

# 纤维肌痛综合征发病机制及治疗研究进展

葛晶晶

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年8月3日; 录用日期: 2023年9月8日; 发布日期: 2023年9月20日

## 摘要

纤维肌痛综合征(FMS)是一种以全身广泛性肌肉骨骼疼痛为主要特征的一种疾病, 同时或可伴有疲劳、焦虑、睡眠障碍、头痛、认知功能障碍、关节区胀痛和麻木感等症状, 患者可在颈、背、胸、腰、臀、膝等特定部位出现明显压痛。本病患病率高, 且患病率随年龄增长呈上升趋势, 患者的生活质量随之显著下降。本病的发病机制尚不明确, 但国内外医者对本病的认识及治疗都有着相同与各自的独到之处。本文将从中西医视角分析FMS的发病机制及临床治疗展开论述。

## 关键词

纤维肌痛综合征, 中西医研究进展

# Research Progress on Pathogenesis and Treatment of Fibromyalgia Syndrome

Jingjing Ge

Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 3<sup>rd</sup>, 2023; accepted: Sep. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 20<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a disease characterized by generalized musculoskeletal pain, which may be accompanied by fatigue, anxiety, sleep disorders, headache, cognitive dysfunction, joint tenderness and numbness. Patients may have obvious tenderness in specific parts of the neck, back, chest, waist, hip, knee and so on. The prevalence of this disease is high, and the prevalence rate increases with age, and the quality of life of patients decreases significantly. The pathogenesis of this disease is not clear, but domestic and foreign doctors have the same and their own unique understanding and treatment of this disease. This article will analyze the pathogenesis and clinical treatment of FMS from the perspective of traditional Chinese and Western medicine.

## Keywords

### Research Progress of Fibromyalgia Syndrome, Progress in Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 纤维肌痛综合征中医病名的命名及病因

因 FMS 的临床症状表现为周身广泛性肌肉骨骼疼痛,故中医常以“周痹”、“痹病”命名。《素问·痹论》有言:“风寒湿三气杂至,合而为痹。其风气胜者为行痹;寒气胜者为痛痹;湿气胜者为着痹。”根据感邪季节不同,又可分为“骨痹、筋痹、脉痹、肌痹、皮痹”等。《灵枢·周痹》记载:“周痹者,在于血脉之中风寒湿气,客于外分肉之间……”“此内不在藏,而外未发于皮,独居于分肉之间,真气不能周,故命曰周痹”。《气痹论》中云“气痹者,愁忧思喜怒过多,则气结于上……壅而不散则痛,留而不聚则麻”。在临床中可由其发病诱因对应命名。

近代多位医家根据行医经验并结合临床病例对 FMS 的中医病因有了深刻的认识。情志失调为主要致病因素,近年来生活中各方面压力逐渐增大,人们更易因忧思气结致病。情志失调给人体所带来的病理变化可致五脏功能紊乱。《素问·举痛论》所说:“百病生于气也……思则气结。”“思则心有所存,神有所归,正气留而不行,故气结矣。”情志失调可致肝失疏泄,气机不畅,气为血帅,气滞则血瘀,脉络瘀滞,故生疼痛;《灵枢·本神》说“肝藏血,血舍魂”,忧思过度则暗耗阴血,肝血不足则魂不守舍,必使睡眠不佳。血不养心,心神不宁则睡眠不佳;思虑亦可伤脾,脾失运化,气血生化无源必使人疲倦乏力。此外风寒湿阻、肝血不足、肝郁脾虚、肝肾亏虚亦可致病。

## 2. 现代医学对于纤维肌痛综合征生理病理的研究进展

FMS 在现代医学领域中属于情感谱系障碍(ASD)的疾病,ASD 常同时发生在个体和家庭中,并具有生理异常以及可能对其病因至关重要的遗传危险因素,其经常因长期发病而带有精神上的伴随症状,最常见的伴随症状为是注意力缺陷、MDD、广泛性焦虑障碍等症状[1]。FMS 通常在年轻或中年女性中表现为慢性广泛疼痛,僵硬,疲劳,睡眠中断和认知困难[2]。本病患病率为 1.3%~8%,40~60 岁高发,男女之比为 1:2,且患病率随年龄增长呈上升趋势[3]。FMS 通常与许多其他不明原因的症状,例如焦虑或抑郁以及日常生活活动的功能障碍共存。FMS 通常会引起广泛的疼痛,主要影响身体两侧,并有许多“压痛点”。尽管 FMS 具有广泛性躯体疼痛,但并不伴有组织炎症、组织损伤或畸形。

