

· 综述 ·

复杂性区域性疼痛综合征的发病机制

李放

复杂性区域性疼痛综合征 (complex regional pain syndrome, CRPS) 是在组织损伤后继发的以肢体疼痛为主要表现的综合征,有血管运动因素参与,可涉及关节、肌肉、骨骼、皮肤等组织。CRPS 分两型,CRPS I 型继发于无确切神经损害的其他组织损伤,如骨折和心肌梗死等,CRPS II 型继发于明确的周围神经损害。CRPS 是较为常见但机制尚未完全阐明的临床综合征,本文归纳了 CRPS 的发病机制,综述如下。

神经炎症机制

CRPS 一直被认为是自主神经系统紊乱的结果,但很多研究对这一机制提出了质疑。CRPS 患者患肢的典型表现为红、肿、热、痛等炎症反应,类似于全身炎症反应综合征或败血症。

CRPS 可继发于小的创伤或者手术,但其临床表现范围却会大大超越原先的创伤区域。临床证据显示,局部的严重炎症是炎症反应扩大化的后果,其中可能存在神经调节障碍机制。Schinkel 等^[1]检查了 25 例 CRPS I 型患者,时间为创伤或术后 (21 ± 9) 周,与 30 例健康成人比较后发现:CRPS I 型患者静脉血中 P 物质、白细胞介素-8 和可溶性肿瘤坏死因子受体 I/II 明显升高,而所有的可溶性选择蛋白受到明显抑制,2 组之间白细胞、C 反应蛋白和白细胞介素-6 水平比较,没有明显差别。白细胞介素-6 主要来源于肝脏等免疫器官,如果其在血中的浓度无变化并且无白细胞计数的变化,则表明炎症局灶化。白细胞介素-8 和肿瘤坏死因子- α 在血中的浓度升高可能源于局灶性炎症。可溶性肿瘤坏死因子受体被认为是调节肿瘤坏死因子- α 对靶器官作用的物质,其在血清中的含量是创伤和炎症的免疫活性标记,水平升高通常意味较差的创伤结局。可溶性选择蛋白,如 P-选择蛋白 (来源于血小板)、L-选择蛋白 (来源于白细胞)、E-选择蛋白 (来源于内皮细胞) 是表面结合受体的循环型,在粒细胞黏附于内皮并移行至组织内时首先起作用。因此,可溶性选择蛋白通常在发生炎症和创伤时增加。Schinkel 等^[1]的研究发现,可溶性选择蛋白被抑制,可能是酶联免疫吸附反应时发生了非特异性结合,也可能由于 CRPS I 型患者本身就存在此抑制,以致此类蛋白不能发挥抗炎作用。

P 物质可能和其他调节递质如肿瘤坏死因子- α 等细胞因子共同促进巨噬细胞受体的过度表达,从而激发 CRPS。Weber 等^[2]的研究发现,对 CRPS 患者使用外源性 P 物质,可以引起血管扩张和血浆外渗,这种现象也发生在给予 CRPS 患者较强的经皮电刺激时。而如果使用 P 物质受体拮抗剂 LY303870,则可以逆转 CRPS II 型动物模型中血管扩张和血浆外渗的现象^[3]。P 物质属神经肽家族,存在于周围和中枢神经系统。可由皮肤神经细胞、多形核白细胞、单核/巨噬细胞、淋巴细胞等释放。它可引起血管扩张和血浆蛋白外渗,支持多形核白细

胞和淋巴细胞的黏附及移位。Huygen 等^[4]发现,CRPS 患者血清白细胞介素-6、白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 、神经肽 Y 和降钙素基因相关肽水平无变化,但患侧软组织渗出液中却有较高水平的白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α ,支持了局部炎症理论。van de Beek 等^[5]的研究却显示了不一致的结果:CRPS I 型患者的血清细胞因子 (白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、白细胞介素-8、白细胞介素-1ra、白细胞介素-10、肿瘤坏死因子- α) 水平和健康者无差异。但该研究所选择的患者平均患病时间是 10 年,因此无法说明 CRPS 急性期的变化。另外,长时间持续的 CRPS I 型患者的发病可能主要与其他机制有关,如中枢机制。

