

重复经颅磁刺激和经颅直流电刺激在复杂性区域疼痛综合征中的研究进展*

徐攀¹ 张春军¹ 王文丽¹ 徐春燕¹ 姚黎清^{1,2}

1 复杂性区域疼痛综合征

复杂性区域疼痛综合征(complex regional pain syndrome, CRPS)是一种以自主神经变化和炎症为特征的疼痛综合征,表现为区域分布性疼痛、自主神经功能障碍、感觉异常、运动障碍及皮肤、营养改变^[1]。CRPS分为Ⅰ型和Ⅱ型,CRPSⅠ型常见于骨折损伤、四肢手术及脑卒中后,一般认为没有周围神经损伤,又称反射性交感神经营养不良;CRPSⅡ型发生在周围神经损伤之后,又称为灼性神经痛。

CRPS临床症状多变,急性期通常表现为肢体“红、肿、热、痛”的炎性症状,又称为“热CRPS”;迁延不愈至慢性期肢体皮肤发凉、出汗增多、肌肉萎缩、关节挛缩,又称为“冷CRPS”^[1-3]。其发病机制复杂,软组织损伤、神经源性炎症、交感神经系统功能障碍、周围和中枢神经敏化、大脑重组等多种中枢和外周因素均与CRPS的发生有关^[1]。CRPS治疗难度大,主要治疗方式包括药物与介入疗法、物理疗法、针灸等^[2-3]。近年来,非侵入性脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)在治疗CRPS疼痛方面受到广泛关注,常用的NIBS技术包括重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)。本文将对rTMS、tDCS在CRPS中的研究及机制作一综述,旨在为未来研究提供思路。

2 rTMS在CRPS中的应用及机制

rTMS通过规律的脉冲磁场刺激大脑皮质功能区,产生感应电流,诱导皮质兴奋性及突触连接的改变^[4],按照刺激频率,可分为高频rTMS($\geq 5\text{Hz}$)和低频rTMS($\leq 1\text{Hz}$); θ 短阵脉冲刺激(theta burst stimulation, TBS)是一种模式化rTMS,根据刺激间歇时间的不同,可分为间歇性TBS(intermittent TBS, iTBS)和持续性TBS(continuous TBS, cTBS)。高频rTMS及iTBS增加大脑皮质兴奋性,而低频rTMS及cTBS则降低大脑皮质兴奋性^[5]。

2.1 rTMS在CRPS中的应用

研究发现,疼痛肢体对侧初级运动皮质(primary motor cortex, M1)高频rTMS可缓解CRPS患者疼痛程度、改善生存质量。2004年, Pleger等^[6]首次分别对10例上肢CRPSⅠ型患者患肢对侧M1区进行单次10Hz rTMS刺激或假刺激,第二天进行两组交换,刺激强度为110%静息运动阈值(rest motor threshold, RMT),共120个脉冲。rTMS刺激15min后有7例患者疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)显著下降,但45min后疼痛又逐渐加重,而假rTMS治疗对疼痛则没有明显缓解。Picarelli等^[7]则对12例上肢CRPSⅠ型患者患肢对侧M1区进行连续10次高频rTMS,刺激频率为10Hz,强度为100%RMT,总共2500个脉冲。治疗后,与假刺激组相比,患者疼痛强度显著降低,且疼痛相关的感觉辨别能力和情绪明显改善,但疗效没有维持到治疗结束后1周。Gaertner等^[8]联合iTBS和rTMS刺激对21例CRPSⅠ型、Ⅱ型患者进行了一项研究,该研究首先应用iTBS刺激患肢对侧M1区,刺激强度为80%RMT,丛内频率50Hz,丛内计数3,刺激时间2s,间歇时间10s,总共600次脉冲;随后立即进行同部位10Hz rTMS刺激,刺激强度为80%RMT,总共2600个脉冲。研究者评估了5例患者单次治疗、12例患者5次治疗后疼痛强度的变化,结果显示两组患者在治疗后疼痛均显著减轻,且疗效持续至治疗2周后,但没有组间差异。古丽加克拉·艾山等^[9]采用患肢对侧M1区10—20Hz高频rTMS联合患侧C7棘突旁1Hz低频rTMS治疗一例桡骨远端骨折后CRPSⅠ型患者,治疗3周后患者疼痛、水肿及关节活动度明显好转。该研究指出, M1区高频rTMS可能通过大脑重组来缓解疼痛并改善运动功能,而患侧C7棘突旁低频rTMS治疗,可能会抑制颈部交感干兴奋性,降低交感神经兴奋引起的多汗、皮肤改变。

