

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2024.10.003

• 特约综述 •

帕金森病疼痛的非药物治疗

刘宏福 李娟红[△]

(首都医科大学附属北京世纪坛医院疼痛科, 北京 100038)

摘要 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经系统退行性疾病, 以静止性震颤、四肢肌肉强直或僵硬、动作迟缓、姿势平衡障碍为显著特征。目前尚无治愈的方法, 针对 PD 的治疗通常集中在控制和减轻运动症状 (静止性震颤、运动迟缓和肌肉强直)。近年来, PD 的各种非运动症状也逐渐受到重视, 疼痛通常被认为是最常见和棘手的非运动症状, 其对病人的生活质量有很大影响。针对 PD 疼痛的临床常用治疗方法主要为药物治疗, 包括抗 PD 药物、镇痛药、肌松类药物、抗抑郁药物和治疗神经病理性疼痛药物等, 而针对性的非药物治疗方法仍然有限。本文归纳总结 PD 疼痛病人非药物治疗方法, 旨在完善 PD 疼痛的治疗方法。

关键词 帕金森病; 疼痛; 非药物治疗

Non-pharmacological therapies for pain in Parkinson's diseaseLIU Hong-fu, LI Juan-hong[△]

(Pain Department, Beijing Shijitan Hospital, Beijing 100038, China)

Abstract Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease in middle-aged, characterized by static tremor, rigidity, bradykinesia and abnormal gait and posture. In past, the treatment of Parkinson's disease focuses on controlling and reducing motor symptoms. In recent years, non-motor symptoms of PD have gradually received attention, and pain is one of the most frequently reported non-motor symptoms by patients with Parkinson's disease, which has a significant impact on the quality of patients' life. The treatments for pain in PD mainly include drug therapy, including anti Parkinson's drugs, analgesics, muscle relaxants, antidepressants, and drugs for treating neuropathic pain. However, there are limited non-pharmacological therapies for pain in PD. This review summarizes non drug treatment methods for pain in Parkinson's patients, aiming to improve and supple the treatment methods for PD patients with pain.

Keywords Parkinson's disease; pain; non-pharmacological therapy

疼痛在帕金森病病人当中非常常见, 帕金森病的发展过程中疼痛发生率为 30%~95%, 而且疼痛通常是该病的早期症状之一^[1]。帕金森病疼痛的非运动症状包括疼痛、自主神经功能障碍及精神障碍等。疼痛和其他非运动症状常常在帕金森病病人的诊断中被忽视, 而且很难将帕金森病相关的疼痛与其他类型的疼痛区分开来^[2], 这导致许多帕金森病病人的疼痛症状得不到恰当的诊治, 约 50% 的帕金森病伴疼痛病人未接受任何镇痛方面的治疗^[3]。

帕金森病疼痛的药物治疗通常是基于帕金森病运动症状的改善从而减轻疼痛的症状^[4], 既往已

经有文献进行系统的报告, 而非药物治疗缺乏大规模的随机对照研究数据, 临床采用的治疗措施多为经验性治疗或者治疗运动症状而随之改善疼痛的治疗。本文针对非药物治疗的报道中概括出四类临床主要治疗方法 (神经调控疗法、运动疗法、针灸疗法和物理疗法)。以期为进一步开展帕金森病疼痛治疗的相关研究提供参考。

一、神经调控疗法

帕金森病疼痛神经调控疗法主要包括脑深部电刺激 (deep brain stimulation, DBS) 和脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS)。

