



• 学术动态 •

下肢截肢后残肢痛及症状性神经瘤的患病率： 系统回顾和荟萃分析

摘 要 残肢痛 (residual limb pain, RLP) 与肢体部分截肢相关，为截肢肢体残余部分的疼痛。产生 RLP 的一个常见原因是神经切断后神经瘤的形成。神经瘤妨碍假肢使用，降低生活质量，并需要药物治疗。由于医师对 RLP 和症状性神经瘤的误诊，导致文献中不同的患病率报道。该研究通过下肢 RLP 和症状性神经瘤患病率文献的系统回顾和荟萃分析，研究 2000 年至 2020 年期间 PubMed 和 Embase 收录的下肢截肢病人的 RLP 和症状性神经瘤疼痛的患病率。采用随机效应荟萃分析量化 RLP 和症状性神经瘤的患病率，确定亚组并进行亚组分析。对于 RLP，合并患病率为 59% (95% CI: 51-67)。对于症状性神经瘤，合并患病率为 15% (95% CI: 7-28)。RLP 亚组分析显示，在年龄 > 50 岁、随访时间 > 2 年和使用自我调查问卷收集数据的研究中，RLP 患病率显著性升高。下肢截肢病人中 RLP 和症状性神经瘤的患病率分别为 59% 和 15%。了解其高患病率可以让医师对 RLP 和症状性神经瘤有更好地认识，从而提供及时且充分的治疗。

1. 简介

残肢痛 (residual limb pain, RLP) 是一种与截肢密切相关的慢性并发症，为截肢后肢体残余部分的疼痛。截肢肢体远端所感受到的疼痛与 RLP 明显不同，被称为幻肢痛 (phantom limb pain, PLP)。RLP 包括残肢的躯体性疼痛和神经病理性疼痛，二者之间可能有重叠。躯体性疼痛通常是由感染、血管功能不全、伤口愈合不良、不稳定的瘢痕和软组织炎症所产生的。神经病理性 RLP 通常归因于一些潜在原因，如神经瘤或神经压迫，但在复杂性区域疼痛综合征中，也可能找不到确切的原因。

神经瘤是手术后神经末端组织的一种良性增生。是神经轴突损伤形成的神经炎症和异常增生导致神经末梢球状增厚，即神经瘤。大多数病人的神经瘤无症状；在一些病人中，神经瘤呈现为一种非常痛苦并使人严重衰弱的病理过程，影响假肢的使用，降低生活质量。叩击神经损伤区域引起的剧烈疼痛，即 Tinel 征。其他与症状性神经瘤相关的体征是感觉和运动神经功能障碍。感觉功能障碍表现为神经支配区的感觉减退、触诱发痛、感觉异常。症状性神经瘤的诊断往往基于病史、体征 (Tinel 征)、对近端神经诊断性阻滞的反应或影像学检查。

文献中报道的截肢病人中 RLP 和症状性神经瘤的患病率差异较大，其真实患病率尚不确切。此外，一项关于全科医师对 RLP 相关知识和理解的研究发

现 RLP 患病率被低估。截肢病人的 RLP 和症状性神经瘤存在诊断问题，尽管这两种情况都有相应的治疗方案。由于功能、解剖和假肢类型的差异，因此上下肢的 RLP 症状不同。下肢在负重方面起主要作用。该研究旨在通过系统回顾和荟萃分析，对发表的文献中下肢截肢后症状性神经瘤引起的神经病理性疼痛和 RLP 患病率做全面分析。

2. 方法

(1) 文献检索：2020 年 4 月对 PubMed 和 Embase 数据库中的文献进行了系统的文献检索。检索按照系统回顾和荟萃分析的首选报告项目 (PRISMA) 执行。在一名专业图书管理员的帮助下，使用与“截肢”“残肢痛”和“神经瘤”相关的搜索词，构建一个搜索字符串。PubMed 和 Embase 的确切搜索语法显示在补充文件 1 中 (可在 <http://links.lww.com/PAIN/B270> 上获得)。检索由 2 名独立的研究人员完成。将所有年龄 > 18 岁，且下肢截肢的 RLP 或症状性神经瘤患病率的队列研究均包括在内。此外，动物研究、2000 年之前发表的、英语、荷兰语或德语以外的、样本量小于 40、平均随访小于 6 个月、无全文可用性和重复数据的文章均被剔除。

