皮层刺激等,本文以深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)为主,逐个评述几种中枢刺激镇痛的方法。

## 一、深部脑刺激

## 1. 概述

深部脑刺激,顾名思义,即将电极植入中枢神经系统的深部核团,其作用之一是缓解疼痛。

DBS所作用的靶点除了一些深部核团外还包括一些皮层结构,如运动皮层等。在深部核团中,DBS作用的主要靶点有<sup>[4]</sup>:室周灰质区/中脑导水管周围灰质区(periventricular/periaqueductal grey, PVG/PAG)、丘脑腹后内侧核和腹后外侧核(ventral posterior medial and lateral nuclei, VPM/VPL),下丘脑后部(posterior hypothalamus, PHT),内囊(internal capsule, IC),以及运动皮层。这些治疗对应的顽固性疼痛症候群有:神经痛,幻肢痛,顽固性腰痛(failed low back pain)和丛集性头痛(cluster headache pain)。因为下丘脑的DBS最近有一例手术引起的脑皮层内出血的死亡病例,所以被认为是不安全的(Schoenen等,2005)。对内囊的DBS做得比较少,临床上的证据不足。而运动皮层的DBS很难与运动皮层刺激(MCS)区分开来,因此放到下节仔细讨论。本节将主要讨论DBS的两大传统镇痛靶点:PVG/PAG和VPL/VEM。

对PVG/PAG的DBS镇痛而言,最初的研究发现:作用刺激PAG有镇痛效果(Reynold, 1969),后经研究证实电刺激大鼠脑干嘴侧多个位点也有镇痛作用(Meyer等, 1971)。后来有人将DBS用在人的PAG/PVG上(Richardson等, 1977),发现对人做

PAG的DBS有副作用(下文会提及),故临床上对人改做PVG的DBS居多。

就DBS镇痛的疗效而言,其镇痛的成功率与多种因素有关。最近的一项研究表明,在将电极植入PVG/PAG的过程中,有插入效应的病人其镇痛成功率较没有插入效应的要高,同样的效果也存在于对丘脑感觉核的植入试验中,总镇痛成功率为62%<sup>[5]</sup>。“插入效应”是指在电极植入后且无电刺激条件下,病人的主观痛觉评分有大幅度降低的现象。伴随着插入效应,病人还可能出现温暖感等主观感觉。至于插入效应和DBS镇痛疗效间的正相关,可能的解释有:(1)电极尖端可能进入了与感觉调节相关的领域,所以其DBS效果强;(2)电极尖端干扰了一些痛觉易化区域;(3)可能存在安慰剂效应。此外,还有研究发现丘脑的低频电活动可以作为量化慢性痛的客观指标,并且是探索电刺激PVG镇痛机理的重要线索<sup>[6]</sup>。曾经有研究将刺激PAG与刺激丘脑感觉核的效果相比较,发现虽然治疗早期前者的成功率高于后者,但从远期效果来看,其成功率都稳定在40%~60%(Garoznik等, 2001)。最近有研究表明,刺激PAG产生的镇痛效应部分通过交感神经活动实现,这验证了William James于100多年前的预想(Green等, 2006)。更重要的是,牛津大学的一个镇痛研究小组发现,联合刺激PVG/PAG和VPM/VPL(即感觉丘脑,ST)两组核团比单独刺激其中任何一组的效果都要好,镇痛有效率达到了70%<sup>[7]</sup>。

就DBS镇痛的适应症而言刺激PVG和PAG主要用于抑制伤害性疼痛(nociceptive pain),而刺激VPM和VPL则主要用于治疗神经源性痛(neurogenic pain)<sup>[1]</sup>。

据多篇研究报告,DBS的参数设置随仪器、镇痛对象、疼痛类型和心身状态不同而有差异。

\* 本文由国家自然科学基金(30170307、30370461、30570577)及中国科学院百人计划资助  
通讯作者

一般对人而言, DBS的主参数,即频率范围为20~120 Hz,但因刺激靶点不同而有很大差异<sup>[8]</sup>。若仅刺激 PVG/PAG,频率范围为5~50 Hz(最优值5~25 Hz),脉冲宽度为0.06~0.5 ms,强度为1~10 V;对感觉丘脑(ST,即 VPM/VPL)而言,频率范围为20~120 Hz(最优值为50~120 Hz),脉冲宽度为0.2~0.8 ms,强度为2~8 V;联合刺激 PVG/PAG和感觉丘脑,频率范围为5~80 Hz(最优值为20~50 Hz),脉冲宽度和刺激强度未见报告。

