

综述

经皮神经电刺激的镇痛机制及其临床应用

汤征宇^{1,2}, 汪汇泉¹, 夏晓磊³, 汤 艺¹, 彭微微^{1,2,*}, 胡 理^{3,4}

¹西南大学心理学部, 认知与人格教育部重点实验室, 重庆 400715; ²深圳大学心理与社会学院, 脑功能与心理科学研究中心, 深圳 518060; ³中国科学院心理健康重点实验室(中国科学院心理研究所), 北京 100101; ⁴中国科学院大学心理学系, 北京 100049

摘 要: 经皮神经电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)是一种非侵入式的通过电流脉冲来激活外周神经纤维的镇痛疗法, 具有非药理性、安全无创伤、费用低等多方面优点, 已用于临床中多种疼痛的缓解。然而, TENS 的临床镇痛效果存在较大的差异, 这可能是由于不同刺激参数下的 TENS 涉及不同的镇痛机制。为推进 TENS 相关的基础研究与临床应用, 本文首先综述了不同类型 TENS 镇痛的神经生理和生化机制, 进而从刺激位置、脉冲参数(电流强度、频率与脉宽)以及使用时长和使用频度等多个方面讨论了影响 TENS 镇痛效果的因素, 并总结了 TENS 在临床镇痛的相关应用, 包括术后痛、慢性腰背痛、分娩痛等。最后, 为实现更好的临床镇痛效果, 本文提出在 TENS 相关的临床应用中, 应充分考虑到不同刺激参数对 TENS 镇痛效果的影响以及患者个体间差异所导致的 TENS 镇痛效果的差别, 优化 TENS 参数设置, 建立基于患者疼痛评分与 TENS 刺激输入之间的动态关系模型, 自适应地根据患者实时疼痛评分调整 TENS 刺激模式。

关键词: 经皮神经电刺激; 镇痛; 闸门控制理论; 弥漫性伤害抑制控制; 个性化参数设置

中图分类号: Q424

Received 2016-11-09 Accepted 2017-02-07

*Corresponding author. Tel: +86-755-26979056; Fax: +86-755-26534482; E-mail: ww.peng0923@gmail.com

Mechanisms and applications of transcutaneous electrical nerve stimulation in analgesia

TANG Zheng-Yu^{1,2}, WANG Hui-Quan¹, XIA Xiao-Lei³, TANG Yi¹, PENG Wei-Wei^{1,2,*}, HU Li^{3,4}

¹*Key Laboratory of Cognition and Personality (Ministry of Education), School of Psychology, Southwest University, Chongqing 400715, China;* ²*Brain Function and Psychological Science Research Center, College of Psychology and Sociology, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China;* ³*The Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;* ⁴*Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China*

Abstract: Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), as a non-pharmacological and non-invasive analgesic therapy with low-cost, has been widely used to relieve pain in various clinical applications, by delivering current pulses to the skin area to activate the peripheral nerve fibers. Nevertheless, analgesia induced by TENS varied in the clinical practice, which could be caused by the fact that TENS with different stimulus parameters has different biological mechanisms in relieving pain. Therefore, to advance our understanding of TENS in various basic and clinical studies, we discussed (1) neurophysiological and biochemical mechanisms of TENS analgesia; (2) relevant factors that may influence TENS analgesic effects from the perspectives of stimulus parameters, including stimulated position, pulse parameters (current intensity, frequency, and pulse width), stimulus duration and used times in each day; and (3) applications of TENS in relieving clinical pain, including post-operative pain, chronic low back pain and labor pain. Finally, we propose that TENS may involve multiple and complex psychological neurophysiological mechanisms, and suggest that different analgesic effects in TENS with different stimulus parameters should be taken into consideration in clinical applications. In addition, to optimize analgesic effect, we recommend that individual-based TENS

stimulation parameters should be designed by considering individual differences among patients, e.g., adaptively adjusting the stimulation parameters based on the dynamic ratings of patients' pain.

Key words: transcutaneous electrical nerve stimulation; analgesia; gate control theory; diffuse noxious inhibitory control; individual-based TENS parameters

1 引言

疼痛，作为多种临床疾病的主要症状，不仅给患者带来身体上的不适，而且对患者的精神、心理、工作生活等诸多方面产生不同程度的负面影响，如导致患者焦虑、抑郁、失眠、甚至精神崩溃等，这直接降低了患者生活质量^[1]。如 2012 年的慢性疼痛流行病学调查显示^[2]，术后慢性疼痛发病的概率为 29.6%，其中 30.3% 慢性疼痛患者处于焦虑状态，24.4% 处于抑郁状态。中国目前的慢性疼痛患者数量已经超过 1 亿，并处于持续增长的趋势，社会医疗系统为此投入了巨大的资源^[3]。因此，镇痛显得尤为重要，有效的镇痛策略不仅可有效促进患者疾病的康复，也可大大降低家庭、社会医疗成本，优化医疗资源的配置。

近年来，经皮神经电刺激^[4](transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS) 作为一种非侵入式的以电流脉冲来激活外周神经纤维的镇痛疗法被应用于临床，其具有非药理性、安全无创伤、费用低等多方面优点。TENS 已用于多种类型的临床疼痛缓解，如急性创伤术后使用 TENS，可有效促进患者的康复，降低镇痛药物的使用量^[5]；慢性腰背痛患者使用 TENS 可有效缓解疼痛并促进运动功能的康复^[6]；孕妇分娩过程中使用 TENS，可有效降低生产时的阵痛并缩短分娩时间^[7]。

然而，TENS 的镇痛效果并不稳定，如镇痛效果只在部分患者、部分时间内有效，这限制了 TENS 在临床镇痛中的使用^[8]。TENS 的刺激位置、参数设置、使用时间都会对 TENS 的镇痛效果造成影响，且不同参数的 TENS 所涉及的镇痛机制也不尽相同。因此，为促进 TENS 的临床应用，更为有效地缓解甚至消除患者的病痛，本文综述了不同类型 TENS 的神经生理和生化机制，从刺激参数的角度讨论了影响 TENS 镇痛效果的相关因素，并总结了 TENS 在术后痛、慢性腰背

痛和分娩痛上的临床应用，并针对 TENS 的临床镇痛应用提出了建议。

2 TENS 的镇痛机制

高频低强度的常规 TENS (conventional TENS)，可选择性激活非伤害性传入神经(A β 纤维)^[9]，从而产生局部的镇痛作用。低频高强度针刺样 TENS (acupuncture-like TENS, AL-TENS)，通过施加低频高强度电刺激，激活小直径的伤害性纤维(A δ 和 C 纤维)，诱发下行抑制系统的激活^[10]，并释放阿片物质^[11]，从而产生以痛镇痛的效果。

