

复杂性区域疼痛综合征的诊疗研究进展

衣培强¹, 衣玉胜²

[摘要] 复杂性区域疼痛综合征是一临床发生及发展过程复杂的慢性神经病理性疼痛综合征, 突出特征是顽固性异常疼痛。其诊断主要依据临床症状, 而治疗较为复杂, 常需物理治疗、药物及介入性治疗等多学科多种技术联合应用。本文就近几年在其诊断及治疗方面的研究进展进行综述。

[关键词] 复杂性区域疼痛综合征; 诊断; 治疗; 综述

Advance in Diagnosis and Treatment of Complex Regional Pain Syndromes (review) YI Pei-qiang, YI Yu-sheng. Department of Anesthesiology, Qixia People's Hospital, Qixia 265300, Shandong, China

Abstract: Complex regional pain syndrome (CRPS) is a neuropathic pain disorder, characterized by persistent and severe pain after trauma or surgery. Diagnosis is mainly based on clinical signs and treatment is based on a multidisciplinary approaches, including non-pharmacological approaches and occupational therapy, pharmacotherapy and invasive therapeutics. This article reviewed the current advice of diagnosis and treatment of CRPS.

Key words: complex regional pain syndrome; diagnosis; treatment; review

[中图分类号] R745 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2011)03-0247-03

[本文著录格式] 衣培强, 衣玉胜. 复杂性区域疼痛综合征的诊疗研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(3): 247—249.

复杂性区域疼痛综合征 (complex regional pain syndrome, CRPS) 是继发于肢体损伤的一种慢性神经病理性疼痛综合征, 通常分为两型: CRPS-I 型又称反射性交感神经营养不良症 (reflex sympathetic dystrophy, RSD), CRPS-II 型又称灼性神经痛。突出特征是疼痛, 包括自发性疼痛、异常性疼痛、痛觉过敏和痛觉增敏。其临床治疗较为困难, 影响患者生存质量。自 1994 年国际疼痛学会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 提出 CRPS 概念并制定诊断标准以来, 该疾病得到越来越多学者的关注。随着对其研究的深入, 对其临床诊断及治疗有了许多新的认识。

1 临床诊断

CRPS 的诊断主要依靠临床表现, 详实的临床检查对诊断尤为重要。目前应用的诊断标准很多, 包括 Veldman 标准、IASP 标准以及 Bruehl 标准等, 但均缺乏客观的生物学标记及验证金标准。2007 年 IASP 对 CRPS 的临床诊断标准进行修订 (布达佩斯标准), 认为 CRPS 的诊断必须符合以下条件: ①与原发性伤害性事件不相称的持续性疼痛; ②至少包含以下 4 类症状描述中的 3 类中的 1 项: a. 感觉: 感觉减退和/或异常性疼痛; b. 血管舒缩功能: 皮肤温度不对称和/或皮肤颜色变化和/或皮肤颜色不对称; c. 出汗/水肿: 水肿和/或出汗变化和/或出汗不对称; d. 运动/营养: 活动度减小和/或运动功能障碍 (减弱、震颤、张力障碍) 和/或营养改变 (毛发、指甲、皮肤); ③评估时至少表现有以下 2 个及以上体征分类中的一项征象: a. 感觉: 表现为痛觉过敏 (对针刺) 和/或异常性疼痛 (对轻触和/或温度觉和/或躯体深压和/或关节运动); b. 血管舒缩: 表现为体温不对称 ($>1^{\circ}\text{C}$) 和/或皮肤颜色变化和/或不对称; c. 出汗/水肿: 表现为水肿和/或出汗变化和/或出汗不对称; d. 运动/营养: 表现为活动度减少和/或运动功能障碍 (减弱、震颤、张力障碍) 和/

