

## 回顾性研究脑卒中后复杂性区域疼痛综合征与细胞因子的相关性

邱晓<sup>1</sup> 刘培乐<sup>3</sup> 华艳<sup>2</sup> 陆蓉蓉<sup>1</sup> 白玉龙<sup>1△</sup>

<sup>1</sup>复旦大学附属华山医院康复医学科 上海 200040; <sup>2</sup>复旦大学附属华山医院北院康复医学科 上海 201907;

<sup>3</sup>福建医科大学附属协和医院康复医学科 福州 350001)

**【摘要】** 目的 探索静脉血细胞因子与脑卒中后复杂性区域疼痛综合征(complex regional pain syndrome, CRPS)的相关性,探讨细胞因子检测在辅助脑卒中后CRPS诊断中的应用价值。方法 连续收集2017年1月至2020年12月首次因脑卒中于华山医院北院康复医学科住院患者的临床资料,将脑卒中病程6个月以内的患者纳入研究。根据是否发生CRPS,将患者分为CRPS组及非CRPS组,通过病例对照研究,探索脑卒中后两组患者静脉血细胞因子(包括IL-1 $\beta$ 、IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10)及TNF- $\alpha$ 的检测值及细胞因子升高率是否有差异。在CRPS组中对细胞因子是否异常与CRPS严重程度评分及NRS疼痛评分进行相关性分析。结果 201例脑卒中患者中,31例发生CRPS,170例未发生CRPS。性别、病灶性质与是否发生CRPS无明显相关性。年龄越大,越容易发生CRPS(相关系数0.253,  $P < 0.05$ )。与非CRPS组相比,CRPS组IL-1 $\beta$ (22.6% vs. 8.2%)、IL-8(9.1% vs. 0.6%)及TNF- $\alpha$ (67.7% vs. 48.2%)升高率更显著( $P < 0.05$ )。CRPS组细胞因子IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平均高于非CRPS组,但差异无统计学意义。TNF- $\alpha$ 升高者CRPS严重程度更高(相关系数0.489,  $P < 0.05$ )。IL-2R升高者NRS疼痛评分更高(相关系数0.442,  $P < 0.05$ )。结论 脑卒中后静脉血细胞因子IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$ 升高可能与CRPS发病相关, TNF- $\alpha$ 升高可能与CRPS严重程度相关, IL-2R升高可能与NRS疼痛评分相关。

**【关键词】** 复杂性区域疼痛综合征(CRPS); 脑卒中; 细胞因子

**【中图分类号】** R49 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2021.04.004

## Correlation between cytokines and post-stroke complex regional pain syndrome: a retrospective study

QIU Xiao<sup>1</sup>, LIU Pei-le<sup>3</sup>, HUA Yan<sup>2</sup>, LU Rong-rong<sup>1</sup>, BAI Yu-long<sup>1△</sup>

<sup>1</sup>Department of Rehabilitation, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China;

<sup>2</sup>Department of Rehabilitation, Huashan Hospital North, Fudan University, Shanghai 201907, China;

<sup>3</sup>Department of Rehabilitation, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, Fujian Province, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation between plasma cytokine and the presence of post-stroke complex regional pain syndrome (CRPS), and to investigate the application value of cytokine in the diagnosis of post-stroke CRPS. **Methods** The patients admitted to Department of Rehabilitation, Huashan Hospital North for first stroke from Jan 2017 to Dec 2020 were collected consecutively, and the patients with stroke course less than 6 months were included in the study. Patients were divided into CRPS group and non-CRPS group according to the occurrence of CRPS. A retrospective case-control study was conducted to analyze the changes of plasma cytokines including IL-1, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- $\alpha$ .