rTMS对脑卒中后CRPS疼痛、水肿、上肢功能和日常生活能力也有不同程度改善。潘蓉蓉等^[10]将40例脑卒中后CRPS患者随机分为两组,进行每周5天、持续6周的rTMS或假刺激治疗,刺激部位为患肢对侧M1区,频率为10Hz,强

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.12.024

*基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC2002301)

1 昆明医科大学第二附属医院康复医学科,云南省昆明市,650032; 2 通讯作者

第一作者简介:徐攀,男,硕士研究生; 收稿日期:2021-11-15

度为80%RMT,共3000脉冲。结果显示,与假刺激组相比,rTMS对患者疼痛、上肢运动功能和日常生活活动能力均有明显改善。田云等^[11]将60例脑卒中后CRPS患者随机分为两组,分别给予高频rTMS和假rTMS治疗2周,高频rTMS刺激部位为患肢对侧前额叶背外侧皮质区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),频率为5Hz,强度为80%RMT,共750个脉冲。结果显示,rTMS明显改善了脑卒中后CRPS患者的疼痛程度和临床症状,还改善了患者的睡眠质量。刘勇等^[12]则分别采用rTMS联合星状神经节阻滞(stellate ganglion block, SGB)、rTMS、星状神经节阻滞治疗90例脑卒中后CRPS患者,rTMS频率为3Hz,强度为80% RMT,共1200个脉冲,每周治疗5天,共4周。结果显示,高频rTMS能有效治疗脑卒中后CRPS疼痛、水肿及上肢运动功能,联合星状神经节阻滞疗效更佳。

综上,患肢对侧M1区高频rTMS或iTBS可缓解CRPS患者疼痛程度及临床症状。但Chang等^[13]的一项meta分析发现1、5或10次患肢对侧M1区高频rTMS治疗后,患者疼痛均没有显著减轻,而在治疗结束1周后,患者疼痛显著减轻。该meta分析纳入3项国外研究,共41例CRPS患者,样本量较小,且研究间存在较大异质性,研究结论值得进一步商榷。国内几项研究均表明rTMS对脑卒中后CRPS具有较好疗效,但未对患者进行随访,治疗效果是否可长期维持尚不明,相关机制研究也很匮乏。另外,目前研究缺少rTMS改善外伤后CRPS患者水肿及运动功能的相关评价,未来应综合评估rTMS治疗CRPS的临床疗效。

2.2 rTMS在CRPS中的作用机制

①调节疼痛环路兴奋性。rTMS可诱导皮质兴奋性及突触连接的改变,不仅诱导刺激脑区兴奋性改变,还可改变前额叶皮质、前扣带回、丘脑等疼痛相关脑区的兴奋性^[14-15]。其中,丘脑是重要的疼痛整合中枢,M1区高频rTMS刺激可通过皮质-丘脑通路降低丘脑兴奋性,从而抑制脊髓丘脑通路传递痛觉信息^[16];另外,高频rTMS刺激DLPFC,可能通过缓解疼痛过敏改善疼痛^[11]。②调节疼痛相关神经递质的释放,包括内源性阿片样物质、多巴胺和脑源性神经营养因子等^[17]。研究发现,rTMS刺激M1区可激活广泛存在于大脑网络中的内源性阿片系统^[18],而注射纳洛酮可以显著减少高频rTMS刺激M1区的镇痛作用^[19]。③影响参与疼痛情绪反应的大脑区域,激活下行抑制通路,从而抑制疼痛信号向大脑传导^[20]。④对于脑卒中后CRPS,rTMS可能通过改善患者上肢运动功能,促进局部的血液、淋巴回流,缓解肿胀^[11]或调节交感神经功能进而改善疼痛^[10]。

