

脑卒中后中枢性疼痛的康复治疗研究进展*

袁建容^{1,2} 龚泽辉² 蒙利娇¹ 高 强^{1,3}

脑卒中后中枢性疼痛(central post-stroke pain, CPSP)是卒中后的一种慢性神经性疼痛,属于顽固性中枢性疼痛综合征,特征表现为身体部位的疼痛伴感觉异常,可影响10%—35%的脑卒中后患者,多发于急性卒中和大面积病变的患者^[1]。CPSP最初报道于丘脑损伤后,后续研究发现包括蛛网膜下腔出血在内的头部任何部位的血管损伤后均可能出现^[2]。其预防和治疗是临床难点,全球至今一直在探索其发病机制以及安全可行的治疗方法^[3]。以抗抑郁和抗惊厥为主的药物治疗是临床最常用的治疗手段,但是长期的药物治疗可能会导致药物依赖和难以忍受的副作用^[4]。近年来报道,康复治疗成为该领域的研究重点和热点。本文就近五年CPSP的康复治疗进展进行综述,以期为理论研究和临床运用提供参考。

1 诊断

CPSP尚无统一的诊断标准,诊断主要根据卒中病史、疼痛史和异常感觉的症状^[1,5]和排除诊断。根据《国际头痛分类法》第3版(ICHD-3),CPSP诊断标准必须满足以下所有条件^[5]:①卒中病史诊断,主要根据病史、脑卒中症状和体征、CT或MRI等影像学检查结果;②疼痛史,疼痛发生在脑卒中发作时或之后,位于与中枢神经系统相对应的身体部位;③异常感觉,通过多种体感刺激如热、压力、针刺和震动获得感官检查的结果;④排除诊断,排除其他原因引起的疼痛,如周围神经源性、伤害性或精神性疼痛等。

此外,CPSP具有的特点可协助诊断:①发病时间差异大,绝大多数发生在卒中后6个月内,少数会持续十年,甚至终身;②疼痛部位常在对侧肢体、同侧眼周或头部,尤其是膝关节以下;③对疼痛的异常描述较多,如切割、麻木、刺痛、酸痛、挤压、钝痛、灼痛等;④疼痛可自发也可诱发,部位、强度和持续时间变化较大;⑤常伴感觉障碍,如异常感觉、感觉阈值变化、感觉延长等;⑥疼痛评定较困难,因为存在卒中后其他原因导致的疼痛影响,如复杂区域疼痛综合征等,尤其是膝关节和臀部的疼痛;⑦严重影响患者的日常生活活动能力

和降低生活质量;⑧通常预后较差。

2 康复评定

2.1 疼痛评定

CPSP的疼痛强度评定,通常采用疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)或数字评定量表^[5]。VAS按无痛到剧痛的程度标记在从0到10的刻度尺上,是临床最常用、最敏感可靠的疼痛强度评定方法。数字评定量表用0—10代表不同程度的疼痛,0分无痛,1—3分为轻度疼痛(不影响睡眠),4—6分为中度疼痛(轻度影响睡眠),7—9分为重度疼痛(不能入睡或睡眠中痛醒),10分剧痛。

CPSP神经症状和体征评定主要采用利兹评估疼痛量表(leeds assessment of neuropathic symptoms and sign, LANSS)^[6]、简化麦吉尔疼痛问卷(simplified McGill pain questionnaire, SF-MPQ)^[7]和神经性疼痛4问卷(douleur neuropathique 4 questions, DN4)^[8]。LANSS包括疼痛问卷和感觉检查,最后将各项分值相加得总分,若总分<12分则表明神经病理机制不太可能造成患者的疼痛;若总分>12分,则说明神经病理机制有可能造成患者的疼痛。SF-MPQ包括11个疼痛感受评分和4个情感评分,两部分评分相加即为总评分,可综合评估患者疼痛强度和功能状态。DN4问卷包括10项,每项1分,所有分数相加即得总分,总分≥4分则判定为疼痛存在,可以区分神经性疼痛和非神经性疼痛,主要用于神经性疼痛早期筛查。