对动物而言,许多实验报告(Morgan等, 1989, Millan等, 1987, Rhodes 1979)发现:电刺激 PAG选择性地抑制了对伤害性刺激的反应,这一现象成为临床上对人进行 DBS镇痛的基础。刺激靶点的三维定位坐标一般根据医师经验确定。在目前所见文献中,因为定位靶点所依据的立体定位图谱不同,也很难归一化的认定靶点的精确三维坐标。此外,由于个体差异的存在,在刺激的核团部位内再精确地指出靶点的更细小范围也比较困难。

## 2 对 DBS治疗效果的评价

最近10年来,对 DBS缓解慢性痛的评价总体是呈怀疑态度的<sup>[1]</sup>,正如一些文献指出,DBS是当其它方法都不奏效时治疗慢性痛的最后方法。前文已述,虽有研究证实将 DBS电极插入靶点后,若患者有插入效应,其镇痛效果就好<sup>[5]</sup>,但最近对 DBS镇痛的诘难还是占主流地位。其中最主要的问题还是 DBS疗效不明显或结果不一致。对 DBS镇痛效果的评价中最著名的文献莫过于2001年发表在 Pain Medicine上的一篇综述<sup>[2]</sup>。通过分析2个采用 DBS镇痛的多中心研究的结果,并用临床试验报告中已发表的评价标准(published guidelines)对现有相关文献进行了评价。其中对 DBS装置减轻慢性痛的成功标准定义为有超过一半的病患在长达1年的时间内报告疼痛程度下降了至少50%。结果发现3个月以上的镇痛有效率最高只有53.2%。结论是 DBS并没有对慢性痛的长期缓解作用。此文的发表使有关 DBS治疗慢性痛的研究受到了阻碍,以至于很少有相关文章发表<sup>[1]</sup>。

直到最近,Owen等牛津大学的一批研究者<sup>[7]</sup>采用联合刺激 PVG/PAG和感觉丘脑的方法治疗中风后疼痛,总有效率达到70%。因前文已述及:传统上一直认为对 PAG/PVG的 DBS不适用于治疗中枢神经源性痛<sup>[1]</sup>,而该报告的结论挑战了这一观点,DBS镇痛才重新引起了有关权威的注意<sup>[1]</sup>。但 DBS能否得到最终的肯定尚待深入验证。其中的一

个重要困难是难以设置对照组。

## 3 DBS的靶点探索及其在方法学问题

DBS研究中最棘手的问题莫过于寻找最佳靶点和最佳适应症。先前神经科学界一直认为痛觉不过是触觉的一种亚类(Kandel 2000),触觉形成的机制就是痛觉形成的机制。因而最佳镇痛靶点也应该在触觉神经通路内。但最近这种观念受到了包括免疫组织化学、组织学、遗传学以及脑成像研究在内的诸多方面研究的挑战(Brooks等, 2005)。这些研究一致认为,除了躯体感觉皮层(SI, SII)、丘脑和中脑的部分核团(如 PVG/PAG, VPL/VPM)外,扣带回、岛叶、杏仁复合体等边缘系统也参与疼痛的产生和调制过程。在传导通路方面,除了脊髓丘脑束(STT)的上行投射外,还有经由脊髓网状结构束(SRT)和脊髓中脑束(SMT)到中脑和脑干,经由脊髓下丘脑束(SHT)到下丘脑的直接连接。显然,最佳靶点的“候选人”增加了。

此外,脊髓上痛觉相关神经通路是一个复杂而庞大的网络式结构,即痛觉神经网络(pain neuromatrix),而不再是传统的“疼痛中枢”的概念,其中包括上行和下行传导的路径,而且各路径间还有交叉联系,这就给寻找最佳镇痛靶点带来了困难。

进一步地,传统上公认的镇痛靶点,如 PVG/PAG和 VPL/VPM,也正受到来自其它新发现的挑战。新靶点如运动皮层给治疗疼痛带来了新的契机。但针对慢性痛治疗的最优靶点组合尚未确定,需要进一步研究。

