

膝骨关节炎痛觉敏化的研究进展

李少广¹, 黄杰烽², 童培建²

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

摘要 膝部慢性疼痛是膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的常见症状,其发生机制目前尚不完全明确,可能与痛觉敏化有关。痛觉敏化包括中枢敏化和外周敏化,在慢性疼痛的形成过程中具有重要作用。本文对痛觉敏化进行了概述,并对 KOA 痛觉敏化的特征及意义、诊断和防治方面的研究进展进行了综述。

关键词 痛觉过敏;骨关节炎,膝;综述

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是骨科常见病,具有发病率和致残率高等特点^[1]。膝部慢性疼痛是 KOA 的常见症状,因此该病的治疗多以缓解疼痛为主^[2]。KOA 的治疗方法较多,病情较轻时多采用口服镇痛药物治疗,但容易出现胃肠道不良反应,而且对于合并多种内科疾病的老年患者,其可选用的镇痛药物相对有限^[3]。KOA 疼痛的发生机制较为复杂,可能与痛觉敏化有关^[4]。痛觉敏化包括中枢敏化和外周敏化,在慢性疼痛的形成过程中具有重要作用^[5]。膝关节深部伤害感受器可在反复炎症刺激作用下(外周敏化)或病理性神经信号引起中枢神经系统改变(中枢敏化)时变得更加敏感,而且当中枢敏化发生时,单一镇痛药物的效果不佳,需要多模式镇痛^[6]。中枢敏化是 KOA 全膝关节置换(total knee arthroplasty, TKA)术后慢性疼痛的重要原因之一^[7-8]。KOA 痛觉敏化的作用机制目前尚不明确,可能与长期炎症或机械刺激等因素有关。本文对 KOA 痛觉敏化的研究进展进行了综述。

1 痛觉敏化概述

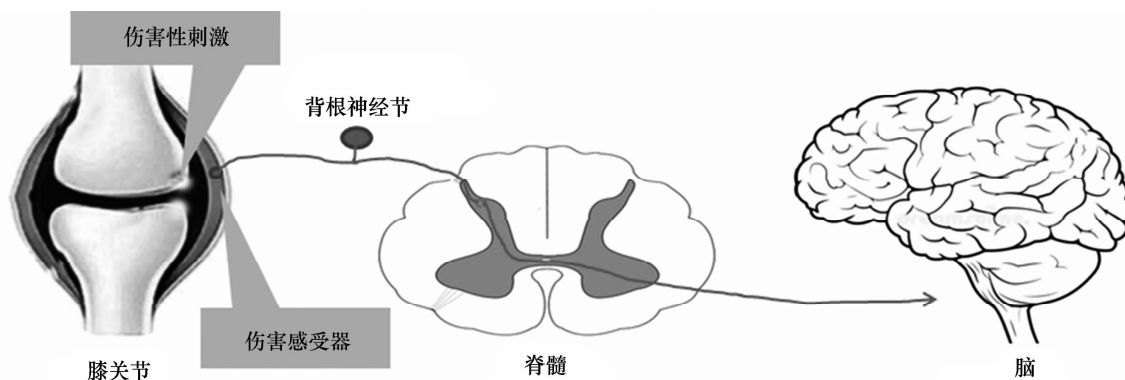
疼痛是临床常见症状,疼痛的发生与外周神经和中枢神经系统密切相关^[9]。疼痛是一种伤害性感受,主要由化学、机械等刺激激活外周伤害性感受器而出现^[10]。反复刺激会导致多数感觉器官疲劳或反应迟钝,但是传导痛觉的 C 纤维却与此相反^[11]。反复伤害性刺激可导致 C 纤维的神经末梢发生改变,表现为敏感性增强、刺激阈值降低及对刺激的反应时间延长等,这种现象被称为敏化,可引起持续性的疼痛。无

