

吉兰-巴雷综合征的疼痛的研究进展

马瑞 董桂君 刘芳 刘颖

【中图分类号】 R745.4⁺3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2017)04-0378-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.04.029

吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS)是一类免疫介导的急性炎症性周围神经病,临床特征为急性起病、临床症状多在2周左右达高峰,表现为多发神经根及周围神经损害,常伴有蛋白-细胞分离,多呈单相病程。疼痛是GBS的常见临床症状,发生率高达54%~89%^[1]。GBS疼痛多为肌肉疼痛、神经根痛、关节痛等。极少数GBS患者甚至会出现头痛。虽然疼痛严重影响患者的身心,对病情进展及预后产生不利影响,但临床上常被忽略^[2]。近年来,GBS的疼痛研究逐渐增多,本研究将对GBS的疼痛的研究进展进行综述。

1 GBS疼痛的概述

GBS的疼痛性质多种多样如酸胀痛、针刺样痛、过电样痛等疼痛部位常位于后背部、腰臀部、肢体,但肩胛部、颈部、关节、内脏等部位也可出现疼痛^[3],并且GBS患者身上可同时出现不同部位和不同性质的疼痛。头痛作为GBS的少见症状之一,近几年的病例报道逐渐增多,开始逐渐被关注^[4-7]。

2 疼痛类型及相关机制

疼痛类型包括肌肉疼痛、神经根痛、关节痛、感觉倒错、头痛、内脏痛等。肌肉疼痛最常见(>43%),其次是神经痛(30%~43%)^[3]。疼痛的确切机制尚不完全清楚。根据在动物模型中通过T淋巴细胞介导使神经纤维发生脱髓鞘,从而模拟出自身免疫性神经炎,推测GBS的疼痛机制可能为(1)感觉神经的脱髓鞘或轴索变性;(2)活化的T淋巴细胞、抗体、巨噬细胞所释放的各种炎性因子(IL-18和TNF- α 等)导致周围神经发生自身免疫反应;(3)受累神经根小胶质细胞的活化^[8]。

2.1 肌肉疼痛

肌肉疼痛主要表现为双侧腓肠肌酸胀痛,也可表现为股四头肌和臀肌等肌肉的疼痛^[9]。多为持续性酸胀痛,犹如剧烈运动后肌肉的酸胀感,常为双侧对称,夜间可加重。部分患者诉改变姿势、按摩、理疗可稍缓解。

关于肌肉疼痛的发生机制,目前认为与病毒介导的肌肉炎症反应和神经源性肌肉损伤有关。由于肌肉疼痛多见于有前驱病毒感染史的患者,推测一方面原因是病毒感染通过体液免疫作用引起肌肉炎症反应,直接引起疼痛;另一方面原因是病毒感染通过免疫反应导致神经源性肌肉损伤^[10]。肌肉疼痛患者常会出现肌酸激酶升高,且感染越重的患者,肌酸激酶升高越明显,可高于肌酶上限50%~700%^[9]。肌酸激酶升高除了可能是肌肉炎症所致,Satoh等^[11]认为肌酸激酶升高也可能是运动神经的轴索变性引起大量肌肉失神经支配,导致肌肉兴奋性升高,反复的肌肉痉挛肌酸激酶被大量释放,从而导致肌肉疼痛。

2.2 神经根痛

神经根痛可出现在腰部和肩胛部。腰部疼痛表现为由腰部向臀部、大腿放射,剧烈的坐骨神经根痛可被误诊为腰椎间盘突出。肩胛部疼痛可表现为由肩胛部向上臂放射,疼痛可似刀割样疼痛难忍^[9]。神经根痛大多为剧烈锐痛,多为阵发性。

神经根痛可能与感觉神经受累以及神经根炎性水肿有关,炎性细胞的浸润使得神经根髓鞘受损。神经根痛明显的患者其感觉神经传导速度可不受影响,但F波、H反射可见到明显改变,提示神经根受损严重^[10]。但也有观点认为由于脊旁肌群无力使脊柱受异常机械性压力影响导致神经根受到持续损伤,从而引起神经根痛^[9]。