2.2 并发症的评定

CPSP的并发症^[9]有功能独立性下降、生活质量下降、焦虑、抑郁、睡眠障碍等。对患者功能状态的评定可采用Barthel指数及功能独立性量表等。生活质量评定采用健康调查简表,评定身体疼痛、功能、总体健康、生理职能、社会功能、活力、情感职能、精神健康等8个维度,共36个条目。患者的心理评定采用贝克抑郁量表或汉密尔顿抑郁量表。匹兹堡睡眠质量指数用于评定睡眠质量。

2.3 定量感觉测试

DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2022.01.024

*基金项目:四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程临床研究孵化项目(2020HXFH051)

1 四川大学华西医院康复医学中心,四川成都市,610041; 2 重庆大学附属三峡医院康复治疗科; 3 通讯作者

第一作者简介:袁建容,女,主管治疗师; 收稿日期:2020-08-07

定量感觉测试是一种客观、定量评价感觉神经功能的方法。其采用计算机测试仪,通过七个标准的独立测试,评估13个参数,以测试人体皮肤的冷热阈值、震动觉阈值等,以确定不同传入神经纤维和中枢通路的伤害感受特性,对感知和疼痛阈值进行量化分析和评估^[9]。该项技术耗时且昂贵,主要用于研究^[10]。

3 康复治疗

3.1 重复经颅磁刺激

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)采用电磁线圈产生磁场,以无痛地、最小衰减方式穿过颅骨进入大脑,实现对大脑皮层甚至大脑深部的脉冲刺激,引起刺激部位和远处经突触诱导的皮层兴奋性改变。高频刺激可以增加皮质兴奋性,而低频刺激则降低皮质兴奋性。rTMS在CPSP的应用成为研究重点,大量随机对照试验^[11-14]和前瞻性观察研究^[15-17]报道了rTMS对CPSP的有效性,在较早的META分析中也得到相同的结果^[18]。近期,Hamid P等^[19]系统审查和评估了从2000年至2018年的70篇研究,包括12项随机对照试验涉及350例疼痛患者,结果发现,高频rTMS有明显止痛效果,且疗效持久。Ramger BC等^[20]系统综述纳入了2007年至2017年的符合条件的六篇报道,发现rTMS作用于M1区后,五项研究显示即时和3周后疼痛强度降低,一项研究发现冷感阈值得以恢复正常。rTMS已用于各种慢性疼痛尤其是难治性慢性中枢性疼痛的治疗。根据一组欧洲专家对截止2018年底已发布的rTMS应用指南的重新评估,高频rTMS对中枢性疼痛的对侧M1区的刺激效果达到A级证据,表示有确定的疗效^[21]。

rTMS的治疗参数目前尚无统一标准,现有的研究异质性尚不能就最佳靶点和治疗参数得出明确的结论。有发现单次使用rTMS有效,但是疗效短暂^[18]。多个rTMS疗程、每天5次,持续1到2周,可以维持疼痛缓解^[13]。间歇性θ爆裂刺激是rTMS新的治疗方式,采用运动诱发电位阈下刺激,疗效显著,且较其他形式rTMS引起癫痫发作的可能性较小^[13]。对疗效较好的患者每周或者每月进行维持治疗一次,可以维持长期疗效。为了维持准确的治疗靶标,也有学者借助机器人引导定位神经系统刺激靶点^[17]。关于线圈的选择,目前几乎所有研究都采用了8字线圈,整合神经导航系统,可以将刺激区域局限在较小的靶点^[22],以实现长期治疗的管理。

rTMS对CPSP的作用机制尚不清楚。疼痛对侧M1和手部运动区都是有效刺激靶标,但M1的最佳刺激靶标尚未确定,刺激区域不在感觉皮层的原因仍不清楚。M1区的rTMS可以影响疼痛网络的神经活动,激活皮质间的中间神经元,从而调节不同脑区及皮质网状束的兴奋性;激活腹外侧

丘脑到腹内侧丘脑的皮质投射神经元,引起边缘系统的级联反应;提高内源性吗啡和去甲肾上腺素的释放^[23];直接抑制局部大脑区域和控制远端大脑结构^[24],影响神经递质系统和脑血流量的改善;改变导水管周围灰质的神经元活动,而这与疼痛的发生有关。