2.1 闸门控制理论(the gate control theory of pain)

根据 Melzack 和 Wall 提出的疼痛闸门控制理论^[12]，脊髓背角的胶质细胞(substantia gelatinosa cell, SG cell)对脊髓背角第二级神经元 T 细胞(transmission cell)存在一种类似闸门的神经控制机制，闸门的开闭决定疼痛信息能否继续向上传输，从而促进或抑制外周到中枢的感觉神经冲动。其中，传导触觉和压觉的粗纤维(A β 纤维)、传导痛觉和温觉的细纤维(A δ 和 C 纤维)会导致 SG 细胞对 T 细胞产生不同的抑制作用。A β 纤维可以增强 SG 细胞的抑制作用，即抑制 T 细胞向更高一级的中枢传导神经冲动，而 A δ 和 C 纤维可降低 SG 细胞的抑制作用，即促进 T 细胞向更高一级的中枢传导神经冲动。因此，当有触觉刺激输入的时候，A β 纤维兴奋，SG 细胞抑制作用增强，闸门关闭，抑制外周的伤害性刺激向上传输，T 细胞接收到的伤害性刺激减弱，最终实现镇痛的效果。当有痛觉刺激输入时，A δ 和 C 纤维兴奋，SG 细胞抑制作用减弱，此时闸门开放，促进 T 细胞将伤害性刺激上传到中枢，产生疼痛知觉^[13]。重要的是，痛觉传输通路的门控机制在化学遗传和转基因研究中得到了进一步验证和发展，如 Lu 等人^[14]采用双膜片钳技术发现了脊髓背角存在分离触觉和痛觉传输通路的甘氨酸门控前反馈抑制系统；Ma 及其同事^[15]采用转基因技术进一步识别了痛觉传输通路中的多个成分，包括外周的伤害感受器和机械性感受器、脊髓的兴奋性生长激素抑制素和强啡肽抑制神经元共同构成机械性疼痛的传输和门控环路。

基于闸门控制理论，常规 TENS 通过施加高频(通常频率为 50~100 Hz)、低强度(可诱发触觉，但不引起痛觉)的电刺激，激活阈限较低的非伤害性传入神经(A β 纤维)，而不激活伤害性传入神经(A δ 和 C 纤维)，由此增强 SG 细胞的抑制

作用，从而抑制脊髓和脑干中的疼痛相关信息的向上传导，达到镇痛的效果^[16, 17]。基于不同类型的疼痛模型，研究者比较了高频低强度 TENS 刺激前后的脊髓背角神经元放电活动，发现 TENS 显著抑制了脊髓背角神经元的放电，验证了 TENS 镇痛中大直径纤维(A β 纤维)对小直径纤维(A δ 和 C 纤维)的抑制作用。如，以 α -氯醛缩葡萄糖麻醉状态下的猫为动物模型，Garrison 等人^[18]采用碳纤维微电极记录脊髓背角中 83 个神经元的自发放电活动，发现高频(100 Hz)TENS 刺激后，65% 的神经元的自发放电下降了 54%，30% 的神经元的放电没有发生变化，另外的 5% 的神经元放电出现上升，这表明高频 TENS 可显著抑制大部分脊髓背角神经元的神经电活动，从而抑制了伤害信息向中枢传导。为了探究高频 TENS 的镇痛是否涉及脊髓以上的机制，以第十二胸椎处脊髓横切的猫为模型，Garrison 等人^[19]采用微电极记录了脊髓背角神经元的动作电位，观察高频 TENS 对神经元放电的影响，结果发现高频 TENS 刺激后，脊髓背角神经元的自发放电受到了显著抑制，伤害性刺激引起的脊髓背角神经元的放电活动也有显著下降，然而脊髓横切前与横切后的背角神经元放电活动不存在显著差异。这一结果说明了高频 TENS 的镇痛机制不涉及高级中枢的调控，而是一种脊髓节段性的抑制效果。

然而，与此对立的是，也有研究指出高频 TENS 也涉及到中枢系统的神经递质释放。为深入探索高频 TENS 镇痛是否涉及中枢神经递质的释放，Woolf 等人^[20]通过研究高频 TENS 刺激对大鼠伤害性刺激诱发疼痛甩尾行为的影响，发现施加于大鼠尾根部的高频(100 Hz)TENS 刺激可显著提高大鼠尾尖的热痛(49 °C 热水)甩尾反射潜伏期，这一镇痛效果可被阿片拮抗剂纳洛酮(naloxone)所逆转，且若对大鼠给予氯苯丙氨酸(para-chlorophenylalanine, pCPA)来消耗脑内的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)，也可显著抑制 TENS 的镇痛效果，这说明了高频 TENS 的镇痛涉及阿片类物质以及神经递质 5-HT，表明高频 TENS 也涉及中枢层面的机制。更近一步地，Sluka 等人^[11, 21]基于大鼠慢性关节炎模型的研究发现，在脊髓水平给予阿片受体拮抗剂，高频(100 Hz)TENS 对脊髓背角神经元的痛敏抑制效果可被 δ 受体拮抗剂——纳曲啉(naltrindole)阻断；基于多种类型的神经病理性疾病患者的研究，Han 等人发现^[22]高频 TENS 可显著降低患者的疼痛程度，且可诱发患者腰椎-脑脊液中的强啡肽(阿片 K 受体激动剂)浓度上升。这些研究表明，高频 TENS 镇痛与 δ 、K 阿片类物质的释放有关。

2.2 弥漫性伤害抑制控制理论(diffuse noxious inhibitory controls, DNIC)

DNIC 是指用一种伤害性刺激来抑制另一种疼痛的理论^[23, 24]。具体来说, DNIC 是指在中枢神经系统中神经元对伤害性刺激的反应可以被其他伤害性刺激所抑制的一种现象。在 DNIC 过程中, 脊髓背角神经元中的广动力型(wide-dynamic range, WDR)神经元会被其感受野内的疼痛刺激所激活, 但 WDR 神经元的兴奋性可以被位于身体任意位置而且远离其感受野的另一伤害性刺激所抑制, 从而抑制疼痛刺激所诱发的疼痛知觉, 达到“以痛镇痛”的效果^[25]。

基于“以痛制痛”理论, 针刺样 TENS 采用低频(1~4 Hz)、高强度(一般为个体的疼痛耐阈)的电刺激, 足以引起电极周围肌肉有规律的收缩, 激活皮肤深层的直径较小的 A δ /C 纤维, 从而抑制身体其他部位的疼痛, 达到镇痛效果^[26, 27]。AL-TENS 的刺激位置一般可以位于远离疼痛的穴位、肌肉组织、运动关节等^[28]。