Maihöfner 等^[6]的研究显示,有痛觉过敏的 CRPS 患者血浆中可溶性肿瘤坏死因子受体 I 水平要高于没有痛觉过敏的 CRPS 患者及正常对照组,表明肿瘤坏死因子- α 和 CRPS 痛觉过敏有关。可溶性肿瘤坏死因子受体 I 是和肿瘤坏死因子- α 显著相关的蛋白,且不易被血浆蛋白降解。肿瘤坏死因子- α 可以促进神经肽从神经末梢释放,引发神经炎症。肿瘤坏死因子- α 的来源可能是 Schwann 细胞^[7]、局部的免疫细胞或成纤维细胞^[8]、背根神经节细胞^[9],脊髓胶质细胞也可产生肿瘤坏死因子- α 。神经损伤后早期肿瘤坏死因子可沿轴浆传输,这可能与损伤早期炎症反应有关。

神经肽 Y 和降钙素基因相关肽等神经肽也是神经炎症的调节者。Birklein 等^[10]发现,CRPS 患者血浆降钙素基因相关肽水平升高,此变化可能与痛觉过敏、炎症和运动改变有关。Drummond 等^[11]对 CRPS 的研究显示,相对于健肢,患肢神经肽 Y 水平有明显抑制。在正常人中,降钙素基因相关肽可以加强乙酰胆碱促发的泌汗轴突反射,使出汗增加,而 P 物质和血管活性肠肽则没有这种作用^[12]。人类皮肤中降钙素基因相关肽的主要来源是初级传入纤维,即所谓的沉默的伤害感受器。当降钙素基因相关肽释放加速时,可以引起血管扩张和皮温上升,如同 CRPS 急性期的表现^[13]。CRPS 患者的出汗增加是由于外周促汗轴突反射增强造成的,有证据显示 CRPS 患者,尤其是出汗增多的 CRPS 患者,血中降钙素基因相关肽增高^[14]。这些证据均显示降钙素基因相关肽和 CRPS 局部出汗增加有关。

还有其他一些关于 CRPS 神经炎症机制的研究,如:急性 CRPS I 型患者有过量的血浆外渗^[15];CRPS 患者受累关节滑液分析显示蛋白浓度增多,滑膜活检示血管增生和中性粒细胞浸润^[16];受累关节较多滑液渗出也被 MRI 检查证实^[17]。

CRPS 的临床表现的确像外周炎症,使用皮质醇有效也证实了这种推理^[18]。

以上有些研究结果不尽相同,原因可能是研究对象和病程不同,也可能有方法学因素的影响。

交感神经系统障碍机制

CRPS 可存在交感神经维持痛及皮肤血流、皮温和出汗的

基金项目:2007 年上海市闸北区科委、卫生局资助项目

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院康复医学科

变化,提示 CRPS 涉及交感神经系统。生理情况下,对躯体靶细胞进行调节的交感节前神经元纤维投射至椎旁交感神经节,并与节后神经元共同形成突触。节前交感神经元受中枢控制,在正常情况下,交感神经不和伤害感受传入神经发生关联。切断缩血管神经纤维后的第 1 周,可能由于肾上腺素受体水平的上调,神经损伤区域出现血管扩张,随即血管对儿茶酚胺的敏感性增加^[19]。在慢性神经损伤动物模型中,神经支配区的皮温在手术损伤内 1 周先升高,然后长期处于低温状态,此时去甲肾上腺素完全缺如。皮肤变冷的主要原因是失神经后儿茶酚胺受体敏感性增高。但失神经后皮温的变化不能完全解释 CRPS 的交感神经功能障碍。因为 CRPS I 型没有明确的神经损害,而 CRPS II 型交感神经功能障碍的症状超越了损害神经的支配范围。

CRPS 患者疼痛区静脉血中去甲肾上腺素水平下降,显示 CRPS 早期皮温增高是由于交感缩血管神经的功能受到抑制^[20,21],至 CRPS 中期以后,皮温下降也是由于交感缩血管神经功能渐趋正常化的缘故。缩血管功能的抑制可致继发性靶器官敏感度增高,如皮肤中 α 肾上腺素受体密度增加^[22]。

