

肌萎缩侧索硬化

肌萎缩侧索硬化疼痛管理研究进展

朱 瑜, 杨 芳, 刘 玥, 徐仁仞

(南昌大学第一附属医院神经内科, 南昌 330006)



【摘 要】近年来有关肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)患者的疼痛管理问题逐渐被重视,疼痛作为常见的非运动症状之一,严重影响患者的生存质量。临床工作中对于 ALS 的运动症状常会掩盖疼痛症状,从而不被临床医师所重视。由于 ALS 疼痛的发病机制尚不明确,疼痛的性质、分类及治疗均存在较大的盲目性。本文通过结合近期的研究成果来阐述 ALS 疼痛管理的思路和方法。

【关键词】肌萎缩侧索硬化;疼痛;诊断;治疗

【中图分类号】R749.1+5

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-01-07

Research progress in pain management in amyotrophic lateral sclerosis

Zhu Yu, Yang Fan, Liu Yue, Xu Renxu

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University)

【Abstract】In recent years, more and more attention has been paid to pain management in patients with amyotrophic lateral sclerosis. As a common non-motor symptom, pain affects the quality of life of patients severely. Pain is often neglected by clinicians in clinical practice, due to that it may be masked by the motor symptoms of amyotrophic lateral sclerosis. The pathogenesis of pain in amyotrophic lateral sclerosis is still unclear, which leads to little understanding of the nature, classification, and treatment of pain. This article describes the thinking and methods of pain management in amyotrophic lateral sclerosis by reviewing recent research results.

【Key words】amyotrophic lateral sclerosis; pain; diagnosis; treatment

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种病因机制尚不明确的,以选择性进行性侵犯脊髓前角细

作者介绍:朱 瑜, Email: zhuyu19930703@163.com,

研究方向:神经变性疾病诊断与治疗。

通信作者:徐仁仞, 神经科主任/主任医师(二级), 教授, 博士生导师。毕业于华中科技大学, 2002-2004 年在德国乌尔姆大学/美国路易维尔大学获博士后学历。现任江西省神经病学学会主任委员、中国医师协会神经病学分会委员、中国老年学会神经科学分会常委、江西省帕金森病及运动障碍疾病组组长、《中国老年学》杂志编委。完成国家自然科学基金 5 项, “十一五”国家科技支撑计划子项目 1 项, 省厅级课题 10 余项, 发表学术论文 300 余篇, SCI 论文 40 余篇。获得江西省卫生和计划生育委员会突出贡献中青年专家、赣鄱英才“555”工程领军人才、江西省百千万人才、江西省高等学校中青年学科带头人、江西省海外人才等荣誉称号。Email: xurenshi@ncu.edu.cn, 研究方向:肌萎缩侧索硬化、帕金森病等神经变性疾病遗传学、发病机制及防治研究。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81360198)。

胞、脑干运动神经核团及锥体系为主的罕见致死性神经变性病,临床症状兼有上、下运动神经元受累的表现,常见的运动症状如肌无力、肌萎缩、吞咽困难、构音障碍等。然而,ALS 患者的非运动症状如认知功能下降、额颞叶痴呆、营养障碍及疼痛等在近年来的研究中也都被广泛报道。其中疼痛症状长期以来在 ALS 临床诊治过程中被忽视,即便最近十余年中越来越多的研究关注到了 ALS 患者的疼痛症状,但由于缺乏对 ALS 患者疼痛的发生机制、性质及治疗的充分理解,ALS 患者的疼痛管理仍是当前临床工作中亟需解决的问题之一。因此,本文针对当前 ALS 疼痛管理的最新研究进行阐述。

1 流行病学与现状

当前关于 ALS 患者疼痛发生的流行病学研究较少,不同的研究所报道的疼痛发生率存在巨大的差异(15%~85%)^[1],这可能归咎于研究设计之间的差异、纳入样本量过少以及缺乏统一的 ALS 疼痛评定量表,但最根本的原因可能是目前关于 ALS 疼痛定义及机制的观点分歧导致的。我国目前尚无 ALS 疼痛相关的流行病学研究报道,仅 Di 等^[2]报道了一个以