或营养改变 (毛发、指甲、皮肤); ④没有其他诊断可以更好地解释这些症状和体征。

不同 CRPS 患者临床往往表现出不全相同的症状。Bruner 等通过对欧美 13 个专家进行的两轮 Delphi 调查结果分析发现, CRPS 诊断优先参数为 (中位数; 四分位数间距): 疼痛 (10; 9~10), 包括感觉过敏 (7; 5~8)、痛觉过敏 (8; 8~8)、异常性疼痛 (8; 7~10); 水肿 (9; 8~10) 和颜色改变 (8; 5~8); 活动性, 包括运动改变 (7; 5~8)、活动度减少 (8; 8~8) 及肌力减弱 (7; 6~8); 并认为确定诊断不需要做进一步检查 (10; 8~10)。专家们同时认为, 临床观察治疗效果需要随访的重要参数 (10; 8~10) 为疼痛 (8; 8~9) 和痛觉过敏 (8; 6~8) 减轻, 水肿 (8; 7~10) 减轻以及运动功能 (10; 8~10) 和肌力 (8; 6~9) 改善^[1]。

2 临床治疗

目前有关 CRPS 治疗的对照性研究不多。许多神经病理性疼痛的治疗被应用于 CRPS, 通常需要多学科的治疗方法联合应用。除了疼痛治疗, 修复和改善肢体功能也是完整治疗体系的一部分。

2.1 非药物性治疗 主要目的在于改善和恢复受累肢体功能。早期的物理治疗对预防肢体萎缩和挛缩非常重要, 并可减轻疼痛和运动损伤, 促进淋巴回流, 减轻水肿, 提高肢体的运动和协调功能。Collins 对 1 例 14 岁患者患肢进行牵拉与反牵拉治疗, 使患肢功能得到很好改善^[2]。而 Shearer 等对 1 例 44 岁女性 CRPS 患者进行按摩及针灸等治疗后, 患肢疼痛程度明显缓解, 关节活动度、肌力等基本恢复正常^[3]。最近有研究认为, 镜子疗法可以改善 CRPS 病情。该疗法的灵感来自幻肢痛患者, 通过在患者面前垂直放置一镜面, 在练习中患者只能看到健肢及其在镜子中的影像, 从而产生患肢正常运动的幻觉, 可能激活额皮质的镜面神经系统。该疗法在急性期患肢非患肢同时运动有很好疗效。

综合应用多种手段对患肢进行物理治疗效果明显。Gay 等对 7 例非急性期手及腕部 CRPS-I 患者进行康复治疗时加用手、腕部振动刺激, 即在手腕处根据解剖及功能选取 14 点, 每日用振动器以 15 s 一个振动周期振动 1 min, 重复 1 次; 10 周

作者单位: 1. 山东省栖霞市人民医院麻醉科, 山东栖霞市 265300; 2. 青岛大学医学院附属医院疼痛科, 山东青岛市 266003。作者简介: 衣培强 (1972-), 男, 山东栖霞市人, 主治医师, 主要研究方向: 疼痛诊疗。通讯作者: 衣玉胜。

后,手腕部活动度较对照组增加 30%,疼痛视觉模拟评分(VAS)较对照组低 50%^[4]。另有报道,应用经皮神经电刺激(TENS)治疗可增强患者镇痛效果,但要因人而异,尤其是异常性疼痛及痛觉高敏的患者多不能耐受 TENS 治疗。

2.2 药物治疗

2.2.1 糖皮质激素 糖皮质激素可抑制前炎性细胞因子肿瘤坏死因子(TNF- α)及白细胞介素(IL-1)等的表达,阻碍炎性介质前列腺素等的产生,减少传入神经元内神经肽的表达及加速外周神经肽的降解。Guo 等对胫骨骨折大鼠 CRPS-I 模型研究发现,皮下注射甲基强的松龙可抑制患侧后足发热及水肿,抑制患侧后足皮肤自发性蛋白渗出,且对患肢关节周围骨量丢失影响不明显;骨折后 P 物质可诱发神经源性渗出反应及水肿,甲基强的松龙可完全阻止骨折后水肿的发展及 P 物质灌注引起的急性水肿反应,提示其对骨折后 P 物质诱发的后足水肿有抑制作用^[5]。Bianchi 等对强的松治疗的 CRPS 患者进行 1 年的跟踪研究发现,治疗后疼痛及肢体活动度、肌力等主要症状均有显著改善,疗效长期维持,无明显副作用^[6]。