(2) 数据提取：采用标准化表格提取以下数据：标题、作者、发表年份、研究设计、国别、样本量、参与者平均年龄、性别分布、随访时间、截肢原因、截肢水平、数据收集方法、RLP 和症状性神经瘤患



病率。数据提取由 2 名独立的研究人员进行。任何不确定或分歧都通过作者之间的讨论来解决。

(3) 质量评估: 纳入研究的偏倚风险基于 Newcastle-Ottawa 量表的评估。该研究从代表性、样本量、受访者与非受访者之间的可比性、结果确定性和描述性统计等方面进行质量评估。研究被分为低偏倚风险 (≥ 3 分) 或高偏倚风险 (< 3 分)。修改后的 Newcastle-Ottawa 评分量表见补充文件 (<http://links.lww.com/PAIN/B270>)。

(4) 统计学分析: 对所有纳入的研究进行患病率的随机效应荟萃分析, 以量化下肢截肢后 RLP 和症状性神经瘤的患病率。构建森林图使各研究之间的异质可视化。采用随机效应模式进行亚组分析。根据年龄、地理位置、截肢原因、截肢水平、数据收集方法和随访等特征进行分组。当纳入超过 10 项研究进行荟萃分析时, 就进行亚组分析, 因为小样本可能导致较高的假阳性而导致结果偏倚。所有统计分析均采用 R4.0 版本 (R Core Team, 2020) 处理。

3. 结果

(1) 研究特点: 剔除重复文献后, 在 PubMed 和 Embase 数据库中共有 1551 项文章。在进行标题/摘要筛选后, 评估了 68 篇全文文章, 共纳入 24 篇文章, 包括 18 项交叉横断面研究、4 项回顾性研究和 2 项前瞻性研究。数据来自 13 个不同国家的 6716 例病人。文献中每个研究的平均病人数为 280 人, 范围为 41~1296 人。其中, 17 项研究报告了 RLP 的患病率, 4 项研究报告了症状性神经瘤的患病率, 3 项研究对两者均有报道。12 篇文章通过自我管理的调查问卷收集数据, 8 篇文章研究通过面对面或电话采访收集数据, 4 篇文章通过医疗记录提取数据。在多数研究中, RLP 和症状性神经瘤的患病率是通过症状存在或不存在的二分法问题所决定的。20 项 RLP 的研究中有 7 项使用视觉模拟评分法 (VAS) 或数字评分法 (NRS) 评分评估了 RLP 的疼痛程度。VAS 或 NRS 评分最高分 10 分, 其平均得分为 4.6 (2.3~5.7)。质量评估结果显示 19 项研究为低偏倚风险, 5 项为高偏倚风险。

(2) RLP 患病率: 纳入的研究 RLP 患病率在 27%~88% 不等。在该荟萃分析中, 平均患病率为 59% (95% CI: 51-67), 不同研究之间存在较高的异质性 ($I^2 = 97\%$, $P < 0.01$)。

亚组分析如年龄 ($P = 0.006$)、地理位置 ($P = 0.034$)、数据收集方法 ($P = 0.038$)、平均随访时间 ($P = 0.049$), 均有统计学差异。平均年龄 > 50 岁的研究中 RLP 平均患病率为 66.6% (95% CI: 56.1-75.6),