纤维肌痛背后的确切病理生理机制仍不确定,尽管它可能是多因素引起的,包括皮质信号异常、抑制性疼痛调节机制的降低和疼痛通路的分子变化。然而,显而易见的是,纤维肌痛患者对各种刺激的敏感性增加,包括机械压力和缺血、冷和热。通常,感觉输入的来源(例如神经病变)在动物和人类神经性疼痛模型中都是可识别的,并且当去除源头时疼痛敏感性明显降低。纤维肌痛患者从哪里获得独特的感觉信息尚不清楚。正因为如此,在讨论纤维肌痛的病理生理学时,大多数研究该病症的研究人员使用术语“感觉输入的中枢增强”而不是中枢敏化。Cagnie 等人在 2014 年进行的一项系统评价发现了 22 项利用神经影像技术评估 FMS 患者大脑活动的研究。在他们的评论中,8 篇文章利用基于体素的形态测量(VBM)来评估脑容量。在 FMS 和中度中枢致敏 VBM 患者中,它们共同发现灰质的物理减少主要见于前扣带皮

层和前额叶皮层,但整体灰质保持不变[4],灰质体积丢失的增加与长期 FMS 患者之间似乎确实存在时间相关性,13 项研究着眼于与各种疼痛阈值相关的 fMRI 图像,他们发现与 FMS 患者刺激较低的疼痛处理相关的大脑区域的皮质血流量增加。此外,他们还发现有证据表明 FMS 患者下行疼痛调节系统的连通性降低,特别是从 ACC 前扣带皮层到杏仁核、海马体和脑干[5]。当传入的 A-delta 和 C-纤维在背角突触时,它们通常会释放谷氨酸(glutamate)和 P 物质(substance P),从而通过脊髓丘脑束启动痛信号。阿片类药物通常与最常见的受体结合,最常见的是位于在该连接处突触的神经元中的  $\mu$ -阿片受体(MOR) [6]。MOR 激活后,诱导 G 蛋白异源三聚体(Gi/o)的解离,释放出  $G\alpha$  和  $G\beta\gamma$  亚基。 $G\alpha$  亚基抑制腺苷酸环化酶(AC)的活性,降低细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的水平,减少蛋白激酶 A(PKA)的激活。 $G\beta\gamma$  亚基直接或间接地激活钾通道( $K^+$  channel),使细胞内钾离子外流,导致细胞超极化。超极化使电压门控钙通道( $Ca^{2+}$  channel)关闭,减少细胞内钙离子的流入,降低神经递质的释放[7]。谷氨酸和 P 物质又是介导疼痛信号传递的兴奋性神经递质。当谷氨酸和 P 物质的释放减少时,疼痛信号在脊髓水平被抑制,不会传递到大脑皮层,从而产生镇痛效果[8]。此外,当通路启动时,周围灰质中的 Gaba 减少,导致腹内侧髓质中 18-羟色胺和去甲肾上腺素传递增加,从而可以有效减少疼痛感[7]。据推测,反复刺激 C 纤维(如 FMS 等慢性疼痛状态)可导致抑制性阿片类药物和中间神经元凋亡。中间神经元的减少与 d 二级神经元中的谷氨酸, P 物质及神经生长因子的释放增加以及阿片类药物和血清素水平的中枢降低有关,进而导致“结束”机制。结束性表现为上行性疼痛信号逐渐增加,同时抑制性下行性疼痛调节逐渐减弱。随着时间的流逝,这种机制会导致集中性疼痛、异常性疼痛和痛觉过敏,就像现在通常不会达到疼痛阈值的刺激一样。痛觉过敏和异常性疼痛发展背后的其他机制涉及小胶质细胞和 TLR4 受体。小胶质细胞是中枢神经系统巨噬细胞或大脑和脊髓的主要防御系统。通常处于静止状态,它们会被包括细胞死亡、外周炎症和感染在内的触发因素激活。一旦激活,它们就会发生形态变化,并释放出许多细胞因子和其他促炎介质[9]。TLR4 是在小胶质细胞外膜上发现的一种受体,它们在细胞的活化中起着不可或缺的作用。TLR4 通常与病原体相关分子模式(PAMPS)和 LPS 结合,这两者都与感染,受损组织或细胞死亡有关。TLR4 通过重复慢性的刺激调导致小胶质细胞增殖和过度活化。这种不受调节的激活不仅在宏观水平上产生影响脊柱和脑部疼痛通路的变化,而且在分子水平上调节基因表达和受体浓度。

