

·综述·

痉挛状态与疼痛*

杨远滨¹ 金爽²

多发性硬化、脊髓损伤、小儿脑性瘫痪、脑卒中、缺氧性脑病等都有可能引起痉挛状态。痉挛状态特指因上运动神经元受损所导致的运动失调,表现为速度依赖的牵张反射增强,是上运动神经元综合征的一个组成部分。由于中枢神经系统的损伤,下行抑制减少,使得牵张反射阈值降低,γ运动神经元活动增强,而极度的牵张反射造成肢体痉挛状态。患者表现为躯干及肢体发生不能控制的肌肉痉挛,并伴有肌电的异常增强。在中枢神经系统损伤患者中,肌肉痉挛状态伴随疼痛非常常见^[1]。在 Robert D Kerns 等^[2]总结的多方面关于多发性硬化的资料中可以看出,无论是慢性还是急性痉挛,都可能是导致多发性硬化患者疼痛^[3]。脑卒中后伴有痉挛的患者有更高的疼痛发病率和更低的生存质量^[4]。对于脊髓损伤与脑性瘫痪等患者,痉挛引发的疼痛也很普遍^[5]。同时我们应该注意到,中枢神经系统损伤造成的中枢神经病理痛和内脏痛也有可能和痉挛同时发生。这些疾病本身及其并发症能够造成患者社会、心理状态的不适应,如焦虑和抑郁等,进而通过心理机制影响患者对于疼痛的主观感受,甚至产生身体症状。国外较早开展了痉挛与疼痛的相关研究,但并未确定其中的因果关系,而国内的研究并不多,且已有的研究主要在中医领域。本文就痉挛产生疼痛的机制、它们之间可能存在的循环关系,以及已知的治疗办法进行了综述,以期提出一种更完善的解释方法,为进一步研究和临床治疗提供思路。

1 痉挛状态与疼痛发生的关系

1.1 外周机制

致痛物质的产生及其对神经的刺激。肌肉痉挛导致疼痛的外周病理生理机制至今仍然不甚明确,但是缺血与运动可能是其发生的主要原因,炎症也可能参与其中。1924年, Lewis 发现^[6],单纯阻断血流不引起肢体疼痛,但在缺血的情况下运动却能导致剧烈疼痛。

肌肉痉挛时能压迫自身血管造成缺血状态。研究表明,缺血能够造成 ATP 的释放、肌肉内环境中 pH 值的降低^[7],并

能够诱导产生神经生长因子(NGF)^[8]和缓激肽^[9]。Tegeder^[10]通过对延迟性肌肉酸痛模型(DOMS)的微量渗析分析,发现乳酸、谷氨酸盐、P物质和 PGE-2 含量增加。Li^[11]也发现肌肉痉挛能够产生 ATP。已知 ATP、氢离子、P物质、PGE-2、谷氨酸盐等能够通过激活 III、IV 类神经纤维引发痛觉^[8,12]。同时,神经生长因子、缓激肽与 P物质还能够提高痛觉感受器的兴奋性,从而加重疼痛^[8,13]。Simons 和 Mense^[14]认为,另外一种可能也可以补充到痉挛致痛的机制中,即肌肉发生不均等收缩,某一部分收缩过强引起疼痛,但是整块肌肉的收缩力却可以很小。除了痛觉过敏,这也能够解释整体上不太强烈的痉挛却引起剧烈疼痛的情况。Mense^[15]在肌肉炎症模型中发现,长时间疼痛作用能改变脊髓后角神经元的连接状态,增大疼痛接受区域的范围,使神经元得到更多的信号。神经元形态学的改变最终能够使痛觉过敏更持久,导致急性疼痛转变为慢性疼痛。Wissel 等^[1]在研究肉毒毒素 A 缓解痉挛造成的疼痛的效果时发现,药物对急性痉挛的疗效好于慢性痉挛。可以推测,慢性痉挛可能伴随着慢性的疼痛,这种疼痛不能随着痉挛的解除而快速缓解,而需要一定的恢复时间。

