

纤维肌痛的临床进展

纤维肌痛综合征(FMS)是一种直到最近才获得明确认识的病理实体。以前对FMS的诊断包含各种短语,如精神源性风湿、纤维织炎等,表明对FMS的定义和解释存在一定困难。1990年,由美国风湿病大学(ACR)确立的标准是人们对FMS认识的转折点(见表1)。自此,该领域的临床和实验研究的数量呈指数增长。虽然在某些方面仍存在争议,但是这些标准的建立在术语上实现了统一,并且成为该领域临床医生和研究者的参考标准。迄今为止FMS可能是最难诊治的一类慢性痛疾病,而最新的研究成果为更好地控制FMS提供了希望。

流行病学和社会影响

FMS是一种慢性疼痛综合征,其主要特征是广泛的、常常是致残的肌肉骨骼疼痛和无力,以及一些非特异的继发症状。许多国家都报道了它的流行病学,从美国、法国的2%到西班牙的4%。相应于人们对它越来越多的认识和更准确的诊断,FMS的发病率也呈现逐年增长的趋势。FMS发生在各个年龄阶段以及具有各种民族和文化背景的人群中。在儿童,FMS的发病率没有性别差异,但是在50-60岁的年龄段,女性的发病率是男性的七倍。FMS可以导致个体的生活质量和躯体功能受到严重破坏,其程度可与风湿性关节炎相比。FMS患者中30%以上不得不通过减少工作时间和劳动强度来维持一份工作。在美国,15%的FMS患者只能靠获得残疾津贴维生。

临床表现和诊断

FMS患者的临床病史表明,无论是渐进的还是突发的症状,都是由躯体或精神上的应激所引发的。过去曾报道约22%的FMS患者在车祸致挥鞭伤后出现症状,现在有作者认为这种物理创伤的始发作用被夸大了。另外,慢性疼痛患者(包括FMS)往往在儿童时期遭受过躯体或者性的虐待,造成痛觉调节功能的异常。

表1 纤维肌痛的诊断标准 ACR-1990

1) 临床病史: 广泛的肌肉骨骼痛持续至少3个月	
2) 检查: 在18处压痛点(TePs), 至少11处有触痛(用4kg-f大小的压力触压)	
压痛点定位(9个对称部位)	
枕部	枕下肌附着处
下颈部	C5-C7横突间隙前部
斜方肌	肌肉上缘中点
冈上肌	肩胛冈之上, 临近肌肉起点处
第二肋骨	第二肋骨软骨交界外侧上表面
外上髌	外上髌远端2厘米处伸肌
臀部	上外侧1/4臀肌前皱襞
大转子	转子突起后部
膝部	临近关节线和髌部的内侧髌后脂肪垫

表1列出了ACR标准对FMS症状的分类。诊断的依据之一是四肢和躯干的自发性、慢性和广泛性疼痛。这种疼痛是肌肉组织的持续和弥散的酸痛和跳痛,部位较深,偶尔有刺痛感,反复出现并持续存在,呈周期性加剧。疼痛剧烈到患者无法进行日常工作。在患者某些确定的身体部位存在压痛点(TePs),有

经验的检查者或通过标准的压力测痛计可以准确检测到。与肌筋膜疼痛综合征患者的扳机点(TrPs)不同,TePs仅仅是指软组织内产生痛敏的位点,不包括那些张力较高的肌纤维带,也就是说,在敲击下不会发生快速抽动,被刺激时不产生较远距离的牵涉痛。

除疼痛外，FMS 患者还经常出现其它的临床症状，包括情绪障碍、睡眠障碍或长期失眠、夜间肌阵挛、磨牙、晨僵、身体疲劳、认知缺陷以及短暂的记忆缺失。另外，还会有麻木感、刺痛感、手足感觉异常、枕部跳痛、头昏眼花、困倦、晕厥、腹腔/盆腔痛、腹泻、便秘、尿频尿急和排尿困难等。实际上，FMS 患者比普通人更易出现许多临床症状。例如，与对照组的 10%和其他住院病人的 20%相比，抑郁症在 FMS 患者的发生率是 40%。与其他慢性疼痛患者的 21%相比，FMS 患者患焦虑的比例是 45%，而伴随其它疾病的 FMS 患者其焦虑的发生率高达 51%。与对照组的 20%相比，FMS 患者中 70%容易出现肠激惹综合征。并且，FMS 患者比普通人更易出现痛经、组织间隙膀胱炎、风湿病（风湿性关节炎、红斑狼疮、Sjögren's 综合征）、慢性疲劳、肌筋膜疼痛综合征、腰背痛、颞下颌关节障碍等。