可能导致 FMS 患者出现症状的其他次要机制包括神经递质减少,激素水平改变,遗传和环境触发因素。血清素对调节情绪特别重要,抑郁和焦虑,与健康对照组相比,FMS 患者已被证明这些神经递质减少。疼痛调节通路的改变可以通过降低 Gaba 对周围灰质的影响来解释血清 14-羟色胺水平的降低[10]。生理压力会导致疲劳、工作能力下降和失眠等症状。许多研究着眼于下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴与 FMS 的关系异常。总的来说,他们已经证明了应激反应的亢进,尽管这些变化的确切性质尚未得到澄清。例如,与对照组相比,FMS 患者的皮质醇水平与觉醒时和觉醒后 23 小时疼痛之间存在显著相关性[11]。另一项研究发现,纤维肌痛患者的血浆皮质醇总值(P 001.24)以及皮质醇的峰谷水平也高于 RA 患者单核细胞的功能。研究发现 FMS 患者基础 cAMP 水平降低。另一种方法是,16 例 FMS 患者进行静态膝关节伸展直至筋疲力尽,血浆儿茶酚胺和 ACTH 均低于两组患者的 26 例健康对照组[12]。尽管研究正在进行中,但目前还不完全清楚为什么存在这些异常的激素水平。

遗传学和 FMS 的作用尚未明确定义,但有人认为,遗传易感个体处于许多环境压力会导致 FMS 的发展。FMS 对女性的影响比高于男性,比例为 2:1。FMS 的特征是强烈的家族聚集。FMS 患者的一级亲属患该病的可能性是 RA 患者的 8.5 倍。两项大型双胞胎调查研究也支持遗传和家族连锁的证据,估计遗传率为 48%~54% [13]。2013 年,来自纤维肌痛家庭研究的 116 个家庭的队列研究 FMS 首次进行了全基因组连锁扫描。他们发现,使用 FMS 人群患病率为 13%的估计兄弟姐妹复发风险比为 6.2,进一步支持 FMS 的遗传性。已发现数百种疼痛调节基因,包括儿茶酚-O-甲基转移酶、 $\mu$  阿片受体、GTP 环水解酶 1、

钠通道和 GABA 神经能途径蛋白[14]。最近已着手几项候选基因组的研究来评估这些疼痛相关基因，发现血清素能、多巴胺能和儿茶酚胺能基因多态性可能在 FMS 的病因和发病机制中发挥作用，但这些研究不一致，并且这些多态性与其他共病相关基因相似，并非 FMS 所独有。已经证明，疼痛相关基因的遗传变异和遗传机制在慢性疼痛的发作中起着 50% 的作用，忽略了遗传变异与疼痛反应之间的可能关系。

纤维肌痛的病理生理学受异常疼痛信号、遗传易感性、异常神经内分泌和自主神经系统活动、环境触发因素和睡眠障碍的影响。纤维肌痛的发病机制尚不清楚，诊断在实践中仍为临床。纤维肌痛患者的疼痛敏感性增强和广泛疼痛的持续性可能是由感觉输入的中枢处理的变化和内源性疼痛抑制的缺陷引起的。

### 3. 中医对于纤维肌痛的研究进展

中医对于 FMS 的病机上文已有论述，中医中药及中医特色疗法对于 FMS 的治疗亦有其独特之处，例如梁美珍等通过观察口服柴胡藤芍汤前后对于 FMS 患者前后压痛点的对比，压痛的 VAS 评分来评估其有效性，实验表明，柴胡藤芍汤能有效治疗 FMS 患者的疼痛症状[15]，贺广全等依据“阳气调神养筋”理论针刺治疗已取得了不错的临床效果[16]。中医特色疗法还包括推拿，体外冲击波治疗等，综上所述，中医治疗对于 FMS 的患者均起到不错的疗效，但其治疗的机制原理尚不明确，需要我们进一步研究及开发。

### 4. 现代医学对于 FMS 的研究进展

现代医学对于 FMS 的治疗具有局限性，最通用的办法为抗焦虑给予阿米替林，配合止痛药普瑞巴林等有效减轻症状，同时给予心理辅导，但临床有效率并不高，且停药后复发的概率大，刘佳艳[17]等发现牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液在动物实验上治疗 FMS 造模小鼠具有很好的疗效，但是想要进一步用于临床中需要进一步的验证。

**总结：**FMS 的疾病机理尚不明确，虽有各种假说，但需要进一步的实验验证，中医特色疗法治疗 FMS 有其独特的疗效，但易复发，现代医学对于 FMS 的治疗在于对症状的治疗，没有从根本上解决问题，停药后会短时间内再次产生症状，且长时间服药后会产生依赖性，故寻找一种安全有效的治疗 FMS 的治疗方法成为一种具有十足潜力的研究方向。