[△] 通信作者 李娟红 136717256@qq.com

DBS 主要用于改善运动症状,近年来的研究发现其对非运动症状也有较好的效果,目前常用的治疗帕金森病的两个靶点是丘脑底核 (subthalamic nucleus, STN) 和苍白球内侧部 (globus pallidus internus, GPI)。Kim 等^[5]对 STN-DBS 改善帕金森病疼痛的情况进行综述,并且提出其治疗帕金森病的可能机制为:①通过减轻肌肉僵硬来改善肌张力相关的疼痛,肌肉骨骼疼痛和肌张力障碍疼痛在帕金森病疼痛中的比例约为 70% 以上^[6],此类疼痛与肌张力增加相关,因此 STN-DBS 通过改善肌张力改善疼痛;②可能通过改善中枢神经系统中异常的疼痛感觉处理信号来改善疼痛,目前已知丘脑可能在疼痛的产生和调解中产生一定的作用,丘脑底核刺激可能干预中枢系统疼痛的处理起到镇痛的作用;③ STN-DBS 术后活动能力的增加可能对肌肉骨骼疼痛有积极的影响,DBS 术后病人运动症状显著改善后增加活动量,可以进行相应的运动康复,从而减轻肌肉骨骼疼痛;④ STN-DBS 可能通过改善抑郁和焦虑症状间接改善疼痛。

除了以上 4 种可能的机制,还有一些其他的理论猜想。例如,2012 年 de Andrade 等^[7]对实施 STN-DBS 植入的病人进行关机状态和开机状态感官检测和疼痛阈值的测定,发现 STN-DBS 可以改善小纤维依赖性感觉阈值,STN-DBS 有助于改善与帕金森病相关的疼痛,并特别调节了小纤维介导的感觉传导。2014 年 Pellaprat 等^[8]对 58 例帕金森疼痛病人行 STN-DBS 治疗后 12 个月,所有病人疼痛评分均有显著改善,且结果与运动症状的改善情况、抑郁评分情况、左旋多巴用量的改变情况不相关,说明 STN-DBS 对疼痛有独立改善作用。2020 年 Gong 等^[9]比较了 STN-DBS 和 GPI-DBS 对疼痛的影响情况,发现两个靶点对疼痛改善程度相似,但 STN 组病人疼痛改善与运动改善情况显著相关,而 GPI 组病人疼痛改善与运动症状改善无显著相关性。2022 年一项纳入 26 项研究的荟萃分析^[10]中通过比较 DBS 开启与关闭状态,与术前基线相比,DBS 干预能改善疼痛评分,平均减轻了 40%。但相比运动症状的改善,DBS 对疼痛的影响机制尚未完全明确。2023 年 Askari 等^[11]报道的一项 74 例病人的回顾性研究中,疼痛缓解程度与电极放置位置相关,STN-DBS 治疗缓解疼痛最好的电极位置在最大运动改善位置的外侧、前方和背侧,而背侧包含未知区 (zona incerta, ZI),而其也正是调节人类疼痛的区域之一。综上所述,DBS 治疗可以有效改善疼痛症状,但是其改善疼痛的机制和治疗靶点仍需要

进一步研究明确。

SCS 是基于梅尔扎克和沃尔提出的疼痛门控理论开发的镇痛技术。在 SCS 治疗中,通过在受影响区域施加持续性刺激来引起感觉刺激,从而掩盖疼痛感。目前,针对帕金森病相关疼痛的 SCS 疗效证据还不足,但一些病例系列研究表明,SCS 可以减轻疼痛并改善某些运动症状。SCS 在治疗难治性神经病理性疼痛的临床应用上已经取得较好的疗效,尤其是腰椎术后疼痛综合征、带状疱疹后神经痛等疾病。在帕金森病病人中,轴性症状(如步态冻结、姿势不稳和躯干强直)的出现通常伴有强烈的腰背痛,随着临床症状的加重,腰背痛的发病率也随之增加,脊柱活动程度降低^[12],具有轴性姿势异常的帕金森病病人与无轴性姿势异常的病人相比,承受更高的肌肉骨骼疼痛、慢性疼痛和波动性疼痛负担^[13]。而治疗中,多巴胺药物及 DBS 手术对此类症状的缓解效果不佳,SCS 对于此类病人来说成为了一种可选的治疗方法。多项研究^[14-19]表明,SCS 植入后可以有效改善帕金森病病人的腰背四肢疼痛症状,对轴性症状也有改善作用,多数同时改善了疼痛和运动功能。2023 年的一项荟萃分析^[20]纳入了 11 项研究,表明 SCS 植入后针对运动功能的改善在 14% 左右,轴性症状的改善率在 20%,而对腰背和腿部的 VAS 评分改善则在 59%。由于适应证、经济条件等原因,SCS 在临床应用范围不大,大规模的临床试验有限,能得到的数据较少,上述结果可能存在偏倚,但是对于难治性疼痛还是具有很大前景,值得临床进一步研究。