纤维肌痛的临床表现还包括全身各部位对疼痛刺激的异常反应。患者经常报告轻微触摸甚至是接触衣服都会造成疼痛；象梳头这样的日常事情更是令其痛苦不堪。

尽管有如此多的临床症状，但一些实验室检查如血常规或心电图、X-线都不支持有异常改变。因此，医疗实践中对 FMS 的诊断只能以临床标准为依据。

病理生理学

有关纤维肌痛发病机理的早期研究主要关注外周组织的作用。但是，研究没有发现与纤维肌痛的症状相一致的肌肉异常。尽管 FMS 的病因还有待阐明，但目前比较公认的观点是，痛觉系统功能障碍是最主要的原因，其根据来自于对 FMS 患者神经内分泌、自主神经系统、神经递质和神经感觉信息传递的研究。虽然环境应激可能是促发因素，但是这些异常很可能与遗传有关。

神经内分泌异常主要涉及下丘脑—垂体—肾上腺轴。与对照组相比，FMS 患者 24 小时的血浆皮质醇水平较低，有节律异常，对促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）反应迟钝，即当下丘脑释放 CRH 时，垂体释放过多的促肾上腺皮质激素但肾上腺只释放极少量的皮质醇。这表明 FMS 患者对应激的反应是异常的。给 FMS 患者注射合成的 CRH，其皮质醇水平增加的程度与正常人相似，这表明 FMS 患者的肾上腺对外源性和内源性 CRH 的敏感性不同。纤维肌痛患者可能有下丘脑—垂体—甲状腺轴的功能障碍，在促甲状腺激素释放激素作用下，促甲状腺激素、三碘甲腺原氨酸和甲状腺激素的释放量比正常状态明显减少。神经内分泌异常还包括生长激素分泌的改变。大部分 FMS 患者睡眠的第四阶段被中断（这是生长激素分泌的阶段），所以在睡眠中生长激素的分泌量减少了。补充生长激素至少在一部分 FMS 患者中可以产生积极的作用。但是，激素治疗的高额费用以及给药方式所带来的痛苦都是激素治疗的巨大缺陷。

除了神经内分泌异常，FMS 的另一个特征是自主神经系统异常，包括交感神经系统持续高活性及对应激刺激的低反应性。

FMS 患者神经递质异常是指在痛觉传导通路上某些物质浓度的改变，包括抗伤害物质的减少和促伤害物质的增多。与腰背痛及正常被试相比，FMS 患者血清和脑脊液中 5-HT 及其前体色氨酸的浓度下降，P 物质水平增高并随疼痛症状有所波动，神经生长因子浓度增高，而多巴胺传递减弱。

目前有证据表明，5-HT 能、多巴胺能以及儿茶酚胺能系统的改变是由基因多态性造成的，该推断还有待于进一步证实。

对于神经感觉传导障碍，已有研究表明 FMS 患者脑和脊髓的一些信息处理过程是异常的。临床研究发现，纤维肌痛的特征不仅包括自发痛部位以及压痛点对刺激的敏感性增高，还包括正常身体部位的痛敏。患者对施加于皮肤、皮下组织以及肌肉的热、机械和化学刺激的痛阈都低于正常人。有文献报道可以通过伤害性曲屈反射（NFR）测出降低的疼痛阈值，NFR 是把电刺激直接施加在腓神经上，然后测量近端大腿肌肉回缩的肌电反应。NFR 阈值的定义是刚刚能产生可测量的回缩反应的刺激的强度，该阈值在 FMS 患者显著降低。

FMS 患者对重复肌肉电刺激的阈值也较正常人降低，这表明 FMS 患者对伤害性传入会产生更强的时间总和。另外，当肌肉注射高渗盐水，FMS 患者会产生更持久的疼痛，牵涉的范围也更广。这些结果表明 FMS 患者处于中枢敏化状态。中枢敏化的定义是传递疼痛信息到更高级中枢的脊髓神经元的兴奋性增高，表现为脊髓有自发的神经活动、感受野扩大（相应于临床上疼痛范围扩大）、对刺激的反应性增强如异常的时间总和及 wind-up 现象。人类和动物研究都表明，NMDA 受体介导了 wind-up 现象和中枢敏化。事实上，对 FMS 患者使用 NMDA 受体拮抗剂氯胺酮和右美沙芬都能够显著减轻肌肉的静息痛、牵涉痛、痛觉过敏和实验诱导的 wind-up 现象。