2.2.2 氯胺酮 氯胺酮为临床常用的麻醉性镇痛药物,属于非竞争性 NMDA 受体拮抗剂,已有多项研究证实它具有抗炎及防治缺血缺氧造成的神经损害作用。麻醉剂量氯胺酮可显著减轻顽固性 CRPS 患者疼痛,提高患者生存质量及工作能力^[7]。Shirani 等对 1 例历时 6 年的女性 CRPS 患者,在药物及颈交感神经节切除无效且病情逐渐发展情况下,行氯胺酮 50 mg 静脉注射,疼痛按 10 分量表计算由 10 降至 3,并维持 5 d;7 d 后行第 2 次注射,疼痛完全消失 7 d;再经过 2 次治疗后,受损区域水肿、肤色及温度等均恢复正常;随访 1 年疼痛未再发作^[8]。Schwartzman 等通过对 19 例患者对照研究发现,每天静脉输注氯胺酮 0.35 mg/kg·h,4 h 内输入,共 10 d,治疗后连续观察 12 周,许多疼痛参数(最受累区域的疼痛、烧灼痛、触痛或轻刷痛、整体性疼痛)均连续显著降低,且没有反复,感觉和感情情况均有显著改善^[9]。Sigtermans 等对 60 例 CRPS 患者对照研究,根据疼痛情况连续 4.2 d 静脉输注小剂量氯胺酮 5~30 mg/70 kg·h,患者疼痛显著改善^[10]。有作者将氯胺酮制成乳膏外用治疗外周疼痛取得疗效。Finch 等通过 20 例 CRPS 患者双盲交叉研究发现,患肢涂用 10%氯胺酮乳膏后,对轻刷引起的异常性疼痛及用 von Frey 刺激器诱发的疼痛有显著抑制作用,对 von Frey 刺激的敏锐度评分显著降低,患肢的压痛觉阈值及温觉阈值均升高^[11]。

2.2.3 自由基清除剂 随机对照研究证实,每天 4 次应用 50%二甲基亚砜脂肪乳膏可改善 CRPS 患者疼痛及炎症征象;另有随机临床对照研究表明,手腕骨折后维生素(Vit)C 对 CRPS 的发生有预防效果。提示自由基在 CRPS 发生的病理生理机制中有一定作用。Eisenberg 等通过对 31 例 CRPS 患者血浆及唾液中抗氧化剂水平检测并与正常人群对比发现,CRPS 患者血浆及唾液中脂质过氧化产物丙二醛(MDA)及抗氧化物显著升高,唾液中过氧化物酶和超氧化物歧化酶(SOD)显著增加(2.5~2.8 倍),唾液中主要的抗氧化分子尿酸、总体抗氧化剂水平分别增加 1.6 和 2 倍,清蛋白浓度及乳酸脱氢酶(LDH)活性分别增加 2.5 倍和 3.1 倍^[12]。氧化应激反应可加剧 CRPS 的发展。Besse 等证实,每天服用 VitC 1 g 可有效减少足及踝部手术后 CRPS 的发生率^[13]。但有学者认为,自由基清除剂的作用仅限于中等度及急性期的 CRPS-I 型患者。

2.2.4 巴氯芬 巴氯芬是人体中枢神经系统主要抑制性递质

γ -氨基丁酸(GABA)的衍生物,通过抑制脊髓的单突触反射和多突触反射的传递,刺激 GABAB 受体,抑制兴奋性神经递质的释放,作用于脊髓上端而产生中枢神经抑制作用。有对照试验表明,鞘内注入巴氯芬对 CRPS 患者肌张力障碍有效。对患者经皮下鞘内注射巴氯芬,起始剂量为 150 μ g/d,每天增加 10%~20%,直到患者张力障碍缓解满意或达到每日最大剂量 1300 μ g 或剂量相关的副作用发生。随访 12 个月发现患者肌张力障碍评分、疼痛、残疾程度及生活质量均有实质性改善,但巴氯芬相关的并发症发生率较高^[14]。van Rijn 等通过对 36 例 CRPS 患者鞘内注射巴氯芬 12 个月观察也发现,患者肌张力障碍改善明显,其中治疗 3 个月后效果最为明显,肢体功能及活动度改善,生活质量提高,治疗效果持续 1 年以上,但与巴氯芬及置管相关的并发症发生率较高^[15]。