二、运动疗法

帕金森病的经典运动症状(动作迟缓、震颤和肌肉强直)被认为是由于基底神经节黑质多巴胺细胞的退化,伴随着谷氨酸能神经传导的改变所致。多巴胺和谷氨酸是中枢神经系统中重要的神经递质。多巴胺传统上以其在动机和奖励中的作用而闻名。然而,它也被认为具有抗疼痛作用,抑制疼痛信号传导。有研究表明,多巴胺可以调节疼痛,并且通过延髓腹侧和通过抑制脊神经节中的疼痛信号传导来实现这一作用^[21]。运动可以产生多巴胺,还可能通过增加大脑神经营养因子、突触强度和血管生成,以及刺激神经发生、改善代谢和免疫反应来促进神经可塑性和神经恢复^[22]。推荐将运动作为帕金森病的辅助治疗方法,其对帕金森相关疼痛能够起到缓解作用,还能减缓疾病进程,延长独立行动能力(步态、平衡、力量),改善睡眠、情绪和记忆,从而提高整体生活质量^[23]。美国物理治疗协会

发布的相关指南推荐帕金森病人采用有氧运动、抗阻运动、平衡训练、步行训练、任务导向性训练和整合训练来缓解疼痛症状^[24]，运动疗法几乎适合所有初、中期帕金森病人。一项为期12周瑜伽锻炼改善背痛的研究^[25]，锻炼频次为每周2次，每次40分钟。在12周结束后瑜伽组病人比对照组病人的背痛缓解更佳，并且瑜伽组病人表现出了较强的自主继续锻炼的意愿，说明运动疗法对帕金森病疼痛的改善是有效的。

水疗法是指在水中进行的康复锻炼的一种治疗方法，也是运动疗法中的一种特殊类型。帕金森病水疗法国际共识研究报告^[26]中指出：对比陆地训练，水疗法能有效缓解轻中度帕金森病疼痛，可能与温水促进病人血液循环，并促进肌肉放松有关。

目前关于运动疗法的研究较少，但基于花费少、方便实行等优点，运动疗法是非常值得期待并且大力推广的一种治疗方法，未来还需要开展高质量临床研究探索运动疗法对帕金森病疼痛治疗的机制，以及更好地运动方案。

三、针灸疗法

针灸是我国传统医学理论指导下的一种综合性医疗方法，通过刺激经络或能量通道上的针刺点来矫正人体失衡，用于缓解疼痛，如偏头痛、腰痛、慢性疼痛和癌痛^[27]。目前在帕金森病疼痛的治疗中相关临床研究较少，尤其是对于机制的研究更少。

针刺对于慢性肌肉骨骼疼痛的治疗效果已经证实，帕金森病疼痛中70%为肌肉骨骼疼痛，理论上认为能够对帕金森病疼痛起到治疗效果。一项病例报告^[28]中报告了3例帕金森病疼痛病人进行火针治疗后疼痛均有不同程度的缓解。Yu等^[29]在针刺治疗帕金森病疼痛的过程中疼痛整体减轻了40%，并且观察到针刺组病人的功能磁共振中左半球颞中回与中央前回、左半球颞中回与岛叶皮质、右半球中央后回与中央前回、边缘上回与中央前回的功能连接性增强的变化，提出针刺可能通过调节与感觉辨别和情感相关的大脑区域来缓解帕金森病人疼痛的机制。Yaksi等^[30]进行了针刺治疗帕金森病人肌肉骨骼疼痛（颈部疼痛）的有效性分析，研究为期5周，每周7天颈部锻炼联合每周2次针刺治疗，结果表明病人颈部疼痛的缓解作用明显，相比单纯运动疗法有更好地效果。

