

· 继续教育园地 ·

慢性肌肉疼痛综合征的发病机制及治疗

岳寿伟 张杨

目前临床常见的慢性肌肉疼痛综合征主要包括肌筋膜疼痛综合征(myofascial pain syndrome, MPS)及纤维肌痛综合征(fibromyalgia syndrome, FM),其临床表现为肌肉疼痛、痉挛,患者主诉肌无力及肌肉疲劳等。MPS 的主要特征为受累骨骼肌存在能被激惹产生疼痛的局限小区,即激痛点(myofascial trigger point, MTp),按压或针刺 MTp 时可产生局部疼痛,并能引起远处牵涉痛(referred pain, RP)及局部抽搐反应(local twitch response, LTR)^[1]。FM 患者的肌肉疼痛位置相对不固定,通常伴有局部或全身触痛,这些触痛点是由于外周或中枢神经对伤害性刺激或非伤害性刺激(异常疼痛)的高反应性所致^[2]。本文现就上述 2 种临床常见慢性肌肉疼痛综合征的临床表现、发病机制及治疗方法进行简要综述。

肌筋膜疼痛综合征(MPS)

MPS 是一种慢性疼痛综合征,MPS 患者通常有一块或多块肌肉或肌群存在 MTp,并伴有局部疼痛及牵涉性疼痛,患者关节活动范围减小、肌肉无力,通常还伴发自主神经异常及其它慢性疼痛表现,如骨性关节炎、风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、慢性腰背痛等^[3]。MTp 一般位于可触及的肌肉条索带上,当针刺或按压时可激活 MTp,并产生无固定模式的局部牵扯痛或肌肉抽搐等症状。MTp 可分为活动性 MTp 及潜在性 MTp。活动性 MTp 可产生自发性疼痛,而潜在性 MTp 则不会产生自发性疼痛及牵涉性疼痛,只有当受到针刺或按压时才产生触痛^[4]。MTp 常分布于人体颈肩部,特别是斜方肌、肩胛提肌、菱形肌、冈上肌和冈下肌等部位。

一、MPS 的发病机制

目前临床认为肌紧张、局部肌肉异常等因素在 MPS 发病过程中具有重要作用,MPS 患者常见多种肌肉组织异常表现,包括缺血、自发性放电以及降钙素(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、P 物质(substance P, SP)、去甲肾上腺素、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素 1、白细胞介素 6 水平升高和肌肉组织 pH 值降低等,另外还有外周神经和自主神经兴奋性升高等^[5]。除 MPS 外,紧张性头痛、颞下颌关节功能紊乱、FM 等疼痛综合征也与肌肉紧张度增高及 MTp 有关。

损伤或反复微小损伤可导致肌纤维紧张,从而诱发 MTp 形成。有研究已证明 MTp 对伤害性及非伤害性刺激的敏感性均增高,但其敏感性增高机制至今尚未明确。目前已发现 MTp 运动终板功能异常,乙酰胆碱浓度增加、乙酰胆碱受体及胆碱酯酶活性变化均可能导致活动性 MTp 运动终板功能异常及终板电位活动增强,引起后连接持续去极化,从而产生持续性肌节缩短及肌纤维收缩。这种慢性持续性收缩将明显增加机体局部能量消耗及抑制局部血液循环,而局部缺血、低氧可

刺激神经血管反应物质释放,使 ATP、缓激肽、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、前列腺素、 K^+ 和 H^+ 等浓度增高^[6];这些物质可激活肌肉伤害性感受器,并促使疼痛神经纤维释放 CGRP,从而增强 MTp 处运动终板电活动。有动物实验已证明,与潜在性 MTp 比较,活动性 MTp 的 CGRP 浓度及酸度水平平均明显升高^[7]。

肌痛是 MPS 及 FM 患者最常见的临床症状之一,通常是由于肌肉损伤或炎症反应导致伤害性感受器敏感性增加所致^[8]。在伤害性感受器神经末梢中有多种与疼痛相关的神经递质,如 SP 及 CGRP 等,这些递质在神经元胞体内合成,然后逆轴突转运至伤害性感受器末梢释放。当肌肉受到伤害性刺激时,就会导致 SP、CGRP 大量释放,从而引起神经源性炎症并诱发肌痛。