2.3 关节痛

关节痛可见于肩关节、肘关节、膝关节、髋关节等。疼痛性质类似于风湿性关节炎,可有相关关节附近的触痛和压痛,活动可加重。其发生机制却不同于风湿性关节炎,多与关节附近肌肉痉挛、僵硬有关。关节痛常出现于GBS恢复期,多认为与恢复期主动或被动活动过度有关。GBS患儿关节疼痛易被误诊为骨髓炎,在临床中需警惕^[9]。

2.4 感觉倒错

表现为非疼痛刺激或轻微触碰引起的肢体灼烧样、针刺样或电击样的剧烈疼痛。感觉倒错所致疼痛多见于下肢,尤以足部皮肤多见,也可以同时出现在上肢^[9]。

目前感觉倒错的机制认为与闸门控制系统有关^[12]。该闸门控制系统位于脊髓后角,其对疼痛的操控取决于传入纤维种类和闸门的开放状态。当粗纤维兴奋时可同时激活T细胞(脊髓后角上行中枢的传递细胞)和SG细胞(后角胶质细胞),使该闸门关闭,从而减弱或消除痛觉;反之,当细纤维

兴奋时 SG 细胞兴奋性被抑制,从而失去对 T 细胞突触前抑制,使该闸门开放而产生痛觉。简言之,粗纤维传递的冲动使闸门关闭,抑制疼痛。细纤维传递的冲动使闸门开放,引起疼痛^[12-14]。GBS 主要选择性损伤粗纤维,细纤维数量相对增加,从而引起感觉倒错。

2.5 头痛

头痛是 GBS 的少见症状,也常被忽略。到目前为止,关于 GBS 疼痛的最大规模的前瞻性研究认为 GBS 的头痛发病率为 2%^[3]。关于 GBS 头痛的文献多来自病例报道。头痛可以是单侧或双侧,也可以是头部某个局限部位的疼痛。其常见部位为前额部、眼眶部、颞部、顶部或全头部,如 GBS 亚型 Miller-Fisher 综合征的头痛多见于眼眶周围。头痛可发生于病程的各个时期,程度从中度到重度,头痛剧烈时甚至影响患者睡眠。不同于偏头痛,GBS 的头痛可以无畏光、畏声,无恶心、呕吐,可在 1 d 内出现波动^[7]。头痛可为发作性,也可持续性。头痛多见于 Miller-Fisher 综合征和 AIDP 亚型,其他亚型尚未见报道。

GBS 的头痛的确切机制尚不清楚。从已报道的病例报道来看,头痛原因多与可逆性后部白质脑病(PRES)有关,也可与颅内压增高、自身免疫性抗体、静脉注射丙种免疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin, IVIG)等有关,还有部分病例原因不明。①PRES 相关的 GBS 头痛:GBS 头痛往往与 PRES 同时发生。87%PRES 相关的 GBS 头痛见于年龄超过 55 岁的女性^[15]。关于 GBS 患者发生 PRES 的机制可能是多种因素所致。一种重要假说认为 GBS 的自主神经障碍所致的高血压超出脑血流自动调节范围引起血管源性水肿,但并非全部出现 PRES 的 GBS 患者都有严重高血压病,说明还存在其他发生机制。还有假说认为免疫炎症反应引起血管内皮损伤导致血管通透性增加,引起血管源性水肿^[3];②颅内压升高:长期以来就发现少数 GBS 患者可出现头痛、视乳头水肿,腰穿发现颅内压增高,部分患者还可伴有交通性脑积水^[3]。GBS 的颅内压升高的原因主要为脑脊液蛋白水平升高使蛛网膜颗粒对脑脊液的重吸收减少,导致脑脊液回流不畅;③自身免疫性抗体:有研究发现 GBS 头痛可能与自身免疫性抗体激活三叉神经血管疼痛通路有关^[7];④IVIG:头痛本身可以是 IVIG 的一种药物不良反应^[16]。可发生在 IVIG 输注后 72 h 内的任何时间,但大多数在输注完后 1 d 内出现^[17]。推测可能与发生无菌性脑膜炎有关。

