

· 综述 ·

复杂区域疼痛综合征的研究进展

徐妍¹, 许继军², 潘寅兵^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院麻醉与围术期医学科, 江苏 南京 210029; ²克利夫兰医学中心, 克利夫兰 999039, 美国

[摘要] 复杂区域疼痛综合征(complex regional pain syndrome, CRPS)是一种局部性的神经病理性疼痛,其发病机制尚不明确。目前认为,CRPS的产生是多因素的,早期诊断和治疗可改善其预后。文章就近年来CRPS的流行病学、发病机制、临床诊断及治疗方法的最新研究进展进行综述。

[关键词] 复杂区域疼痛综合征;机制;诊断;治疗

[中图分类号] R338.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)07-1017-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20230717

Research progress of complex regional pain syndrome

XU Yan¹, XU Jijun², PAN Yinbing^{1*}

¹Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ²Cleveland Clinic, Cleveland 999039, USA

[Abstract] Complex regional pain syndrome is one of the neuropathic pain disorders, and its pathogenesis is still unclear. At present, it is believed that the etiology of CRPS is multifactorial. Early diagnosis and treatment can improve its prognosis. This article reviews the latest research progress in the epidemiology, pathogenesis, clinical diagnosis, and treatment of CRPS.

[Key words] complex regional pain syndrome; mechanism; diagnosis; treatment

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(07): 1017-1021]

复杂区域疼痛综合征(complex regional pain syndrome, CRPS)是一种严重的神经病理性疼痛综合征,常与肢体创伤性损伤或手术相关^[1]。CRPS分为两种类型:无明确神经损伤的CRPS-I型和伴有神经损伤的CRPS-II型^[2]。随着病程进展,CRPS可出现多种临床表现,如痛觉过敏、异位疼痛(受累肢体的未损伤区域到对侧肢体和身体其他部位自发和诱发出出现弥漫性疼痛)、肿胀、皮肤变色、自主神经变化(肤温不对称、循环不良、异常出汗)、运动障碍(震颤和局灶性肌张力障碍)以及情绪和认知的变化。本文就近年来CRPS相关的研究进展进行综述。

1 流行病学

CRPS女性易感率是男性的3~4倍^[3]。肥胖、糖尿病、甲状腺功能减退症和贫血等基础疾病的患者较少发生CRPS^[3]。一项规模较小的研究发现,CRPS的总体患病率为1.2%,与女性、长期残疾和多种疼痛呈正相关^[4]。

2 发病机制

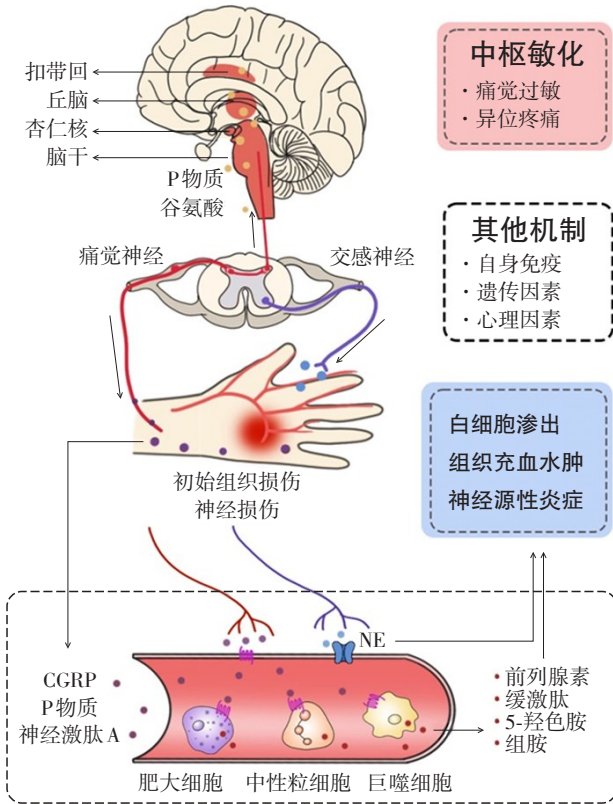
CRPS发病机制仍在探索中,目前认为其发生发展与中枢和外周神经系统功能障碍、免疫功能、遗传及心理因素等相关(图1)。

2.1 中枢机制

近期研究表明中枢机制在CRPS主要临床症状中占主导地位^[5],中枢机制不仅影响与疼痛相关的感觉通路,还导致神经可塑性、感觉映射和运动功

[基金项目] “511 腾飞工程”面上项目(JSPH-511B-2018-8)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: panyinbing@sina.com