上海市科技成果转化和产业化项目(17441907600);国家自然科学基金青年项目(81902280);上海市卫健委科研课题(20204Y0440)

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: dr\_baiyl@fudan.edu.cn

网络首发时间:2021-07-06 15:53:55 网络首发地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20210706.1359.042.html

Meanwhile, the correlation between abnormal cytokines and CRPS severity score (CSS) and NRS pain score was analyzed in CRPS group. **Results** In a total of 201 cases, 31 cases were diagnosed with CRPS and 170 cases were not. There was no significant correlation between gender, nature of lesion and the occurrence of CRPS. CRPS was weakly correlated with age (correlation coefficient 0.253,  $P < 0.05$ ). The elevated rates of plasma IL-1 $\beta$  (22.6% vs. 8.2%), IL-8 (9.1% vs. 0.6%) and TNF- $\alpha$  (67.7% vs. 48.2%) in CRPS group were higher than those in non-CRPS group (all  $P < 0.05$ ). The levels of IL-2R, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in CRPS group were higher than those in non-CRPS group without statistical difference. CSS was higher when TNF- $\alpha$  elevated (correlation coefficient 0.489,  $P < 0.05$ ). NRS was higher when IL-2R elevated (correlation coefficient 0.442,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The increase of plasma pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-8 and TNF- $\alpha$  may be correlated with the incidence of CRPS. The increase of TNF- $\alpha$  may be correlated with the severity of CRPS, and the increase of IL-2R may be correlated with NRS pain score.

**【Key words】** complex regional pain syndrome (CRPS); stroke; cytokine

\* This work was supported by Shanghai Scientific and Technological Achievements Transformation and Industrialization Project (17441907600), the Youth Program of National Natural Science Foundation of China (81902280) and Scientific Research Project of Shanghai Municipal Health Commission (20204Y0440).

我国脑卒中发病率在过去30年里持续增长,脑卒中是我国成年人致死、致残的首位病因。复杂性区域疼痛综合征(complex regional pain syndrome, CRPS)属于卒中后疼痛中的一种<sup>[1]</sup>,在脑卒中后发生率约为12.5%<sup>[2]</sup>。CRPS是以持续性、区域性疼痛为特征的一类综合征,通常以肢体末端更为显著,同时可伴有水肿、运动障碍、感觉异常、汗液分泌异常、营养改变等临床表现<sup>[3]</sup>,严重影响患者肢体功能及日常生活能力。

根据国际疼痛研究学会(International Association for the Study of Pain, IASP)最新修订的CRPS指南,CRPS可分为I型和II型:I型不伴有明确的周围神经损伤,II型多伴有明确的周围神经损伤<sup>[4]</sup>。脑卒中后CRPS属于I型CRPS。基于IASP的CRPS诊断标准相对主观,目前尚未发现有效的实验室检测来诊断CRPS,因此非常需要简单、客观和易于测量的生物标记物用于辅助诊断和评价疗效。CRPS发病机制仍不明确,神经源性炎症可能是参与CRPS发生、发展的发病机制之一。在神经源性炎症发生时,小胶质细胞和星形胶质细胞激活,释放各种促炎性细胞因子,如IL-2、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等,这些细胞因子可进一步使伤害性感受器敏化,加剧神经源性炎症反应<sup>[5]</sup>。目前国内未检索到细胞因子与脑卒中后CRPS相关性的研究。本研究回顾

性分析复旦大学附属华山医院北院201例脑卒中患者的临床资料,将发生CRPS与未发生CRPS患者的血液细胞因子水平进行比较,分析细胞因子异常与脑卒中后CRPS的相关性,探讨细胞因子检测在辅助脑卒中后CRPS诊断中的应用价值。

## 资料和方法

**研究对象** 本研究为回顾性病例对照研究,研究对象选取2017年1月至2020年12月首次因脑卒中在复旦大学附属华山医院北院康复医学科住院的患者。纳入标准:(1)符合《中国各类主要脑血管病诊断要点》<sup>[6]</sup>诊断标准,且首次发生脑卒中,脑卒中病程在6个月内;(2)符合IASP修订的《CRPS诊断与治疗指南》<sup>[4]</sup>;(3)在住院病历系统中可查询到细胞因子检测结果。排除标准:(1)患侧肢体外伤、骨折或神经损伤病史;(2)患侧肢体血栓形成;(3)风湿性疾病史;(4)肢体皮肤感染;(5)恶性肿瘤病史。入组患者需满足全部纳入标准,且不符合任何一项排除标准。根据患者是否发生CRPS分为CRPS组和非CRPS组。

**研究方法** 通过住院病历系统收集入组患者的性别、年龄、病程、病灶性质及入院时的细胞因子检测值,包括IL-1 $\beta$ 、IL-2受体(IL-2 receptor, IL-2R)、IL-6、IL-8、IL-10及TNF- $\alpha$ 。分析脑卒中不同

