

· 综述 ·

脊髓损伤后的中枢性疼痛研究

汪琴

脊髓损伤后疼痛是脊髓损伤患者经常面临的问题之一。据报道,有 11% ~ 94% 的脊髓损伤患者发生疼痛^[1]。1982 年 Donovan 等^[2]根据脊髓原发损伤所致的疼痛以及继发性病理改变所致的疼痛将脊髓损伤后疼痛综合征分为 5 种类型:中枢性疼痛、根性或节段性疼痛、内脏性疼痛、肌肉骨骼性疼痛、精神性疼痛。1991 年,Davidoff 等^[3]对这种分类方法加以修正,增加了损伤性疼痛、反射性交感神经营养不良和继发于压迫性单神经病的肢体疼痛。1997 年,Beric^[4]将脊髓损伤后的慢性神经性疼痛分为外周性疼痛及中枢性疼痛。其中外周性疼痛又分为根性疼痛、过渡区疼痛(如损伤水平周围的节段性疼痛)、双重损伤疼痛综合征及马尾性疼痛。中枢性疼痛分为中枢触物感痛综合征、脊髓空洞症疼痛和内脏疼痛。近年有学者^[5,6]直接将来源于脊髓损伤的慢性疼痛分为两种类型:损伤水平的神经性疼痛和损伤水平以下的神经性疼痛。

在各种脊髓损伤性疼痛综合征中,以中枢性疼痛最为严重,因此实验和临床研究多将重点放在中枢性疼痛上,但到目前为止,其发生机制还不十分清楚。本文现就脊髓损伤后中枢性疼痛的临床表现、发生机制及治疗方案作一概要综述。

中枢性疼痛的临床表现

中枢性疼痛通常被称之为“脊髓性”疼痛或“触物感痛性疼痛综合征(dysesthetic pain syndrome, DPS)”^[7],亦有学者称之为“中枢触物感痛综合征(central dysesthesia syndrome, CDS)”^[8]。触物感痛性疼痛可自发地产生或者由皮肤刺激所引发。它是发生在脊髓损伤水平以下的神经性疼痛,有部分位于损伤水平的神经性疼痛亦表现为中枢性疼痛。中枢性疼痛可发生于脊髓损伤至少 4 周以后的任何时期,是损伤远端部位的疼痛。但脊髓损伤 1 年以后所发生的疼痛大多数是中枢性疼痛,且疼痛多发生于创伤后脊髓空洞症。使用 McGill 疼痛问卷调查患者疼痛时,下列词汇常被用来描绘中枢性疼痛,包括刀割痛、烧灼痛、刺痛、放射痛、紧缩痛、冷感及令人烦恼等^[9];其疼痛强度的变化范围从小到极大不等。然而即使疼痛强度较轻微,患者评价这种疼痛也是较严重的,因为它持续存在的特征使患者难以忍受,给其带来极大痛苦。中枢性疼痛可以是暂时的,仅持续几个月,但更常见的是持久性疼痛。许多内因及外因均能影响中枢性疼痛,包括皮肤刺激、身体运动、内脏刺激(特别是膀胱和直肠的充盈)及精神和情绪的改变等^[10]。

据报道脊髓损伤患者中枢性疼痛的发生率为 13%^[1],另有文献报道称中枢性疼痛的脊髓损伤患者中有 53% 感到疼痛严重,并且声称疼痛干扰了他们的日常生活活动^[6]。中枢性疼痛的治疗非常令人棘手,因为传统的药物和手术治疗往往无明显效果,且疼痛严重影响患者的生活质量,如损害睡眠-觉醒周期,使其不能完成自我照顾活动,不能履行治疗性锻炼计划等。

因此,详细研究脊髓损伤的性质、特殊神经学结构的损伤、继发性的病理学改变、疼痛的类型及心理学因素在疼痛发生、发展中的作用等是制定有效治疗方案的基础^[9]。

中枢性疼痛的发生机制

中枢性疼痛的发生机制目前还不十分清楚。有人通过一系列不同的实验模型,提出了以下 3 种假设。

一、不同的感觉通路之间失去平衡

有学者认为背柱内侧丘系(dorsal column medial lemniscal, DCML)和前外侧系统(anterolateral systems, ALS)之间感觉信息传递的不平衡在脊髓创伤后中枢性疼痛的发生及发展中起重要作用,即脊髓背柱功能的部分保留同时伴随脊髓丘脑束功能的缺失可诱发中枢性疼痛^[11]。在这种情况下,主要是脊髓丘脑通路受损引起中枢性疼痛,而不是丘系通路受损,这是本假说的基础。虽然在脊髓损伤中,丘系通路也受到影响,但对中枢性疼痛的发生似乎影响不大。中枢性疼痛亦可直接发生于脊髓或中脑的脊髓丘脑束切断手术后。有研究认为脊髓损伤后中枢性疼痛可能来自于中枢对残余背柱输入信息的误解,此时背柱输入功能缺乏整合的脊髓丘脑传导系统的抑制。