二、MPS 的治疗方法

临床治疗 MPS 的常用方法包括药物治疗及非药物治疗。药物治疗包括应用镇痛药、肌松剂、抗抑郁药、镇静药、非类固醇类抗炎药等。非药物治疗包括针灸、整骨疗法、按摩、指压疗法、冷疗及热疗、透热疗法、经皮神经电刺激、氯乙烷喷雾疗法、肌肉牵伸、痛点局部阻滞等,其中痛点局部阻滞包括 MTp 局部注射麻醉药、生理盐水或甾类药物,另外采用针刺破坏 MTp 也是较为有效的临床治疗方法之一^[9]。

纤维肌痛综合征(FM)

FM 是一种疼痛时间超过 3 个月的慢性全身广泛性疼痛综合征。1990 年美国风湿病学会制定的 FM 分类标准如下:①疼痛部位广泛分布,如身体两侧、腰上下部、中轴骨骼等;②以手指触诊 18 个压痛点,至少有 11 个压痛点为阳性。大部分 FM 患者还伴有关节晨僵、麻木、肿胀、睡眠障碍、心理异常、肠激惹综合征等,与其它综合征类似,FM 缺乏典型临床特征^[2],FM 患者对疼痛或非疼痛性刺激(如轻触、热、冷、化学、光、声和气味等)较为敏感。多数感觉测试方法均显示 FM 患者存在痛觉过敏,而且并不局限于压痛点,情绪、社会文化、信仰、偏见等因素均可显著影响患者疼痛程度。

一、FM 的发病机制

FM 是一种慢性疼痛综合征,其主要特点为机体外周组织广泛疼痛、中枢性敏化等。FM 疼痛多与机体深部组织(特别是肌肉)的伤害性信号输入有关。目前许多研究发现,FM 患者外周组织(如肌肉和皮肤等)持续向脊髓输入伤害性信号,从而导致痛觉处理过程增强及中枢性疼痛过敏。值得注意的是,由于中枢性敏化不需要持续的痛觉信息传入就可以导致机体敏化状态和疼痛,所以外周组织中较少的伤害性传入冲动即可以导致机体疼痛^[10];另外精神心理因素在 FM 患者疼痛过程中也具有一定作用,如高度不良应激、疲劳、经常就医等精神心理因素都是慢性广泛性疼痛和 FM 的重要危险因素^[11]。

根据目前相关研究结果分析,FM 的可能发病机制主要包括以下方面。

1. 外周敏化机制:虽然目前还没有确凿证据表明肌肉纤维内有伤害性感受器,但刺激肌肉确能引发疼痛。炎症反应能敏化痛觉感受器,肌肉活动时缺氧、能量衰竭同样可导致疼痛,因此如果深部组织的伤害性感受器被炎症或非炎症因素致敏,就能产生痛觉过敏。外周性疼痛已被证明在 FM 患者广泛性疼痛中具有重要作用,目前已知小范围局部疼痛可导致 FM 患者全身性痛觉过敏,痛觉幅度取决于多种因素的综合作用。有局限性疼痛的患者可出现全身性痛觉过敏,如后背痛、肠易激综合征等。这种痛觉过敏的产生机制可能与伤害性刺激导致中枢神经元募集增强及空间总和增强有关;另一种可能机制是空间牵涉效应,如局部持续性伤害输入可导致远隔部位疼痛及痛觉增强^[12,13]。在 MTTrP 局部注射麻醉药可减少疼痛空间总和,但对远隔疼痛无效;因此在某些慢性疼痛状态下,机体广泛性痛觉过敏依赖于肌肉的微小痛觉信号输入。