AL-TENS 主要激活直径较小、传导痛觉和温觉的 A δ 纤维和 C 纤维, 达到“以痛镇痛”效果, 因此 AL-TENS 刺激本质上属于伤害性刺激。Chung 等人^[29]在猫胫神经处施加低频(2 Hz)高强度(超过 A δ 和 C 纤维兴奋阈限)的电刺激, 并采用单电极记录了猫 L7~S1 段脊髓背角神经元对伤害性机械刺激和热刺激的反应, 结果显示, 低频高强度的电针刺激显著抑制了脊髓背角神经元对伤害性刺激的放电活动, 抑制程度高达 36%。这一结果表明高强度电针刺激对伤害性刺激存在抑制作用, 这一抑制作用实质上是通过激活小直径伤害性纤维去抑制另一伤害性刺激诱发的疼痛感知, 即 DNIC。

AL-TENS 会激活导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)–延髓头端腹内侧核(rostral ventral medulla, RVM)–脊髓的疼痛下行抑制通路, 并释放内源性阿片肽神经递质^[30, 31]。其中, 内源性阿片肽又称内源性吗啡样多肽, 主要包括亮啡肽、甲啡肽、强啡肽、孤啡肽等多种。从 PAG 到 RVM 的中缝大核这一疼痛下行抑制通路中存在三种阿片受体: μ 受体、 δ 受体和 K 受体。基于大鼠模型, 在大鼠脊髓水平分别给予阿片 μ 、 δ 受体拮抗剂^[32], 发现低频(4 Hz)TENS 对痛觉过敏的抑制效果可以被阿片 μ 受体拮抗剂——纳洛酮阻断, 而高频(100 Hz)TENS 对痛觉过敏的抑制效果可以被阿片 δ 受体拮抗剂——纳曲酮阻断, 这一结果直接证明了低频 AL-TENS 镇痛主要与脊髓水平 μ -阿片受体有关, 而高频 TENS 镇痛主要受 δ -阿片受体影响^[33]。为了考察了孤啡肽(orphanin FQ/nociceptin, OFQ)对电针镇

痛的影响, Han 等人^[34]以 OFQ 基因敲除小鼠为研究对象, 在“足三里”和“三阴交”穴位处进行电针刺激, 结果显示, 与正常对照组小鼠(无基因敲除)相比, OFQ 基因敲除鼠的甩尾潜伏期显著变长, 100 Hz 的电针镇痛效果更为显著, 而 2 Hz 的电针镇痛效果无显著差异, 这表明 OFQ 可拮抗 100 Hz 电针镇痛效果。Han 等人^[22]对神经系统损伤患者进行一段时间的低频 TENS (2 Hz)治疗后, 患者疼痛程度显著降低, 且患者腰椎-脑脊液中的蛋氨酸脑啡肽(阿片 μ 受体激动剂)的浓度上升。同时, 以脊神经结扎大鼠作为神经病理性疼痛模型, 研究者^[35]采用化学遗传学的方法进一步研究了电针对神经病理性疼痛的镇痛机制, 在电针组大鼠的“足三里”和“三阴交”穴位处给予 3 Hz 电针刺激, 对照组不做处理, 结果显示, 电针刺激后大鼠的机械痛觉超敏和热痛超敏显著降低, 且大鼠中枢神经系统中的环氧化酶(cyclooxygenase-2, COX-2)含量显著下降, 而对照组无显著变化。这一结果表明电针镇痛可能通过抑制中枢神经系统中 COX-2 的表达来实现。

值得注意的是, AL-TENS 和常规 TENS 涉及不同的镇痛机制, 它们的镇痛效果存在一些差异: (1)常规 TENS 会引起 A β 纤维对 A δ 和 C 纤维的抑制, 表现为即时镇痛效果, 而 AL-TENS 需要通过激活疼痛的下行抑制通路, 需中枢系统分泌阿片类药物来镇痛, 最强镇痛效果为治疗后 20~30 min 出现^[36], 因此临床实践中要考虑到患者的疼痛症状及类型选择适当类型的 TENS, 宜使用常规 TENS 于急性创伤性疼痛患者(术后痛、分娩痛等), 宜使用 AL-TENS 于慢性疼痛患者(腰背痛、神经痛等); (2)常规 TENS 和 AL-TENS 所涉及的神经递质不同, 常规 TENS 主要受阿片 δ 受体影响, AL-TENS 主要受阿片 μ 受体影响, 且常规 TENS 相比 AL-TENS 对阿片类药物产生耐受的患者(至少 4 个月以上)有更好的镇痛效果^[37], 因此, 在临床实践中, TENS 类型的选择应考虑患者对不同类型阿片类药物的耐受性。另外, AL-TENS 对常规 TENS 产生耐受性的患者有很好的镇痛效果^[38], 且有研究表明 AL-TENS 可获得比常规 TENS 更显著更持久的镇痛效果。如动物研究表明对 A δ 纤维给予高强度的电刺激, 中枢伤害性神经元会产生长达 2 h 的长时程抑制效应(long-term depression, LTD)^[39, 40]; Vassal 等人^[41]观察了高频 TENS 对健康被试激光诱发电位(laser-evoked potentials, LEPs)的影响, 发现施加于左膝盖下腓总神经的 120 Hz TENS 可显著抑制左脚 LEP 振幅。

3 影响 TENS 镇痛效果的因素

3.1 电极位置

TENS 装置的电极位置对治疗效果起至关重要的作用。在临床治疗中, 为达到最佳镇痛效果, TENS 的电极的位置应根据患者的临床症状、TENS 类型等来确定^[42]。对于常规 TENS 来说, 电极位置应与疼痛位置处于同一神经皮节内。这是由于常规 TENS 主要通过激活对应皮节内的大直径纤维, 抑制同一皮节内传导疼痛的小直径纤维的激活^[43], 从而达到镇痛效果。Ekblom 等人^[44]比较了皮节内和皮节外的高频(100 Hz)常规 TENS 对被试手臂处痒觉的缓解程度, 结果显示, 皮节外的常规 TENS 对手臂处的痒觉没有缓解作用, 而皮节内的常规 TENS 有显著镇痛效果。而且, 在采用常规 TENS 缓解外周神经损伤患者的疼痛时, 若电极置于神经损伤同侧皮节处, 镇痛效果显著, 而若 TENS 电极置于神经损伤对侧皮节处时, 疼痛程度加剧^[45], 这表明在缓解躯体神经损伤疼痛时, 应将电极置于和疼痛部位处于同一皮节同侧的位置。为比较皮节外和皮节内 AL-TENS 的镇痛效果, Cheing 和 Chan^[46]在被试右手肘处的曲池穴或邻近部位的非穴位处分别给予低频(4 Hz)AL-TENS 刺激, 两者均可以显著提高被试手背处的机械痛阈, 并且穴位处和非穴位处 TENS 镇痛效果并无显著差异, 这说明了 AL-TENS 镇痛不依赖于特定的刺激位置, 是否处于同一皮节或穴位都不会影响其镇痛效果。另外, Wan 及其同事^[47]研究了针刺的位置对镇痛效果的影响, 对慢性肩周炎患者疼痛区域的对侧给予针灸治疗后, 患者的疼痛程度显著下降, 运动能力显著增强, 直接表明慢性疼痛患者疼痛区域对侧的针刺治疗有较好的镇痛效果。