2.6 内脏痛

其主要表现为内脏牵涉痛,可出现在胸、腹部,多为钝痛、隐痛。可为阵发性,也可以是持续性。诊断前需首先排除胸腔和腹腔脏器本身的病变。GBS 患者出现内脏疼痛不适,目前认为主要原因是自主神经功能障碍。

其机制目前认为是自主神经的神经节、下丘脑和脑干存在淋巴细胞的浸润,破坏了壁内神经节细胞,引起自主神经节的炎症和水肿,导致神经细胞的溶解。此外,可能存在的神经节苷酯的自身抗体(如抗 GM1 抗体等)也可能引起自主

神经损伤,并导致自主神经功能紊乱,出现各种不同的临床症状^[18-19]。腹痛除了与腹泻、便秘、尿潴留等自主神经损伤有关外,还与鼻饲饮食、长期卧床等有关^[20]。

2.7 眼痛

有病例报道称 Miller-Fisher 综合征患者在眼球运动时出现剧烈刺痛,眼球静止时疼痛消失。根据使用 IVIG 后眼痛症状好转,推测其机制为炎症累及支配眼球运动的颅神经所致^[21]。

3 疼痛发生率与持续时间

疼痛可见于 GBS 的整个病程,从前驱症状期、急性期直至发病后 2 年内^[3]。Ruts 等^[2]对 156 例患者的调查显示 66%患者在急性期曾出现疼痛,36%患者在肢体无力前的 2 周内出现疼痛。另一项研究发现在 223 例患者中 123 例(55%)出现疼痛,26%GBS 患者在发病 2 周内出现严重疼痛;疼痛可出现在肢体无力之前或同时出现或肢体无力之后,其中 70%疼痛先于肢体无力出现^[22]。大约有 1/3 的病例疼痛出现在肢体无力之前^[1]。但以疼痛为首发症状的患者,在临床中极易被误诊。此外,GBS 的疼痛不仅见于成人,儿童的发生率、误诊率比成人还要高,并且儿童疼痛的达峰时间要早于成人,伴有疼痛的 GBS 患儿更易出现球麻痹症状,在临床中需要格外重视^[23]。大部分疼痛症状于发病 2 周内开始减轻,并在 3 周后伴随肢体无力好转而缓解。但是严重的肌痛可能持续数月^[22]。有研究表明急性期 80%患者诉疼痛,随访 1 年,仍有 1/4 的 GBS 患者诉疼痛,但疼痛程度明显下降^[24]。

4 疼痛的治疗

以 IVIG 或血浆置换(PE)为主的 GBS 治疗虽不能直接缓解疼痛,但随着 GBS 患者病情好转,肢体肌力的恢复,疼痛症状也会好转或缓解。此外,病情的好转可使患者恢复战胜疾病的信心,消除焦虑抑郁恐惧等不良情绪的影响,也有益于疼痛的缓解。

常用的 GBS 疼痛的治疗药物有以下几种:①抗惊厥类药物。以卡马西平/加巴喷丁为代表,是目前被临床广泛认可的一线 GBS 疼痛治疗药物。其与安慰剂相比,可显著降低疼痛程度^[25]。加巴喷丁缓解疼痛效果优于卡马西平^[3,8,26]。但有研究认为卡马西平对感觉倒错所致的疼痛效果明显^[9];②糖皮质激素类。以甲强龙为代表。糖皮质激素对 GBS 疼痛的治疗效果尚存在争议。有研究认为糖皮质激素对各种疼痛均有疗效,其中肌肉疼痛对激素治疗更敏感,效果更好^[10]。而国外的随机、双盲、对照研究认为甲强龙不能缓解疼痛^[22,25];③阿片类药物。虽缺乏大样本的前瞻性队列研究,但在病例报道中肯定了其作用。对于不能经口或静脉给药的患者,可硬膜外应用吗啡^[8]。但阿片类药物有其固有的副作用,例如耐受性、依赖性、呼吸抑制、镇静、便秘