FM 患者对非伤害性及伤害性刺激的痛觉敏感性增高,且这种痛敏效应可累及未受损区域。FM 患者的异常疼痛是由低阈值机械感受器传入信息诱发,该感受器在正常人体中不参与疼痛信号传入。为明确肌肉本身病变是否参与 FM 患者疼痛病理过程,有研究对 FM 患者肌肉进行活检,显示 FM 患者斜方肌、三角肌内 P 物质含量、咀嚼肌中 5-HT 水平升高,电镜观察显示股四头肌基底膜缺损及细胞损伤,表现为脂褐质包涵体、线粒体嵴不规则排列等;斜方肌的毛细血管和线粒体体积密度均明显低于自身肢体远端肌肉组织,提示线粒体体积密度和供氧能力降低与肌肉耐力下降及疼痛产生有关^[14]。FM 患者毛细血管微循环异常,表现为肌肉组织血流量降低,组织氧分压下降,毛细血管内皮增厚等^[15,16]。与正常人比较,FM 患者在进行等长或等速收缩时可完全阻断肌肉内血流,而且恢复速度较慢。虽然正常人和 FM 患者 pH 值及乳酸水平间无明显差异,但 FM 患者酸化速度相对较快。正常人在进行大强度运动时,可激活抗伤害性感受器机制,但这种机制不足以拮抗 FM 患者紧张性肌肉疼痛,该理论可用于解释 FM 患者运动时及运动后肌肉异常疼痛^[17,18]。

FM 患者存在肌肉血液灌注异常,当其进行轻中度负荷运动时可使机体 pH 值降低,从而激活伤害性感受器;另外线粒体或肌肉代谢异常在伤害性感受器致敏化、机体疼痛、疲劳过程中也具有一定作用。总之,上述因素均导致了机体外周痛觉输入通路敏化,从而向神经中枢持续传入疼痛信号并诱发疼痛。

2. 中枢敏化机制:中枢性敏化有多种途径,包括脊髓神经元兴奋性升高、支配区域扩大、阈值降低、募集新的感觉传入通路等。在中枢敏化过程中,信号传递及翻译过程被级联放大,导致次级或高级神经元敏感性增高,从而诱发病觉过敏或痛觉异常。中枢性敏化可以即刻或延迟出现,通常伴有广动力神经元和特异性伤害感受神经元敏感性增高。延迟性中枢敏化多依赖传递和翻译信号延迟,而即刻中枢敏化则依赖于脊髓背角受体,包括 NMDA 和 NK1 受体等^[19,20]。

FM 患者中枢性敏化主要依赖脊髓背角神经元向中枢输入伤害性信号的高兴奋性,对患者皮肤或深部肌肉组织给予低强度刺激,可产生高强度伤害性信号输入,从而诱发疼痛。当患者出现中枢性敏化后,通常不参与痛觉信号传入的低阈值 Aβ 纤维则被募集来传导自发性及运动导致的疼痛冲动^[21]。有许多研究证明 FM 患者疼痛中枢功能异常,如通过代谢和药物实

验发现,FM 患者中枢神经系统(如脊髓)NMDA 受体或单胺能受体调节功能发生改变^[22],同时还发现患者异常增高的空间总和、支配区域增加、下行伤害性调节系统功能异常等均参与疼痛产生过程。上述改变在其他慢性疼痛综合征患者身上也存在,提示中枢性伤害性传入系统的敏化在 FM 患者感觉异常中具有重要作用^[23,24]。

3. 精神心理和自主神经异常机制:精神和躯体紧张是 FM 的重要诱发因素,减少或去除这些因素可缓解 FM 患者痛敏程度。FM 患者存在长期中枢敏化效应,一种可能是由于 FM 患者的正常应激(如炎症、生理及情感创伤)功能障碍所致,特别是神经内分泌和自主神经系统功能改变。神经内分泌系统包括下丘脑-垂体-肾上腺轴、下丘脑-垂体-甲状腺轴、生长激素轴、蓝斑-去甲肾上腺素交感神经系统等。有研究发现 FM 患者存在肾上腺素低反应性,促肾上腺皮质激素及促性腺激素释放激素不成比例增高,而甲状腺激素则只有少量释放入血^[25,26]。神经内分泌和自主神经功能紊乱可导致多种 FM 常见症状,如疼痛、疲劳、失眠、情绪低落、无力、耐受力差等;许多研究相继发现 FM 患者自主神经系统活动性明显高于正常人。自主神经系统还可通过调节局部血液循环,促使 FM 患者产生异常痛觉。星型神经节阻滞可缓解 FM 患者疼痛及减少局部压痛点,证明自主神经系统在慢性肌肉疼痛中具有重要作用^[27]。