1.2 中枢机制

中枢损伤与神经网络的作用。在脑卒中、脊髓损伤等疾病中,神经中枢损伤是首要的。为了能以一个更完整的视角讨论疼痛与痉挛的相互关系,有必要强调中枢病变在其中的重要地位。脑卒中导致的疼痛除了痉挛疼痛、肩痛外还包括中枢痛。一位患者可同时经历若干种类型的疼痛,疼痛的性质也往往互相重叠^[6],在临床及科研中难以区分。因此有必要将中枢性疼痛也纳入讨论范围,这也为下文痉挛-疼痛-痉挛循环的构建提供了基础。

中枢损伤后会出现神经环路的改建、胶质细胞与神经元相互作用变化、炎症介质与神经递质量变等,这将导致神经中枢抑制与兴奋的失衡,以及下行调节信号的改变^[16-17]。如脊髓损伤后,大量兴奋性氨基酸的释放可能引起抑制性中间神经元凋亡^[7],钠通道上调、活性氧化合物等也都能造成痛觉过敏、自发疼痛或对外周刺激的反应过强^[17]。同时,中枢兴

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.03.026

*基金项目:北京市留学回国人员择优支助项目(LXZZ2008037)

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,北京,100053; 2 上海交通大学医学院

作者简介:杨远滨,女,副教授; 收稿日期:2010-08-04

奋性增强或抑制性减弱也是痉挛产生的原因。

Lundström等^[18]对72名脑卒中发病后1年的患者进行了并发症的统计,发现脑卒中引起的疼痛与痉挛在统计学上并无直接联系,该结果与Wissel^[4]所得结果刚好相反。这可能与样本误差有关。但他们发现,在病变已导致感觉失常、患肢痉挛等症状的患者中,痉挛和疼痛的联系是可能的。因此,中枢本身的改变可能为痉挛、疼痛的产生构建了一个先决平台。离开这个平台谈论痉挛与疼痛的联系可能是片面的。

此外,痉挛与疼痛涉及的相关神经网络可能有所重叠。有研究表明对运动皮质的电、磁刺激能缓解疼痛^[19-20]。一些对针刺疗法的研究发现,有效的针刺能使大脑默认网络(default mode network, DMN)及感觉运动网络增强与疼痛、情感、记忆相关区域的联系^[21]。针刺“阳陵泉”穴既能缓解瘫痪,明显激活痉挛性瘫痪患者双侧基底核^[22],又能缓解疼痛,使部分边缘叶扣带回同时出现兴奋与抑制^[23]。有学者基于复杂网络理论对大脑中的网络进行建模,推测静息状态脑功能网络包括十种与运动、感觉、情感相关的子网络,扣带回便是其中的关键节点^[24]。因此,大脑内的一些神经网络也可能是痉挛与疼痛发生联系的通路。

1.3 心理机制

疼痛能够引起患者的抑郁或焦虑^[2],与此同时,焦虑、抑郁等对疼痛的严重程度和慢性迁延都有影响^[25]。这些说明了疼痛和心理状态之间存在一定的相互关系。值得注意的是,焦虑、抑郁等能够引起内脏和骨骼肌的活动增强,例如广泛性焦虑可能与肌紧张程度有关^[6]。Voerman^[26]对脊髓损伤的患者的调查显示,那些无助感较低,心理压力更小的患者感到痉挛的程度较低,Nicolson^[27]对多发性硬化患者的调查证明,疾病引起的痉挛及其并发症,如协调能力减弱等都能对患者的情绪和社会关系产生有害的影响。Lundström等^[18]对脑卒中患者的调查显示抑郁是痉挛状态产生的重要危险因素。虽然没有特定的模型,但是疼痛与痉挛可能会通过情感因素将各自以及对方的程度进一步加深。