这些学者认为中枢性疼痛几乎均发生于不完全性脊髓损伤患者,且常见于颈脊髓损伤患者,并有分离性感觉缺失,即缺乏脊髓丘脑束的功能,而不同程度地保留了脊髓背柱功能,主要的特征是对温度、疼痛的异常敏感及感觉过敏。它是一种迟发性综合征,发生于脊髓损伤后数周或数月,伴随着某些脊髓功能的恢复,通常是运动和/或背柱功能。它几乎不会发生于损伤平面以下完全性感觉缺失或感觉及运动功能均缺失的患者中,但最近亦有相反的报道出现。Ravenscroft 等^[12]对 216 例脊髓损伤患者进行了问卷调查,结果表明脊髓完全性损伤患者比不完全性损伤患者更容易发生慢性疼痛,且疼痛的程度更为严重。

二、脊髓抑制功能的丧失

脊髓损伤后,脊髓神经元活动的上调导致自发的和继发的神经元过度兴奋,这可能是发生不正常痛觉知的神经生理学基础^[13-15]。一些神经化学的改变对诱导及维持神经元的过度兴奋和不正常的疼痛知觉非常重要,如脊髓损伤后 N-甲基-D-天(门)冬氨酸(NMDA)受体激活,兴奋性氨基酸谷氨酰胺的活性增高,可触发细胞内的连锁反应,导致神经元兴奋性上调,电压敏感性 Na⁺通道的改变可使神经膜的兴奋性发生变化,此外内源性的抑制作用减少,如 γ-氨基丁酸、阿片样物质和单胺能的抑制作用降低也可能是脊髓神经元过度兴奋的原因之一^[14]。

研究发现,脊髓发生缺血性损伤后,其脊髓后角广动力型(wide dynamic range, WDR)神经元兴奋性增加,采用 γ-氨基丁酸-β 激动剂巴氯芬(baclofen)可使这种改变逆转。同时在脊髓发生缺血性损伤后,可观察到 γ-氨基丁酸(GABA)正性神经元数量减少,通过在正常动物鞘内注入 GABA 拮抗剂可使动物对周围刺激产生过度敏感性。以上研究均表明脊髓损伤后可导致 GABA 功

能的丧失,增加了 NMDA 受体活性,并可能在脊髓损伤后生理和行为改变的级联过程中发挥作用。用竞争性的 NMDA 受体拮抗剂 MK-801 可阻断疼痛过敏,亦支持这种假设。

虽然脊髓损伤后,其神经元生理特性变化的发生机制目前还不十分清楚,但这些生理特征的改变与几个临床过程一致。首先,在脊髓损伤表层内存在不正常的过度活动病灶,微凝固这些区域可明显减轻疼痛;其次将局部麻醉药应用到脊髓损伤后有中枢性疼痛患者的脊髓中,可使其疼痛暂时缓解;另外,还可通过药物延长抑制性神经递质的作用,如抗抑郁药具有镇痛效果^[9]。以上内容均支持脊髓中枢兴奋性过高是发生中枢性疼痛的原因之一。

三、中枢性疼痛的模式发生机制

关于“模式发生机制(pattern generating mechanism)”的假设,Melzack 等^[16]认为不是所有的脊髓损伤后疼痛都是有害刺激所造成的。由于脊髓损伤后导致传入神经阻滞,因而缺乏远端传入信息,而使脑干下行抑制系统的抑制作用减弱或丧失,使由外周传入的非伤害性刺激触发躯体主要感觉上行投射通路上的神经元池,产生长时间的异常高频放电,从而产生疼痛。抑制性控制的丧失(脊髓或脊髓上水平)是这个模式的一个重要组成部分。有人描述了脊髓损伤后中枢性疼痛患者丘脑腹后核内存在过度活动的区域,且患者所面临的疼痛及感觉过敏与丘脑腹后核内兴奋发放的增加幅度是一致的^[10]。即脊髓损伤后中枢性疼痛的病理生理学改变不仅分布在脊髓内,而且还包括脊髓以上水平的轴索以及大脑皮质等。

总之,上面所讨论的任何一种机制都不可能在脊髓损伤后中枢性疼痛的发生及发展中单独发挥作用,它们可能互相影响,共同作用,更具体、更明确的发生机制还有待进一步研究。

中枢性疼痛的治疗

由于有多种因素引发、调节和控制中枢性疼痛,因此治疗应相应采取综合性疗法,包括心理支持治疗、物理治疗、药物治疗及手术治疗等。心理支持治疗还包括患者教育、放松疗法和催眠术,并常配合生物反馈疗法^[1]。