4. 细胞因子机制:FM 患者脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中神经营养因子(如神经生长因子)、SP 等含量均明显升高。神经生长因子和 SP 不仅与伤害性刺激的敏化效应有关,而且还参与炎症反应的调节过程。将重组的人类神经生长因子应用于无疼痛症状的志愿者,可引起志愿者轻~中度背痛症状^[28]。有多种神经肽(特别是 SP)能够诱导敏化外周神经系统的细胞因子分泌,并有许多研究已证明 FM 患者外周血和皮肤中细胞因子水平明显升高,这些细胞因子包括 IL-1ra、IL-8 和 IL-6 等,其中 IL-8 不但可增加伤害性感受器敏感性,而且还能上调自主神经系统活性^[29]。FM 患者 CSF 中 SP 水平升高不具有特异性,其它慢性疼痛(如下背痛、痛性神经病变等)也可导致 SP 升高。虽然原发性和继发性 FM 患者 CSF 中 SP 水平均升高,但两者升高机制不尽相同。在原发性 FM 患者中,中间神经元产生的神经生长因子导致 SP 升高;而在继发性 FM 患者中,主要是由于炎症因素导致 SP 水平升高,因此在原发性 FM 患者疼痛产生过程中,神经生长因子发挥了重要作用;而且中枢性敏化还与兴奋性氨基酸(如谷氨酸)释放有关。促肾上腺皮质激素释放激素(corticotrophin-releasing hormone, CRH)在调节 HPA 轴功能中发挥关键作用。有研究发现 FM 患者 CSF 中 CRH 浓度升高^[30],已知下丘脑 CRH 神经元接收中脑脊核 5-HT 神经元突触信号传入;在体外实验中发现,5-HT 可刺激下丘脑释放 CRH,从而调节促肾上腺皮质激素和皮质醇分泌。虽然 FM 患者 HPA 轴功能异常机制还不甚明确,但越来越多证据表明 5-HT 在该过程中发挥了重要作用。

二、FM 的治疗方法

目前临床针对 FM 患者有 3 种主要治疗途径,包括抑制中枢性敏化、减少外周伤害性信号输入及治疗消极情绪(特别是抑郁),具体治疗措施可分为药物治疗及非药物治疗,药物治疗包括:①三环类抗抑郁药,如阿米替林、环苯扎林等;②其它抗抑郁药,如选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SNRIs)百忧解;③镇痛

药,如曲马多;④抗癫痫药,如普瑞巴林;⑤其它药物,如 5-HT-3 受体拮抗剂(托吡西隆)和 L-色氨酸中间代谢产物羟色氨酸。非药物治疗包括:①有氧运动,该方法疗效较明显,但如停止运动,则不能维持疗效;②认知-行为疗法,其疗效通常可维持数月;③健康教育,包括讲座、书面材料展示、示范等,疗效通常可维持 3~12 个月;④联合疗法,如联合采用运动疗法和认知-行为干预或健康教育等;⑤其它疗法,包括力量训练、针灸、催眠、生物反馈及水疗等。