3 tDCS在CRPS中的应用及机制

tDCS通过定位于头皮的阳极和阴极电极向大脑施加微

弱电流,影响神经元细胞膜电位,阳极电流促进神经元电位去极化,增强大脑皮质的兴奋性;而阴极则引起膜电位超极化改变,抑制神经元活动^[21]。

3.1 tDCS在CRPS中的应用

几个个案研究发现,tDCS阳极置于患肢对侧M1区,阴极置于同侧眶上缘可改善CRPS疼痛。Sibirceva等^[22]对1例下肢CRPS患者进行5次患肢对侧M1区阳极tDCS,强度2mA,20min/次,随着治疗次数的增加,疼痛以及睡眠、情绪、生存质量的改善效果越好。Schmid等^[23]采用双盲交叉设计对1例上肢慢性期CRPS患者进行患肢对侧M1区阳极tDCS联合手部感觉训练治疗20min,2周后进行假tDCS联合感觉训练,结果显示tDCS治疗后疼痛基本消失,而假tDCS对疼痛没有明显改善,表明患肢对侧M1区阳极tDCS可增强感觉训练的效果。

但最近的两项研究得出了不一致的结果。Houde等^[24]发现连续5天2mA、25min/次的患肢对侧M1区阳极tDCS治疗没有减轻一例慢性CRPS I型患者的疼痛,但联合低频(3Hz, 400 μ s)经皮神经电刺激(percutaneous electrical nerve stimulation, TENS)治疗5天后患者的疼痛强度和疼痛不愉快程度明显减低,6个月后再次进行联合治疗,疼痛缓解达到最小临床差异。Lagueux等^[25]则采用tDCS联合分级运动想象疗法(graded motor imagery, GMI)治疗CRPS患者,将22例患者随机分配分为tDCS联合GMI组和假tDCS联合GMI组。GMI治疗持续6周,前2周在患肢对侧M1区进行阳极tDCS,电流强度2mA,20min/次,5天/周,之后每周应用1次。治疗6周后两组疼痛改善程度无显著差异;虽然真刺激组在患者运动恐惧、疼痛灾难化和焦虑方面改善明显,但均没有达到临床显著差异,也没有维持到1个月后随访。

另外,有一项研究发现阴极tDCS刺激患肢对侧初级感觉皮质(primary sensory cortex, S1)也可改善CRPS疼痛。Knotkova等^[26]对1例下肢CRPS患者先进行患肢对侧S1区阴极tDCS,刺激强度为2mA,20min/次,连续5次,间隔6周后又对该侧M1区进行阳极tDCS,刺激参数相同,结果显示两种刺激方式均能显著缓解疼痛,而患者更倾向于阴极刺激。但该研究未描述刺激部位定位方法,大脑M1区与S1区相邻,tDCS刺激部位可能不准确。

综上,tDCS治疗CRPS的研究多为个案研究,且疗效存在争议。部分研究者采用tDCS联合感觉训练、TENS、GMI治疗CRPS患者,以及Knotkova等^[26]发现患肢对侧S1区阴极tDCS与患者对侧阳极tDCS疗效相当,这些为未来tDCS联合其他疗法及不同部位tDCS刺激方案提供了前期基础。

3.2 tDCS在CRPS中的作用机制

tDCS治疗CRPS患者疼痛的机制尚不明,可能与以下几种机制相关:①抑制丘脑活动。M1区阳极tDCS可通过皮质

丘脑通路抑制丘脑活动^[27],减少痛觉信息传出。②降低S1区兴奋性。研究发现,CRPS患者患肢对应S1区存在去抑制现象^[28],而fMRI分析表明CRPS疼痛缓解与患肢对侧S1区兴奋性降低呈正相关^[29]。③抑制脊髓中枢敏化^[30]。CRPS的发病机制与中枢敏化相关,研究发现,tDCS可下调神经病理性疼痛大鼠脊髓背角神经元N-甲基-D-天冬氨酸NR2B亚基受体(NR2B-containing NMDA receptors, NR2B-NMDA-R)表达,从而抑制脊髓中枢敏化^[31]。