四、物理疗法

目前针对疼痛的物理疗法较多，如经颅磁刺激、中频脉冲电刺激、经皮电刺激、红外偏振光治疗、体外冲击波治疗等，但针对帕金森病疼痛的

临床研究很少，大部分集中在重复经颅磁刺激疗法。朱杨等^[31]采用低频重复经颅磁刺激治疗帕金森病疼痛，取得良好的疗效，尤其对肌肉骨骼疼痛的缓解效果最佳，治疗效果可以持续到治疗后25天。Li等^[32]采用高频重复经颅磁刺激治疗帕金森病疼痛，在治疗后肌肉骨骼疼痛有显著改善，并且对运动症状、抑郁、焦虑和整体生活质量有积极影响。两项研究均对肌肉骨骼疼痛有显著的治疗效果，但是哪种刺激模式会有更好地效果还需要进一步研究。

除了经颅磁刺激，其他物理疗法在帕金森病疼痛的治疗中应用较少，Lapa等^[33]报道了高频脊椎磁刺激对帕金森病伤害性疼痛改善的研究，共26名病人参与研究，在颈7节段通过脉冲式脊椎磁刺激进行治疗，时长8周，随机分配到实验组和对照组，实验组中疼痛改善比例在70%，而对照组病人的疼痛改善比例为18.4%。结果显示高频脉冲脊椎磁刺激对帕金森病病人的伤害性疼痛有显著改善作用。但研究样本量小，没有长期的效果随访，仍需对治疗机制和有效性进行深入研究。

目前针对帕金森病疼痛的物理治疗方法较少，但对于病人来说，安全、无创、有效、经济的治疗方法正是他们最需要的，应该针对更多更有效的物理治疗方法进行研究。

五、结论

综上所述，疼痛作为帕金森病的非运动症状之一，其发病率高^[34]，但治疗手段却相对较少，研究较多的是神经调控疗法，研究人员多为神经科医师，但帕金森病疼痛是多因素的产物，Watanabe等^[35]报告了帕金森病人慢性腰背痛的相关因素分析，帕金森病疼痛不仅与帕金森病的运动功能分期、运动并发症和弯腰姿势相关，骨质较少、脊柱曲度变直、腰椎前凸和腰椎活动范围减少均与疼痛的严重程度和生活质量评估显著相关。因此，帕金森病疼痛的治疗除了需要控制运动症状，还需要早期与疼痛科、骨科、运动康复科等建立联系，及早干预治疗慢性疼痛，并且研发有效的治疗手段。

帕金森病疼痛目前尚无统一的分类方法，临床医师在帕金森病疼痛的识别以及与其他疼痛鉴别上存在困难。通过对既往文献的查阅，本文总结了一些能够缓解疼痛的非药物治疗方法（如神经调控、运动疗法、针灸疗法、物理疗法）均被认为有缓解帕金森病疼痛的潜力，但仍缺乏更严谨的、高质量的研究。神经调控技术是疼痛领域的核心技术之一，其治疗帕金森病疼痛的预期是值得期待的，但治疗机制尚未完全阐明，缺乏大规模、高质量的临床研