1.4 痉挛-疼痛-痉挛循环的构建和争议

许多文献都引用了疼痛-痉挛-疼痛循环的概念^[28-29],也有文章提到过痉挛-疼痛-痉挛循环^[4]。在脑卒中中、脊髓损伤等引起的并发症中,临床研究一般将痉挛作为首因^[18,30]。痉挛-疼痛-痉挛能够解释痉挛患者往往伴有疼痛的现象,即持续的痉挛能够导致疼痛,疼痛反过来又能加重肌肉的痉挛,形成一个恶性循环。根据前文的分析,将其分为三部分:

首先,中枢损伤造成的兴奋-抑制失衡打破了神经系统稳态,使疼痛和痉挛的循环更易被促发和维持。此时的疼痛包括中枢与外周机制产生的疼痛。同时,神经中枢如大脑本身即存在同时参与疼痛和痉挛的网络,再加上中枢损伤后

的可塑性改建^[30],为痉挛-疼痛-痉挛循环提供了前驱条件。

其次,普遍出现的痉挛能产生疼痛,持久的疼痛造成中枢变化形成慢性疼痛^[7],开始进入并强化本循环。

第三,疼痛可能会加强引起涉及痉挛的反射,但未有明确证据。更重要的机制也许是疼痛通过心理因素加强痉挛状态。静息大脑网络也可能参与其中。

在该循环中,中枢机制与痉挛引发疼痛的缓解可能是较重要的。因为在治疗因痉挛引起的疼痛时,止痛药虽然有效但效果并不尽人意,抗痉挛药物才是首选药物^[31]。

也有学者反对痉挛与疼痛的循环关系,认为产生条件。Roland^[29]发现,疼痛和异常的肌电活动常常在患处同时出现,认为其痉挛与疼痛循环关系存在的可能性很大。但Simons和Mense^[14]反对这种假设,因为经过核实,在某些情况下,肌电的强度和时问不能和疼痛吻合,或者根本不出现肌电活动,无法说明疼痛能够引发痉挛,而且诱发疼痛的原因各不相同,无法认定肌肉痉挛便是当时患处疼痛的原因。

2 痉挛状态引起的疼痛的治疗

2.1 全身抗痉挛药物治疗

2.1.1 巴氯芬(Baclofen)是抑制类神经递质GABA类似物,能够激活GABA- β 受体。巴氯芬对于抑制痉挛有很好的疗效,并能够缓解痉挛造成的疼痛,还可能有一定抑制中枢疼痛的作用^[32]。近年来,鞘内注射巴氯芬受到了更多的关注,被证明是安全有效的,能够减少用量^[33]。但突然停药对于患者是危险的。

2.1.2 替扎尼定(Tizanidine)是一种咪唑啉间二氮杂环戊烯衍生物,它的抗痉挛作用是通过激活其 $\alpha 2$ 肾上腺素能作用,抑制 α 运动神经元和降低运动反射来实现的。也有报道称,替扎尼定的作用是一种突触前抑制,通过减少脊髓兴奋性神经递质的释放和降低这些兴奋性神经递质对其受体的作用而减少脊髓 α 和 γ 运动神经原的兴奋性。替扎尼定也能抑制感觉传入神经纤维释放物质,并能减缓蓝斑的冲动,而蓝斑冲动通常通过蓝斑脊髓途径促进脊髓反射。通过这些作用,减少多突触脊髓反射,使屈肌和伸肌肌张力降低^[30]。

2.1.3 硝苯呋海因钠(Dantrolene, Dantrium, 丹曲林)是唯一作用于末梢(肌纤维)水平的抗痉挛药物。通过部分地抑制骨骼肌兴奋收缩偶联,使钙离子从肌浆网的释放,减弱肌收缩力。其对控制阵挛、肌抽搐,减弱深部腱反射及被动运动阻力有效,但对ADL及步行功能的改善尚无一致的结论^[30]。

2.1.4 乙哌立松(Eperisone),别名妙纳(Myonal),主要成分是盐酸乙哌立松(eperisone hydrochloride),能阻滞人肌梭的传入神经纤维,同时可以阻断 γ 运动神经元发出的神经冲动,这种作用对人类具有选择性,不直接作用于肌梭;相应地,盐酸乙哌立松也可通过作用于 γ 运动神经元降低肌梭的