平均年龄 < 50 岁的研究中 RLP 平均患病率为 47.6% (95% CI: 39.5-55.8)。在亚洲国家进行的研究显示平均患病率为 50.4% (95% CI: 32.6-68.1), 欧洲为 58.2% (95% CI: 47.8-67.8), 美国为 69.6% (95% CI: 63.6-75.0)。使用访谈进行数据收集的研究显示发病率为 49.0% (95% CI: 36.6-61.6), 采用自我调查问卷的研究中为 65.5% (95% CI: 6.3-73.6)。在 4 项随访 > 2 年的研究中 RLP 的患病率为 62.4% (95% CI: 53.5-70.6), 随访 < 2 年为 44.8% (95% CI: 30.6-59.9)。随访时间 < 2 年的平均随访时间为 0.8 年, 随访时间 > 2 年的平均随访时间为 17.3 年。截肢原因和截肢水平在各亚组间差异无统计学意义。

(3) 症状性神经瘤患病率: 纳入研究报告的症状性神经瘤患病率在 4%~49% 不等。该荟萃分析的平均患病率为 15% (95% CI: 7-28), 各研究之间高异质性 ($I^2 = 97\%$, $P < 0.01$)。由于纳入的研究数量较少, 因此无法进行亚组分析。

4. 讨论

RLP 和症状性神经瘤的平均患病率分别为 59% 和 15%。其他原因包括感染、血管功能不全、骨刺、伤口愈合不良、瘢痕不稳定和妨碍假肢使用的软组织炎症。在年龄 > 50 岁的病人中、随访时间 > 2 年和使用自我调查问卷收集数据的研究中, RLP 患病率更高。

(1) 影响 RLP 患病率因素: 在既往的研究中, 有许多因素与 RLP 相关。PLP 常被认为是 RLP 的一个症状; 这两种现象经常共存, 病人很难区分它们。Sin 等研究发现, 除了 RLP 之外, 女性的 RLP 患病率较高。两项研究结论指出, 患有腰背痛的病人更易发生 RLP。Ephraim 等报道了 RLP 与年龄较轻、创伤性截肢以及并发症增加之间呈正相关。Gallagher 等还指出, 并发症可以作为预测因子, 预测能力有限, 但没有发现 RLP 与 PLP 之间的相关性。在这两项研究中, 病人均被询问除了 RLP 和 PLP 之外的其他并发症, 但他们没有被要求进一步说明所涉及的情况。

目前的亚组分析显示, 根据年龄、地理位置、数据收集方法和随访时间分为亚组, 各亚组间的 RLP 患病率差异有统计学意义。这些结果提示, 医师应该意识到 50 岁及以上病人, 以及截肢后 2 年以后的病人 RLP 的患病率可能更高。由于 RLP 的主诉常发生在截肢术后 2 年, 因此告知病人在此期间有发生 RLP 的可能性是非常重要的。下肢截肢后的长期随访也提示早期识别和治疗 RLP。在美国进行的研究显示 RLP 的患病率高于亚洲或欧洲。猜



想这种差异可能是由于医疗保险的财政和地域性差异,以及更早期和更广泛的诊断。各大洲之间的对比很难进行,必须谨慎地解释差异。在使用自我管理调查问卷的研究中,RLP患病率高于通过面对面访谈或电话随访的研究。这种差异可能是由于缺乏临床背景因此导致患病率高。在访谈中,医师可以更好地区分病人主诉的相关性,这可能是患病率较低的原因。由于缺乏单独的血管原因的研究,因此无法对血管性和创伤性病因进行亚组分析。

(2) 诊断症状性神经瘤:该研究包含了所有症状性神经瘤引起疼痛的文章,数据来源于医疗记录或面对面访谈或电话随访。Penna等报告的症状性神经瘤的患病率在所有纳入研究中最底。然而,这是唯一一项报告症状性神经瘤识别方法及其诊断标准的研究。只有当体格检查结合组织病理学或放射学证据支持神经瘤的存在时,才能推断痛性神经瘤的存在。组织学上,神经瘤的特征是轴突无序生长成纤维组织。神经瘤可通过超声检测,便于区分无症状和有症状性神经瘤。诊断性近端神经阻滞常被视为金标准。它对手术成功的预测价值不大。症状性神经瘤会导致神经支配区域的感觉或运动功能障碍,但完全依赖医师的临床判断而缺乏其他诊断方法支持的研究,可能无法得到真正的患病率。