药物是治疗 CRPS 的主要手段,包括非甾体消炎镇痛药、血管扩张药、抗癫痫药、抗抑郁药及阿片类药等。有研究将磷酸二酯酶-5 抑制剂他达那非(Tadalafil)应用于冷性 CRPS 患者,发现其可以降低健肢和患肢间的温度差,并显著降低患肢疼痛^[16]。另外,基于患者存在不同程度的骨矿密度降低,许多研究认为,抗骨质疏松药物降钙素及二膦酸盐等均对 CRPS 治疗有效。

2.3 介入性治疗

2.3.1 交感神经调节 交感神经功能紊乱是影响 CRPS 发病的一个重要因素,这为通过调节交感神经功能进行 CRPS 治疗提供理论依据。Xanthos 等对大鼠后爪缺血再灌注 CRPS 模型研究发现,在再灌注第 2 天应用交感神经阻滞及交感缩血管拮抗剂酚妥拉明、胍乙啶、可乐定及血管扩张剂一氧化氮(NO)供体,可显著降低大鼠机械性异常疼痛^[17]。Akkoc 等对 1 例 55 岁女性腰椎间盘术后双下肢 CRPS 患者行腰交感神经节脉冲射频治疗,3 d 后双足水肿及颜色改变消失,术后 10 d VAS 由 9.5 降至 2.5,痛觉过敏及异常性疼痛显著改善,随访 4 个月 VAS 评分未超过 4^[18]。

星状神经节是调节交感-肾上腺系统、内分泌及免疫系统的重要组织,其阻滞作用有局部效应和中枢效应,对颈、肩及上肢的神经血管功能有调节作用。由中枢介导的,伤害性刺激引发的神经生长因子(nerve growth factor,NGF)水平升高,交感神经萌芽,以及脑去甲肾上腺素增加加重了 CRPS 症状;星状神经节阻滞可降低 NGF 水平,减少交感神经萌芽,减少脑去甲肾上腺素水平,从而使 CRPS 症状的改善^[19]。Yucel 等对 22 例一侧手部 CRPS 患者行星状神经节阻滞治疗,VAS 评分由(8 \pm 1)分下降到(1 \pm 1)分,腕关节活动度有明显改善,并认为发病至治疗开始的间隔时间对阻滞效果有显著影响^[20]。另有报道认为,交感神经阻滞液中加用氯胺酮效果明显。Sunder 等对 2 例上肢、1 例下肢 CRPS 患者在单纯用布比卡因分别行星状神经节及硬膜外腔阻滞疗效欠佳的情况下,在阻滞药物中加用氯胺酮效果明显,患者异常疼痛基本消失^[21]。

2.3.2 电刺激 神经电刺激近几年被广泛应用于神经性疼痛的治疗,被认为是治疗 CRPS 最后的选择,也是最有前景的治疗手段,包括外周及中枢神经电刺激。Mirone 等对 1 例 56 岁女性腕管综合征手术所致 CRPS 患者行正中神经电刺激,15 d 后 VAS 评分从 8~10 分降到 1~2 分,改善了睡眠;随访 36 个月,疼痛未有明显反复^[22]。Velasco 等对 5 例 CRPS 患者进行运动皮层电刺激治疗,患者疼痛感觉包括异常性疼痛及痛觉过敏均显著改善,交感神经症状亦有明显变化^[23]。1 例 42 岁女