3.2 经颅直流电刺激

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种采用恒定、低强度直流电,通过在头皮上放置的电极片实现对CNS的刺激与调控的治疗技术。tDCS可能的作用机制有:①通过电流的极性,使相对于轴突方向的细胞膜静息电位去极化或超极化,阳极兴奋,阴极抑制;②诱导持续性神经重塑;③干扰皮质和皮质下神经网络的连同、同步和振荡活动;④刺激非神经元组织,影响轴突的微环境。影响tDCS刺激效应的主要因素是电流强度和刺激时间,其他因素有刺激目标区域、投射区、周围组织和患者的遗传多态性。

tDCS的作用机制与重复经颅磁刺激不同,但是在皮质的靶点是相同的,即M1区。系统评价结果显示,用tDCS刺激运动皮层,有助于减轻疼痛症状,改善感觉障碍^[25]。但此前也有系统评价结果显示,因为纳入的证据质量较低,尚无法就tDCS对中枢性疼痛神经调节的有效性得出明确结论^[26],仍需更多高质量的随机对照试验以确定其疗效及具体的实施方案。目前tDCS治疗CPSP仍然面临许多问题^[22],尤其是治疗参数的统一和个性化治疗方案的确定^[20]。

3.3 经皮神经电刺激

经皮神经电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)是一种将低频脉冲电流通过皮肤作用于感觉纤维,以治疗疼痛的技术。TENS兴奋粗纤维,关闭疼痛传入的闸门,同时激活脑内的内源性吗啡多肽能神经元,还可以促进局部血液循环。早期的研究发现,在卒中对侧或同侧常规应用TENS,可以减轻大部分患者疼痛^[27]。Mokhtari T^[28]综述时记录了TENS可以增加CPSP被动肱骨外旋的无痛范围,减轻肩部疼痛。但Gibson W等^[29]的Cochrane系统综述纳入了包括724例参与者的15项研究,结果显示TENS干预有利于减轻疼痛症状,但证据质量非常低,尚不足以支持TENS缓解CPSP的有效性。临床出现的矛盾结果,可能是不同的治疗参数引起治疗机制不同所致。因此建议针对不同的临床病例,采用优化的TENS治疗参数,以提供更高质量的研究证据^[28]。

3.4 镜像治疗

镜像治疗(mirror therapy, MT)也叫镜像视觉反馈,利用平面镜成像,激活镜像神经元系统,以达到治疗的目的。研究发现,MT治疗后,大多数患者疼痛强度降低,深部疼痛减轻^[30]。有案例报告了MT在CPSP应用两周后,患者静息状

态下手VAS评分降低了4.5分,最大挤压手过程中疼痛降低了3.9分,并且随访效果持续一年^[31]。也有学者将3D增强现实系统与MT结合,结果每次治疗结束后VAS平均改善29%,SF-MPQ和DN4显著减少^[23]。

3.5 其他治疗方法

除此之外,尚有一些研究较少但是临床可能有效的方法。A型肉毒毒素可以阻断伤害性感受器传导、抑制神经递质以减轻神经源性炎症、预防中枢和周围敏化^[32],作用持续时间长。A型肉毒毒素在外周应用后,通过轴突运输到中枢神经系统发挥作用,可以减轻疼痛,缩短疼痛持续时间和疼痛发作频率^[33]。近五年也有报道星状神经节阻滞的治疗方法。Liao C等^[34]在个案报道中采用形状神经节阻滞的方法,治疗一名右侧面部和手部严重间歇性疼痛的患者,术后3天疼痛消失。Liu Q^[35]采用超声引导下行星状神经节阻滞治疗一名老年女性患者的严重的阵发性抽筋样疼痛,术后第7天疼痛不再发作。CPSP患者有一个可能被忽视的症状,就是疼痛对振动敏感。因此有学者提出,将振动作为一种治疗方法,振动全身或局部,但整个治疗过程需在医生的监护下进行^[36]。此外,丰富环境可以抑制上行途径中的外周或中枢敏化,减轻炎症性疼痛和神经性疼痛^[37]。将慢性疼痛模型小鼠置于丰富环境笼、标准的通风笼和普通环境中,结果丰富环境笼中小鼠的机械性疼痛刺激敏感下降更显著($P<0.05$)^[38]。目前丰富环境在动物实验中研究广泛,但在人类研究中尚未得到充分证实。