究。运动疗法、针灸疗法及物理疗法均为安全、简单、易行的治疗方法，值得临床推广，但缺乏高质量的疗效研究和长期随访。为了更好地治疗帕金森病疼痛，提升病人生活质量，基于帕金森病疼痛的分类、机制的研究，以及对帕金森病疼痛治疗方法安全性、有效性的高质量研究应该是未来科研关注的重点。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Buhmann C, Wrobel N, Grashorn W, *et al.* Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy[J]. *J Neurol*, 2017, 264(4):758-769.
- [2] Skogar O, Lökk J. Pain management in patients with Parkinson's disease: challenges and solutions[J]. *J Multidiscip Healthc*, 2016, 9:469-479.
- [3] Antonini A, Tinazzi M, Abbruzzese G, *et al.* Pain in Parkinson's disease: facts and uncertainties[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(7):917-969.
- [4] 申雅恋, 承欧梅. 帕金森病疼痛的药物治疗[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(16):2008-2014.
- [5] Kim H, Jeon BS, Paek SH. Effect of deep brain stimulation on pain in Parkinson disease[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 310(1-2):251-255.
- [6] Ozturk EA, Kocer BG. Predictive risk factors for chronic low back pain in Parkinson's disease[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 164:190-195.
- [7] de Andrade DC, Lefaucheur JP, Galhardoni R, *et al.* Subthalamic deep brain stimulation modulates small fiber-dependent sensory thresholds in Parkinson's disease[J]. *Pain*, 2012, 153(5):1107-1113.
- [8] Pellaprat J, Ory-Magne F, Canivet C, *et al.* Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves pain in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Dis*, 2014, 20(6):662-664.
- [9] Gong S, Xu M, Tao Y, *et al.* Comparison of subthalamic nucleus and globus pallidus internus deep brain stimulation surgery on Parkinson disease-related pain[J]. *World Neurosurg*, 2020, 135:e94-e99.
- [10] Flouty O, Yamamoto K, Germann J, *et al.* Idiopathic Parkinson's disease and chronic pain in the era of deep brain stimulation: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurosurg*, 2022, 137(6):1821-1830.
- [11] Askari A, Lam JL W, Zhu BJ, *et al.* Dorsal subthalamic deep brain stimulation improves pain in Parkinson's disease[J]. *Front Pain Res*, 2023, 4:1240379.
- [12] Gültekin H, Bayram D, Yüksel GA, *et al.* Assessment of modified-modified schober test and lomber range of motion in patients with Parkinson's disease with and without low back pain[J]. *Turk J Neurol*, 2022, 28(1):38-44.
- [13] Al-Wardat M, Geroïn C, Schirinzi T, *et al.* Axial postural abnormalities and pain in Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm*, 2023, 130(2):77-85.
- [14] Fénelon G, Goujon C, Gurruchaga J, *et al.* Spinal cord stimulation for chronic pain improved motor function in a patient with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(2):213-214.
- [15] Agari T, Date I. Spinal cord stimulation for the treatment of abnormal posture and gait disorder in patients with Parkinson's disease[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012, 52(7):470-474.
- [16] Hassan S, Amer S, Alwaki A, *et al.* A patient with Parkinson's disease benefits from spinal cord stimulation[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(8):1155-1156.
- [17] Landi A, Trezza A, Pirillo D, *et al.* Spinal cord stimulation for the treatment of sensory symptoms in advanced Parkinson's disease[J]. *Neuromodulation*, 2013, 16(3):276-279.
- [18] Nishioka K, Nakajima M. Beneficial therapeutic effects of spinal cord stimulation in advanced cases of Parkinson's disease with intractable chronic pain: a case series[J]. *Neuromodulation*, 2015, 18(8):751-753.
- [19] Lai Y, Pan Y, Wang L, *et al.* Spinal cord stimulation with surgical lead improves pain and gait in Parkinson's disease after a dislocation of percutaneous lead: a case report[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2020, 98(2):104-109.
- [20] Sarica C, Zemmar A, Yousefi O, *et al.* Spinal cord stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of pain and motor outcomes[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2023, 101(4):244-253.
- [21] Cattaneo C, Jost WH. Pain in Parkinson's disease: pathophysiology, classification and treatment[J]. *J Integr Neurosci*, 2023, 22(5):132.
- [22] Allen NE, Moloney N, van Vliet V, *et al.* The rationale for exercise in the management of pain in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2015, 5(2):229-239.
- [23] Fayyaz M, Jaffery SS, Anwer F, *et al.* The effect of physical activity in Parkinson's disease: a mini-review[J]. *Cureus*, 2018, 10(7):e2995.
- [24] Osborne JA, Botkin R, Colon-Semenza C, *et al.* Physical therapist management of Parkinson disease: a clinical practice guideline from the american physical therapy association[J]. *Phys Ther*, 2022, 102(4):1.
- [25] Myers PS, Harrison EC, Rawson KS, *et al.* Yoga improves balance and low-back pain, but not anxiety, in people with Parkinson's disease[J]. *IJYT*, 2020, 30(1):41.
- [26] Carroll LM, Morris ME, O'Connor WT, *et al.* Evi-