病程与细胞因子检测值变化之间的关系。同时,收集 CRPS 组患者入院时 CRPS 严重程度评分 (CRPS severity score, CSS)<sup>[7]</sup> (满分 17 分,分数越高,CRPS 越严重)和入院时疼痛数字评分 (numerical rating scale, NRS) (满分 10 分,分数越高,疼痛越严重)。分别比较两组各项细胞因子检测值的差异和细胞因子升高率(各组内细胞因子升高者比例)的差异。CRPS 组按照细胞因子检测值是否升高分为正常组和异常组,将细胞因子是否正常与 CSS 及 NRS 进行相关性分析。

**统计学方法** 应用 SPSS 20.0 软件包(复旦大学版)进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。比较两组间计量资料,满足正态分布的使用 *t* 检验,不满足正态分布的使用 Mann-Whitney *U* 检验;多组间计量资料的比较使用 Kruskal-Wallis *H* 检验。根据数据类型,计数资料间的比较采用 Pearson's  $\chi^2$  检验、连续性矫正  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确概率法检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

**一般资料** 符合纳入标准且资料完整的患者共 201 例。其中男性 145 例(66.2%)、女性 56 例(33.8%);平均年龄(58.38 ± 13.49)岁。其中脑梗死 127 例(63.2%)、脑出血 68 例(33.8%)、脑梗死出血转化 6 例(3.0%)。脑卒中病程 0.5~6 个月,中位病

程 2 个月。发生 CRPS 者共 31 例(15.4%),未发生 CRPS 者 170 例(84.6%)。

经 Pearson's  $\chi^2$  检验,性别与是否发生 CRPS 无明显相关性。经 Fisher 精确概率法检验,病灶性质与是否发生 CRPS 无明显相关性。CRPS 组患者平均年龄(66.35 ± 6.77)岁高于非 CRPS 组(56.93 ± 13.90)岁。经 Pearson's  $\chi^2$  检验,CRPS 与年龄呈弱相关:年龄越大,越容易发生 CRPS(相关系数 0.253,  $P < 0.05$ )。经 Pearson's  $\chi^2$  检验,CRPS 在卒中后 2~3 个月发生率最高(30.2%),其次是发病 4~6 个月(17.2%),而在脑卒中后 1 个月以内发生率较低(5.6%,  $P < 0.05$ )。

**实验室检查** 本组细胞因子中,对 IL-2R、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  分别从数值及升高率进行分析;IL-1 $\beta$ 、IL-10 由于回顾性分析数据限制,在低于参考值范围时未显示具体数值,仅显示为“<参考值”,故仅以升高率进行分析。我院各项细胞因子参考值范围:IL-1 $\beta$  < 5.00 pg/mL; IL-2R 为 223~710 U/mL; IL-6 < 3.40 pg/mL; IL-8 < 62.00 pg/mL; IL-10 < 9.10 pg/mL; TNF- $\alpha$  < 8.10 pg/mL。

**不同脑卒中病程细胞因子检测值比较** 将 201 例脑卒中患者按卒中病程分为早期(<1 个月)、中期(2~3 个月)及后期(4~6 个月)。经 Kruskal-Wallis *H* 检验,卒中后 2~3 个月 IL-2R、IL-6、IL-8 检测值较高, TNF- $\alpha$  检测值随着脑卒中病程发展逐渐升高( $P < 0.05$ , 表 1)。

表 1 不同脑卒中病程细胞因子检测值比较

Tab 1 Comparison of cytokine levels in different courses of stroke

( $\bar{x} \pm s$ )

Cytokines	Prophase (n=90)	Metaphase (n=53)	Anaphase (n=58)	<i>H</i>	<i>P</i>
IL-2R	483.26 ± 181.78	585.98 ± 343.45	455.90 ± 196.14	7.079	<b>0.029</b>
IL-6	6.06 ± 4.94	6.13 ± 5.17	4.30 ± 3.41	11.622	<b>0.003</b>
IL-8	14.91 ± 11.62	21.09 ± 14.38	15.53 ± 16.91	16.474	<b>&lt;0.001</b>
TNF- $\alpha$	11.43 ± 13.00	18.71 ± 20.54	20.92 ± 39.92	15.003	<b>0.001</b>