CRPS患者肢体局部组织损伤或神经损伤后,扣带回、丘脑、杏仁核、脑干脑区活动性增强。外周C纤维释放CGRP、P物质、神经激肽A等神经肽作用于外周血管引起神经源性炎症,肥大细胞、中性粒细胞、巨噬细胞释放5-羟色胺、组胺等炎症介质表现出组织充血水肿;脊髓背角释放谷氨酸、P物质等神经肽引起中枢敏化。此外,自主神经功能紊乱、自身免疫、遗传及心理因素也参与CRPS的发生发展。

图1 CRPS病理生理机制图

Figure 1 The pathophysiological mechanisms of CRPS

能的变化^[5],神经影像学可见脑干、杏仁核、扣带回、岛叶等区域功能活性增强^[5]。

CRPS患者表现出中枢神经系统可塑性改变——中枢敏化,即脊髓痛觉神经元对外周输入信号过度敏感^[6]。中枢敏化主要由脊髓背角中枢末梢释放谷氨酸和P物质等神经肽介导,增强了脊髓至大脑皮层痛觉回路中的信号传递,降低了中枢对机械和热刺激的反应阈值,并导致机械性痛觉过敏和异位疼痛。最近一项研究表明脊髓中间神经元中电压门控钠通道(Nav1.7和Nav1.8)的表达增加也参与中枢敏化^[7]。

中枢神经系统功能障碍的另一表现是运动功能受损,肌张力障碍是CRPS中最常见的运动障碍^[8]。鞘内注射γ-氨基丁酸(GABA)B型受体(GABA_B)激动剂巴氯芬可增强脊髓抑制神经传递,改善CRPS患者的肌张力障碍。脊髓介导的GABA能机制可能

在与CRPS相关的肌张力障碍中起着特殊的作用,有待进一步研究。

2.2 外周机制

2.2.1 神经炎症

CRPS伴随神经源性炎症增加^[9]。神经源性炎症主要由降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)、P物质和神经激肽A等神经肽介导,这些神经肽由C纤维末梢通过轴突反射机制释放。CGRP激活平滑肌和内皮细胞中的CGRP1受体,诱导小动脉血管化;P物质和神经激肽A通过激活内皮细胞中神经激肽A1受体促进血管通透性;这些机制导致充血、组织水肿和白细胞渗出。CGRP和P物质不仅可以激活驻留细胞(如肥大细胞和树突状细胞)释放组胺、血清素、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α等炎症介质吸引炎症细胞进一步促进炎症,也作用于局部伤害性Aδ纤维诱导周围神经敏化^[10]。此外,CGRP还可以促进汗腺功能和毛发生长^[11]。

2.2.2 自主神经系统紊乱

CRPS患者自主神经系统失衡常导致皮肤颜色改变、心率增加、心率变异性降低、心排量降低、出汗过多及四肢温度变化^[12]等临床表现。在CRPS急性期,交感神经系统活性降低,去甲肾上腺素释放减少使受累肢体的血流量增加,形成温暖、红色的肢体。慢性期,交感神经系统过度兴奋,促炎细胞因子(如内皮素-1)的长期释放导致血管收缩,形成寒冷、蓝色、潮湿的肢体^[13]。交感神经激活时CRPS患者的疼痛强度显著增加,是伤害性纤维的肾上腺素受体表达导致交感神经-传入耦合,产生交感神经介导的疼痛^[14]。

外周机制有助于更好地理解CRPS的病理生理发病机制,以及确定新的治疗靶点。

2.3 自身免疫机制

研究表明CRPS持续性的疼痛超敏是自身抗体维持的,自身抗体的形成是针对自主神经系统产生的,作用是增强炎症从而加重症状^[15]。高达70%的CRPS患者血清中抗自主IgG抗体升高,丙种球蛋白冲击治疗可减轻一些长期CRPS患者的疼痛^[16]。

2.4 其他机制

CRPS存在潜在遗传易感性,有研究发现CRPS患者人类白细胞抗原(HLA)亚型DRB1显著上调,DQB1显著下调^[17]。CRPS的发展是否与基因有关还需要更多的研究来确定。DNA甲基化表观遗传因素是遗传研究的另一个有趣途径,超过1/3的