等。目前阿片类应用还是仅针对严重、剧烈的疼痛及其它止痛方法无效的情况下;④镇静类药物。其作为一种辅助治疗方法,对严重失眠的患者效果更好^[22]。但由于镇静类药物对呼吸肌的抑制作用,可能诱发和加重呼吸肌麻痹,因此有呼吸困难的患者禁止应用此类药物止痛;⑤三环类抗抑郁药。目前普遍认为对伴有焦虑、抑郁的患者效果较好。同镇静类药物一样,其对夜晚疼痛加重、睡眠欠佳的患者也可尝试应用此类药物^[3];⑥非甾体类抗炎药。目前认为非甾体类抗炎药缓解 GBS 疼痛效果欠佳^[8]。除药物治疗外,心理干预也必不可少。目前心理疗法主要包括认知与行为疗法、操作性行为疗法、自我催眠等。上述心理疗法可通过改变心理状况,增强对疼痛的耐受能力。此外,物理疗法如按摩、热敷、关节松弛训练等康复锻炼对疼痛的缓解也有一定疗效^[13]。

关于 GBS 的头痛治疗: PRES 相关的头痛应积极治疗 PRES,如密切监测生命指标、控制血压、抗癫痫药物治疗痫性发作等。随着 PRES 的好转,头痛可相应得到缓解。对于颅内压升高的头痛患者,主要降低颅内压。先保守治疗,必要时可采取外科治疗。有文献认为适当通过腰穿放出脑脊液效果优于高剂量应用止痛药物^[27]。

5 疼痛对病情和预后的影响

疼痛是 GBS 预后不良的影响因素,疼痛程度越重、疼痛时间越长,预后越差^[10]。Rudolph 等^[28]研究发现疼痛组的病情程度和功能缺损程度明显重于非疼痛组,并且与不良预后相关。Karkare 等^[26]认为 GBS 患者的呼吸困难的出现与疼痛和感觉异常有关。Ruts 等^[29]发现 GBS 患者的表皮神经纤维密度(intraepidermal nerve fiber density, IENFD)早期下降、持续低水平,这与急性期严重疼痛有关,并且可能预示长期肢体无力。正因如此,疼痛可能起到警示作用,伴有严重疼痛的患者可能出现病情恶化以及预后不良。

6 总结与展望

疼痛作为 GBS 的常见症状,对病情进展、预后、生活质量均有影响,临床上应受到重视。疼痛的临床表现多样,可贯穿于整个病程。GBS 伴有头痛是 GBS 的少见症状,易受忽略,临床上遇到 GBS 患者出现头痛应进一步考虑 PRES 和颅内压增高等原因。GBS 的疼痛机制复杂,其确切机制尚无定论,还需要进一步去探究。尽管加巴喷丁等药物已用来治疗 GBS 疼痛,但缺乏大样本前瞻性研究证实其实效与安全性。希望临床上进一步重视 GBS 疼痛,对 GBS 疼痛进行仔细、客观评估,积极减轻患者疼痛,这对缓解 GBS 患者的病情和改善预后都有积极意义。