**细胞因子检测值比较** Mann-Whitney *U* 检验结果显示,CRPS 组 IL-2R、IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  检测值均高于非 CRPS 组,但差异无统计学意义(表 2)。

**细胞因子升高率比较** 经连续性矫正  $\chi^2$  检验、Fisher 精确概率法检验及 Pearson's  $\chi^2$  检验,CRPS 组 IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$  升高率高于非 CRPS 组( $P < 0.05$ )。经连续性矫正  $\chi^2$  检验,两组 IL-2R、IL-6、IL-10 升高率差异无统计学意义(表 3)。将是否发生 CRPS 作为因变量,IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$  是否升高作

表 2 CRPS 组及非 CRPS 组细胞因子检测值比较

Tab 2 Comparison of cytokine levels between CRPS group and non-CRPS group

( $\bar{x} \pm s$ )

Cytokines	CRPS group (n=31)	Non-CRPS group (n=170)	<i>Z</i>	<i>P</i>
IL-2R	576.97 ± 273.10	488.86 ± 235.27	-1.858	0.063
IL-6	7.01 ± 6.58	5.31 ± 4.19	-1.720	0.085
IL-8	19.84 ± 22.66	16.14 ± 12.08	-0.621	0.543
TNF- $\alpha$	16.78 ± 19.40	16.06 ± 27.22	-1.718	0.086

为协变量 Logistic 回归分析,结果显示,IL-1 $\beta$ 、IL-8 升高有统计学意义( $P < 0.05$ ),TNF- $\alpha$  升高无统计学意义(表4)。

表3 CRPS组及非CRPS组细胞因子检测升高率比较

Tab 3 Comparison of increase rates of cytokines between CRPS group and non-CRPS group [n(%)]

Cytokines	CRPS group (n=31)	Non-CRPS group (n=170)	$\chi^2$	P
IL-1 $\beta$	7 (22.6)	14 (8.2)	4.335	<b>0.037<sup>a</sup></b>
IL-2R	6 (19.4)	18 (10.6)	1.173	0.279 <sup>a</sup>
IL-6	23 (74.2)	103 (60.6)	2.075	0.150 <sup>a</sup>
IL-8	3 (9.7)	1 (0.6)	-	<b>0.013<sup>b</sup></b>
IL-10	0 (0)	6 (3.5)	-	0.593 <sup>b</sup>
TNF- $\alpha$	21 (67.7)	82 (48.2)	3.993	0.046 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Continuity correction  $\chi^2$  test; <sup>b</sup> Fisher's exact test; <sup>c</sup> Pearson  $\chi^2$  test.

表4 与CRPS相关细胞因子异常的Logistic回归分析

Tab 4 Logistic regression analysis of abnormal cytokines related to CRPS

Variables	B	SE	Wald	P	OR	95% CI
IL-1 $\beta$	1.259	0.523	5.802	<b>0.016</b>	3.521	1.264-9.808
IL-8	2.808	1.190	5.573	<b>0.018</b>	16.580	16.580-170.682
TNF- $\alpha$	0.601	0.431	1.947	0.163	1.824	0.784-4.244

**CRPS组促炎性细胞因子是否升高与CSS的相关性** 对31例CRPS患者根据促炎性细胞因子是否升高与CSS进行点二列相关性分析,结果显示IL-1 $\beta$ 、IL-2R、IL-6、IL-8升高与CSS无相关性,TNF- $\alpha$ 升高与CSS相关(相关系数0.493, $P < 0.05$ ,表5)。

表5 CRPS组促炎性细胞因子是否升高与CSS的相关性

Tab 5 Correlation between the increase of pro-inflammatory cytokines and CSS in CRPS group (n=31)

Cytokines	Coefficient of association	P
IL-1 $\beta$	0.253	0.170
IL-2R	0.308	0.092
IL-6	-0.106	0.569
IL-8	0.084	0.655
TNF- $\alpha$	0.493	<b>0.005</b>

CSS: Complex regional pain syndrome severity score.