### 参考文献

- [1] McCarthy, J. (2016) Myalgias and Myopathies: Fibromyalgia. *FP Essentials*, **440**, 11-15.
- [2] Rusu, C., Gee, M.E., Lagacé, C. and Parlor, M. (2015) Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia in Canada: Prevalence and Associations with Six Health Status Indicators. *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada*, **35**, 3-11. <https://doi.org/10.24095/hpcdp.35.1.02>
- [3] 姜刚刚, 田杰祥, 漆文霞, 等. 维生素 D 在纤维肌痛综合征中的影响机制及研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(9): 63-68.
- [4] Cagnie, B., Coppieters, I., Denecker, S., Six, J., Danneels, L. and Meeus, M. (2014) Central Sensitization in Fibromyalgia? A Systematic Review on Structural and Functional Brain MRI. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **44**, 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.01.001>
- [5] Jensen, K.B., Loitole, R., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H., Williams, S.C., Choy, E., Mainguy, Y., et al. (2012) Patients with Fibromyalgia Display Less Functional Connectivity in the Brain's Pain Inhibitory Network. *Molecular Pain*, **8**. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-8-32>
- [6] Wang, Y., Zhuang, Y., Diberto, J.F., et al. (2023) Structures of the Entire Human Opioid Receptorfamily. *Cell*, **186**, 413-427. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.026>
- [7] 聂登云, 吕志刚. 调节阿片受体 MOR 胞内信号转导的分子机制研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(10): 725-731.
- [8] Zhang, X.-Y., Dou, Y.-N., Yuan, L., Li, Q., Zhu, Y.-J., Wang, M. and Sun, Y.-G. (2020) Different Neuronal Populations Mediate Inflammatory Pain Analgesia by Exogenous and Endogenous Opioids. *eLife*, **9**, e55289. <https://doi.org/10.7554/eLife.55289>

- 
- [9] Ribeiro, H., Sarmiento-Ribeiro, A.B., Andrade, J.P. and Dourado, M. (2022) Apoptosis and (in) Pain—Potential Clinical Implications. *Biomedicines*, **10**, Article No. 1255. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061255>
- [10] Woolf, C.J. (2011) Central Sensitization: Implications for the Diagnosis and Treatment of Pain. *Pain*, **152**, S2-S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
- [11] McLean, S.A., Williams, D.A., Harris, R.E., Kop, W.J., Groner, K.H., Ambrose, K., Lyden, A.K., Gracely, R.H., Crofford, L.J., Geisser, M.E., et al. (2005) Momentary Relationship between Cortisol Secretion and Symptoms in Patients with Fibromyalgia. *Arthritis Care & Research*, **52**, 3660-3669. <https://doi.org/10.1002/art.21372>
- [12] Adler, G.K., Kinsley, B.T., Hurwitz, S., Mossey, C.J. and Goldenberg, D.L. (1999) Reduced Hypothalamic-Pituitary and Sympathoadrenal Responses to Hypoglycemia in Women with Fibromyalgia Syndrome. *The American Journal of Medicine*, **106**, 534-543. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00074-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00074-1)
- [13] Kadetoff, D. and Kosek, E. (2010) Evidence of Reduced Sympatho-Adrenal and Hypothalamic-Pituitary Activity during Static Muscular Work in Patients with Fibromyalgia. *Journal of Rehabilitation Medicine*, **42**, 765-772. <https://doi.org/10.2340/16501977-0597>
- [14] Arnold, L.M., Hudson, J.I., Hess, E.V., Ware, A.E., Fritz, D.A., Auchenbach, M.B., Starck, L.O. and Keck Jr., P.E. (2004) Family Study of Fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, **50**, 944-952. <https://doi.org/10.1002/art.20042>
- [15] 梁美珍, 林捷, 徐日明. 柴胡藤芍汤治疗纤维肌痛综合征(肝郁脾虚型)临床研究[J]. 四川中医, 2023, 41(5): 169-171.
- [16] 贺广权, 刘渝松, 杨晓全, 等. “阳气调神养筋”理论在针刺治疗纤维肌痛综合征中的应用探析[J]. 中国中医急症, 2023, 32(6): 1012-1015.
- [17] 刘桂艳, 佟胜全, 李雅娟, 等. 牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液治疗纤维肌痛综合征前瞻性研究[J]. 重庆医学, 2011, 40(28): 2838-2839+2842.