CRPS患者抗神经元抗体水平高于正常水平^[18]。

遗传因素和表观遗传因素均在免疫系统的特征中发现,关注免疫系统、炎症系统以及它们与CRPS的关系将是进一步深入了解CRPS发生的重要方法。

心理因素如焦虑、抑郁的患者CRPS病情较对照组严重^[19],这可能与儿茶酚胺释放增加导致痛觉敏感和肾上腺素能症状相关。

3 临床诊断

CRPS是以疼痛和交感神经系统功能障碍为特征的疼痛综合征,可分为I型和II型,I型无神经损伤,II型存在主要的周围神经损伤。目前临床诊断仍沿用2010年修订的布达佩斯(Budapest criteria)标准^[20]:①持续的疼痛,与任何刺激事件都不成比例;②具有感觉、血管运动、水肿、运动营养4种临床表现中的至少1种症状;③在诊断时必须至少显示下列2种或多种体征[a感觉:感觉过敏或异位疼痛;b血管运动:温度不对称,皮肤颜色改变或皮肤颜色不对称;c肌肉运动或水肿:水肿,出汗变化或出汗不对称;d运动或营养:运动范围减小,运动功能障碍(虚弱、震颤或肌张力障碍),或营养变化(头发、指甲或皮肤)];④没有其他诊断能更好地解释这些症状和体征。

4 治疗

CRPS症状随着时间的推移而进展,早期治疗对患者预后至关重要,其治疗目标是恢复肢体功能、减少疼痛和改善生活质量。成功治疗的关键依赖于训练有素、协调一致、经验丰富的多学科团队。治疗方式包括物理治疗、心理治疗、药物治疗和介入治疗。

4.1 物理治疗

物理治疗是CRPS的基础和一线治疗,其治疗目的是改善CRPS患者患肢的功能。在充足镇痛条件下,早期物理治疗包括温和的脱敏,如按摩、电疗、针灸、对比浴等。当患者能够适应这些治疗时,再开始进行温和的柔韧性和肌力增强训练。后期物理治疗包括更积极的运动练习、应力负荷、等张强化和一般有氧训练。功能康复是物理治疗的最后阶段。

4.2 药物治疗

特异性针对CRPS的药物临床研究很少。最常用的药物包括抗抑郁药、抗惊厥药、糖皮质激素和

阿片类药物。

抗抑郁剂:阿米替林、去甲替林和多塞平是这类药物中最常用的3种药物,其镇痛机制可能与中枢神经系统去甲肾上腺素和5-羟色胺再摄取抑制的作用相关。抗抑郁剂的不良反应包括抗胆碱能作用(口干和镇静)、抗肾上腺素能作用(体位性低血压)和心律失常,在临床使用中需要关注这些药物的不良反应。

抗惊厥药:普瑞巴林、加巴喷丁为常用药物,是γ-氨基丁酸受体激动剂,用于治疗神经病理性疼痛,对CRPS可能有一定的镇痛作用。目前尚无证据表明普瑞巴林、卡马西平或苯妥英钠治疗CRPS的有效性。

NMDA受体拮抗剂:氯胺酮用于治疗CRPS的可能机制是抑制N-甲基-天冬氨酸(NMDA)伤害性感受通路敏化。研究表明局部和静脉注射氯胺酮在难治性CRPS患者中可以有效地缓解疼痛^[21]。然而,近期并没有开展大规模的随机对照研究来进一步阐明其疗效,这与氯胺酮相关不良反应和难以找到合适的安慰剂有关。

糖皮质激素:在CRPS的早期过程中,组织或神经损伤产生大量的炎症介质,早期糖皮质激素短疗程治疗有积极作用。其实际作用机制尚不完全清楚,除抗炎作用外,还包括抑制异位神经放电。长期使用糖皮质激素的风险收益比存在问题,不推荐CRPS患者长期使用该策略。

双膦酸盐:双膦酸盐可调节炎症介质、神经生长因子的表达,减少初级传入伤害感受器的诱导激活,并可调节骨髓细胞的增殖和迁移^[22]。最新临床试验发现静脉注射奈立膦酸可改善CRPS患者疼痛和活动范围^[23]。双膦酸盐治疗的长期有效性、最佳频率、治疗持续时间和剂量有待进一步研究。

自由基清除剂:过度的炎症反应会导致自由基大量产生,破坏正常组织。目前认为自由基清除剂(如甘露醇、二甲亚砷、N-乙酰半胱氨酸)可以抑制疾病发展过程。外用二甲亚砷(50%乳膏)已证实在疼痛、残疾、水肿、颜色和患肢活动度方面具有显著的改善作用^[24]。