(3) RLP及症状性神经瘤的治疗与预防:RLP是作为一个综合术语,有多种病因与不同的治疗方案。在非糖尿病和糖尿病血管病变的溃疡病人中,调整内在状态是一个重要的护理因素。这些溃疡通常比残端和假肢之间的压力和摩擦引起的溃疡更难处理且愈合速度更慢。一个合适的假肢对于预防RLP十分重要,但如果出现严重的骨刺,软组织或骨感染,通常需要进行残端翻修手术。

当RLP是由于症状性神经瘤产生时,可以采用手术和非手术治疗方案。截肢后症状性神经瘤的非手术治疗包括各种药物、注射苯酚或乙醇、射频消融和冷冻消融等。这些治疗方法的有效性尚不确定,且缺乏可靠的证据。在持续性神经瘤疼痛的情况下,手术方案往往比非手术方法更合适。有证据支持传统的神经瘤切除并神经残端肌肉植入的有效性。靶点肌肉神经移植术(TMR)和周围神经再生(RPNI)是症状性神经瘤的两种新型治疗方法,取得良好的效果。这些技术可用于神经瘤的治疗和预防。然而,TMR和RPNI还不是(尚未)下肢截肢的治疗指南的一部分。因为缺乏高水平的对比研究,症

状性神经瘤的最佳治疗方案尚未达成共识。

(4) 优势和局限性:该研究的局限性包括所纳入研究之间的异质性。这些文章在研究设计和数据收集方法两方面各有差异。值得注意的是,RLP和症状性神经瘤的患病率通常是基于存在或不存在的一个二分法问题。是否存在与疼痛量表无关,因此,RLP或症状性神经瘤存在的临床影响尚不清楚。该研究中只有7篇症状性神经瘤患病率的文章被纳入,无法进行亚组分析。此外,由于缺乏单一针对女性的研究,因此无法对RLP患病率进行性别影响的亚组分析。亚组分析显示美国境内的RLP患病率显著高于欧洲或亚洲。这些结果必须谨慎地解释,因为这些结果研究没有进行国家之间的对比,这可能导致了报告偏倚。纳入的研究包括了不同的数据收集方法。面对面或电话随访最大可能地获得最实际的患病率,因为医师能够对主诉的相关性进行更好地鉴别。其中只有3项研究将体格检查作为诊断的一部分。其他研究仅仅根据访谈、自我管理调查问卷或医疗记录做出诊断。我们认为体格检查作为RLP和症状性神经瘤诊断的一部分是必要的。最后,有2项研究只包括佩戴假肢的病人,这可能会增加选择偏倚的风险。由于疼痛而不能忍受假肢的病人可能被排除在外,导致RLP患病率被低估。

然而,该研究发现在下肢截肢者中,RLP和症状性神经瘤的患病率较高。下肢截肢病人需要长期随访,因为RLP可能发病晚,特别是由症状性神经瘤引起的RLP。未来的研究应集中在早期诊断RLP,识别神经瘤,并适当地治疗。RLP和症状性神经瘤诊断标准尚未正式建立。新的治疗方式,如TMR或RPNI作为截肢术的部分手术步骤来预防症状性神经瘤,取得良好效果。

5. 结论

下肢截肢病人中RLP和症状性神经瘤的患病率分别为59%和15%。在年龄>50岁、随访时间>2年和采用自我管理调查问卷收集数据的研究中,RLP的患病率较高。了解RLP和症状性神经瘤的高患病率可使医师更好地认识此病,进而提供及时和充分的治疗。

(List EB, Krijgh DD, Martin E, *et al.* Prevalence of residual limb pain and symptomatic neuromas after lower extremity amputation: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 2021, 162(7):1906-1913. 山东第一医科大学附属省立医院疼痛科,王珺楠译 孙涛校)