April

参 考 书 目

- [1] Travell JG, Simons DG. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1992.
- [2] Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. report of the multicenter criteria committee. Arthritis Rheum, 1990, 33: 160-172.
- [3] Long SP, Kephart W. Myofascial pain syndrome. In: Ashburn MA, Rice LJ, eds. The management of pain. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1998.
- [4] Simons DG. Review of MTrPs as a common cause of enigmatic musculoskeletal pain and dysfunction. J Electromyogr Kinesiol, 2004, 14: 95-107.
- [5] Borg SJ, Simons DG. Myofascial pain. Arch Phys Med Rehabil, 2002, 83: S40-S47.
- [6] Reinohl J, Hoheisel U, Unger T, et al. Adenosine triphosphate as a stimulant for nociceptive and non-nociceptive muscle group IV receptors in the rat. Neurosci Lett, 2003, 338: 25-28.
- [7] Shah JP, Phillips TM, Danoff JV, et al. An in vivo microanalytical technique for measuring the local biochemical milieu of human skeletal muscle. J Appl Physiol, 2005, 99: 1977-1984.
- [8] Mense S, Simons DG. Muscle pain: understanding its nature, diagnosis, and treatment. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- [9] Alvarez DJ, Rockwell PG. Trigger points: diagnosis and management. Am Fam Phys, 2002, 65: 653-660.
- [10] Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, et al. Overall fibromyalgia pain is predicted by ratings of local pain and pain related negative affect: possible role of peripheral tissues. Rheumatology, 2006, 45: 1409-1415.
- [11] McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, et al. Features of somatization predict the onset of chronic widespread pain: results of a large population-based study. Arthritis Rheum, 2001, 44: 940-946.
- [12] Ushida T, Willis WD. Changes in dorsal horn neuronal responses in an experimental wrist contracture model. J Orthop Sci, 2001, 6: 46-52.
- [13] Hoheisel U, Koch K, Mense S. Functional reorganization in the rat dorsal horn during an experimental myositis. Pain, 1994, 59: 111-118.
- [14] Fassbender HG, Wegner K. Morphology and pathogenesis of soft-tissue rheumatism. J Orthop Sci, 1993, 6: 355-374.
- [15] Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. light-microscopical and histochemical findings. Scand J Rheumatol, 1986, 15: 1-6.
- [16] Strobel ES, Krapf M, Suckfüll M, et al. Tissue oxygen measurement and ³¹P magnetic resonance spectroscopy in patients with muscle tension and fibromyalgia. Rheumatol Int, 1997, 16: 175-180.
- [17] Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis. a controlled study of respiratory gas exchange and ¹³³xenon clearance from exercising muscle. Arthritis Rheum, 1989, 32: 454-460.
- [18] Bengtsson A. The muscle in fibromyalgia. Rheumatology, 2002, 41: 721-724.
- [19] Woolf CJ. Windup and central sensitization are not equivalent. Pain, 1996, 66: 105-108.
- [20] Li J, Simone DA, Larson AA. Windup leads to characteristics of central sensitization. Pain, 1999, 79: 75-82.
- [21] Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, et al. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. Nature, 1987, 325: 151-153.
- [22] Granot M, Buskila D, Granovsky Y, et al. Simultaneous recording of late and ultra-late pain evoked potentials in fibromyalgia. Clin Neurophysiol, 2001, 112: 1881-1887.
- [23] Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. J Rheum, 1992, 19: 846-850.
- [24] Granges G, Littlejohn G. Pressure pain threshold in pain-free subjects, in patients with chronic regional pain syndromes, and in patients with fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum, 1993, 36: 642-646.
- [25] Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Diana A, et al. Increased neural sympathetic activation in fibromyalgia syndrome. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1069: 109-117.
- [26] Gerwin RD. A review of myofascial pain and fibromyalgia-factors that promote their persistence. Acupunct Med, 2005, 23: 121-134.
- [27] Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. Pain, 1988, 33: 161-167.
- [28] Lewin GR, Mendell LM. Nerve growth factor and nociception. Trends Neurosci, 1993, 16: 353-359.
- [29] Cunha FQ, Lorenzetti BB, Poole S, et al. Interleukin-8 as a mediator of sympathetic pain. Br J Pharmacol, 1991, 104: 765-767.
- [30] McLean SA, Williams DA, Stein PK, et al. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration is associated with pain but not fatigue symptoms in patients with fibromyalgia. Neuropsychopharmacology, 2006, 31: 2776-2782.

(收稿日期: 2009-02-02)

(本文编辑: 易 浩)