因此, 考虑到常规性 TENS 和 AL-TENS 镇痛所涉及不同的神经生理学机制, 在临床治疗中, 位于疼痛区域对应神经皮节的常规 TENS 可产生较好的镇痛效果, 而 AL-TENS 的镇痛效果与刺激位置无关, 可远离疼痛部位。若同一皮节内的常规 TENS 镇痛效果不明显时, 可考虑使用 AL-TENS^[10]。

3.2 脉冲参数

3.2.1 强度

以健康被试为实验对象, 研究者考察了电流强度对常规 TENS 镇痛的影响, 如高频(110 Hz)、较高强度(足以诱发感觉异常, 如麻木, 但不诱发疼痛感觉)TENS 的镇痛效果显著优于高频低强度(略高于触觉阈限)TENS^[48]; Moran 及其同事^[49]

系统研究了 TENS 强度对健康被试的压痛阈限的影响，对被试施加不同强度的 TENS，强度分别为(1)可承受的最大电流强度；(2)感觉阈限；(3)低于感觉阈限；(4)仅 42 s 感觉阈限强度的安慰剂 TENS；(5)无 TENS 刺激的对照组，结果显示，施加可承受最大的电流强度 TENS 的情况下，被试的压痛阈限显著提高，而其他组被试的压痛阈限变化不明显。这些研究表明，若患者能自适应地调节 TENS 强度，使之诱发强烈但无痛的躯体感觉，可获得较为优化的 TENS 镇痛效果^[50]。

基于动物模型的研究也证明了电流强度对常规 TENS 镇痛的影响，如 Xiao 等人^[51]以辐射热刺激大鼠尾部诱发甩尾反射，低强度(50 Hz, 0.5 mA)电针刺激只能对大鼠甩尾反射有轻微抑制，而高强度(5 Hz, 5 mA)电针刺激对甩尾反射的抑制显著强于低强度电针，表明高强度的 TENS 刺激相对于低强度的 TENS，可实现较好的镇痛效果。Liu 等人^[52]采用慢性关节炎大鼠模型，采用高(2-3-4 mA)、中(1-2-3 mA)、低(1-1-2 mA)三种强度的 100 Hz TENS 分别对大鼠进行治疗，比较其镇痛效果。结果表明，3 种强度的 TENS 均有镇痛效果，其中高强度 TENS 对动物的即时镇痛效果最好，在缓解慢性炎症痛时弱刺激有最优的镇痛效果。这可能是高频高强度的 TENS 刺激同时涉及皮节内的闸门控制机制和疼痛的下行抑制控制机制，因此可在短时间内产生很好的镇痛效果。

由于高频低强度的常规 TENS 的镇痛效果是局部性、具有位置特异性的，所涉及的是同一皮节内的大直径纤维对小直径纤维的抑制，当超出同一皮节时，镇痛效果就会减弱，而高强度 TENS 的镇痛范围更为广泛。因此，临床上使用常规 TENS 治疗时，应尽量采用可以引起患者强烈震动感觉的电流强度(能承受的最大震动感觉，但不诱发疼痛感觉)，以获取最优的镇痛效果。强度的调节可从最小的刺激强度开始，然后缓慢增加刺激强度，直到达到患者的感觉阈限；其次增大刺激强度，直到患者报告刺激无法忍受；最后降低刺激强度，直到患者报告刺激强度可以引发强烈震动感觉但不诱发疼痛感觉。然而，对于 AL-TENS，强度应为患者的疼痛耐受阈限^[53]。

3.2.2 电流频率

有研究^[54]比较了低频和高频电针对大鼠慢性神经源性痛的治疗效果，发现低频 2 Hz 电针对大鼠痛觉超敏和痛觉过敏的治疗效果优于高频 100 Hz 电针，这表明低频 TENS 在治疗慢性神经源性痛有较好的效果。这可能是由于 2 Hz 电针引

起了脊髓背角神经元的 LTD, 抑制了疼痛的上行通路的传导; 反之, 100 Hz 电针则引起了长时程增强(long-term potentiation, LTP), 易化了疼痛。另外, Han 等人^[55, 56]发现不同频率电针刺激会诱发中枢系统分泌不同种类的神经肽物质: 低频(2 Hz)电针可以促进内啡肽、内吗啡肽和脑啡肽的释放; 高频(100 Hz)电针则促进强啡肽的释放。为探究将高低两种频率刺激相结合是否可以引起四种阿片肽类物质同时释放, Han 等人设定了两种 TENS 刺激条件: (1)将低频和高频脉冲交替出现(2/100 Hz), 形成疏密波脉冲; (2)在一个穴位给予 2 Hz 脉冲, 同时在另一个穴位给予 100 Hz 脉冲, 形成脉冲组合(2+100 Hz)。结果显示, 疏密波脉冲 TENS 的镇痛效果显著优于脉冲组合 TENS, 这说明在身体不同部位同时输入不同频率的电刺激脉冲, 并不能同时促进四种阿片肽的释放, 且只有将高低频率的脉冲间隔交替出现的疏密波镇痛效果更优。另外, 高频和低频 TENS 的镇痛机制涉及到不同的神经递质, 如 5-HT₂ 和 5-HT₃ 受体在低频 TENS 镇痛中有重要作用, 在高频 TENS 中作用不显著; 高频 TENS 可以减少脊髓背角的天冬氨酸盐和氨基酸盐释放, 而低频 TENS 则没有此现象^[57]。而高频和低频 TENS 均可激活脊髓毒蕈碱受体外周的 α -2A 肾上腺素受体^[58], 若给予一定剂量的可乐定(clonidine)可以增强 TENS 的镇痛效果^[59]。

因此, 考虑到高频和低频电针涉及不同的镇痛机制并存在不同的特性^[60, 61], 临床使用的 TENS 频率应该根据患者的疼痛类型、具体位置、疼痛程度等综合考虑, 如处置急性疼痛患者时, 应优先考虑采用高频 TENS 进行即时镇痛, 若为慢性疼痛患者, 则宜采用低频 TENS 进行长期治疗。