疼痛为首发症状的中国 ALS 家系。ALS 患者疼痛可于运动症状出现前发生^[3],最近 1 项流行病学研究显示发病前的 ALS 患者比普通人群更为频繁的使用加巴喷丁治疗神经病理性疼痛,这也进一步提示 ALS 患者感觉异常可能先于运动系统损害出现^[4]。然而疼痛症状主要在中晚期 ALS 患者中频繁出现,大多数为轻、中度疼痛为主,且可能随病程逐渐加重,最终严重影响患者的生存质量。尽管如此,当前 ALS 相关诊疗指南依然缺乏对于疼痛的有效管理。

2 ALS 疼痛的评估

临床中如何有效评估 ALS 患者的疼痛仍缺乏明确的指南共识或工具,往往通过对患者疼痛的问诊来进一步诊治,仅有少部分 ALS 诊疗基地采用问卷或量表的形式评估疼痛。目前国际上较常用的量表包括简易疼痛量表、神经病理性疼痛量表、简式 McGill 疼痛问卷(short form McGill pain questionnaire, SF-MPQ)等。然而由于疼痛类别的差异,这些量表对于疼痛评估的有效性存在争议,准确的评估 ALS 患者的疼痛将为临床干预提供巨大帮助。

3 疼痛的分类

ALS 疼痛种类繁多,可自发性或诱发性出现,部位可为局灶性或弥散性;肢体痉挛与强直是直接引起疼痛较常见的原因;此外,疼痛类型还可分为疾病自身引起的躯体感觉神经系统损害所产生的神经病理性疼痛;其次为疾病症状引起如肌萎缩、肌无力、肢体活动障碍等,或病程中相关并发症如褥疮、无创通气等造成的非神经受累的继发性伤害性疼痛;以及与神经-精神因素相关的中枢性疼痛敏化等。

3.1 原发性疼痛

3.1.1 痛性痉挛 痛性痉挛俗称抽筋,是 ALS 疼痛发生的主要原因之一,约在 25%以上的 ALS 患者中出现,且多见于脊髓损害型^[5]。痛性痉挛定义为在肌肉突然不自主收缩或挤压,伴发剧烈疼痛或肌肉僵硬;ALS 患者的发生抽筋可能源于远端运动神经单元的不稳定引起肌肉失神经支配,继而新生轴突的再分布导致运动单位的过度兴奋。ALS 患者肢体痛性痉挛多发生于起病阶段^[6],通常于夜间出现远端肌肉(常见于腓肠肌)或腹肌痉挛,持续约数秒至数分钟不等,并常出现于肌无力症状前,可由活动或寒冷诱发^[7]。

3.1.2 痉挛状态 痉挛状态为 ALS 上、下运动神经元的逐渐变性导致对运动单位抑制的缺失,从而引起运动单位自发出阵发性剧烈的肌肉过度收缩,最终导致肌张力、腱反射亢进。经估计约有 6%的 ALS 患者出现饱受由痉挛状态引起的疼痛折磨^[7]。

3.1.3 神经病理性疼痛 神经病理性疼痛的诊断在于拥有躯体感觉系统的受累证据。当前诸多的研究已证实 ALS 可

出现感觉系统的异常,本课题组的 1 项静息状态功能磁共振(rest-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)研究也表明在 ALS 患者早期即可观察到非运动功能区域的受累^[8];神经病理性疼痛提示主要累及 ALS 患者脊髓后角的感觉传导,Iglesias 等^[9]通过对 21 名 ALS 患者及年龄性别匹配的健康对照进行脊髓弥散张量成像及躯体感觉诱发电位检测证实 ALS 早期即可出现躯体感觉损害。当 ALS 患者出现感觉神经系统受累的证据,并有与之相对应的疼痛表现,则可以支持神经病理性疼痛的诊断。大约有 9%的 ALS 患者伴有神经病理性疼痛,多位于四肢远端,可表现为多种类型的感觉异常:烧灼样疼痛、放射痛、刺痛、痛觉过敏等^[10]。近年来,通过对 ALS 患者进行感觉神经传导速度(NCVs)与皮肤活检的相关研究提示了神经病理性疼痛的可能机制。Isak 等^[11]发现 ALS 患者更易出现远端感觉神经传导速度的异常改变;而 Weiss 等^[12]通过对 28 名 ALS 与健康对照行皮肤活检发现 ALS 远端肢体表皮神经纤维的密度明显降低,细小神经纤维病变的发生率增高,同时还发现部分 ALS 患者存在轻度的感觉异常或痛觉过敏等症状。尽管缺乏将 ALS 患者神经病理性疼痛分别与 NCVs 和皮肤活检进行相关性分析的研究,然而 ALS 中表皮内神经末梢纤维的变性能显著增加神经病理性疼痛的发生。