**CRPS组促炎性细胞因子是否升高与NRS的相关性** 对31例CRPS患者根据促炎性细胞因子是否升高与NRS评分进行点二列相关性分析,结果显示IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 升高与NRS评分均无相关性,IL-2R升高与NRS相关(相关系数0.437,

$P=0.014$ ,表6)。

表6 CRPS组促炎性细胞因子是否升高与NRS的相关性

Tab 6 Correlation between the increase of pro-inflammatory cytokines and NRS in CRPS group (n=31)

Cytokines	Coefficient of association	P
IL-1 $\beta$	0.151	0.417
IL-2R	0.437	<b>0.014</b>
IL-6	-0.038	0.839
IL-8	-0.175	0.345
TNF- $\alpha$	0.003	0.985

NRS: Numerical rating scale.

## 讨论

目前CRPS的发病机制仍未明确,神经源性炎症在CRPS的发生发展中可能具有重要作用<sup>[8]</sup>。肢体创伤、制动或缺血再灌注时,伤害性感受器C纤维被激活,释放一系列如P物质、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)、谷氨酸等神经递质。这些物质可使受累肢体出现疼痛、血管扩张、血浆外渗等炎症反应,这个过程称为“神经源性炎症”<sup>[9]</sup>。Weber等<sup>[10]</sup>最早发现,神经源性炎症在CRPS患者中出现易化现象,而健康受试者未发现此现象。既往文献表明,神经源性炎症的易化现象与促炎性细胞因子与抑炎性细胞因子的异常及失衡相关<sup>[11]</sup>。

多种促炎性细胞因子可使伤害性感受器C纤维敏化,加剧神经源性炎症。本研究发现,CRPS患者IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$ 升高率较非CRPS患者高。IL-1 $\beta$ 、IL-8和TNF- $\alpha$ 均属于促炎性细胞因子,参与神经源性炎症的易化过程,与文献报道有相似之处。此外,CRPS组中TNF- $\alpha$ 升高者CRPS更严重,CRPS组TNF- $\alpha$ 升高率也较非CRPS组高,但CRPS组TNF- $\alpha$ 增加较非CRPS组差异有限,且差异无统计学意义,因此TNF- $\alpha$ 可能是CRPS发病中的协同者。

疼痛是CRPS的主要症状,但CRPS患者促炎性细胞因子中仅IL-2R升高与NRS相关,其余细胞因子升高与NRS均无明显相关性。这可能由于疼痛只是CRPS众多临床表现之一,IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8及TNF- $\alpha$ 升高可能与CRPS的其他症状(如皮肤泛红、水肿等)更为相关。

早期动物实验表明, I 型 CRPS 中 P 物质的作用是通过激活 IL-1 $\beta$  表达实现的<sup>[12]</sup>。而在制动的小鼠中, 该通路的激活更加明显, 可以推测制动是 CRPS 的危险因素之一<sup>[13]</sup>。另外, 在 P 物质和 CGRP 受体敲除的 I 型 CRPS 小鼠模型中, 脊髓组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达水平升高不明显, 这表明上述细胞因子可能作为神经源性炎症中神经肽的下游信号并作用于脊髓, 在外周与中枢敏化中作为桥梁<sup>[14-15]</sup>。