在临床方面,DBS治疗过程中会出现一些令人不快的副作用(Richardson等, 1977)。例如在 PAG的 DBS,随着电压的上升,可引起恐惧、恶心、眩晕和眼动紊乱等症状。但是,在 PVG处施行 DBS的状况要优于 PAG。它不会导致副感觉(paraesthesiae),而且临床镇痛效果在停止刺激后持续长达数日之久。而对感觉丘脑的 DBS刺激会导致副感觉,且会掩盖疼痛区域。因此,目前临床 DBS镇痛方面常以 PVG作为镇痛靶点。

另外,现有 DBS研究还存在方法学问题<sup>[1]</sup>。一般而言,临床镇痛实验中需要设置对照组(Green 2004),但很多临床研究并没有严格遵守这一原则<sup>[8]</sup>。此外,DBS镇痛的临床试验的样本数还太少(30年间,所做的 DBS镇痛手术总共不过1000人左右)<sup>[1]</sup>。虽然有研究发现丘脑刺激对镇痛有很大贡献,但显著的安慰剂效应也是存在的<sup>[9]</sup>。加之 FDA在2001年所做的负面评价,官方认为 DBS尚未到

达可大规模推广使用的程度。但更为重要的问题却是, DBS的镇痛作用较之其它方法而言有多大程度的优势? 或者, DBS是否有它的疼痛适应症? 目前还缺乏这方面完备的研究结论。

## 二、运动皮层刺激

刺激作用的最终靶点处于运动皮层的刺激称为运动皮层刺激 (motor cortex stimulation, MCS), MCS既可在颅外产生, 也可用电极直接作用于运动皮层产生。对于前者, 目前经常使用的一种方法是经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) (后文将有所提及)。

### 1. 一般意义上的 MCS

最初, 经蛛网膜 (via epidural plate) 电极的治疗用长期 MCS 是 1983 年由 Tsubokawa 等提出, 其基础是感觉运动皮层吻部 (rostral) 可能是诸如 CPSP (中枢中风后痛) 等中枢非传入性症候群的最佳治疗靶点。同 DBS 一样, MCS 在临床上被认为是治疗慢性痛的最后手段之一<sup>[10]</sup>。

根据多篇研究报告<sup>[10]</sup>, MCS 的参数设置也随所刺激的靶点, 所用仪器, 病患的疼痛症类型和心身状态不同而有差异, 一般的参数范围为频率在 30 ~ 100 Hz (最优频率范围为 30 ~ 80 Hz), 脉冲宽度为 60 ~ 450 ms, 强度为 0.5 ~ 10 V。

MCS 镇痛的机理并不十分清楚<sup>[3]</sup>。根据 1997 年 Meyerson 的报告 (Meyerson 1977), MCS 电极的最佳镇痛位点依然未能确定。经 PET 研究证实 (Peyron 等, 1995), MCS 调控的结构包括同侧丘脑、扣带回、眶额皮层以及脑干。不过大量研究表明, MCS 的镇痛机制可能是对丘脑通路的下行抑制作用和对脑干核团的痛觉调制<sup>[10]</sup>。最近还有报告说, MCS 能够选择性抑制正常大鼠脊髓背角的广动力范围神经元 (WDR) 对高强度机械刺激的反应 (Senapati 等, 2005)。这与人体上的研究结果相一致<sup>[10]</sup>, 该研究发现伤害性屈曲反射 (R III) 可随着 MCS 的镇痛效应增加而显著地减弱。由此可见, MCS 镇痛调控可通达脊髓水平。

就疗效而言, 最近发现, MCS 对顽固性神经病理性痛的镇痛效果令人满意且持久<sup>[11]</sup>, 尤其是面部神经痛 (主要是三叉神经痛) 和中枢神经痛 (主要是中枢中风后痛, CPSP)。有研究使用双盲法对 MCS 治疗长期慢性神经痛的效果进行评估 (Rasche 等, 2006), 发现有 50% 的三叉神经痛 (TNP) 患者和 43% 的中风后痛 (PSP) 患者其疼痛程度降低了 50%。在之后 1 ~ 10 年的随访期内, 一名病人的治