3.1.4 中枢敏化 中枢敏化是 ALS 患者发生神经病理性疼痛的重要发病机制之一。中枢敏化是指脊髓及脊髓上位伤害性感觉神经元对外周刺激过度兴奋或过度反应的状态。中枢敏化的可能机制为:①神经损伤引起出芽现象放大谷氨酸及其受体信号增强痛觉传导;②中间神经元的凋亡导致释放抑制性递质 GABA 和甘氨酸的减少引起痛觉超敏;③神经损伤激活小胶质细胞释放脑源性神经营养因子及炎症因子,兴奋痛觉神经元,导致痛觉过敏或痛觉超敏^[13]。ALS 患者中由中枢敏化所导致的神经病理性疼痛并不少见,目前尚无针对 ALS 中枢敏化的相关研究,然而 ALS 脊髓及局部脑区的病理改变可能提示中枢敏化在 ALS 疼痛中占有一席之地。

3.2 继发性疼痛

继发性疼痛病因繁多,通常为 ALS 相关的临床症状或并发症所引起,其中主要为伤害性疼痛。由于肌无力和萎缩及长期肢体活动减少导致结缔组织、骨骼和关节的退行性改变,刺激外周伤害感受器诱发疼痛,且随病情逐渐进展而加重。ALS 患者常由于上肢近端或肩胛肌群乏力导致肩关节挛缩而诱发肩部疼痛^[14],而诸如四肢远端、颈部及后背也常受累,疼痛部位可不固定且性质难以描述,主要见于中晚期 ALS 患者。当前对于 ALS 患者伤害性疼痛的缺乏系统性的研究,诊断主要依赖于排除神经病理性疼痛或有确切的组织/关节损害证据。其次,对于呼吸功能下降的 ALS 患者进行无创通气,尤其是给予面罩吸氧,由于长期面罩压迫导致鼻唇周皮肤损害继发疼痛,多见于鼻梁处溃疡。而有创通气诱发

的疼痛则更为频繁,多由长期气管插管状态及吸痰不当所引起,且易被临床工作中所忽略。尽管褥疮在 ALS 患者中较少见,但长期卧床的 ALS 患者护理工作中还需预防褥疮的发生,一旦发现尽早处理。

4 ALS 疼痛的相关危险因素

4.1 情绪障碍

抑郁是 ALS 患者常见的情绪障碍,无论是在确诊前或后 ALS 患者发生抑郁或使用抗抑郁药物治疗的风险均上升。Atassi 等^[15]发现伴有抑郁的 ALS 患者发生疼痛的风险显著增加,而存在疼痛症状的 ALS 患者也多伴有抑郁^[16]。因此,抑郁与疼痛的伴生关系可能一定程度上限制了对于 ALS 疼痛研究的解读。尽管如此,疼痛与抑郁均严重影响 ALS 患者的生活质量,在行止痛治疗的同时还应评估是否协同抗抑郁治疗。此外,其他的情绪障碍诸如焦虑、冷漠或情绪波动等目前尚未发现与 ALS 患者疼痛有关。

4.2 疲劳

疲劳为 ALS 患者最常见的非运动症状之一,表现为可逆性躯体乏力,运动时明显,休息后可缓解。目前 ALS 患者疲劳症状尚未有可靠的治疗方案,然而疲劳与情绪障碍存在显著的正相关性^[17]。尽管当前缺乏针对 ALS 患者疲劳症状与疼痛发生相关的研究,然而 1 项为期 3 年的观察性研究指出约三分之一以上 ALS 患者会同时经历疼痛、疲劳或抑郁症状中的至少两项^[18]。因此,疼痛与疲劳的相互关系还需针对性研究阐述。