多项研究显示, CRPS 患者中患肢水疱液、血液、脑脊液中细胞因子均可能出现变化<sup>[11]</sup>。2002 年, Huygen 等<sup>[16]</sup>评估了 CRPS 患者的患肢是否存在炎症介质水平的变化。研究者在外伤后 CRPS 患者患侧肢体和健侧肢体诱导出人造皮肤水疱, 然后从水疱中提取液体, 发现患侧肢体水疱液中促炎性细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平显著升高。基于这些发现, 该研究小组后续使用 TNF- $\alpha$  抑制剂英夫利昔单抗治疗 2 例患者, 临床症状均得到明显改善, 且水疱液中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平大幅下降<sup>[17]</sup>。这些结果表明, 水疱液 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平可被视为具有潜在应用价值的局部生物标志物。然而, 旨在评价 TNF- $\alpha$  抑制剂对 CRPS 治疗作用的前瞻性、随机对照临床试验最终以失败告终, 因为静脉予以 TNF- $\alpha$  抑制剂不仅未能如期缓解 CRPS 患者症状, 反而造成患者整体健康水平下降<sup>[18]</sup>。另有研究表明, CRPS 的患者经过 6 个月的抗炎治疗, TNF- $\alpha$  可恢复至健康受试者同等水平, 但这项结果与临床疗效不相关<sup>[19]</sup>。静脉血中可溶性 IL-2R 是从活化的 T 细胞中释放的一种蛋白质分子<sup>[20-21]</sup>, 因此可反映个体中 T 细胞激活水平<sup>[21]</sup>。在 CRPS 患者中, 可溶性 IL-2R 水平明显高于健康对照组, 在与健康对照组鉴别时显示出高灵敏度和特异性<sup>[22]</sup>。此外, 在 CRPS 患者的血液中, 促炎性细胞因子表达升高, 如 TNF- $\alpha$ <sup>[23-25]</sup>、IL-6<sup>[24]</sup> 和 IL-2<sup>[25]</sup>; 而抗炎性细胞因子表达下降, 如 IL-4 和 IL-10<sup>[25-26]</sup>。这表明 CRPS 患者可能出现促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子的平衡失调。脑脊液中细胞因子检测在 CRPS 的中枢敏化中也有重要意义。Alexander 等<sup>[27]</sup>研究发现, CRPS 患者脑脊液中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 浓度较健康受试者高。

检测 CRPS 患者炎性标记物的研究结果尚存争议。一项关于神经源性炎症在 CRPS 中作用的荟萃分析将急性和慢性 CRPS 患者血液、疱液、脑脊液中的细胞因子水平分别与对照组进行比较, 发现急性

CRPS 患者血液中 IL-8 浓度较对照组升高, IL-6、IL-4、IL-10 和 TNF- $\alpha$  浓度与对照组相比差异无统计学意义。慢性 CRPS 患者患肢疱液中 IL-1 和 IL-6 水平显著升高, 而 IL-10 和 TNF- $\alpha$  等指标与对照组相比差异无统计学意义。慢性 CRPS 患者脑脊液 IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平较对照组显著升高, TNF- $\alpha$  水平与对照组相比差异无统计学意义<sup>[28]</sup>。以上细胞因子相关研究针对的 CRPS 患者大多为外伤、骨折、外科手术后患者, 并未有单纯针对脑卒中后 CRPS 的报道。

不同原因导致的 CRPS 在细胞因子层面的反应可能有差异。多项研究显示, 急性期脑卒中患者无论是否发生 CRPS, 促炎性细胞因子及抗炎性细胞因子水平都可能发生变化<sup>[29-30]</sup>。在急性脑卒中患者中, 促炎性细胞因子升高, 如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ <sup>[31-32]</sup>, 抗炎性细胞因子下降, 如 IL-10<sup>[33]</sup>。本研究发现, 脑卒中后细胞因子随脑卒中病程变化, 在卒中后 2~3 个月细胞因子达到高峰期, 而 CRPS 发生率在 2~3 个月时最高。因此, 细胞因子异常可能参与 CRPS 发病。然而, 脑卒中后非 CRPS 患者细胞因子异常可能使 CRPS 患者的细胞因子异常不易被发现。另外, 脑卒中二级预防药物, 如抗血小板药物氯吡格雷<sup>[34]</sup>、降压药物缬沙坦及氨氯地平<sup>[35-36]</sup>、降脂药物阿托伐他汀<sup>[36-37]</sup>, 可使患者促炎性细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-4、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平下降。因此, 本研究结果也可能受脑卒中二级预防药物的干扰。尚无相关研究分析细胞因子升高是否先于 CRPS 发生, 有必要进一步进行前瞻性研究, 分析细胞因子是否可作为 CRPS 发生的预测指标, 用于辅助 CRPS 诊断。

综上所述, 脑卒中后 CRPS 患者静脉血促炎性细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$  异常率高于非 CRPS 患者。促炎性细胞因子可使神经源性炎症出现级联反应, 因此促炎性细胞因子可能间接参与 CRPS 发生发展。TNF- $\alpha$  升高与 CRPS 严重程度相关, 但在 CRPS 发病中可能是协同者。IL-2R 升高与疼痛评分呈正相关, IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  升高可能与 CRPS 其他症状相关。细胞因子检测可帮助进一步了解脑卒中后 CRPS 发病机制。但细胞因子检测在脑卒中后 CRPS 诊断中的地位, 以及可否作为预测脑卒中后 CRPS 发生的预测指标, 还有待进一步前瞻性、大样本量试验来证实。