3.2.3 脉宽

脉宽是 TENS 刺激的另一个非常重要的参数, 施加刺激脉冲的脉宽大小与纤维的激活程度及范围有直接的关系。Sundequist 等人^[62]发现皮肤感受器的感觉阈限随电刺激脉宽的增加而减小, 且脉宽小于 100 μ s 时, 感觉阈限上升较快, 当脉宽大于 600 μ s 时, 可激活 A δ 纤维, 容易产生刺痛感, 患者会感到不适。另外, 有研究表明^[48], 降低电流脉宽有助于电流通过皮肤组织, 利于刺激更深层的神经纤维, 可以避免皮肤表面的强烈感受的同时刺激深部的肌肉组织。因此, 在临床上使用 TENS 镇痛治疗时, 应考虑到不同脉宽电流刺激对皮肤感觉的影响, 如采用常规 TENS 治疗时, 为激活阈限较低的大直径的 A β 纤维, 而不激活直径较

小的 A δ /C 纤维，脉宽不宜太大，一般选用脉宽的范围是 100~200 μ s^[10]。

3.3 TENS 持续时间及使用频度

除 TENS 位置、强度、频率、脉宽等物理参数外，TENS 刺激的持续时间及频度对镇痛疗效也有显著影响。临床研究发现^[63, 64]，约 50%的慢性疼痛患者在短期内使用 TENS 治疗后可以获得很好的疗效，疼痛可迅速缓解，但若长期使用 TENS，镇痛疗效不再显著。这可能是由于患者对 TENS 刺激产生了耐受性，长期使用同一参数的 TENS 刺激，感受纤维的激活程度下降，镇痛效果减弱。动物研究^[21]也表明，重复使用 TENS 会使大鼠产生耐受性，如导致大鼠对阿片类药物产生耐药性，而脉冲振幅逐渐增强的 TENS 即可有效降低适应性和降低耐受性^[65, 66]。这提示临床上对患者长期使用 TENS 镇痛时，可考虑使用调制波形的 TENS，避免患者对 TENS 产生耐受性。基于大鼠慢性炎症痛模型，Han 等人^[67]考察了不同的治疗频度对大鼠痛觉超敏的影响，实验采用了 4 种时间间隔(1 次/1 天、1 次/2 天、1 次/3 天、1 次/4 天)对大鼠给予电针治疗，结果表明 1 次/1 天的治疗频度效果较差，而其他三组的镇痛效果较好，其中 1 次/3 天组的镇痛效果最优，镇痛的持续时间也最长。这直接证明了 TENS 的使用频度过高或过低均不能起到很好的镇痛效果，也证明了 TENS 的镇痛疗效与其使用频度并不是线性关系。因此，临床使用 TENS 镇痛治疗时，应考虑到其镇痛效果可被 TENS 持续时间及其使用频度影响，并应根据患者的实际情况(如疼痛程度等)加以调整和优化。

4 TENS 的临床应用

4.1 术后痛

术后镇痛是 TENS 镇痛最为成功的临床应用之一。Bjordal 等人^[68]对总共 21 个随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)研究(共 1359 名患者)进行了 meta 分析，结果表明在手术后使用了 TENS 的患者消耗的镇痛药物剂量显著低于不使用 TENS 的对照组患者，且其伤口复原能力也显著较高。Rakel 等人^[69]考察了高频(50 Hz)TENS 对腹部术后患者术后疼痛的影响，将电极贴片置于患者手术切口附近，刺激强度为患者可以承受的最大的强度，结果显示，经过 TENS 后，患者的静息状态和行走状态下的疼痛评分显著下降；另外，也有研究表明患者在腹部手术后采用 TENS 辅助治疗后，患者肺不张的发病率(13%)显著低于对照组

(27%)^[70]。这些研究均表明, TENS 不仅可以缓解手术后疼痛, 而且可以减少术后并发症, 增强患者的行动能力、缩短患者的康复期。

4.2 慢性腰背痛

慢性腰背痛属于典型的慢性疼痛之一, 表现为由于肌肉痉挛引起的背部或腰部疼痛或身体姿势异常, 在西方中老年人群中的发病率高达 80%。大约 50%慢性腰背痛患者经过 TENS 治疗, 疼痛程度有显著的缓解, 疼痛缓解程度高于 50%^[71, 72]。Pivec 等人^[73]考察了 TENS 对慢性腰背痛患者镇痛药物使用的影响, 将慢性腰背痛患者分成 TENS 治疗组和非 TENS 治疗组, 结果显示使用 TENS 治疗组患者对阿片类药物的使用量显著低于非 TENS 治疗组。Simon 等人^[74]对不同年龄段(青年组、中年组和老年组)慢性腰背痛患者给予 20 min 的 125 Hz TENS 治疗(刺激位置为疼痛部位对应的脊髓节段), 发现 TENS 有效降低了不同年龄段的慢性腰背痛患者的疼痛程度。Fried 等人^[75]对 846 名慢性创伤后背痛患者的 TENS 镇痛疗效进行了一项长期跟踪研究, 结果表明 45%的患者慢性背痛完全恢复且没有留下任何残疾, 且其中的 36%患者恢复了正常工作的能力; 89%的患者表明 TENS 的治疗对其有益, 疼痛程度下降了约 74%, 对镇痛药物的消耗下降了 54%, 睡眠质量提高了 59%。这说明 TENS 不仅可以有效缓解慢性腰背痛, 而且可以提高患者的生活质量。

4.3 分娩痛

临床上采用 TENS 作为孕妇分娩时的辅助镇痛手段, 可有效缓解孕妇生产时的痛苦^[76]。Santana 等人^[7]将 46 名初产妇随机分成 TENS 治疗组和非 TENS 对照组, TENS 治疗组孕妇在生产前接受 30 min 高频(100 Hz)TENS 治疗, 非 TENS 对照组不接受 TENS 治疗, 结果显示, 相对于非 TENS 对照组, TENS 治疗组产妇疼痛评分下降了 15%, 需求使用镇痛药物的时间滞后了约 5 h。Kaplan 等人^[77]研究了 TENS 在 46 名初产妇和 58 名非初产妇生产过程中的镇痛作用。结果显示, 72%的初产妇和 69%的非初产妇均认为 TENS 显著缓解了生产过程中至少 40%以上的疼痛, 并且 TENS 显著缩短了产妇的第一生产阶段的时间, 降低了在生产过程中镇痛药物的使用量, 且使用 TENS 镇痛产妇的胎儿心率轮廓, 阿普伽评分、脐带血 pH 值处于正常水平。这些研究均表明, TENS 可有效缓解产妇生产过程中的阵痛, 且 TENS 在辅助孕妇分娩过程中对新生儿是安全可靠的。