害的刺激,如触摸等引起的疼痛由伤害感受器敏化所致,称为痛觉敏化^[5,12-13]。损伤或炎症刺激导致机体出现正常运动时不会出现的疼痛感,称为外周敏化^[14]。

痛觉感受器的细胞体聚集在背根神经节,其中一个轴突向外周(如膝关节)延伸,另一个轴突向脊髓背角延伸,从而向中枢神经系统高级区域传递信息(图 1)。若外周敏化持续发展,或伤害性刺激过于强烈,伤害性感受器传入的信息可使脊髓背角神经元发生功能性改变,从而引起伤害感受系统持续敏化,即中枢敏化^[13,15]。中枢敏化与脊髓神经阈值改变或大脑皮质对疼痛的抑制作用降低等有关,中枢敏化的存在时间更长且不易消除,是慢性疼痛综合征的重要发生机制^[16-17]。中枢敏化可使疼痛愈加难以控制,如 TKA 术后虽然外周刺激完全解除,但仍有部分患者存在慢性疼痛。对中枢敏化进行深入研究有助于明确 KOA 慢性疼痛的发生机制,也有利于 KOA 患者的疼痛管理。抗抑郁药度洛西汀是 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,可通过作用于 5-羟色胺和去甲肾上腺素受体减少疼痛信号的传导,抑制中枢性疼痛通路,从而发挥镇痛作用^[18]。

2 KOA 痛觉敏化的特征及意义

膝部慢性疼痛是 KOA 的主要临床表现, French 等^[19]研究发现,约 23% 的 KOA 患者存在中枢敏化现象。KOA 患者的临床症状与影像学检查结果的差异,提示 KOA 慢性疼痛的发生与中枢疼痛调节机制失衡有关^[20]。Finan 等^[21]以西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分 4.22 分、Kellgren - Lawrence 影像学分级 II 级为界,将 113 名 KOA 患者分为低痛低影像学分级组(24 例)、低痛高影像学分级组(27 例)、

图1 膝骨关节炎疼痛传导通路示意图^[3]

高痛高影像学分级组(32例)、高痛低影像学分级组(30例),结果发现高痛低影像学分级组患者的中枢敏化程度高于低痛高影像学分级组,认为这可以解释为何部分KOA患者的影像学检查结果虽不严重,但疼痛却较为明显。疼痛时间累积效应(temporal summation, TS)常用于评估中枢敏化情况, Bossmann等^[22]采用疼痛TS对56例KOA患者进行了相关研究,结果显示16%为疼痛适应(对疼痛刺激不敏感)、27%为痛觉敏化、57%为疼痛感知正常。

痛觉敏化是影响KOA疼痛管理的重要因素,其不仅增加了镇痛药的用量,也降低了患者的生活质量。Imamura等^[23]对62例KOA患者与22名健康自愿者进行了对比研究,发现KOA患者的压力疼痛阈值(pressure pain threshold, PPT)与髌腱、S₂神经支配区域及大收肌处的疼痛视觉模拟量表评分呈负相关,即痛觉敏化程度与疼痛程度呈正相关;此外,KOA患者的痛觉敏化程度与西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分及生活质量评分呈负相关,表明痛觉敏化可影响肢功能及患者的生活质量。痛觉敏化是影响KOA患者TKA术后满意度的重要因素,有学者建议将术前中枢敏化程度作为TKA术后患者满意度的预测指标^[8]。Kim等^[24]的研究证实,TKA术前痛觉敏化程度较严重的KOA患者,术后切口血肿、渗出、开裂的发生率更高,并且术前痛觉敏化程度与术后疼痛程度及阿片类药物用量明显相关。Petersen等^[8]通过前瞻性对照研究发现,接受TKA的KOA患者术前疼痛TS较强与术后慢性疼痛的发生密切相关。中枢敏化是TKA术后慢性疼痛的重要原因^[25-26],Kim等^[27]的研究显示,中枢敏化是TKA翻修术后慢性疼痛及影响患者满意度的重要危险因素。由此可见,痛觉敏化与KOA慢性疼痛明显相关,且可