**作者贡献声明** 邱晓 研究构思和设计, 论文撰写和修订, 数据分析和解释。刘培乐 文献调研、整理和可行性分析。华艳 数据统计和分析。陆蓉蓉 论文修改。白玉龙 项目监督和指导, 论文修改。

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] DELPONT B, BLANC C, OSSEBY GV, *et al.* Pain after stroke: a review [J]. *Rev Neurol-France*, 2018, 174(10): 671-674.
- [ 2 ] PETCHKRUA W, WEISS DJ, PATEL RR. Reassessment of the incidence of complex regional pain syndrome type 1 following stroke [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2000, 14(1): 59-63.
- [ 3 ] HARDEN RN, BRUEHL S, STANTON-HICKS M, *et al.* Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome [J]. *Pain Med*, 2007, 8(4): 326-331.
- [ 4 ] HARDEN RN, OAKLANDER AL, BURTON AW, *et al.* Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition [J]. *Pain Med*, 2013, 14(2): 180-229.
- [ 5 ] 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.
- [ 6 ] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019 [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(9): 710-715.
- [ 7 ] HARDEN RN, BRUEHL S, PEREZ RS, *et al.* Development of a severity score for CRPS [J]. *Pain*, 2010, 151(3): 870-876.
- [ 8 ] URITS I, SHEN AH, JONES MR, *et al.* Complex regional pain syndrome, current concepts and treatment options [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2018, 22(2): 10.
- [ 9 ] LITTLEJOHN G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(11): 639-648.
- [ 10 ] WEBER M, BIRKLEIN F, NEUNDORFER B, *et al.* Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome [J]. *Pain*, 2001, 91(3): 251-257.
- [ 11 ] RUSSO MA, GEORGIUS P, PIRES AS, *et al.* Novel immune biomarkers in complex regional pain syndrome [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 347: 577330.
- [ 12 ] SHI X, WANG L, LI X, *et al.* Neuropeptides contribute to peripheral nociceptive sensitization by regulating interleukin-1beta production in keratinocytes [J]. *Anesth Analg*, 2011, 113(1): 175-183.
- [ 13 ] GUO TZ, WEI T, LI WW, *et al.* Immobilization contributes to exaggerated neuropeptide signaling, inflammatory changes, and nociceptive sensitization after fracture in rats [J]. *J Pain*, 2014, 15(10): 1033-1045.
- [ 14 ] 徐宵寒, 许力, 黄宇光. 炎症反应和自身免疫在复杂性区域疼痛综合征中作用 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(11): 847-850.
- [ 15 ] SHI X, GUO TZ, WEI T, *et al.* Facilitated spinal neuropeptide signaling and upregulated inflammatory mediator expression contribute to postfracture nociceptive sensitization [J]. *Pain*, 2015, 156(10): 1852-1863.
- [ 16 ] HUYGEN FJ, DE BRUIJN AG, DE BRUIN MT, *et al.* Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1 [J]. *Mediators Inflamm*, 2002, 11(1): 47-51.
- [ 17 ] HUYGEN FJ, NIEHOF S, ZIJLSTRA FJ, *et al.* Successful treatment of CRPS 1 with anti-TNF [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2004, 27(2): 101-103.
- [ 18 ] DIRCKX M, GROENEWEG G, WESSELDIJK F, *et al.* Report of a preliminary discontinued double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the anti-TNF-alpha chimeric monoclonal antibody infliximab in complex regional pain syndrome [J]. *Pain Pract*, 2013, 13(8): 633-640.
- [ 19 ] LENZ M, UCEYLER N, FRETTLER J, *et al.* Local cytokine changes in complex regional pain syndrome type I (CRPS I) resolve after 6 months [J]. *Pain*, 2013, 154(10): 2142-2149.
- [ 20 ] BHARWANI KD, DIK WA, 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.
- [ 21 ] BOYMAN O, SPRENT J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(3): 180-190.
- [ 22 ] BHARWANI KD, DIRCKX M, STRONKS DL, *et al.* Elevated plasma levels of sIL-2R in complex regional pain syndrome: a pathogenic role for T-lymphocytes? [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 2764261.
- [ 23 ] MAIHOFNER C, HANDWERKER HO, NEUNDORFER B, *et al.* Mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a role for TNF-alpha? [J]. *Neurology*, 2005, 65(2): 311-313.
- [ 24 ] WESSELDIJK F, HUYGEN FJ, HEIJMANS-ANTONISSEN C, *et al.* Six years follow-up of the levels of TNF-alpha and IL-6 in patients with complex regional pain syndrome type 1 [J]. *Mediators Inflamm*, 2008, 2008: 469439.