疗效应持续了 10 年 (共有 17 名病人参加了实验)。结果是 MCS 对 TNP 的镇痛效果优于 PSP。这再次验证了 MCS 对神经病理性痛的有效性。虽然 MCS 对神经病理性痛的镇痛效应得到了多个研究的证实, 但因总体的有效性没有超过 50%, 故就大规模推广而言还不够成熟。

### 2. 经颅磁刺激

直到 2000 年 (Pridmore 等, 2004), 经颅磁刺激还是一项新技术。其基本原理就是运用电磁场在皮层上产生小电流, 在中枢神经系统中产生功能乃至结构上的可塑性变化。目前有许多研究正在检验 TMS 对慢性痛是否具有短期或长期的缓解作用。

TMS 所采用的参数一般为: 频率采用 1 Hz, 5 Hz (很少见文献采用) 和 20 Hz, 刺激的强度是根据运动阈值 (motor threshold, MT) 或静息运动阈值 (resting motor threshold, RMT) 来确定的。即将 TMS 施加于运动皮层上, 记录其造成对应的大拇指 (趾) 或其它手指 (脚趾) 产生规定运动的刺激强度称为 MT 或 RMT。一般 TMS 的刺激强度为 80% MT 至 120% MT (或 RMT) 不等。

2003 年东京大学和英国神经病学研究所的科学家首次报告 (Kanda 等, 2003): 虽然用双脉冲经颅磁刺激 (double pulse TMS, dTMS, 脉冲间隔为 50 ms) 刺激内侧额叶皮层能够抑制痛知觉的中枢过程, 但作用于初级感觉运动皮层和内枕叶皮层的 dTMS 则对中枢痛有易化作用。作者认为, 或许有较一般躯体感觉机制更为复杂的皮层机制参与镇痛过程中。

除了 dTMS 外, 高频重复经颅磁刺激 (repetitive TMS, rTMS) 也具有镇痛功能。最近澳大利亚 Tasmania 大学的研究者发现<sup>[12]</sup>, 对患有慢性痛的病患施用高频 rTMS 作用于运动皮层可以改变其感觉阈值。

rTMS 刺激运动皮层产生镇痛的机制可能与皮层丘脑通路的激活有关 (Craig 等, 2000, Summers 等, 2004)。有研究指出, 在接收了来自皮层和丘脑的伤害性信息的输入之后, 除了感觉丘脑外, 与痛有关的其它一些神经结构, 如前额叶皮层内侧 (MFC), 前扣带回, 脑干上部以及岛叶 (该位点也是参与热知觉过程的重要位点) 等也被激活了<sup>[13]</sup>。在 rTMS 作用于运动皮层后, 同时也激活了这些神经结构, 它们共同对发生疼痛的丘脑位点发生了下行抑制的作用, 即产生了镇痛效应。

不过, 近年来也有双盲实验报告称, rTMS 应作

为 MCS 治疗中选择合格被试的前提条件,但单个的 rTMS 之后立即报告结果是种误导<sup>[14]</sup>。该报告还声称该类研究中的安慰剂效应很强且需要对照。不难看出,为提高 MCS 的预期效果,在试前多次选用 rTMS 参数还是很有必要的。

与上文所述的 TMS 类镇痛的研究有所矛盾的是:最新有研究报告<sup>[13]</sup>称,在某特定时间窗口内对前额叶皮层内侧给予成对脉冲经颅磁刺激 (paired-pulses TMS, ppTMS) 可增强由急性 A 纤维介导的电诱发痛知觉。即 ppTMS 和同时传入的伤害性痛刺激一同造成了疼痛的增加。这里就引发了一个很有趣的问题,即痛是由内侧额叶还是由前扣带回调制的?或是由脊髓的伤害性刺激感受器上行传入的疼痛信息激发的其它核团的活动来调制的?简言之,痛觉调制的过程是由上而下为主要的还是由下而上为主要的?显然,此问题的探究对镇痛的意义也很重大。此外,诱发急性痛实验中出现的这种现象是否也会在慢性痛镇痛实验中得到印证,值得探讨。

目前有许多研究正在检验 TMS 对慢性痛是否具有短期或长期的缓解作用,得到的比较一致的结论是:TMS 镇痛的效果主要由刺激参数、作用靶点和痛的性质等因素决定。对慢性痛而言,高频 rTMS (一般工作频率为 20 Hz 左右)有一定的镇痛效果,低频 rTMS (一般工作频率为 1 Hz)或其它 TMS (如 dTMS, ppTMS 等)未见有此种抑制效应<sup>[13]</sup>。