阿片类药物:使用阿片类药物治疗CRPS仍存有争议。阿片类药物治疗神经病理性疼痛疗效可能欠佳。当疼痛无法通过热疗、冰敷或抗惊厥药和抗抑郁剂等药物缓解时,使用阿片类药物是合适的。当疼痛影响患者物理治疗和康复时,可考虑使用阿片类药物。

其他药物:口服交感神经药物(如哌唑嗪)、可乐定、肌肉松弛剂(如环苯扎林)和钙通道阻滞剂(如硝苯地平)在特定患者中有治疗效果。这些药物的经验有限,无法推荐广泛的临床应用,但其中一种或多种药物可能对个别患者有帮助。中枢作用的肌肉松弛剂如巴氯芬可能对运动障碍(如肌张力障碍、痉挛)的CRPS患者有用。

4.3 区域麻醉技术

区域麻醉阻滞适用于对药物和物理治疗疗效不佳的中、重度疼痛患者,有严重交感神经功能障碍体征的患者以及在诊断性交感神经阻滞疼痛得到显著改善的患者。区域麻醉阻滞的目的是缓解疼痛以促进物理治疗和康复。主要的区域阻滞为交感神经阻滞和躯体/交感神经联合阻滞。交感神经阻滞保留了感觉和运动功能,交感神经阻滞疼痛未改善的患者需要联合躯体/交感神经阻滞。

交感神经阻滞:已用于治疗CRPS多年。每天或每隔1 d进行一系列交感神经阻滞,并使用局麻药持续1~3周。颈、腰椎交感干阻滞可采用间歇阻滞的方式,或在交感干旁放置导管每天进行局部麻醉。

躯体阻滞:硬膜外或躯体或腰丛的传导阻滞可以每天或每隔1 d进行,或放置导管进行频繁的局部麻醉。这种方法可以促进物理治疗,在物理治疗过程中必须特别注意,患者可能在区域麻醉下意外受伤,如肌肉肌腱挛缩。

4.4 神经调控

神经调控是向中枢神经轴输送电流或化学物质调节中枢疼痛通路,是未来治疗神经病理性疼痛的热门方式。

脊髓背侧或背根神经节电刺激:电刺激需要经皮将电极植入硬膜外背侧或背根神经节,达到支配疼痛区域的神经根水平。作用机制包括抑制过度兴奋的中枢神经回路,减少交感神经输出,以及反向激活血管活性物质的释放^[5]。

鞘内镇痛:适用于口服阿片类药物不能合理镇痛的患者。有肌张力异常的CRPS患者,鞘内注射巴氯芬可降低肌张力异常、改善功能、降低疼痛水平。经椎管内和硬膜外给予可乐定已被证明可以减轻CRPS患者的疼痛^[25]。

5 总结与展望

医学界关注CRPS已多年,但人们对CRPS的研究和认知仍有限,其发病机制尚不明确,到目前为

止并没有一个具有显著治疗效果的临床治疗方案。近年来,临床医生采用多学科多方法治疗CRPS患者顽固性疼痛,提高患者生活质量。未来仍需更深入更清晰地开展大规模临床研究,以透彻了解CRPS发病机制,为治疗CRPS提供特异性的靶点及药物,中枢和外周神经调控是未来治疗CRPS的热点。

[参考文献]

- [1] MERTZ K, TRUNZTER J, WU E, et al. National trends in the diagnosis of CRPS after open and endoscopic carpal tunnel release[J]. *J Wrist Surg*, 2019, 8(3):209-214
- [2] ELDUFANI J, ELAHMER N, BLAISE G. A medical mystery of complex regional pain syndrome [J]. *Heliyon*, 2020, 6(2):e03329
- [3] ELSHARYDAH A, LOO N H, MINHAJUDDIN A, et al. Complex regional pain syndrome type 1 predictors-epidemiological perspective from a national database analysis [J]. *J Clin Anesth*, 2017, 39:34-37
- [4] MURPHY K R, HAN J L, YANG S, et al. Prevalence of specific types of pain diagnoses in a sample of United States adults [J]. *Pain Physician*, 2017, 20(2):E257-E268
- [5] SUN L, PENG C, JOOSTEN E, et al. Spinal cord stimulation and treatment of peripheral or central neuropathic pain: mechanisms and clinical application [J]. *Neural Plast*, 2021, 2021:5607898
- [6] DRUMMOND P D, FINCH P M, BIRKLEIN F, et al. Hemi-sensory disturbances in patients with complex regional pain syndrome[J]. *Pain*, 2018, 159(9):1824-1832
- [7] SUN L, XIA R, JIANG J, et al. MicroRNA-96 is required to prevent allodynia by repressing voltage-gated sodium channels in spinal cord [J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 202:102024
- [8] MICHELS T. Peripheral neuropathic pain and pain related to complex regional pain syndrome with and without fixed dystonia - efficient therapeutic approach with local anesthetics[J]. *Local Reg Anesth*, 2020, 13:11-16
- [9] 邱晓, 华艳, 白玉龙. 神经源性炎症在复杂性区域疼痛综合征发病中的作用机制研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27(3):329-334, 346
- [10] MISIDOU C, PAPAGORAS C. Complex regional pain syndrome: an update [J]. *Mediterr J Rheumatol*, 2019, 30(1):16-25
- [11] RUBIO M A, HERRANDO-GRABULOSA M, GAJA-CAPDEVILA N, et al. Characterization of somatosensory neuron involvement in the SOD1^{G93A} mouse model [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):7600