性患者,两次外伤后出现四肢、后背部及面部区 CRPS,在经过大量药物及硬膜外类固醇注射无效后,Wolantin 等对其行连续 12 次双颞部电惊厥疗法(electroconvulsive therapy,ECT),1 个月机械性异常性疼痛疼痛数字评分(numerical rating scale,NRS)由 8 降至 1,肌肉深压异常痛降至 3,上臂活动诱发痛为 3,深部关节痛消失,针刺及冷刺激痛觉过敏消失,无异常自发征象;4 年后,经过理疗,所有症状消失^[24]。

脊髓电刺激(spinal cord stimulation,SCS)是目前研究最深入、应用最广泛的治疗 CRPS 的微创技术。许多研究证实对 CRPS 患者应用 SCS 效果显著^[25-26];并认为无论是行颈段还是腰段刺激,其疗效及并发症的发生无显著性差异^[27]。SCS 为有创性治疗,且价格昂贵,约有 1/3 的患者疼痛不能得到明显缓解,32%~38%的受治患者有并发症发生。van Eijs 等对影响 SCS 治疗预后因素的 36 例 CRPS 患者进行分析,发现治疗前没有异常性疼痛发生的患者,约 81%可获得并维持 1 年以上疼痛缓解,而毛刷诱发异常性疼痛 NRS 评分最低强度 2.5 的患者,只有 31%获得满意镇痛效果;而年龄、发病时间、部位、疼痛强度及感觉减退程度与 SCS 治疗预后无明显相关^[28]。

2.4 手术治疗 常规治疗方法无效的 CRPS 患者可考虑手术或实验性治疗。对受压的神经进行松解可减轻 CRPS-II 型患者的痛苦。Dellon 等对 70 例经保守治疗无效,证实有神经受压且神经阻滞有效的 CRPS 患者进行神经松解手术,结果显示,术后随访 9~81 个月,优良率为 80%,20%患者无效^[29]。多数学者认为,在对神经周围手术的同时应行局部交感神经阻滞,以防 CRPS 症状加重。

CRPS 的发病较为复杂,临床表现多样,诊断主要依靠临床症状;其治疗较为困难,目前尚未有特效治疗方法,常需要多学科、多模式、多种方法的联合应用。近几年,介入性微创治疗的研究取得一定疗效,这可能为 CRPS 患者的治疗带来福音。

【参考文献】

- [1]Brunner F, Lienhardt SB, Kissling RO, et al. Diagnostic criteria and follow-up parameters in complex regional pain syndrome type I—a Delphi survey[J]. *Eur J Pain*, 2008,12(1):48—52.
- [2]Collins CK. Physical therapy management of complex regional pain syndrome I in a 14-year-old patient using strain counterstrain: a case report[J]. *J Man Manip Ther*, 2007,15(1):25—41.
- [3]Shearer HM, Trim A. An unusual presentation and outcome of complex regional pain syndrome: a case report[J]. *J Can Chiropr Assoc*, 2006, 50(1):20—26.
- [4]Gay A, Parratte S, Salazard B, et al. Proprioceptive feedback enhancement induced by vibratory stimulation in complex regional pain syndrome type I: an open comparative pilot study in 11 patients [J]. *Joint Bone Spine*, 2007,74(5):461—466.
- [5]Guo TZ, Wei T, Kingery WS. Glucocorticoid inhibition of vascular abnormalities in a tibia fracture rat model of complex regional pain syndrome type I [J]. *Pain*, 2006,121(1—2):158—167.
- [6]Bianchi C, Rossi S, Turi S, et al. Long-term functional outcome measures in corticosteroid-treated complex regional pain syndrome [J]. *Eura Medicophys*, 2006,42(2):103—111.
- [7]Kiefer RT, Rohr P, Ploppa A, et al. Efficacy of ketamine in anesthetic dosage for the treatment of refractory complex regional pain syndrome: an open-label phase II study[J]. *Pain Med*, 2008,9(8):1173—1201.
- [8]Shirani P, Salamone AR, Schulz PE, et al. Ketamine treatment for intractable pain in a patient with severe refractory complex regional pain syndrome: a case report[J]. *Pain Physician*, 2008,11(3):339—342.
- [9]Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, et al. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study[J]. *Pain*, 2009,147(1—3):107—115.