患肢出汗增加是交感紊乱的另一征象^[23],反映了交感神经促汗活性的加强^[24]。出汗增加和皮温升高是体温调节方式,因此有人认为 CRPS 存在中枢局灶性的体温调节紊乱^[25]。

病理情况下(如神经损伤动物模型),交感纤维和外周传入神经会发生偶联。在外周,偶联可发生在交感纤维和 C 纤维(再生的或完整的)之间;在背根神经节(dorsal root ganglia, DRG),偶联发生在交感缩血管纤维和躯体传入神经之间^[26]。交感节后神经元释放去甲肾上腺素,作用于传入神经元的肾上腺素受体。研究显示神经损伤后,DRG 神经元的 $\alpha 2A$ -肾上腺素受体 mRNA 上调^[27]。在 CRPS II 型患者术中刺激交感神经,可以诱发疼痛,而无法引出多汗征。在 CRPS 患者受损交感神经支配区经皮使用去甲肾上腺素,可以诱发疼痛和机械性痛觉过敏,而交感神经阻滞可缓解此疼痛^[28]。此外,交感神经对炎症的影响并不依赖交感神经本身的活性,而是与节后纤维的完整性有关^[29]。

其他机制

一、中枢神经系统机制

自主神经系统紊乱提示 CRPS 存在中枢体温调节障碍,其他一些表现也提示了 CRPS 的中枢起源,或中枢的病理机制。CRPS 患者患侧整个肢体的肌力下降不能用疼痛来解释,而患者所诉的忽略样综合征却和严重的运动障碍有关^[30]。部分患者存在肢体震颤是源于中枢改变^[31]。运动学分析显示,CRPS 患者的肢体肌力下降可能是视觉和感觉传入信息在亚皮质整合受到损害的结果^[32]。肢体疼痛与外周和中枢痛觉敏化有关。痛觉过敏和感觉损害的区域远大于自发疼痛影响的区域,说明存在中枢传入的改变,这已由功能影像学研究证实^[33]。CRPS 存在疼痛的中枢敏化,而中枢敏化和 NMDA 受体激活有关。有研究显示,给予 NMDA 受体拮抗剂氯胺酮治疗 CRPS 有效^[34],但也有无效报道^[35]。另有研究显示,CRPS 患者的额叶活动可能较为活跃^[36]。上述研究均说明中枢神经系统在 CRPS 的发病进程中起了重要作用,但因果关系尚不清楚。

二、遗传机制

在发生相同损伤后,部分患者出现 CRPS 而另一部分则没有,这提示其中可能存在遗传机制。有研究显示,CRPS 患者和正常对照组比较,位于第 6 号染色体上由人类主要组织相容性复合体编码的第二类白细胞抗原分子存在差异^[37]。其他差异尚未发现。

三、心理因素机制

慢性疼痛可以导致心理变化,但尚无证据证实心理因素可致 CRPS 发病,如 Puchalski 等^[38]的前瞻性研究就未发现抑郁和 CRPS 的发病有关。

脑卒中后发生 CRPS 的相关因素

对于脑卒中患者来说,脑卒中引起的肩带肌瘫痪和本体感觉损害可以造成肩部损伤,是外周损害的成因及 CRPS 的易患因素。有研究显示运动缺损、感觉缺损、痉挛和发病时昏迷是脑卒中后 CRPS 发生的预示因素,而单侧忽略及抑郁和 CRPS 发生无关^[39]。脑卒中后可能发生偏瘫肢体周围神经损伤,或为 CRPS 发生原因之一^[40]。

综上所述,CRPS 涉及炎症进程,但炎症反应的触发和维持机制却尚未明确。机制的核心可能在于:CRPS 的交感因素是否和炎症因素一样重要,及交感神经系统是否和早期炎症状态有关。动物实验显示,交感神经系统可以影响炎症强度^[41,42],如在类风湿性关节炎患者中,拮抗交感神经可以减轻炎症和疼痛^[43]。但目前还缺乏充分的证据说明交感神经功能障碍和神经炎症有关。就目前研究资料看,CRPS 的发生主要为神经炎症、交感神经障碍和中枢神经系统障碍等多因素共同作用而成,但其确切改变和相互之间作用的研究还存在较多空白。