3.6 疼痛管理

CPSP尤其是难治性病例病程较长、症状复杂多变、需要多学科团队的协作管理。疼痛管理包括康复宣教、临床管理和随访管理。康复宣教,对患者和家属进行相关知识和各种应对策略的教育,如沟通、分散注意力、理解、计划活动、改变姿势、纵向横向比较等。临床管理包括:①评定,包括疼痛评定及并发症的评定;前者主要结局指标有平均疼痛强度和疼痛干扰减少的综合结果,次要结局指标包括功能、情绪、生活质量、患者满意度等;②识别和筛选高风险患者;③对有沟通障碍的患者进行疼痛观察性测量,如Abbey疼痛量表;④并发症的管理,如抑郁症、失眠等;⑤饮食管理,尤其抗炎饮食,是慢性疼痛综合管理的基础;⑥随访管理包括CPSP的症状和体征管理,特别是延迟发作病例的管理,可以采用的工具有DN4调查表^[8],以尽早发现神经性疼痛。

4 小结

CPSP缺乏特异性的诊断方法,主要依据卒中病史、疼痛史、异常感觉的症状和排除诊断。康复评定主要包括疼痛强度评定、疼痛症状和体征评定以及并发症评定。CPSP的传统治疗主要采用药物,近年来重复经颅磁刺激、经颅直流电、

经皮神经电刺激、镜像治疗等无创、经济的治疗方法被不断探索出来,然而几乎所有治疗方法尚无统一的治疗参数。目前对CPSP的治疗强调多学科团队合作,尤其是顽固性病例的康复治疗。未来的研究应进一步探索CPSP个性化治疗方案,以实现针对发病机制和病理改变进行的精准康复。

参考文献

- [1] Jahngir MU, Qureshi AI. Dejerine-roussy syndrome [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.,2020.
- [2] Akyuz G, Kuru P. Systematic review of central post stroke pain: what is happening in the central nervous system?[J]. Am J Phys Med Rehabil,2016,95(8):618—627.
- [3] Ye J, Ding H, Ren J, et al. The publication trend of neuropathic pain in the world and China; a 20-years bibliometric analysis [J]. J Headache Pain,2018,19(1):110.
- [4] Urits I, Gress K, Charipova K, et al. Diagnosis, treatment, and management of dejerine-roussy syndrome: a comprehensive review [J]. Curr Pain Headache Rep,2020,24(9):48.
- [5] Dydyk AM, Munakomi S. Thalamic pain syndrome [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.,2020.
- [6] Bennett M. The LANSS pain scale: the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs[J]. Pain,2001,92(1—2):147—157.
- [7] Bouhassira D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology[J]. Rev Neurol (Paris),2019,175(1—2):16—25.
- [8] Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy[J]. Cerebrovasc Dis,2015,39(3—4):190—201.
- [9] Katims JJ. Comparison of current perception threshold testing and thermal-vibratory testing[J]. Muscle Nerve,2009,39(2):273—274.
- [10] Conversa G, Facco E, Leoni MLG, et al. Quantitative sensory testing (QST) estimation of regional cutaneous thermal sensitivity during waking state, neutral hypnosis, and temperature specific suggestions[J]. Int J Clin Exp Hypn,2019,67(3):364—381.
- [11] Shimizu T, Hosomi K, Maruo T, et al. Efficacy of deep rTMS for neuropathic pain in the lower limb: a randomized, double-blind crossover trial of an H-coil and figure-8 coil[J]. J Neurosurg,2017,127(5):1172—1180.
- [12] 孙玮,赵晨光,袁华,等.重复经颅磁刺激对后中枢性疼痛及皮质兴奋性的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41(4):252—256.
- [13] Kim JK, Park HS, Bae JS, et al. Effects of multi-session intermittent theta burst stimulation on central neuropathic pain: a randomized controlled trial [J]. NeuroRehabilitation,