5 问题与展望

TENS 作为一种有效的镇痛策略已应用于临床治疗，且取得了较好的疗效。然而，TENS 镇痛的神经生理和心理机制较为复杂。常规 TENS (高频低强度)的镇痛主要与外周神经纤维同一脊髓皮节的闸门控制有关，而 AL-TENS (低频高强度)的镇痛主要与中枢神经系统内源性阿片肽物质的分泌有关。另外，多种心理学因素，如安慰剂效应、期望等，也可能与 TENS 的镇痛效果有关，如对 TENS 镇痛效果持合理期望的乐观患者往往表现出更好的镇痛效果，焦虑、恐惧的患者的 TENS 镇痛效果往往不明显^[78, 79]。因此，TENS 镇痛相关的生理和心理机制有待深入探讨，如可结合心理物理测量和大脑影像测量(如脑电和功能核磁共振)，从行为、心理、脑等多种角度阐明 TENS 涉及的镇痛机制。

由于 TENS 的刺激参数多种多样，包括刺激强度、频率、脉宽、刺激时长、刺激波形和使用频度等，不同的刺激参数可影响 TENS 镇痛效果。各项 TENS 刺激参数及参数间的相互作用对 TENS 镇痛效果的影响有待进一步厘清，如建立不同刺激模式与镇痛效果的动态响应曲线。

然而，当前 TENS 相关的临床应用不但没有全面地考虑到 TENS 各项刺激参数对 TENS 镇痛效果的影响，而且往往忽略患者的个体间差异性(如人格特质和心理状态)。例如，临床应用的 TENS 治疗仪往往采用相对固定的刺激模式(即在整个治疗过程中只选择固定的刺激参数)。考虑到疼痛的高度复杂性与变异性，疼痛的治疗必须以患者为中心，TENS 的临床应用也应根据不同患者的症状、病程及其不同的人格特质，选择不同的 TENS 刺激参数。

因此，基于不同刺激模式与 TENS 镇痛效果的动态关系曲线，TENS 相关的临床应用可考虑根据患者的疼痛评分自适应地调整所使用的 TENS 刺激参数。另外，在明确患者心理特质与状态对 TENS 镇痛效果的影响的前提下，可考虑结合 TENS 治疗与其他心理、物理治疗方式，如认知行为疗法、心理干预、以及物理康复训练等，从病理-生理-心理等多方面强化镇痛效果。

* * *

致谢：本综述受国家自然科学基金(No. 31471082, 31500921, 31671141)，重庆市基础与前沿研究计划项目(No. cstc2015jcyjBX0050)和中科院心理所科研启动项目(No. Y6CX021008)的资助。

参考文献

- 1 Schwartz N, Temkin P, Jurado S, Lim BK, Heifets BD, Polepalli JS, Malenka RC. Decreased motivation during chronic pain requires long-term depression in the nucleus accumbens. *Science* 2014; 345(6196): 535–542.
- 2 Jin JY (金菊英), Peng LH, Du XS, Zhang D, Shui M, Min S. Epidemiological investigation of chronic post-surgical pain in adults and analysis of its risk factors. *Chin J Pain Med (中国疼痛医学杂志)* 2015; 21(7): 505–512 (in Chinese with English abstract).
- 3 Veehof MM, Oskam MJ, Schreurs KM, Bohlmeijer ET. Acceptance-based interventions for the treatment of chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2011; 152(3): 533–542.
- 4 Kerai S, Saxena KN, Taneja B, Sehrawat L. Role of transcutaneous electrical nerve stimulation in post-operative analgesia. *Indian J Anaesth* 2014; 58(4): 388.
- 5 Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E, Griffith S, Manworren R, McCarberg B, Montgomery R, Murphy J, Perkal MF, Suresh S, Sluka K, Strassels S, Thirlby R, Viscusi E, Walco GA, Warner L, Weisman SJ, Wu CL. Management of postoperative pain: A clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 2016; 17(2): 131–157.
- 6 Catley MJ, Gibson W, Wand BM, Meads C, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain-an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD011890. DOI: 10.1002/14651858.CD011890.
- 7 Santana LS, Gallo RBS, Ferreira CHJ, Duarte G, Quintana SM, Marcolin AC. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces pain and postpones the need for pharmacological analgesia during labour: a randomised

- trial. *J Physiother* 2016; 62(1): 29–34.
- 8 Bergeron-Vézina K, Corriveau H, Martel M, Harvey MP, Léonard G. High- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation does not reduce experimental pain in elderly individuals. *Pain* 2015; 156(10): 2093.
 - 9 Vance C, Dailey D, Rakel B, Geasland K, Darghosian L, Munters LA, Merriwether E, Crofford L, Sluka K. (468) A novel method to obtain higher intensity TENS stimulation in clinical application. *J Pain* 2015; 16(4): S93.
 - 10 Vance CG, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag* 2014; 4(3): 197–209.
 - 11 Sato K, King E, Johaneck L, Sluka KA. Spinal cord stimulation reduces hypersensitivity through activation of opioid receptors in a frequency-dependent manner. *Euro J Pain* 2013; 17(4): 551–561.
 - 12 Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965; 150(3699): 971–979.
 - 13 Braz J, Solorzano C, Wang X, Basbaum AI. Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. *Neuron* 2014; 82(3): 522–536.
 - 14 Lu Y, Dong H, Gao Y, Gong Y, Ren Y, Gu N, Zhou S, Xia N, Sun YY, Ji RR, Xiong L. A feed-forward spinal cord glycinergic neural circuit gates mechanical allodynia. *J Clin Invest* 2013; 123(9): 4050–4062.
 - 15 Duan B, Cheng L, Bourane S, Britz O, Padilla C, Garcia-Campmany L, Krashes M, Knowlton W, Velasquez T, Ren X, Ross SE, Lowell BB, Wang Y, Goulding M, Ma Q. Identification of spinal circuits transmitting and gating mechanical pain. *Cell* 2014; 159(6): 1417–1432.
 - 16 Mendell LM. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain* 2014; 155(2): 210–216.
 - 17 Sandkühler J. Long-lasting analgesia following TENS and acupuncture: spinal mechanisms beyond gate control. In: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z. *Proceedings of the 9th World Congress on Pain*. Seattle: IASP Press, 2000, 359–369.