敏感性,从而达到骨骼肌松弛作用。

除此之外,盐酸乙哌立松具有类Ca²⁺拮抗剂和阻滞肌肉交感神经的作用,直接作用于血管平滑肌,舒张血管、增加血流;还抑制感觉反射,具有止痛的作用。通过上述三个独特的作用阻断肌肉痉挛的恶性循环,改善肌痉挛状态。

该药主用于脑卒中、脑外伤后痉挛性瘫痪和紧张性头痛,治疗因肌张力高所致颈肩臂综合征:肩周炎、腰痛等,特别对于普通骨骼肌松弛药物无法治疗的病例有效^[30]。

2.1.5 大麻素类药物。大麻成分可有减轻或治疗多发性硬化、脊髓损伤等引起的痉挛和疼痛以及抑郁的作用^[34]。动物模型显示大麻素可通过CB1、CB2受体来发挥作用。激活的CB1受体被动激活腺苷酸环化酶从而阻断初级传入纤维的兴奋性。激活CB2受体,能抑制免疫细胞功能,从而产生抗伤害感受作用,但Hagenbach等^[35]的研究却发现该类药物中的四氢大麻酚能产生疼痛和精神症状。而且大麻素类药物的应用还面临着法律的约束。所以该类药物需要更多的研究来确定并改良其功效。

2.2 神经的化学阻滞剂治疗痉挛^[30]

2.2.1 局部麻醉药物疗效短暂,主要用于诊断和试验性治疗,也能改善疼痛。常用的有利多卡因、罗哌卡因等。

2.2.2 化学神经破坏剂。①酚:即石炭酸,为一种神经崩解剂,贴近周围神经注射后能减少传递至肌肉的神经冲动,从而减轻痉挛。其疗效可持续数月至数年。②酒精:酒精可引起神经持久的损伤且难以恢复,很少采用。

2.2.3 肉毒毒素A(Botulinum toxin A)是一种锌肽链内切酶,作用于神经肌接头处,能裂解乙酰胆碱囊泡的小突触蛋白或突触前膜的相关蛋白以及融合蛋白,阻断乙酰胆碱释放,造成肌肉弛缓性麻痹。也有学者通过实验推断,肉毒毒素对于梭内肌的麻痹作用亦能有效抑制牵张反射^[36]。此外,肉毒毒素可能被逆向运输至中枢神经系统,通过调节P物质和脑啡肽的表达,起到缓解疼痛的作用^[37]。

已有很多实验证实了其对痉挛状态的缓解。Wissel J^[1]等对于它的止痛作用做了进一步的调查后证实肌肉内注射肉毒毒素A可有力缓解痉挛造成的疼痛,且能和巴氯芬协同使用。

2.3 中枢性电刺激

2.3.1 脊髓电刺激:可改变脊髓节段机制,改变突触前抑制、牵张反射与抑制痉挛状态和改变H反射。

2.3.2 非侵袭性的经颅电刺激治疗:近些年来研究的热点,经颅磁刺激和经颅直流电刺激均报道能改善痉挛状态。由Mallyand等^[38]进行的一项研究发现,病程超过5年的脑卒中患者,给予1Hz的rTMS,每天2次,治疗持续1周,A组刺激双侧大脑半球运动皮质,痉挛明显改善,但是运动功能没有改善;B组刺激健侧大脑半球运动皮质,运动功能及痉挛均改

善;C组,刺激患侧大脑半球运动皮质,痉挛改善,运动功能改善;D组,健侧刺激,在患臂有诱发电位出现,痉挛改善,但是运动功能无改善。国内屈亚萍等发现对脑卒中患者给予TDCS直流电刺激强度为0.5mA,20min/次,每天1次,每周治疗5d,持续1个月,能缓解轻至中度上肢痉挛。作用机制为:能调节皮质的兴奋性,诱导皮质功能可塑性改变,从而改善皮质对脊髓的控制,恢复对脊髓运动神经元的抑制作用,从而达到减轻痉挛的作用,进而改善运动的功能^[39]。