参 考 文 献

- [1] Schinkel C, Gaertner A, Zaspel J, et al. Inflammatory mediators are altered in the acute phase of posttraumatic complex regional pain syndrome. Clin J Pain, 2006, 22: 235-239.
- [2] Weber M, Birklein F, Neundorfer B, et al. Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. Pain, 2001, 91: 251-257.
- [3] Guo TZ, Offley SC, Boyd EA, et al. Substance P signaling contributes to the vascular and nociceptive abnormalities observed in a tibial fracture rat model of complex regional pain syndrome type I. Pain, 2004, 108: 95-107.
- [4] Huygen FJ, De Bruijn AG, De Bruijn MT, et al. Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type I. Mediators Inflamm, 2002, 11: 47-51.
- [5] van de Beek WJ, Remarque EJ, Westendorp RG, et al. Innate cytokine profile in patients with complex regional pain syndrome is normal. Pain, 2001, 91: 259-261.
- [6] Maihöfner C, Handwerker HO, Neundörfer B, et al. Mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a role for TNF- α ? Neurology, 2005, 65: 311-313.
- [7] Empl M, Renaud S, Erne B, et al. TNF-alpha expression in painful and nonpainful neuropathies. Neurology, 2001, 56: 1371-1377.
- [8] Aderka D. The potential biological and clinical significance of the soluble tumor necrosis factor receptors. Cytokine Growth Factor Rev, 1996, 7: 231-240.