- 18 Garrison DW, Foreman RD. Decreased activity of spontaneous and noxiously evoked dorsal horn cells during transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Pain* 1994; 58(3): 309–315.
- 19 Garrison DW, Foreman RD. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spontaneous and noxiously evoked dorsal horn cell activity in cats with transected spinal cords. *Neurosci Lett.* 1996; 216(2): 125–128.
- 20 Woolf CJ, Mitchell D, Barrett GD. Antinociceptive effect of peripheral segmental electrical stimulation in the rat. *Pain* 1980; 8(2): 237–252.
- 21 Lima L, Cruz K, Abner T, Mota C, Agripino M, Santana Filho V, DeSantana J. Associating high intensity and modulated frequency of TENS delays analgesic tolerance in rats. *Euro J Pain* 2015; 19(3): 369–376.
- 22 Han JS, Chen XH, Sun SL, Xu XJ, Yuan Y, Yan SC, Hao JX, Terenius L. Effect of low- and high-frequency TENS on Met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF. *Pain* 1991; 47(3): 295–298.
- 23 Vigàno A, Bogdanov V, Noirhomme Q, Guy N, Dallel R, Laureys S, Phillips C, Schoenen J. Mechanisms of individual differences in heterotopic noxious analgesia (DNIC), an fMRI study. *J Headache Pain* 2013; 14(Suppl 1): P94.
- 24 Saimon Y, Oba A, Goh AC, Miyoshi K. Effect of tens on pain threshold: comparison of brief intense mode tens with DNIC. *Physiotherapy* 2015(101): 1314–1315.
- 25 Tang Y (汤艺), Tang D D, Peng WW, Hu L. Pain inhibits pain: Conditioned pain modulation (CPM). *Chin Sci Bull (科学通报)* 2016(06): 642–653 (in Chinese with English abstract).
- 26 Fleckenstein J. Acupuncture in the context of diffuse noxious inhibitory control. *Euro J Pain* 2013; 17(2): 141–142.
- 27 Han JS. Acupuncture analgesia: areas of consensus and controversy. *Pain* 2011; 152(3): S41–S48.

- 28 Han JS (韩济生). Research on acupuncture anesthesia-analgesia. *Acupunct Res* (针刺研究) 2016; 41(05): 377–387 (in Chinese with English abstract).
- 29 Chung J, Paik K, Nam S. Peripheral conditioning stimulation produces differentially greater antinociceptive effect on noxious thermal response in the cat. *Pain* 1987; 30: S354.
- 30 Wang Y, Hackel D, Peng F, Rittner H. Long-term antinociception by electroacupuncture is mediated via peripheral opioid receptors in free-moving rats with inflammatory hyperalgesia. *Euro J Pain* 2013; 17(10): 1447–1457.
- 31 Qi D, Wu S, Zhang Y, Li W. Electroacupuncture analgesia with different frequencies is mediated via different opioid pathways in acute visceral hyperalgesia rats. *Life sciences* 2016; 160: 64–71.
- 32 Radhakrishnan R, Sluka KA. Spinal muscarinic receptors are activated during low or high frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. *Neuropharmacology* 2003; 45(8): 1111–1119.
- 33 Xiang XH, Chen YM, Zhang JM, Tian JH, Han JS, Cui CL. Low- and high-frequency transcutaneous electrical acupoint stimulation induces different effects on cerebral μ -opioid receptor availability in rhesus monkeys. *J Neurosci Res* 2014; 92(5): 555–563.
- 34 Wan Y (万有), Han JS, Pinar John E. Electroacupuncture analgesia is enhanced in transgenic nociceptin/orphanin FQ knock-out mice. *Journal of Peking University. Health sciences* (北京大学学报医学版) 2009; 41(3): 376–379 (in Chinese with English abstract).
- 35 Lau W, Chan W, Zhang J, Yung K, Zhang H. Electroacupuncture inhibits cyclooxygenase-2 up-regulation in rat spinal cord after spinal nerve ligation. *Neuroscience* 2008; 155(2): 463–468.
- 36 Zhang R, Lao L, Ren K, Berman BM. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology* 2014; 120(2): 482–503.
- 37 Leonard G, Cloutier C, Marchand S. Reduced analgesic effect of acupuncture-like TENS but not conventional TENS in opioid-treated patients.

- J Pain 2011; 12(2): 213–221.
- 38 Francis RP, Marchant PR, Johnson MI. Comparison of post-treatment effects of conventional and acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS): A randomised placebo-controlled study using cold-induced pain and healthy human participants. *Physiother Theory Pract* 2011; 27(8): 578–585.
- 39 Sandkühler J, Chen J, Cheng G, Randić M. Low-frequency stimulation of afferent A δ -fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat. *J Neurosci* 1997; 17(16): 6483–6491.
- 40 Macefield G, Burke D. Long-lasting depression of central synaptic transmission following prolonged high-frequency stimulation of cutaneous afferents: a mechanism for post-vibratory hypaesthesia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 78(2): 150–158.
- 41 Vassal F, Creatch C, Convers P, Laurent B, Garcia-Larrea L, Peyron R. Modulation of laser-evoked potentials and pain perception by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS): A placebo-controlled study in healthy volunteers. *Clin Neurophysiol* 2013; 124(9): 1861–1867.
- 42 Gobbo M, Maffiuletti NA, Orizio C, Minetto MA. Muscle motor point identification is essential for optimizing neuromuscular electrical stimulation use. *J Neuroeng Rehabil* 2014; 11(1): 1.
- 43 Carbonario F, Matsutani L, Yuan S, Marques A. Effectiveness of high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation at tender points as adjuvant therapy for patients with fibromyalgia. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013; 49(2): 197–204.
- 44 Ekblom A, Hansson P, Fjellner B. The influence of extrasegmental mechanical vibratory stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation on histamine-induced itch. *Acta Physiol Scand* 1985; 125(3): 541–545.
- 45 Ottoson D, Lundberg T. Pain Treatment by Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): A Practical Manual. Springer Science & Business Media,

- 2012.
- 46 Cheing GL, Chan WW. Influence of choice of electrical stimulation site on peripheral neurophysiological and hypoalgesic effects. *J Rehabil Med* 2009; 41(6): 412–417.
- 47 Zhang H, Sun J, Wang C, Yu C, Wang W, Zhang M, Lao L, Yi M, Wan Y. Randomised controlled trial of contralateral manual acupuncture for the relief of chronic shoulder pain. *Acupunct Med* 2016; 34(3): 164–170.
- 48 Mulvey MR, Fawkner HJ, Johnson MI. An investigation of the effects of different pulse patterns of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on perceptual embodiment of a rubber hand in healthy human participants with intact limbs. *Neuromodulation* 2015; 18(8): 744–750.
- 49 Moran F, Leonard T, Hawthorne S, Hughes CM, McCrum-Gardner E, Johnson MI, Rakel BA, Sluka KA, Walsh DM. Hypoalgesia in response to transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) depends on stimulation intensity. *J Pain* 2011; 12(8): 929–935.
- 50 Claydon LS, Chesterton LS, Barlas P, Sim J. Alternating-frequency TENS effects on experimental pain in healthy human participants: a randomized placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2013; 29(6): 533–539.
- 51 Xiao DQ (肖丹秦), Tang JS, Yuan B, Jia H. Blocking effects of 5-HT₂ receptor antagonist cyproheptadine applied to thalamic nucleus submedius on analgesia produced by high intensity electroacupuncture stimulation in rats. *Chin J Neurosci (中国神经科学杂志)* 2000; 16(4): 352–354 (in Chinese with English abstract).
- 52 Liu HX (刘红香), Liu C, Luo F, Han JS. Appropriate parameters of transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of chronic inflammatory pain: Different intensity of the efficacy comparison. *Chin Acup Moxib (中国针灸)* 2000; (02): 47–50 (in Chinese).
- 53 Valencia C, Vallandingham R, Demchak T. Effect of high and low frequency TENS on central pain processing in patients with knee osteoarthritis and healthy controls. *J Pain* 2015; 16(4): S95.