4.3 额颞叶变性

近年来临床研究发现多达 50% 的 ALS 患者可出现不同程度的认知功能障碍,部分 ALS 患者可表现为额颞叶变性 (Frontotemporal lobe degeneration, FTL D)。FTL D 患者广泛存在躯体感觉编码异常,尤其表现为痛觉与温度觉异常。FTL D 早期就可表现出明显异常的疼痛行为,特别是语义型痴呆患者对疼痛刺激的反应过度,而行为变异型额颞叶痴呆 (Frontotemporal dementia, FTD) 表现为对疼痛的反应迟钝,这一现象在携带 C9orf72 突变的患者中尤为突出^[19]。C9orf72 突变正是引起 ALS-FTD 的常见病因。因此,尽管当前缺乏对 ALS-FTD 患者出现疼痛症状的研究,但 FTD 引起的疼痛异常的问题不容忽视。

5 治疗

如何缓解 ALS 患者疼痛症状是目前综合治疗中亟需解决的临床问题之一。一旦明确疼痛性质,应当尽可能采取合理的止痛措施,包括药物及非药物治疗方案,原发性疼痛主要依赖药物治疗,继发性疼痛可适度行物理辅助治疗。

5.1 药物治疗

2013 年发表的 Cochrane 系统评价显示尚未有 ALS 疼痛管理的随机对照研究证据,并且由于缺乏合适的指南,ALS 疼痛药物的选择更多还是依赖经验治疗。治疗原发性疼痛的常用药物有加巴喷丁、普瑞巴林及三环类抗抑郁药物等,而非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 则多用于继发性疼痛,阿片类药物主要用于疼痛难以控制状态。

奎宁能有效减少痛性痉挛的发生,然而目前未见 ALS 患者使用奎宁治疗痛性痉挛的研究报道。Bedlack 等^[20]的小样本研究提出左乙拉西坦 (1 500~3 000 mg/d) 能显著降低痛性痉挛发作的强度与频率;另一项使用美西律治疗 ALS 痛性痉挛的 II 期随机对照试验显示美西律 (300~900 mg/d) 同样能显著降低发作频率及强度,但 900 mg/d 的剂量易引起明显的副作用^[21]。而加巴喷丁与屈大麻酚对 ALS 痛性痉挛的治疗效果欠佳。ALS 痉挛状态的治疗尚缺乏大样本研究,尽管左乙拉西坦 (1 500 ~ 3 000 mg/d)^[22]或巴氯芬 (25~50 μ g/d) 鞘内注射^[23]均提示能降低痉挛状态的强度,但仍需增加样本量及对照人群进一步研究。

根据 2010 年版国际疼痛学会和欧洲神经病学联盟发布的神经病理性疼痛药物治疗指南推荐:加巴喷丁 (900~3600 mg/d)、普瑞巴林 (150~600 mg/d) 及抗抑郁药物 (三环类或 5-羟色胺、肾上腺素再摄取抑制剂) 可作为神经病理性疼痛的一线治疗药物^[23]。我国 2013 年版发布的《神经病理性疼痛诊疗专家共识》也提出同样的观点^[24],在一线治疗疗效不佳的情况下可选用曲马多和阿片类药物。

针对肢体瘫痪状态下长时体位姿势不当或活动不能引起的继发性疼痛,优先选择非甾体抗炎药物治疗;当使用 NSAIDs 仍未能缓解,可考虑换用阿片类药物。肌萎缩引起局部肌群无力所诱发的关节挛缩可给予 NSAIDs 或辅以关节鞘内注射利多卡因或糖皮质激素治疗。由于缺乏对 ALS 中枢敏化的相关研究,目前对于非特异性的疼痛可考虑首先给予 NSAIDs 治疗。

5.2 物理治疗

ALS 疼痛的物理治疗主要包括适度的瘫痪肢体的被动或主动活动、按摩、针灸、经皮神经电刺激等。物理治疗在延缓 ALS 患者运动功能损害具有一定帮助,对于疼痛症状的改善可能体现在继发性疼痛的预防作用,但仍需要更多的研究来论证。

6 总结

总之,尽管 ALS 的疼痛研究取得了一些进展,但仍缺乏高质量的临床证据进行支撑。由于缺乏针对 ALS 疼痛的具体指南或专家共识的指导,疼痛管理也同样是 ALS 综合治疗中的难题之一。临床工作中正确识别 ALS 患者的疼痛类型是缓解疼痛的关键,止痛策略也应当体现个体化原则。疼痛的

识别过程中还需评估 ALS 患者的心身状况,酌情给予抗抑郁/焦虑药物治疗有助于改善症状;对于选用多种药物联合治疗疗效欠佳的疼痛,可及时选择高级别镇痛药物缓解。随着 ALS 疼痛机制研究的深入,有利于临床中疼痛管理的规范化,早期针对性预防及有效的疼痛治疗,从而不断提升患者的生存质量。