- [9] Schafers M, Geis C, Brors D, et al. Anterograde transport of tumor necrosis factor- α in the intact and injured rat sciatic nerve. *J Neurosci*, 2002, 22: 536-545.
- [10] Birklein F, Schmelz M, Schifter S, et al. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 2001, 57: 2179-2184.
- [11] Drummond PD, Finch PM, Edvinsson L, et al. Plasma neuropeptide Y in the symptomatic limb of patients with causalgic pain. *Clin Auton Res*, 1994, 4: 113-116.
- [12] Schlereth T, Dittmar JO, Seewald B, et al. Peripheral amplification of sweating—a role for calcitonin gene-related peptide. *J Physiol*, 2006, 576: 823-832.
- [13] Weber M, Birklein F, Neundorfer B, et al. Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. *Pain*, 2001, 91: 251-257.
- [14] Birklein F, Schmelz M, Schifter S, et al. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 2001, 57: 2179-2184.
- [15] Oyen WJ, Arntzi E, Claessens R, et al. Reflex sympathetic dystrophy of the hand: an excessive inflammatory response? *Pain*, 1993, 55: 151-157.
- [16] Kozin F, McCarty DJ, Sims J, et al. The reflex sympathetic dystrophy syndrome. I. Clinical and histologic studies: evidence for bilaterality, response to corticosteroids and articular involvement. *Am J Med*, 1976, 60: 321-331.
- [17] Graif M, Schweitzer ME, Marks B, et al. Synovial effusion in reflex sympathetic dystrophy: an additional sign for diagnosis and staging. *Skeletal Radiol*, 1998, 27: 262-265.
- [18] Sara C. Physical medicine and rehabilitation board review. NY: Demos Medical Publishing, 2004: 28-30.
- [19] Fleming WW, Westfall DP. Adaptive supersensitivity//Trendelenburg U, Weiner N, eds. Handbook of experimental pharmacology. Catecholamines. New York: Springer Verlag, 1988: 509-559.
- [20] Wasner G, Heckmann K, Maier C, et al. Vascular abnormalities in acute reflex sympathetic dystrophy (CRPSI): complete inhibition of sympathetic nerve activity with recovery. *Arch Neurol*, 1999, 56: 613-620.
- [21] Wasner G. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPSI): mechanisms and diagnostic value. *Brain*, 2001, 124: 587-599.
- [22] Drummond PD, Skipworth S, Finch PM. Alpha 1-adrenoceptors in normal and hyperalgesic human skin. *Clin Sci (Colch)*, 1996, 91: 73-77.
- [23] Birklein F, Riedl B, Sieweke N, et al. Neurological findings in complex regional pain syndromes —analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand*, 2000, 101: 262-269.
- [24] Birklein F, Sittl R, Spitzer A, et al. Sudomotor function in sympathetic reflex dystrophy. *Pain*, 1997, 69: 49-54.
- [25] Wasner G, Schattschneider J, Binder A, et al. Complex regional pain syndrome —diagnostic, mechanisms, CNS involvement and therapy. *Spinal Cord*, 2003, 41: 61-75.
- [26] McLachlan EM, Jänig W, Devor M, et al. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature*, 1993, 363: 543-546.
- [27] Shi TS, Winzer-Serhan U, Leslie F, et al. Distribution and regulation of alpha(2)-adrenoceptors in rat dorsal root ganglia. *Pain*, 2000, 84: 319-330.
- [28] Torebjörk E, Wahren L, Wallin G, et al. Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain*, 1995, 63: 11-20.
- [29] Green PG, Jänig W, Levine JD. Negative feedback neuroendocrine control of inflammatory response in the rat is dependent on the sympathetic postganglionic neuron. *J Neurosci*, 1997, 17: 3234-3238.
- [30] Galer BS, Jensen M. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *J Pain Symptom Manage*, 1999, 18: 213-217.
- [31] Deuschl G, Blumberg H, Lucking CH. Tremor in reflex sympathetic dystrophy. *Arch Neurol*, 1991, 48: 1247-1252.
- [32] Schattschneider J, Wenzelburger R, Deuschl G, et al. Kinematic analysis of the upper extremity in CRPS//Harden RN, Baron R, Jänig W, eds. Progress in pain research and management. Complex regional pain syndrome. Seattle: IASP Press, 2001: 119-128.
- [33] Juottonen K, Gockel M, Silen T, et al. Altered central sensorimotor processing in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*, 2002, 98: 315-323.
- [34] Goldberg ME, Domskey R, Scaringe D, et al. Multi-day low dose ketamine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome. *Pain Physician*, 2005, 8: 175-179.
- [35] Kiefer RT, Rohr P, Ploppa A, et al. A pilot open-label study of the efficacy of subanesthetic isomeric S(+) -ketamine in refractory CRPS patients. *Pain Med*, 2008, 9: 44-54.
- [36] Apkarian AV, Thomas PS, Krauss BR, et al. Prefrontal cortical hyperactivity in patients with sympathetically mediated chronic pain. *Neurosci Lett*, 2001, 311: 193-197.
- [37] Mailis A, Wade JA. Genetic considerations in CRPS//Harden RN, Baron R, Jänig W, eds. Progress in pain research and management. Complex regional pain syndrome. Seattle: IASP Press, 2001: 227-238.
- [38] Puchalski P, Zyluk A. Complex regional pain syndrome type I after fractures of the distal radius: a prospective study of the role of psychological factors. *J Hand Surg*, 2005, 30: 574-580.
- [39] Daviet JC, Preux PM, Salle JY, et al. Clinical factors in the prognosis of complex regional pain syndrome type I after stroke: a prospective study. *Am J Phys Med Rehabil*, 2002, 81: 34-39.
- [40] 张静, 陈新武, 李静, 等. 脑卒中后肩-手综合征的神经电生理分析. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28: 460-462.
- [41] Levine JD, Taiwo YO, Collins SD, et al. Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neuron terminals rather than activation of primary afferent nociceptors. *Nature*, 1986, 323: 158-160.
- [42] Perl ER. Cutaneous polymodal receptors: characteristics and plasticity. *Prog Brain Res*, 1996, 113: 21-37.
- [43] Levine JD. Clinical response to regional intravenous guanethidine in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 1986, 13: 1041-1043.

(收稿日期: 2008-10-12)

(本文编辑: 吴倩)