- [12] KNUDSEN L F, TERKELSEN A J, DRUMMOND P D, et al. Complex regional pain syndrome: a focus on the autonomic nervous system[J]. *Clin Auton Res*, 2019, 29 (4): 457-467
- [13] BHARWANI K D, DIK W A, DIRCKX M, et al. Highlighting the role of biomarkers of inflammation in the diagnosis and management of complex regional pain syndrome [J]. *Mol Diagn Ther*, 2019, 23(5): 615-626
- [14] DOROSHENKO M, TURKOT O, HORN D B. Sympathetic nerve block[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC., 2022
- [15] CUHADAR U, GENTRY C, VASTANI N, et al. Autoantibodies produce pain in complex regional pain syndrome by sensitizing nociceptors [J]. *Pain*, 2019, 160 (12): 2855-2865
- [16] BIRKLEIN F, AJIT S K, GOEBEL A, et al. Complex regional pain syndrome-phenotypic characteristics and potential biomarkers [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14 (5): 272-284
- [17] TAN W L, SONG Y, MO C, et al. Analysis of gene expression profile microarray data in complex regional pain syndrome[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 3371-3378
- [18] BRUEHL S, GAMAZON E R, VAN DE VEN T, et al. DNA methylation profiles are associated with complex regional pain syndrome after traumatic injury [J]. *Pain*, 2019, 160(10): 2328-2337
- [19] URITS I, SHEN A H, JONES M R, et al. Complex regional pain syndrome, current concepts and treatment options [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2018, 22(2): 10
- [20] HARDEN N R, BRUEHL S, PEREZ R S G M, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for complex regional pain syndrome [J]. *Pain*, 2010, 150(2): 268-274
- [21] ZHAO J, WANG Y, WANG D. The effect of ketamine infusion in the treatment of complex regional pain syndrome: a systemic review and meta-analysis [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2018, 22(2): 12
- [22] TZSCHENTKE T M. Pharmacology of bisphosphonates in pain[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(9): 1973-1994
- [23] FAGGIANI M, PICCATO A, BARONI C, et al. Intravenous treatment with biphosphates in complex regional pain syndrome[J]. *Acta Biomed*, 2021, 92(4): e2021190
- [24] TIHISTA M, ROBINSON E, POLMEAR M, et al. Pharmacologic treatments in upper extremity complex regional pain syndrome: a review and analysis of quality of evidence [J]. *Hand(N Y)*, 2022, doi:10.1177/15589447221131847
- [25] DUONG S, BRAVO D, TODD K J, et al. Treatment of complex regional pain syndrome: an updated systematic review and narrative synthesis [J]. *Can J Anaesth*, 2018, 65(6): 658-684
- [收稿日期] 2023-01-18
(责任编辑:蒋莉)

(上接第 1016 页)

- [31] DANG X, YANG L, GUO J, et al. miR-145-5p is associated with smoke-related chronic obstructive pulmonary disease via targeting KLF5 [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 300: 82-90
- [32] MING X, DUAN W, YI W. Long non-coding RNA NEAT1 predicts elevated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) susceptibility and acute exacerbation risk, and correlates with higher disease severity, inflammation, and lower miR-193a in COPD patients [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(8): 2837-2848
- [33] 徐百川,李艺婷,赵虎雷,等.呼出气冷凝液生物标志物检测在呼吸系统疾病中的应用现状及前景[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(2): 139-144
- [收稿日期] 2022-04-26
(责任编辑:蒋莉)