能影响TKA及其翻修术后患者的满意度,临床应引起重视。

3 KOA 痛觉敏化的诊断

痛觉敏化可能造成严重的不良影响,临床应争取早期发现。膝关节疼痛评价量表及KOA评价量表不能用来评价痛觉敏化程度^[28],PPT是目前临床较为常用的评估浅表和深层痛觉的指标^[20,23]。将手持压力计置于膝关节特定部位,缓慢施压至患者刚感知疼痛,记录此时的压力值,并除以测量面积;在膝关节特定部位及其邻近多个部位重复上述步骤,每个部位取平均值,最低的平均值即为膝关节PPT。PPT的单位为 $\text{kg} \cdot \text{cm}^{-2}$,值越高表示症状越轻^[23]。Fingleton等^[20]研究发现,PPT可能受年龄因素影响,但其可靠性和可重复性已在前瞻性研究中被证实,KOA疼痛剧烈者的PPT明显低于对照组。然而,手持压力计操作相对不便,且受测量者操作水平等因素的影响,虽然可以评估痛觉敏化程度,但不适用于疼痛的早期筛查,与临床问卷相比,后者更容易实施。

中枢敏化量表(central sensitization inventory, CSI)是一种自我筛查工具,可以早期识别痛觉敏化^[24]。CSI由25个项目组成,包括躯体和情绪症状(如头痛、疲劳、睡眠障碍等)以及在日常生活中遇到的与疼痛敏感性相关的问题;每个项目的评分范围为0~4分(0为从不、1为很少、2为有时、3为经常、4为总是),总评分范围为0~100分;CSI评分 ≥ 40 分提示高度痛觉敏化,CSI评分增高也可表明患者术后疼痛缓解的满意度较低。

存在以下问题的患者应重点筛查是否存在痛觉敏化:长期使用阿片类药物^[29],膝关节疼痛程度较重,患膝以外部位出现慢性疼痛,X线检查提示关节结构轻微破坏但疼痛剧烈,合并肠易激惹综合征^[30],

合并糖尿病周围神经病变, MRI 检查提示半月板损伤(尤其是半月板突出)^[31-33]。对 KOA 患者进行有关痛觉敏化的检查, 可以早期发现痛觉敏化, 有利于早期治疗。

4 KOA 痛觉敏化的防治

KOA 慢性疼痛给患者带来了极大的痛苦及沉重的经济负担, 由于其作用机制目前尚不完全明确, 尚无特效镇痛药物^[25]。KOA 晚期可采用 TKA 等手术方法治疗, 虽然可以消除伤害性刺激, 但疼痛症状并不能完全缓解, 而且手术本身也可加剧痛觉敏化的进展^[34-35]。早期对 KOA 患者进行与疼痛相关的综合管理, 可以避免痛觉敏化的发生。

超重是影响 KOA 病情的独立危险因素, 减重不仅能延缓 KOA 病变进程, 也能降低患者的痛觉敏化程度。Stefanik 等^[36]通过前瞻性研究发现, 接受减肥手术的受试者膝部疼痛敏感度得到了改善, 可以通过 PPT 的改善来证明; 此外, 手腕处 PPT 也有所改善, 这表明减肥手术后中枢敏化情况也得到了改善。Jafarzadeh 等^[14]研究发现, 体重减轻可使膝关节疼痛得到改善。

非甾体类抗炎镇痛药是治疗 KOA 疼痛的常用药, 也是围手术期镇痛的常用药^[6]。Petersen 等^[11]研究发现, PPT 和疼痛 TS 可以预测非甾体类抗炎镇痛药的疼痛缓解情况。Arendt - Nielsen 等^[37]研究发现, 与安慰剂相比, 依托考昔可以显著调节 PPT 及疼痛 TS, 表明依托考昔可以缓解中枢性疼痛, 有利于改善骨关节炎患者的疼痛症状。此外, 耳穴压豆等中医传统疗法对防止痛觉敏化也有一定作用^[38]。