除中枢敏化外，FMS 患者体内的疼痛下行调节系统即脑部到脊髓的传导通路也出现功能异常，因此出现疼痛信号的放大和抗伤害反应的减弱。

纤维肌痛患者对疼痛的异常反应可以通过脑功能成像进行研究。与非 FMS 被试相比，FMS 患者表现出不同的脑区激活模式和同一脑区的不同激活程度。但是，脑功能性成像的结果并非完全一致，并且一些脑部的变化并不是 FMS 所特有，其它的慢性痛疾病也有这些变化。因此还需要开展更多更大规模的研究。近来的研究表明，FMS 患者灰质的丢失速度加快，这提示 FMS 患者可能发生脑部过早衰老，不过这一推测还需要进一步实验证实。

预后和治疗

FMS 虽然不会危及生命，但它会造成残疾并严重地影响生活质量。现有的医疗措施还无法完全控制所有症状，但是通过充分治疗后会有明显的改善。

对于纤维肌痛的治疗还缺乏精准的程序，这反映了我们对于这一疾病的病理生理机制的认识上的欠缺。尽管多年前就有研究者提出了治疗的大体步骤，但是官方的指导方针去年才象征性地发布。欧洲抗风湿联盟 (EULAR) 根据文献中的提议和 11 个欧洲国家的专家意见，于 2007 年出版了一系列 FMS 的治疗程序。EULAR 计划每 5 年更新一次，以同步于新的治疗方法的发展。

这些指导方针采纳了一些针对 FMS 的具体的治疗方案。他们强调对 FMS 患者的疼痛、躯体功能和心理社会环境进行全面评估，同时建议采用多学科交叉的治疗方法，包括药物的和非药物相结合的干预措施。经过与患者沟通，根据疼痛强度、身体功能和相关症状如抑郁、疲劳、睡眠障碍等特点，因人而异地确定治疗方案。

在对 FMS 的药物治疗方面推荐使用曲马多。还有另外一些简单的镇痛药可以考虑，如扑热息痛和其它弱效阿片剂，但不推荐使用皮质醇、强效阿片以及非甾体类抗炎药，因其临床实验的效果不理想。抗抑郁药值得推荐，因为它既能减少疼痛还能促进功能。三环类药物特别是阿米替林效果很好，还有选择性 5-HT 再摄取抑制剂氟西汀，5-HT 和去甲肾上腺素再摄取抑制剂文拉法辛和度洛西汀，以及 5-HT₃ 受体拮抗剂托烷司琼。另外，抗癫痫药物也是推荐使用的。目前最受关注的是普加巴林，最近在美国刚刚获得 FDA 批准用于 FMS 的治疗。第二代抗癫痫药是 $\alpha 2\delta 1$ 配合体，可以结合和调控电压门控性钙通道，减少神经末梢的钙内流，从而减少谷氨酸、去甲肾上腺素、P 物质等神经递质的释放。在一系列持续 8-14 周的随机、双盲、安慰剂对照试验中，每天给予 300-450 毫克的普加巴林能够有效缓解 FMS 患者的疼痛以及其它伴随症状，并促进生活质量的提高。试验持续六个月后，患者的疼痛和疲劳、睡眠障碍等症状都有明显改善。尽管不是所有的 FMS 患者都对普加巴林的反应好，但是这已经说明 FMS 治疗前进了一大步。

EULAR 还提出了一些包括温泉治疗、锻炼或不锻炼、量身定裁的有氧运动、力量训练等非药物治疗方案。在某些患者，认知行为疗法可能更为有效。根据患者的具体需要，放松、康复、理疗和心理支持等可能也会起到很好的作用。

还有一种治疗方法称为“外周触发或外周疼痛发生器”，它没有写在 EULAR 的官方指导文件中，但是越来越受到各界的关注。临床观察发现，同时合并外周组织疼痛的 FMS 患者其疼痛程度高于仅有 FMS 的患者。这种情况非常普遍，因为 FMS 与其它疼痛疾患有着极高的共患性。外周疼痛的输入增加可以提高中枢神经元的兴奋性，因此产生总和效应，加速临床症状的扩散。合理认识和有效控制外周疼痛是治疗 FMS 的重要的预备步骤，因为这样可以减少用于治疗中枢疼痛的药物剂量。

未来会如何？

随着越来越多的 FMS 病理生理学方面的新发现，对 FMS 的诊断和治疗正在经历巨大的改变。可能会有新修订的鉴别标准被采纳，人们也会发现更多的更具针对性的治疗方法。即便是现在，在普通人群、医疗和科学团体中日益提高的对 FMS 的认识意识也正在产生积极的作用。就在几十年前，FMS 患者还经常被医生们诊断为“神经症”而拒之门外，这更加加重了患者的精神负担。今天，FMS 患者至少获得了信任，并能够获得必要的理解和支持。这种变化表明，知识的增长和控制手段的提高起到了关键性的作用。