- 54 Sun RQ (孙瑞卿), Wang HC, Wang Y, Luo F, Han JS. Effect of electroacupuncture with different frequencies on neuropathic pain in a rat model *Chin J Appl Physiol* (中国应用生理学杂志) 2002; 18(2): 25–28 (in Chinese with English abstract).
- 55 Han JS. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci* 2003; 26(1): 17–22.
- 56 Han JS. New evidence to substantiate the frequency specificity of acupuncture-induced analgesia. *Acupunct Res* 2001; 26(3): 225–227.
- 57 Liu Z, Zhou J, Li Y, Hu F, Lu Y, Ma M, Feng Q, Zhang JE, Wang D, Zeng J. Dorsal raphe neurons signal reward through 5-HT and glutamate. *Neuron* 2014; 81(6): 1360–1374.
- 58 King EW, Audette K, Athman GA, Nguyen HOX, Sluka KA, Fairbanks CA. Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors. *Pain* 2005; 115(3): 364–373.
- 59 Sluka KA, Chandran P. Enhanced reduction in hyperalgesia by combined administration of clonidine and TENS. *Pain* 2002; 100(1): 183–190.
- 60 Huang C (黄诚), Wang Y, Shi YS, Han JS. Study for the opioid mechanisms underlying the analgesic effect induced by high-versus low-frequency electroacupuncture in mice. *Chin J Pain Med* (中国疼痛医学杂志) 2000; 6(2): 96–103 (in Chinese with English abstract).
- 61 Jiang YX (蒋袁絮), Wang Y, Liu HX, Fang M, Han JS. Comparison between therapeutic Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation with the frequency of 2 Hz and 100 Hz on chronic inflammatory pain in rats. *ChinJ Integr Trad West Med* (中国中西医结合杂志) 2001; 21(12): 923–925(in Chinese with English abstract).
- 62 Sundequist U, Sjolund B, Rise M. A controlled study of parameters for conventional tens in patients with chronic pain. *Pain* 1987; 30: S366.
- 63 Tousignant-Laflamme Y, Goffaux P, Laroche C, Beaulieu C, Bouchard A, Michaud-Letourneau M. Duration of analgesia induced by a 15 or 30-minute application of acupuncture-like TENS on a population of patients suffering

- from chronic non-specific low back pain. *J Pain* 2015; 16(4): S95.
- 64 Moreno-Duarte I, Morse LR, Alam M, Bikson M, Zafonte R, Fregni F. Targeted therapies using electrical and magnetic neural stimulation for the treatment of chronic pain in spinal cord injury. *Neuroimage* 2014; 85: 1003–1013.
- 65 Chen CC, Johnson MI. An investigation into the effects of frequency-modulated transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on experimentally-induced pressure pain in healthy human participants. *J Pain* 2009; 10(10): 1029–1037.
- 66 Sato KL, Sanada LS, Rakel BA, Sluka KA. Increasing intensity of TENS prevents analgesic tolerance in rats. *J Pain* 2012; 13(9): 884–890.
- 67 Liu HX (刘红香), Jiang YH, Xiong L, Luo F, Han JS. Appropriate parameters of transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of chronic inflammatory pain: Different frequency of the efficacy comparison. *Chin Acup Moxib* (中国针灸) 2000; (01): 41–46 (in Chinese with English abstract).
- 68 Bjordal JM, Johnson MI, Ljunggreen AE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) can reduce postoperative analgesic consumption. A meta-analysis with assessment of optimal treatment parameters for postoperative pain. *Euro J Pain* 2003; 7(2): 181–188.
- 69 Rakel B, Frantz R. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation on postoperative pain with movement. *J Pain* 2003; 4(8): 455–464.
- 70 Naka A, Keilani M, Loeffler S, Crevenna R. Does transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) have a clinically relevant analgesic effect on different pain conditions? A literature review. *Eur J Trans Myol* 2013; 23(3): 95–104.
- 71 Buchmuller A, Navez M, Millette-Bernardin M, Pouplin S, Presles E, Lantéri-Minet M, Tardy B, Laurent B, Camdessanché J. Value of TENS for relief of chronic low back pain with or without radicular pain. *Euro J Pain* 2012; 16(5): 656–665.
- 72 Pallett EJ, Rentowl P, Johnson MI, Watson PJ. Implementation fidelity of

- self-administered transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in patients with chronic back pain: an observational study. *Clin J Pain* 2014; 30(3): 224–231.
- 73 Pivec R, Minshall ME, Mistry J, Chughtai M, Elmallah R, Mont M. Decreased Opioid Utilization and Cost at One Year in Chronic Low Back Pain Patients Treated with Transcutaneous Electric Nerve Stimulation (TENS). *Surg Technol Int* 2015; 27: 268–274.
- 74 Simon CB, Riley JL, Fillingim RB, Bishop MD, George SZ. Age group comparisons of TENS response among individuals with chronic axial low back pain. *J Pain* 2015; 16(12): 1268–1279.
- 75 Fried T, Johnson R, McCracken W. Transcutaneous electrical nerve stimulation: its role in the control of chronic pain. *Phys Med Rehabil* 1984; 65(5): 228–231.
- 76 Levett K, Smith C, Dahlen H, Bensoussan A. Acupuncture and acupressure for pain management in labour and birth: a critical narrative review of current systematic review evidence. *Complement Ther Med*. 2014; 22(3): 523–540.
- 77 Kaplan B, Rabinerson D, Lurie S, Bar J, Krieser U, Neri A. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for adjuvant pain-relief during labor and delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60(3): 251–255.
- 78 Liebano RE, Vance C, Rakel B, Lee JE, Cooper NA, Marchand S, Walsh DM, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation and conditioned pain modulation influence the perception of pain in humans. *Euro J Pain* 2013; 17(10): 1539–1546.
- 79 MacPherson F, Colvin L. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS). Research to support clinical practice. *Br J Anaesth* 2015; 114(4): 711–712.