- dence-based aquatic therapy guidelines for Parkinson's disease: an international consensus study[J]. *J Parkinsons Dis*, 2022, 12(2):621-637.
- [27] Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, *et al*. Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-analysis[J]. *J Pain*, 2018, 19(5):455-474.
- [28] 李筱媛, 王洪娟, 尹爱兵. 火针疗法配合普通针刺治疗帕金森病伴发疼痛患者三例的效果研究 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(3):329-331.
- [29] Yu SW, Lin SH, Tsai CC, *et al*. Acupuncture effect and mechanism for treating pain in patients with Parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1114.
- [30] Yaksi E, Yasar MF, Dogan N, *et al*. Is acupuncture effective against pain in patients with Parkinson's disease a randomized controlled study[J]. *Exp Biomed Res*, 2022, 5(2):204-216.
- [31] 朱扬, 罗志秀, 曾晓云. 低频重复经颅磁刺激治疗帕金森病伴疼痛疗效观察 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2019, 19(6):429-436.
- [32] Li J, Mi TM, Zhu BF, *et al*. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex relieves musculoskeletal pain in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 80:113-119.
- [33] Lapa J, Da CP, Teixeira MJ, *et al*. Burst transspinal magnetic stimulation alleviates nociceptive pain in Parkinson disease-a pilot phase II double-blind, randomized study[J]. *Neuromodulation*, 2023, 26(4):840-849.
- [34] 雷静, 尤浩军. 帕金森病疼痛的临床与基础研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(5):330-334.
- [35] Watanabe K, Hirano T, Katsumi K, *et al*. Characteristics and exacerbating factors of chronic low back pain in Parkinson's disease[J]. *Int Orthop*, 2015, 39(12):2433-2438.

• 消息 •

2024年《中国疼痛医学杂志》征稿与征订

《中国疼痛医学杂志》是由中华人民共和国教育部主管，北京大学和中华医学会疼痛学分会共同主办的专业性学术期刊。报道有关疼痛基础研究和临床诊疗的综合性学术刊物。现已被中文核心期刊（北京大学图书馆）、中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库（CSCD）来源期刊、世界期刊影响力指数（WJCI）报告等文献检索系统收录。《中国疼痛医学杂志》诚邀您投稿、订阅。

投稿：来稿可在杂志官网在线投稿 <http://casp.ijournals.cn>，请署真实姓名、工作单位、职称，附单位介绍信（信中须注明未“一稿两投”、署名无争议、对文章内容的真实性负责、无泄密内容）。投稿时请注明通信作者、提供伦理审查批号及证明、基金资助信息，以及详细的通信地址、邮编、联系电话、E-mail等。衷心希望《中国疼痛医学杂志》成为您了解疼痛医学发展和发表科研成果的平台之一。

订购：邮发代号：82-832，本刊为月刊，大16开本，80页，每册定价32.00元，全年12期，共384.00元。欢迎在当地邮局订阅或直接联系编辑部订阅。

编辑部地址：北京市海淀区学院路38号，《中国疼痛医学杂志》编辑部

杂志官网：<http://casp.ijournals.cn>

联系电话：010-82801712；010-82801705

电子邮箱：pain1712@126.com

联系人：赵磊