对于存在痛觉敏化的 KOA 患者应早期进行干预。Skou 等^[39]对 100 例疼痛症状较轻(疼痛敏化程度亦较轻)的 KOA 患者进行了相关研究, 将其随机分为综合治疗组和常规治疗组, 综合治疗组采用健康宣教、减重、功能锻炼、穿戴楔形鞋垫、服用非甾体类抗炎镇痛药等治疗, 常规治疗组仅给予健康宣教; 治疗 3 个月后, 综合治疗组的膝部疼痛程度及行走 30 min 后疼痛等均有改善, 综合治疗组的中枢痛觉敏化程度显著低于常规治疗组。虽然痛觉敏化对 KOA 的疼痛管理至关重要, 但目前尚无针对性干预措施, 早期筛查和综合管理有利于防治痛觉敏化。

5 小 结

KOA 是导致中老年人膝部疼痛和残疾的主要原

因, 约 1/3 的 KOA 患者存在痛觉敏化, 而痛觉敏化是导致患者疼痛程度加重的主要原因。KOA 患者的膝部及全身多部位疼痛, 均提示存在痛觉敏化的可能。TKA 是治疗严重 KOA 的有效方法, 但手术本身也可加重痛觉敏化的进展。对 KOA 患者早期进行筛查, 有利于发现痛觉敏化的存在, 及时进行疼痛管理, 如指导患者应用非甾体类抗炎镇痛药、减重及功能锻炼等, 均有利于获得更好的治疗效果。

参考文献

- [1] LIU Q, NIU J, LI H, et al. Knee symptomatic osteoarthritis, walking disability, NSAIDs use and all - cause mortality: population - based Wuchuan osteoarthritis study [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3309.
- [2] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705 - 715.
- [3] CONAGHAN P G, COOK A D, HAMILTON J A, et al. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain [J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(6): 355 - 363.
- [4] 宋莉, 宋学军. 慢性疼痛的研究模型、外周和脊髓机制及临床治疗进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(1): 2 - 7.
- [5] STAUD R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia[J]. Curr Rheumatol Rep, 2011, 13(6): 513 - 520.
- [6] 张艳阁, 韩文朝, 王会如, 等. 全膝关节置换术围手术期多模式镇痛的临床观察[J]. 中医正骨, 2017, 29(7): 60 - 62.
- [7] KIM S H, YOON K B, YOON D M, et al. Influence of centrally mediated symptoms on postoperative pain in osteoarthritis patients undergoing total knee arthroplasty: a prospective observational evaluation[J]. Pain Pract, 2015, 15(6): E46 - E53.
- [8] PETERSEN K K, SIMONSEN O, LAURSEN M B, et al. The role of preoperative radiologic severity, sensory testing, and temporal summation on chronic postoperative pain following total knee arthroplasty[J]. Clin J Pain, 2018, 34(3): 193 - 197.
- [9] MALFAIT A M, SCHNITZER T J. Towards a mechanism - based approach to pain management in osteoarthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(11): 654 - 664.
- [10] BASBAUM A I, BAUTISTA D M, SCHERRER G, et al. Cellular and molecular mechanisms of pain [J]. Cell, 2009, 139(2): 267 - 284.
- [11] PETERSEN K K, OLESEN A E, SIMONSEN O, et al. Mechanistic pain profiling as a tool to predict the efficacy of 3 -