2.4 心理疗法

有案例提示,在对脑性瘫痪患儿的治疗中,催眠可以通过自我放松来缓解痉挛,降低肌张力,并且缓解疼痛^[40]。这种治疗副作用小且可以自我习得,很值得推广。

2.5 其他

物理疗法、治疗性训练、肌电生物反馈、外周肌肉或神经电刺激,矫形器等均能辅助改善痉挛疼痛^[30]。

3 小结

患有上运动神经元疾病而导致痉挛状态常会严重影响患者的生存质量,迄今对于疼痛和痉挛关系的研究还很不足,因为涉及神经、疼痛、心理各领域。中枢病损的机制变化多端,除了痉挛还有其他各种因素,而非痉挛引起的疼痛对于针对痉挛的疗法是不敏感的。现有的治疗方法多着重于缓解痉挛,大多无法彻底根除互相关联的疼痛与痉挛症状。如果明晰了疼痛和痉挛的关系,抓住其中的主要矛盾,可以更有针对性地进行治疗。由于疼痛是一种主观感受,患者无可避免地会受到精神因素的影响,所以有必要将患者的心理变化纳入考虑的范围,作为痉挛和疼痛的一种联合或补充治疗方法。

参考文献

- [1] Wissel J, Müller J, Dressnandt J, et al. Management of spasticity associated pain with botulinum toxin A[J]. Journal of Pain and Symptom Management, 2000, 20(1):44—49.
- [2] Kerns RD, Kassirer M, Otis J. Pain in multiple sclerosis: a biopsychosocial perspective[J]. Journal of Rehabilitation Research and Development, 2002, 39(2):225—232.
- [3] Vermote P, Ketelaer P, Carton H. Pain in multiple sclerosis patients[J]. Clin Neurol Neurosurg, 1986, 88:87—93.
- [4] Wissel J, Schelosky LD, Scott J, et al. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial[J]. Journal of Neurol, 2010, 257:1067—1072.
- [5] Roscigno CI. Addressing spasticity-related pain in children with spastic cerebral palsy[J]. J Neurosci Nurs, 2002, 34:123—133.
- [6] Patrick D, Waii PD, Melazaack P, 主编,赵宝昌,崔秀云,主译.疼痛学[M]. 第3版.沈阳.辽宁教育出版社,2000,1.
- [7] Mense S. The pathogenesis of muscle pain[J]. Current Pain