### 三、中枢刺激镇痛机制与中枢疼痛机制

目前对中枢痛觉机制的看法正处于特异性表征 (即汇聚说)与整合性表征 (即分布说)两方面的实践与理论的激烈交锋中。

最近数年来神经科学和实验心理学的主流观点认为,中枢痛是种功能失调的热调节动机,即冷感觉抑制了痛觉,而且当冷感觉的通路中断后,作为一种行为驱力 (behavioral drive) 的痛觉会被去抑制化 (dishedibited) (Craig 2003)——该机制得到了在前扣带回 (ACC) 和体内状态感觉皮层 (interoceptive cortex) 上所做实验的支持 (Petrovic 等, 1999, Olausson 等, 2001)。这个观点就是著名的热感觉去抑制假说 (the mosensory disinhibition hypothesis)。正如 Craig 所指出的那样:“热感觉去抑制假说为中枢痛提供了一种具体解释,该解释与痛觉的特异性神经通路并不存在的汇聚性观点截然相反” (Craig 2003)。因此,传统上的中枢电刺激镇痛方法基本上都是依据中枢痛觉具有汇聚性 (亦即特异性) 表征这样一个基本假设而实施的,因此所选择的镇痛

靶点基本上都在脊髓背角 I 层 丘脑 皮层系统中的某一个神经位点上。然而,痛觉中枢通路的分布式特点得到了更多研究的支持。如前文引述,若刺激处于非此系统的其它脑区,如运动皮层,前扣带回,杏仁核等,也有镇痛作用。甚至也有研究报告称同时刺激 2 个或 2 个以上的核团对神经痛的镇痛效果更好<sup>[7]</sup>,如对 DBS 镇痛而言,发现同时刺激 PVG/PAG 和 ST 两组靶点的总有效率最高,达到 87.3%<sup>[8]</sup>,对运动皮层的用经颅磁刺激镇痛有时就是成对给予的双脉冲经颅磁刺激 (dTMS)<sup>[13]</sup>。由此看来,未来一个阶段内使用中枢电刺激镇痛应着重在对多个中枢神经位点进行联合刺激的方向上探索,而不应拘泥于单一位点。而对单个位点的中枢刺激,应考虑刺激此位点对整个中枢神经系统编码活动的调节。简言之,镇痛治疗着眼于痛觉系统是分布式的而非简单汇聚式的这样一个基点。此方法与思路也是与 Melzack 继痛觉门控理论 (theory of gate control) 后又提出的新的痛觉的神经网络理论 (theory of neuromatrix) 相一致的<sup>[15]</sup>。

痛觉的神经网络理论最早是由 Melzack 于 1989 年提出的 (Melzack 1989), 其起源是对于幻肢 (phantom limb) 现象的观察和实验认识。神经科学家和神经病学家首先发现,在截去人的肢体某一部分后的数月甚至数年内,该类病人仍然有对此肢体的痛感或本体感。由此 Melzack 等一批神经科学家和心理学家就提出痛,特别是中枢痛,有其自身的中枢机制,故在外周伤害性刺激的输入中断时 (如截肢或器官切除后),此机制仍起到痛的警告作用。

Melzack 将其对幻肢现象的分析归纳为 4 点重要的结论: (1) 幻肢痛存在高级中枢机制; (2) 潜藏在经验中的感觉模式起源于脑的神经网络中,刺激也许仅仅击发了这些模式但并未产生之; (3) 身体是作为一个整体被觉知,且是作为有别于他人和周遭世界的“自我”被识别的; (4) 潜藏在“身体自我”结构之下的脑加工是由“构筑在内 (built-in) 的遗传特质决定的,尽管该特质必然受到经验的修正。

基于以上四点结论, Melzack 提出了神经网络的四大成分: (1) 身体自我神经网络; (2) 神经信号印迹 (neurosignatures) 的循环加工与合成; (3) 将神经信号印迹的流传导给意识 (awareness) 流的感觉神经汇聚器 (sentient neural hub); (4) 用来实现期望目标的动作神经网络的活动。之后, Melzack 又完善了这个痛觉门控理论的升级版,提出中枢痛的机制是多中心的,非特异性的一个“神经网络”状的神