参 考 文 献

- [1] Van Den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(8): 469-482.
- [2] Ruts L, Drenthen J, Jongen L, et al. Pain in Guillain-Barre syndrome: a long-term follow-up study [J]. *Neurology*, 2010, 75(16): 1439-1447.
- [3] Farmakidis Constantine, Inan Seniha, Milstein Mark, et al. Headache and pain in Guillain-Barr syndrome [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2015, 19(8): 40.
- [4] Rossi Rosario, Saggi Valeria, Mela Alessandro, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome with bilateral Independent epileptic foci precipitated by Guillain-Barr syndrome [J]. *Case Rep Neurol Med*, 2016: 4.
- [5] Nabi Sumaira, Rajput Majid, Badshah Mazhar, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) as a complication of Guillain-Barre' syndrome (GBS) [J]. *BMJ Case Rep*, 2016(8): 231-232.
- [6] Donmez Yildirim. Re: guillain barré syndrome-related posterior reversible encephalopathy syndrome [J]. *Neuroradiology*, 2015, 57(8): 863-864.
- [7] Friedman I, Potts Eric. Headache associated with miller fisher syndrome [J]. *Headache*, 2007, 47(9): 1347-1348.
- [8] Peña L, Moreno B, Gutierrez-Alvarez M. Pain management in Guillain-Barre syndrome: a systematic review [J]. *Neurologia*, 2015, 30(7): 433-438.
- [9] 谢琰臣, 李海峰, 孙兆林. 吉兰-巴雷综合征中的疼痛 [J]. *国外医学: 神经病学神经外科学分册*, 2002, 29(3): 251-253.
- [10] 张秀丽, 王璐, 王延平, 等. 吉兰-巴雷综合征患者的疼痛特点及机制探讨 [J]. *中外健康文摘*, 2013, 12: 408-409.
- [11] Satoh J, Okada K, Kishi T, et al. Cramping pain and prolonged elevation of serum creatine kinase levels in a patient with Guillain-Barré syndrome following *Campylobacter jejuni* enteritis [J]. *European Journal of Neurology*, 2000, 7(1): 107-109.
- [12] Mendell M. Constructing and deconstructing the gate theory of pain [J]. *Pain*, 2014, 155(2): 210-216.
- [13] 张新宇, Fei YP, 付学锋, 等. 神经病理性疼痛发生机制和治疗现状 [J]. *神经解剖学杂志*, 2014, 30(3): 377-380.
- [14] Lu Y, Dong H, Gao Y, et al. A feed-forward spinal cord glycinergic neural circuit gates mechanical allodynia [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 4050-4062.
- [15] Wei Y, Kao Justin, Wu Y, et al. Reversible cerebral vasoconstriction in Guillain-Barr syndrome [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(7): 1201-1202.
- [16] Nadeau O, Bhishatbhan Arunee, McDougall David, et al. Identification and comparison of adverse events for preparations of IVIG in patients with neuromuscular diseases [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010, 112(6): 467-469.
- [17] Bonilla A. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122(6): 1238-1239.
- [18] Zochodne W. Autonomic involvement in Guillain-Barré syndrome: a review [J]. *Muscle Nerve*, 1994, 17(10): 1145-1155.
- [19] 凌丽, 冯俊强, 张敏. 以自主神经功能不全为主的吉兰巴雷综合征 1 例 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2010, 36(11): 675, 699.
- [20] 郭媛媛, 李雯, 白雅, 等. 吉兰-巴雷综合征的研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(12): 2396-2400.
- [21] Yuichiro IT. Miller fisher syndrome presenting with pain on Eye Movement [J]. *Neuroophthalmology*, 2010, 34(1): 63-65.

- [22] Ruts Liselotte, Van Koningsveld Rinske, Jacobs C, et al. Determination of pain and response to methylprednisolone in Guillain-Barr syndrome[J]. J Neurol, 2007, 254(10): 1318-1322.
- [23] Wu Xiujuan, Shen Donghui, Li Ting, et al. Distinct clinical characteristics of pediatric Guillain-Barr syndrome: a comparative study between children and adults in Northeast China[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151611.
- [24] Karkare K, Taly AB, Sinha S, et al. Profile of pain and other sensory manifestations in Guillain-Barre' syndrome during ten days of hospitalization [J]. Neurol India, 2011, 59(5): 712-716.
- [25] Liu Jia, Wang Ning, Mcnicol D. Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 4(4): CD009950.
- [26] Pandey Kant, Raza Mehdi, Tripathi Mukesh, et al. The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barr syndrome patients in the intensive care unit[J]. Anesth Analg, 2005, 101(1): 220-225, table of contents.
- [27] Pyati S, Razis PA, Desai P. Headache in Guillain-Barre syndrome[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2004, 16(4): 294-295.
- [28] Rudolph T, Larsen P, Farbu E. The long-term functional status in patients with Guillain-Barr syndrome[J]. European Journal of Neurology, 2008, 15(12): 1332-1337.
- [29] Ruts Liselotte, Van Doorn A, Lombardi Raffaella, et al. Unmyelinated and myelinated skin nerve damage in Guillain-Barré syndrome: correlation with pain and recovery[J]. Pain, 2012, 153(2): 399-409.

(2016-10-23 收稿)