- 2020,46(1):127—134.
- [14] Quesada C, Pommier B, Fauchon C, et al. New procedure of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central neuropathic pain: a placebo-controlled randomized crossover study[J]. Pain,2020,161(4):718—728.
- [15] Hasan M, Whiteley J, Bresnahan R, et al. Somatosensory change and pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with central poststroke pain [J]. Neuromodulation,2014,17(8):731—736.
- [16] Pommier B, Créac'h C, Beauvieux V, et al. Robot-guided neuronavigated rTMS as an alternative therapy for central (neuropathic) pain: clinical experience and long-term follow-up[J]. Eur J Pain,2016,20(6):907—916.
- [17] Quesada C, Pommier B, Fauchon C, et al. Robot-guided neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in central neuropathic pain[J]. Arch Phys Med Rehabil,2018,99(11):2203—2215.
- [18] Jin Y, Xing G, Li G, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation therapy For chronic neuropathic pain: a meta-analysis[J]. Pain Physician,2015,18(6): E1029—1046.
- [19] Hamid P, Malik BH, Hussain ML. Noninvasive transcranial magnetic stimulation (TMS) in chronic refractory pain: a systematic review[J]. Cureus,2019,11(10):e6019.
- [20] Ramger BC, Bader KA, Davies SP, et al. Effects of non-invasive brain stimulation on clinical pain intensity and experimental pain sensitivity among individuals with central post-stroke pain: a systematic review[J]. J Pain Res,2019,12:3319—3329.
- [21] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014—2018)[J]. Clin Neurophysiol,2020,131(2):474—528.
- [22] Moisset X, Lefaucheur JP. Non pharmacological treatment for neuropathic pain: invasive and non-invasive cortical stimulation [J]. Rev Neurol (Paris),2019,175(1—2):51—58.
- [23] Mouraux D, Brassinne E, Sobczak S, et al. 3D augmented reality mirror visual feedback therapy applied to the treatment of persistent, unilateral upper extremity neuropathic pain: a preliminary study [J]. J Man Manip Ther,2017,25(3):137—143.
- [24] Pagano RL, Fonoff ET, Dale CS, et al. Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: possible pathways for antinociception [J]. Pain,2012,153(12):2359—2369.
- [25] Chen CC, Chuang YF, Huang AC, et al. The analgic effects of non-invasive physical modalities on central post-stroke pain: a systematic review [J]. J Phys Ther Sci, 2016,28(4):1368—1373.
- [26] David MCMM, Moraes AA, Costa MLD, et al. Transcranial direct current stimulation in the modulation of neuropathic pain: a systematic review [J]. Neurol Res,2018,40(7):555—563.
- [27] Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain--the effect of high and low frequency TENS [J]. Pain,1989,38(2):187—191.
- [28] Mokhtari T, Ren Q, Li N, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation in relieving neuropathic pain: basic mechanisms and clinical applications [J]. Curr Pain Headache Rep,2020,24(4):1599—1606.
- [29] Gibson W, Wand BM, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 9(9): CD011976.
- [30] Sumitani M, Miyauchi S, McCabe CS, et al. Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain: a preliminary report [J]. Rheumatology (Oxford),2008,47(7):1038—1043.
- [31] Corbetta D, Sarasso E, Agosta F, et al. Mirror therapy for an adult with central post-stroke pain: a case report [J]. Arch Physiother,2018,8:4.
- [32] Matak I, Bölcskei K, Bach-Rojecky L, et al. Mechanisms of botulinum toxin type A action on pain [J]. Toxins (Basel),2019,11(8):459.
- [33] Lacković Z. New analgesic: focus on botulinum toxin [J]. Toxicon,2020,179(9):1—7.
- [34] Liao C, Yang M, Liu P, et al. Thalamic pain alleviated by stellate ganglion block: a case report [J]. Medicine (Baltimore),2017,96(5):e6058.
- [35] Liu Q, Zhong Q, Tang G, et al. Ultrasound-guided stellate ganglion block for central post-stroke pain: a case report and review [J]. J Pain Res,2020,13:461—464.
- [36] Altschuler EL.Vibration as adjuvant treatment modality for central poststroke pain[J]. Med Hypotheses,2018,118(9):127.
- [37] Tai LW, Yeung SC, Cheung CW. Enriched environment and effects on neuropathic pain: experimental findings and mechanisms [J]. Pain Pract,2018,18(8):1068—1082.
- [38] Parent-Vachon M, Vachon P. Environmental enrichment alleviates chronic pain in rats following a spared nerve injury to induce neuropathic pain. a preliminary study [J]. Vet Med (Auckl),2018,9:69—72.