- and Headache Reports, 2003, 7(6):419—425.
- [8] Mizumura K. Peripheral mechanism of muscle pain: An update [J]. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 2009, 20(4):183—187.
- [9] Mense S. Neurobiological basis of muscle pain[J]. *Schmerz (German)*, 1999, 13(1):3—17.
- [10] Tegeder L, Zimmermann J, Meller ST, et al. Release of algescic substances in human experimental muscle pain[J]. *Inflammation Research*, 2002, 51(8):393—402.
- [11] Li J, King NC, Sinoway LL. ATP concentrations and muscle tension increase linearly with muscle contraction[J]. *J Appl Physiol*, 2003, 95:577—583.
- [12] Mense S. Algesic agents exciting muscle nociceptors[J]. *Experimental Brain Research*, 2009, 196(1):89—100.
- [13] 蒲波,胡侦明.腰背疼痛与神经肽P物质[J].*中国脊柱脊髓杂志*, 2000,10(4):245—247.
- [14] Simons DG, Mense S. Understanding and measurement of muscle tone as related to clinical muscle pain[J]. *Pain*, 1998, 75(1):1—17.
- [15] Mense S. Mechanisms of transition from acute to chronic muscle pain[J]. *Der Orthopäde*, 2004, 33(5):525—532.
- [16] Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management[J]. *Lancet Neurology*, 2009, 8(9):857—868.
- [17] Yeziarski Robert P. Spinal cord injury pain: Spinal and supraspinal mechanisms[J]. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 2009, 46(1):95—107.
- [18] Lundström E, Smits A, Ter é nt A, et al. Risk factors for stroke-related pain 1 year after first-ever stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2009, 16(2):188—193.
- [19] Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, et al. Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2008, 119: 993—1001.
- [20] Passard A, Attal N, Benadhira R, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia[J]. *Brain*, 2007, 130:2661—2670.
- [21] Dhond Rupali P, Yeh Calvin, Park Kyungmo, et al. Acupuncture modulates resting state connectivity in default and sensorimotor brain networks[J]. *Pain*, 2008, 136(3):407—418.
- [22] 董培,崔方圆,谭中建,等.针刺对脑梗死后痉挛期患者脑功能重塑作用的功能磁共振成像研究[J].*中国康复医学杂志*,2010,25(6):507—513.
- [23] 孟凡颖.电针“足三里”-“阳陵泉”穴区治疗慢性痛累积效应机制的分析.中国中医科学院2004级硕士研究生学位论文.
- [24] 柯铭,沈辉,胡德文.基于fMRI的静息状态脑功能复杂网络分析[J].*国防科技大学学报*,2010,32(1):147—151.
- [25] Jacob MC, Kerns RD. Assessment of the psychosocial context of the experience of chronic pain.In: Turk DC, Melzack R,editors. Handbook of pain assessment[M]. New York:Guilford Press. 2001.
- [26] Voerman Gerlienke E, Erren-Wolters Cathelijne V, Fleuren Judith F, et al. Perceived spasticity in chronic spinal cord injured patients: associations with psychological factors[J]. *Disability and Rehabilitation*, 2010, 32(9):775—780.
- [27] Nicolson P, Anderson P. The psychosocial impact of spasticity related problems for people with multiple sclerosis: a focus group study[J]. *Journal of Health Psychology*, 2001, 6(5): 551—567.
- [28] Landy S, Altma C, Xie F. Time to response in patients treated with immediate-and extended-release cyclobenzaprine [J]. *Journal of Pain*, 2010, 11(4):S37.
- [29] Roland MO. A critical review of the evidence for a pain-spasm-pain cycle in spinal disorders[J]. *Clinical Biomechanics*, 1986, 1(2):102—109.
- [30] 王茂斌.神经康复学[M].北京:人民卫生出版社,2009.3.
- [31] Siddall PJ, Loeser JD. Pain following spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2001, 39:63—73.
- [32] Teasell RW, Mehta Swati, Aubut JL, et al. A systematic review of pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2010, 91(5):816—831.
- [33] Hayek SM, Joseph PN, Mekhail NA. Pharmacology of intrathecally administered agents for treatment of spasticity and pain[J]. *Seminars in Pain Medicine*, 2003, 1(4):238—253.
- [34] Pertwee, Roger G. Cannabinoids and multiple sclerosis[J]. *Molecular Neurobiology*, 2007, 36(1):45—59.
- [35] Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, et al. The treatment of spasticity with D9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2007, 45:551—562.
- [36] Rosales RL, Arimura K, Takenaga S, et al. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection[J]. *Muscle & nerve*, 1996, 19(4):488—496.
- [37] Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, et al. Botulinum toxin A for the treatment of headache disorders and pericranial pain syndromes[J]. *Der Nervenarzt*, 2001, 72(4):261—274.
- [38] Mállyand J, Dinya E. Recovery of motor disability and spasticity in post-stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. *Brain Research Bulletin*, 2007, 11:1—8.
- [39] 屈亚萍,吴东宇,涂显琴,等.经颅直流电刺激对缓解卒中患者上肢痉挛的疗效观察[J].*中国脑血管病杂志*,2009,6(11):586—587.
- [40] Mauersberger K, Artz K, Duncan B, et al. Can children with spastic cerebral palsy use self-hypnosis to reduce muscle tone? a preliminary study[J]. *Integrative Medicine*, 2000, 2(2):93—96.