- week nonsteroidal anti-inflammatory drugs plus paracetamol in patients with painful knee osteoarthritis [J]. *Pain*, 2019, 160(2):486-492.
- [12] COUTAUX A, ADAM F, WILLER J C, et al. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms [J]. *Joint Bone Spine*, 2005, 72(5):359-371.
- [13] GRAVEN - NIELSEN T, ARENDT - NIELSEN L. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(10):599-606.
- [14] JAFARZADEH S R, NEOGI T, STEFANIK J J, et al. Mediating role of bone marrow lesions, synovitis, pain sensitization, and depressive symptoms on knee pain improvement following substantial weight loss [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(3):420-427.
- [15] WOOLF C J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain [J]. *Pain*, 2011, 152(3 Suppl):S2-S15.
- [16] ARENDT - NIELSEN L, FERNÁNDEZ - DE - LAS - PEÑAS C, GRAVEN - NIELSEN T. Basic aspects of musculoskeletal pain: from acute to chronic pain [J]. *J Man Manip Ther*, 2011, 19(4):186-193.
- [17] DESANTANA J M, SLUKA K A. Central mechanisms in the maintenance of chronic widespread noninflammatory muscle pain [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2008, 12(5):338-343.
- [18] 陈均源, 李劼若, 罗斯敏, 等. 度洛西汀治疗骨关节炎慢性疼痛的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(7):532-535.
- [19] FRENCH H P, SMART K M, DOYLE F. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 47(1):1-8.
- [20] FINGLETON C, SMART K, MOLONEY N, et al. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(7):1043-1056.
- [21] FINAN P H, BUENAVER L F, BOUNDS S C, et al. Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: findings from quantitative sensory testing of central sensitization [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(2):363-372.
- [22] BOSSMANN T, BRAUNER T, HORSTMANN T. Differences in pain intensity in anti- and pro-nociceptive pain profile subgroups in patients with knee osteoarthritis [J]. *Pain Manag*, 2018, 8(1):27-36.
- [23] IMAMURA M, IMAMURA S T, KAZIYAMA H H, et al. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 59(10):1424-1431.
- [24] KIM M S, KOH I J, LEE S Y, et al. Central sensitization is a risk factor for wound complications after primary total knee arthroplasty [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2018, 26(11):3419-3428.
- [25] ARENDT - NIELSEN L, SKOU S T, NIELSEN T A, et al. Altered central sensitization and pain modulation in the CNS in chronic joint pain [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2015, 13(4):225-234.
- [26] DE OLIVEIRA SILVA D, RATHLEFF M S, PETERSEN K, et al. Manifestations of pain sensitization across different painful knee disorders: a systematic review including meta-analysis and metaregression [J]. *Pain Med*, 2019, 20(2):335-358.
- [27] KIM M S, KOH I J, SOHN S, et al. Central sensitization is a risk factor for persistent postoperative pain and dissatisfaction in patients undergoing revision total knee arthroplasty [J]. *J Arthroplasty*, 2019, 34(8):1740-1748.
- [28] 庞坚. 膝关节关节炎疼痛强度评价方法 [J]. *中医正骨*, 2018, 30(11):36-38.
- [29] 高寒冰, 高明龙, 刘永哲. 阿片类药物诱导痛觉敏化研究进展 [J]. *武警医学*, 2018, 29(11):1099-1102.
- [30] PRICE D D, CRAGGS J G, ZHOU Q, et al. Widespread hyperalgesia in irritable bowel syndrome is dynamically maintained by tonic visceral impulse input and placebo/nocebo factors: evidence from human psychophysics, animal models, and neuroimaging [J]. *Neuroimage*, 2009, 47(3):995-1001.
- [31] LAVAND' HOMME P, THIENPONT E. Pain after total knee arthroplasty: a narrative review focusing on the stratification of patients at risk for persistent pain [J]. *Bone Joint J*, 2015, 97-B(10 Suppl A):45-48.
- [32] LLUCH GIRBÉS E, DUEÑAS L, BARBERO M, et al. Expanded distribution of pain as a sign of central sensitization in individuals with symptomatic knee osteoarthritis [J]. *Phys Ther*, 2016, 96(8):1196-1207.
- [33] ROUBILLE C, RAYNAULD J P, ABRAM F, et al. The presence of meniscal lesions is a strong predictor of neuropathic pain in symptomatic knee osteoarthritis: a cross-sectional pilot study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(6):507.