4 rTMS、tDCS治疗CRPS安全性

rTMS和tDCS临床应用广泛,安全性较高。rTMS不良反应主要为短暂性头痛,听力减退和癫痫发作较为罕见^[32]。Picarelli等^[7]报告了1例CRPS I型患者在接受第7次rTMS治疗时出现癫痫发作;其他研究均未报道严重不良反应。tDCS不良反应主要为头皮瘙痒、短暂头痛,尚未有研究报导癫痫发作^[33]。考虑到目前研究的样本量较小,rTMS和tDCS治疗CRPS的安全性还需要进一步检验。为保证治疗安全,减少不良事件的发生,rTMS、tDCS治疗时需要明确禁忌证和注意事项:对于体内有金属植入物或起搏器、癫痫未控制的患者,应禁止rTMS治疗;对有癫痫、药物滥用、睡眠剥夺病史、颅骨缺损等患者应当慎用rTMS治疗;对于颅内金属植入物或起搏器的患者,应禁止tDCS治疗;对于颅内肿瘤、癫痫发作史、颅骨缺损等患者慎用tDCS治疗^[34]。

5 小结与展望

目前,rTMS、tDCS治疗CRPS研究较少,循证证据不足。2020年指南^[35]中患肢对侧M1区高频rTMS治疗CRPS为C级推荐;而tDCS治疗CRPS目前尚无相关指南推荐。因此,rTMS和tDCS治疗CRPS还有许多方面需要开展进一步的研究,以解决以下问题:①需要更多大样本研究以及远期随访观察,明确rTMS、tDCS对CRPS的治疗效果。②进一步明确CRPS患者大脑皮质兴奋性改变、皮质重组情况,为未来NIBS研究提供理论依据。③结合神经影像技术,如fMRI、脑电图等,客观评价rTMS、tDCS对疼痛相关脑区皮质兴奋性与脑区连接的影响,阐明改善疼痛的神经机制。④进一步探讨刺激部位、刺激参数及治疗疗程对疗效的影响。⑤探索NIBS中枢联合外周刺激治疗方案。⑥分析个体差异影响因素,对患者进行分层研究,并为患者制定个性化治疗方案。

综上,rTMS、tDCS在CRPS治疗中应用前景广阔。目前,还需要进行大样本及长期随访研究,结合神经影像技术,明确rTMS、tDCS对CRPS的治疗效果及其机制。

参考文献

[1] Bruchl S. Complex regional pain syndrome[J]. BMJ, 2015,

351:h2730.

- [2] Dimova V, Birklein F. Complex regional pain syndrome (CRPS):an update[J]. Anaesthesist, 2019,68(2):115—128.
- [3] Goebel A, Barker C, Birklein F, et al. Standards for the diagnosis and management of complex regional pain syndrome: results of a European pain federation task force[J]. Eur J Pain, 2019,23(4):641—651.
- [4] Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, et al. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation[J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9:303.
- [5] 吴毅. 经颅磁刺激技术在脑卒中康复中的应用[J]. 康复学报, 2020,30(6):414—420.
- [6] Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I [J]. Neurosci Lett, 2004,356(2):87—90.
- [7] Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I [J]. J Pain, 2010,11(11):1203—1210.
- [8] Gaertner M, Kong JT, Scherrer KH, et al. Advancing transcranial magnetic stimulation methods for complex regional pain syndrome: an open-label study of paired theta burst and high-frequency stimulation[J]. Neuromodulation, 2018,21(4):409—416.
- [9] 古丽加克拉·艾山,陈婵,高天昊,等. 重复经颅磁刺激联合常规康复对桡骨远端骨折后复杂区域性疼痛综合征 I 型患者上肢功能影响 1 例报道[J]. 中国康复理论与实践, 2020,26(2):232—236.
- [10] 潘蓉蓉,支英豪,周龙寿. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后复杂性区域性疼痛综合征的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018,40(9):671—673.
- [11] 田云,耿丹,陈国明,等. 高频重复经颅磁刺激治疗卒中后肩手综合征的临床疗效观察[J]. 神经疾病与精神卫生, 2021,21(7):494—498.
- [12] 刘勇,王宏法,卢丹婵,等. 高频重复经颅磁刺激联合星状神经节阻滞对肩手综合征疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2021,31(2):137—140.
- [13] Chang MC, Kwak SG, Park D. The effect of rTMS in the management of pain associated with CRPS[J]. Transl Neurosci, 2020,11(1):363—370.
- [14] Uglem M, Omland PM, Engström M, et al. Non-invasive cortical modulation of experimental pain in migraine[J]. Clin Neurophysiol, 2016,127(6):2362—2369.
- [15] Martin L, Borckardt JJ, Reeves ST, et al. A pilot func-