- [12] 胡逸欢,陈勇,吴哲渊,等.上海市耐多药肺结核患者治疗减免政策实施现状分析[J].中国卫生资源,2017,20(5):422-425.
- [13] 孙强,闫赞,边学峰,等.耐多药肺结核患者医疗费用及经济负担分析[J].中国卫生经济,2011,30(1):33-35.
- [14] COX H, RAMMA L, WILKINSON L, *et al.* Cost per patient of treatment for rifampicin-resistant tuberculosis in a community-based programme in Khayelitsha, South Africa [J]. *Trop Med Int Health*, 2015, 20(10):1337-1345.
- [15] 徐彩红,马伟,张灿有,等.耐多药肺结核诊疗费用在不同的医疗保障制度中的报销情况分析[J].中国预防医学杂志,2014,15(7):633-636.
- [16] 申丽君,王艺瞳,李雪,等.基于疗程费用测算耐药结核病患者药物负担[J].中国防痨杂志,2019,41(9):962-967.
- (收稿日期:2020-07-24;编辑:段佳)

## (上接第456页)

- [25] UCEYLER N, EBERLE T, ROLKE R, *et al.* Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome[J]. *Pain*, 2007, 132(1-2):195-205.
- [26] KONIG S, SCHLERETH T, BIRKLEIN F. Molecular signature of complex regional pain syndrome (CRPS) and its analysis [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2017, 14(10):857-867.
- [27] ALEXANDER GM, VAN RIJN MA, VAN HILTEN JJ, *et al.* Changes in cerebrospinal fluid levels of pro-inflammatory cytokines in CRPS [J]. *Pain*, 2005, 116(3):213-219.
- [28] PARKITNY L, MCAULEY JH, DI PIETRO F, *et al.* Inflammation in complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurology*, 2013, 80(1):106-117.
- [29] FAROOQUI M, IKRAM A, SURIYA S, *et al.* Cytokine registry in stroke patients (CRISP): protocol of a prospective observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(28):e20921.
- [30] OTO J, SUZUE A, INUI D, *et al.* Plasma proinflammatory and anti-inflammatory cytokine and catecholamine concentrations as predictors of neurological outcome in acute stroke patients [J]. *J Anesth*, 2008, 22(3):207-212.
- [31] DOLL DN, BARR TL, SIMPKINS JW. Cytokines: their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets [J]. *Aging Dis*, 2014, 5(5):294-306.
- [32] 冉亚琼. IL-1 $\beta$ 、IL-17及凝血指标在脑卒中患者血液中的变化研究 [J]. 临床检验杂志(电子版), 2020, 9(3):459-460.
- [33] VILA N, CASTILLO J, DAVALOS A, *et al.* Levels of anti-inflammatory cytokines and neurological worsening in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2003, 34(3):671-675.
- [34] 蒋小玲,商永华. 氯吡格雷对急性缺血性卒中患者血清炎症标志物的影响分析 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(14):2072-2073.
- [35] 周莺,蔡巍. 缬沙坦对高血压患者左室肥厚及细胞因子的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(11):1063-1065.
- [36] 刘晓霞. 氨氯地平联合阿托伐他汀钙对老年冠心病患者 IL-6、IL-4、IL-10及炎症因子影响的研究 [J]. 国际老年医学杂志, 2016, 37(4):152-154, 179.
- [37] 关英,陶莹,张微,等. 阿托伐他汀对冠心病患者血清细胞因子水平影响的研究 [J]. 实用全科医学, 2006, 4(4):408-409.
- (收稿日期:2020-09-08;编辑:段佳)