网络中神经信号印迹的活动造成的。

由此看来,作为两种对立的理论,神经网络理论比“热感觉去抑制假说”或其它特异性的中枢痛机制理论在为镇痛方法提供了更为坚实的理论基础。尤为关键的是前者的可操作性与合理性。如果简单地认为痛觉通路是汇聚式的话,也就隐含地认为“特异性”的各个痛觉通路间并无多大的相互联系,无疑在理论层面上就限制了镇痛方法的运用。在承认痛觉的分布式或整合性表征的前提下,多个脑区的联合作用即可突出,这点在对中枢痛的解释与治疗上意义是重大的。在操作层面上,若固执地坚持痛觉的汇聚式表征的话,势必认定镇痛必有一个最优、最终的治疗靶点,这样就陷入了目前多数镇痛研究所遭遇的“最佳靶点困顿”中<sup>[1,10]</sup>。倘若将整个中枢神经系统作为一个整体,在较为关键的神经位点上给予刺激(而不拘泥与某一位点),可能会获得意想不到的疗效。

#### 四、研究中枢电刺激镇痛的意义

临床上应用中枢电刺激镇痛可缓解甚至消除慢性痛,提高病患的生活质量。同时也为其它神经系统疾病的治疗打下基础。目前已有将DBS用于治疗癫痫或其它神经运动性疾病(如帕金森氏病)。

因为慢性痛也牵涉到病患的情绪问题,所以DBS缓解慢性痛有利于改善病患的心理健康状况。

对基础研究而言,研究中枢电刺激镇痛可以探索慢性痛的中枢机制,找出针对慢性痛的最佳神经靶点,提高镇痛的成功率;通过研究中枢电刺激镇痛的机制,还可以找出多个神经核团或结构间的机能联系,增加对慢性痛的形成和治疗机制的了解。

#### 参 考 文 献

- 1 Raslan AM. Deep brain stimulation for chronic pain: Can it help. *Pain*, 2006, 120: 1 ~ 2
- 2 Coffey RJ. Deep brain stimulation for chronic pain: results of two multicenter trials and a structured review. *Pain Med*, 2001, 2: 183 ~ 192
- 3 Meyerson B. Motor cortex stimulation-effective for neuropathic pain but the mode of action remains illusive. *Pain*, 2005, 118: 6 ~ 7.
- 4 Perlmutter JS, Mink JW. Deep brain stimulation. *Ann Rev Neurosci*, 2005, 229 ~ 257.
- 5 Hamani C, Schwalb JM, Rezai AR, et al Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: Long-term outcome and the incidence of insertional effect. *Pain*, 2006, 125: 188 ~ 196
- 6 Nandi D, Aziz T, Carter H, et al Thalamic field potentials in chronic central pain treated by periventricular gray stimulation - a series of eight cases. *Pain*, 2003, 101: 97 ~ 107.
- 7 Owen SLF, Green AL, Stein JF, et al Deep brain stimulation for the alleviation of post-stroke neuropathic pain. *Pain*, 2006, 120: 202 ~ 206
- 8 Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, et al Deep brain stimulation for pain relief: A meta-analysis. *J Clin Neurosci*, 2005, 12: 515 ~ 519.
- 9 Marchand S, Kupers RC, Bushnell MC, et al Analgesic and placebo effects of thalamic stimulation. *Pain*, 2003, 105: 481 ~ 488.
- 10 Brown JA, Barbrao NM. Motor cortex stimulation for central and neuropathic pain: Current status. *Pain*, 2003, 104: 431 ~ 435.
- 11 Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, et al Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: Four years outcome and predictors of efficacy. *Pain*, 2005, 118: 43 ~ 52.
- 12 Johnson S, Summers J, Pridmore S. Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain*, 2006, 123: 187 ~ 192.
- 13 Mylius V, Reis J, Kunz M, et al Modulation of electrically induced pain by paired pulse transcranial magnetic stimulation of the medial frontal cortex. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117: 1814 ~ 1820.
- 14 Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, et al Transcranial magnetic stimulation for pain control: Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117: 1536 ~ 1544.
- 15 Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: Presented at the third world congress of world institute of pain, Barcelona, 2004, 2005, *Pain Prac*, 5: 85 ~ 94.