- tional MRI study of the effects of prefrontal rTMS on pain perception[J]. *Pain Med*, 2013,14(7):999—1009.
- [16] Cioni B, Meglio M. Motor cortex stimulation for chronic non-malignant pain: current state and future prospects[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2007,97(Pt 2):45—49.
- [17] 江迎. 不同频率rTMS治疗卒中后肩关节痛的临床研究[D]. 南昌:南昌大学,2020.
- [18] Lamusuo S, Hirvonen J, Lindholm P, et al. Neurotransmitters behind pain relief with transcranial magnetic stimulation: positron emission tomography evidence for release of endogenous opioids[J]. *Eur J Pain*, 2017, 21(9):1505—1515.
- [19] de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, et al. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids[J]. *Pain*, 2011,152(2):320—326.
- [20] Leung A, Donohue M, Xu R, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis[J]. *J Pain*, 2009,10(12):1205—1216.
- [21] Notturmo F, Pace M, Zappasodi F, et al. Neuroprotective effect of cathodal transcranial direct current stimulation in a rat stroke model[J]. *J Neurol Sci*, 2014,342(1—2):146—151.
- [22] Sibirceva U, Knotkova H, Fedman D, et al. Secondary benefits of transcranial direct current stimulation (TDCS) in a patient with chronic neuropathic pain due to Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) [J]. *Journal of Pain*, 2009, 10(4):S39.
- [23] Schmid AC, Hummel FC, Birbaumer N. Pain reduction in a CRPS patient due to tDCS and sensorimotor training. A single case study[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2011, 122(1):S144—S144.
- [24] Houde F, Harvey MP, Tremblay Labrecque PF, et al. Combining transcranial direct current stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation to relieve persistent pain in a patient suffering from complex regional pain syndrome: a case report[J]. *J Pain Res*, 2020,13:467—473.
- [25] Lagueux É, Bernier M, Bourgault P, et al. The effectiveness of transcranial direct current stimulation as an add-on modality to graded motor imagery for treatment of complex regional pain syndrome: a randomized proof of concept study[J]. *Clin J Pain*, 2018,34(2):145—154.
- [26] Knotkova H, Homel P, Cruciani RA. Cathodal tDCS over the somatosensory cortex relieved chronic neuropathic pain in a patient with complex regional pain syndrome (CRPS/RSD)[J]. *Journal of Pain Management*, 2009, 2(3):365—368.
- [27] Polanía R, Nitsche MA, Paulus W. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation[J]. *Hum Brain Mapp*, 2011,32(8):1236—1249.
- [28] Lenz M, Höffken O, Stude P, et al. Bilateral somatosensory cortex disinhibition in complex regional pain syndrome type I[J]. *Neurology*, 2011,77(11):1096—1101.
- [29] Gustin SM, Schwarz A, Birbaumer N, et al. NMDA-receptor antagonist and morphine decrease CRPS-pain and cerebral pain representation[J]. *Pain*, 2010,151(1):69—76.
- [30] Zhou Q, Sheng M. NMDA receptors in nervous system diseases[J]. *Neuropharmacology*, 2013,74:69—75.
- [31] 李冰冰. 经颅直流电刺激治疗神经病理性疼痛的效果观察及机制初探[D]. 武汉:华中科技大学,2016.
- [32] 高天昊,陆蓉蓉,姜从玉,等. 神经病理性疼痛重复经颅磁刺激治疗研究进展[J]. *上海医药*, 2017,38(13):22—26.
- [33] Baptista AF, Fernandes AMBL, Sá KN, et al. Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC2-NIN-CP)[J]. *Pain Rep*, 2019,4(1):e692.
- [34] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020,131(2):474—528.