药物治疗中,三环类抗抑郁药(如阿米替林)和抗癫痫药(如卡马西平)联合应用治疗中枢性疼痛最有效。抗抑郁药缓解疼痛的作用机制目前尚不清楚,据推测该类物质可能是通过影响去甲肾上腺素能和 5-羟色胺能两个系统而发挥作用。中枢性疼痛应用抗癫痫药的基本原理是它们能抑制病变组织神经元的异常放电,卡马西平还可通过灭活钠通道而发挥作用^[10],其它的药物治疗包括鞘内注射 γ -氨基丁酸- β 激动剂“巴氯芬”,鞘内吗啡单独注射或与肾上腺素 α_2 受体激动剂“可乐宁”(clonidine)联用也取得了一定疗效。由于阿片样物质可激活脊髓 NMDA 受体,鞘内联合应用阿片样物质拮抗剂与 NMDA 受体拮抗剂可减轻中枢性疼痛症状。物理疗法中最常用的是经皮电神经刺激(TENS),但据报道称该疗法只是对保留某些脊柱功能的患者有效果。那些严重的、且经保守治疗无效的顽固性中枢性疼痛患者,可考虑手术治疗,包括脊髓前外侧柱切断术,后根进入区(dorsal root entry zone, DREZ)损毁术和束索切断术等^[17]。有学者认为早期破坏性的干预可能会限制患者功能的恢复,使患者在将来对促进其恢复的药物或可能的移植手术失去指征,而且伴随着患者功能自发地恢复,中枢性疼痛可能会减

轻或消失。故有学者认为在中枢性疼痛患者中进行脊髓前外侧柱切断术是没有价值的,它仅能进一步增加分离性感缺失。对脊髓不完全性损伤以及甚至有行走能力的中枢性疼痛患者也不推荐脊柱传入神经阻滞疗法。在这些患者中,脊柱生物反馈对维持行走功能具有重要意义,甚至在那些没有行走能力的患者中,任何损伤水平以下的感觉传入刺激对预防压疮也是有利的。由于各种外科手术治疗效果不明显,成功率较低,且因治疗引起的传入神经阻滞还可能会导致严重的、与疼痛无关的并发症^[4],临床上需特别注意。

参 考 文 献

- 1 DeLisa JA, Gans BM. Rehabilitation medicine principles and practice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998. 1269-1273.
- 2 Donovan WH, Dimitrijevic MR, Dahm L, et al. Neurophysiological approaches to chronic pain following spinal cord injury. Paraplegia, 1982, 20:135-146.
- 3 Davidoff G, Roth E. Clinical characteristics of central (dysesthetic) pain in spinal cord injury patients. In: KL Casey, eds. Pain and central nervous system disease; the central pain syndromes. New York: Raven Press, 1991. 77-83.
- 4 Beric A. Post-spinal cord injury pain states. Pain, 1997, 72:295-298.
- 5 Vierck CJ, Siddall P, Yezierski RP. Pain following spinal cord injury: animal models and mechanistic studies. Pain, 2000, 89:1-5.
- 6 Siddall PJ, Taylor DA, McClelland JM, et al. Pain report and the relationship of pain to physical factors in the first 6 months following spinal cord injury. Pain, 1999, 81:187-197.
- 7 Davidoff G, Roth E, Guarracini M, et al. Function limiting dysesthetic pain syndrome among traumatic SCI patients: a cross sectional study. Pain, 1987, 29:39-48.
- 8 Beric A. Central dysesthesia syndrome in spinal cord injury patients. Pain, 1988, 34: 109-116.
- 9 Yezierski RP. Pain following spinal cord injury: the clinical problem and experimental studies. Pain, 1996, 68:185-194.
- 10 赵宝昌,译. 疼痛学. 沈阳: 辽宁教育出版社, 2000. 713-741.
- 11 Beric A. Central pain: new syndrome and their evaluation. Muscle Nerve, 1993, 16:1017-1024.
- 12 Ravenscroft A, Ahmed YS, Burnside IG. Chronic pain after SCI: a patient survey. Spinal Cord, 2000, 38:611-614.
- 13 Wiesenfeld-Hallin Z, Hao JX, Aidskogius H, et al. Allodynia-like symptoms in rats after spinal cord ischemia: an animal model of central pain. In: Boivie J, Hansson P, Lindblom U, eds. Touch, temperature and pain in health and disease: mechanisms and assessments. Progress in pain research and management. Seattle: IASP Press, 1994. 355-372.
- 14 Eide PK. Pathophysiological mechanisms of central neuropathic pain after spinal cord injury. Spinal Cord, 1998, 36: 601-612.
- 15 Siddall PJ, Loeser JD. Pain following spinal cord injury. Spinal Cord, 2001, 39:63-73.
- 16 Melzack R, Loeser JD. Phantom body pain in paraplegics: evidence for a central pattern generating mechanism for pain. Pain, 1978, 4:195-210.
- 17 Levi R, Hultling C, Nash MS, et al. The Stockholm spinal cord injury study: I. Medical problem in a regional SCI population. Paraplegia, 1995, 33:308-315.

(收稿日期:2002-09-30)

(本文编辑:易 浩)