参 考 文 献

- [1] Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 16(2): 144–157.
- [2] Di L, Chen H, Da Y, et al. Atypical familial amyotrophic lateral sclerosis with initial symptoms of pain or tremor in a Chinese family harboring VAPB-P56S mutation[J]. *J Neurol*, 2016, 263(2): 263–268.
- [3] Stephens HE, Lehman E, Raheja D, et al. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: patient and physician perspectives and practices[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2015, 17(1–2): 21–29.
- [4] D'Ovidio F, d'Errico A, Farina E, et al. Amyotrophic lateral sclerosis incidence and previous prescriptions of drugs for the nervous system[J]. *Neuroepidemiology*, 2016, 47(1): 59–66.
- [5] Caress JB, Ciarlone SL, Sullivan EA, et al. The natural history of muscle cramps in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Muscle Nerve*, 2016, 53(4): 513–517.
- [6] de Carvalho M, Swash M. Cramps, muscle pain, and fasciculations: not always benign?[J]. *Neurology*, 2004, 63(4): 721–723.
- [7] Hanisch F, Skudlarek A, Berndt J, et al. Characteristics of pain in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Brain Behav*, 2015, 5(3): e00296.
- [8] Li F, Zhou F, Huang M, et al. Frequency-specific abnormalities of intrinsic functional connectivity strength among patients with amyotrophic lateral sclerosis: a resting-state fMRI study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 351.
- [9] Iglesias C, Sangari S, El MM, et al. Electrophysiological and spinal imaging evidences for sensory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(2): e007659.
- [10] Moisset X, Cornut-Chauvinc C, Clavelou P, et al. Is there pain with neuropathic characteristics in patients with amyotrophic lateral sclerosis? A cross-sectional study[J]. *Palliat Med*, 2016, 30(5): 486–494.
- [11] Isak B, Tankisi H, Johnsen B, et al. Involvement of distal sensory nerves in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Muscle Nerve*, 2016, 54(6): 1086–1092.
- [12] Weiss J, Katona I, Mülle-Newen G, et al. Small-fiber neuropathy in patients with ALS[J]. *Neurology*, 2011, 76(23): 2024–2029.
- [13] 王乙茹, 王浩伟, 袁红斌, 等. 神经病理性疼痛的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2018, 39(2): 165–169.
- [14] Ho DT, Ruthazer R, Russell JA. Shoulder pain in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2011, 13(1): 53–55.
- [15] Atassi N, Cook A, Pineda CM, et al. Depression in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2011, 12(2): 109–112.
- [16] Stephens HE, Lehman E, Raheja D, et al. The role of mental health and self-efficacy in the pain experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2016, 17(3–4): 206–212.
- [17] Nazemi M, Raad MH, Arzooonian CS, et al. Fatigue and Depression in Iranian Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients in Tehran in 2012[J]. *Electronic Physician*, 2016, 8(3): 2194–2198.
- [18] Sandstedt P, Littorin S, Johansson S, et al. Disability and Contextual Factors in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis—A Three-Year Observational Study[J]. *J Neuromuscul Dis*, 2018, 5(4): 439–449.
- [19] Fletcher PD, Downey LE, Golden HL, et al. Pain and temperature processing in dementia: a clinical and neuroanatomical analysis[J]. *Brain*, 2015; 138(Pt 11): 3360–3372.
- [20] Bedlack RS, Pastula DM, Hawes J, et al. Open-label pilot trial of levetiracetam for cramps and spasticity in patients with motor neuron disease[J]. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Other Motor Neuron Disord*, 2009, 10(4): 210–215.
- [21] Weiss MD, Macklin EA, Simmons Z, et al. A randomized trial of mexiletine in ALS: safety and effects on muscle cramps and progression[J]. *Neurology*, 2016, 86(16): 1474.
- [22] McClelland S, Bethoux FA, Boulis NM, et al. Intrathecal baclofen for spasticity-related pain in amyotrophic lateral sclerosis: efficacy and factors associated with pain relief[J]. *Muscle Nerve*, 2010, 37(3): 396–398.
- [23] Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(9): 1113.e88.
- [24] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2013, 19(12): 705–710.

(责任编辑: 冉明会)