- [10]Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MC, et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1[J]. *Pain*, 2009, 145(3):304—311.
- [11]Finch PM, Knudsen L, Drummond PD. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine[J]. *Pain*, 2009,146(1—2):18—25.
- [12]Eisenberg E, Shtahl S, Geller R, et al. Serum and salivary oxidative analysis in Complex Regional Pain Syndrome[J]. *Pain*, 2008, 138(1):226—232.
- [13]Besse JL, Gadeyne S, Galand-Desmé S, et al. Effect of vitamin C on prevention of complex regional pain syndrome type I in foot and ankle surgery[J]. *Foot Ankle Surg*, 2009,15(4):179—182.
- [14]Maihöfner C, Seifert F, Markovic K. Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies[J]. *Eur J Neurol*, 2010,17(5):649—660.
- [15]van Rijn MA, Muntz AG, Marinus J, et al. Intrathecal baclofen for dystonia of complex regional pain syndrome[J]. *Pain*, 2009,143(1—2):41—47.
- [16]Groeneweg G, Huygen FJ, Niehof SP, et al. Effect of tadalafil on blood flow, pain, and function in chronic cold complex regional pain syndrome: a randomized controlled trial[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2008,9:143.
- [17]Xanthos DN, Coderre TJ. Sympathetic vasoconstrictor antagonism and vasodilatation relieve mechanical allodynia in rats with chronic postischemia pain[J]. *J Pain*, 2008,9(5):423—433.
- [18]Akkoc Y, Uyar M, Oncu J, et al. Complex regional pain syndrome in a patient with spinal cord injury: management with pulsed radio-frequency lumbar sympathectomy[J]. *Spinal Cord*, 2008,46(1):82—84.
- [19]Lipov EG, Joshi JR, Sanders S, et al. A unifying theory linking the prolonged efficacy of the stellate ganglion block for the treatment of chronic regional pain syndrome (CRPS), hot flashes, and post-traumatic stress disorder (PTSD) [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 72(6):657—661.
- [20]Yucel I, Demiraran Y, Ozturan K, et al. Complex regional pain syndrome type I: efficacy of stellate ganglion blockade[J]. *J Orthop Traumatol*, 2009,10(4):179—183.
- [21]Sunder RA, Toshniwal G, Dureja GP. Ketamine as an adjuvant in sympathetic blocks for management of central sensitization following peripheral nerve injury [J]. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*, 2008,3:22.
- [22]Mirone G, Natale M, Rotondo M, et al. Peripheral median nerve stimulation for the treatment of iatrogenic complex regional pain syndrome (CRPS) type II after carpal tunnel surgery[J]. *J Clin Neurosci*, 2009,16(6):825—827.
- [23]Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Castro G, et al. Motor cortex electrical stimulation applied to patients with complex regional pain syndrome[J]. *Pain*, 2009,147(1—3):91—98.
- [24]Wolantin MW, Gulevski V, Schwartzman RJ. Treatment of CRPS with ECT[J]. *Pain Physician*, 2007,10(4):573—578.
- [25]Saranita J, Childs D, Saranita AD. Spinal cord stimulation in the treatment of complex regional pain syndrome (CRPS) of the lower extremity: a case report[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2009,48(1):52—55.
- [26]Taylor RS. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: results of a systematic review and meta-analysis[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2006,31(4 Suppl):S13—S19.
- [27]Forouzanfar T, Kemler MA, Weber WE, et al. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome: cervical and lumbar devices are comparably effective[J]. *Br J Anaesth*, 2004, 92:348—353.
- [28]van Eijs F, Smits H, Geurts JW, et al. Brush-evoked allodynia predicts outcome of spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome type I[J]. *Eur J Pain*, 2010,14(2):164—169.
- [29]Dellon AL, Andonian E, Rosson GD. CRPS of the upper or lower extremity: surgical treatment outcomes[J]. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*, 2009,4:1.

(收稿日期:2010-11-15 修回日期:2011-02-21)