

# 带状疱疹后神经痛及现代治疗

王家双

【关键词】 神经痛, 带状疱疹后; 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2010.06.007

近年来,有关带状疱疹疼痛和带状疱疹后神经痛(PHN),以及临床治疗方面出现了一些变化。首先,传统观点认为带状疱疹一次患病即可终身免疫,而目前临床上带状疱疹患者复发现象已非罕见。其次,治疗观念发生变化,随着疼痛医学在临床上的崛起和各种新型治疗方法或治疗技术的应用,从神经再损伤或损毁的治疗逐步转变为功能调节和促进损伤修复的治疗,使得以往比较难治的带状疱疹疼痛或带状疱疹后神经痛也能够得到有效控制或缓解。因此,唯有逐渐转变治疗观念、执行临床规范化治疗方案,方能不断提高治疗效果、降低并发症。

## 一、带状疱疹后神经痛的定义

长期以来,由于对带状疱疹后神经痛所存在的不同理解,一些杂志或著作对其定义也有差异性描述。但是近 10 年来逐渐趋于共识:急性带状疱疹临床治愈后持续疼痛时间超过 1 个月即可定义为“带状疱疹后神经痛”<sup>[1-3]</sup>。

## 二、流行病学与病理改变

1. 病程和病理改变 带状疱疹后神经痛的病程一般为 1~3 年,若无有效控制疼痛的方法,一般病程可达 3~5 年,患者长期遭受剧烈疼痛的折磨,苦不堪言,不仅情绪低落,生存和生活质量亦受到严重影响。据统计,疼痛时间持续 1 年以上者在 10~49 岁年龄组为 4%~10%,50~79 岁组为 18%~48%,个别患者甚至可长达 10 年或更久<sup>[1]</sup>。目前,对于带状疱疹后神经痛的病理改变和发生机制尚不完全明了。虽然,这种疼痛与急性带状疱疹有关,但究竟是单纯急性带状疱疹在时间上的延续还

是性质不同的另一种类型的疼痛尚存争议,大多数倾向于是两种不同性质的疼痛。有资料显示,带状疱疹后神经痛患者受感染的一侧背角神经元及感觉神经节发生萎缩,而急性带状疱疹患者则无此类病理变化<sup>[1]</sup>。Rowbotham 等<sup>[4]</sup>认为,带状疱疹后神经痛患者因受水痘-带状疱疹病毒(VZV)感染而导致神经系统广泛而严重损害,发生背根神经节(DRG)脱水、Wallerian 退行性变、明显囊性变和神经节细胞数目显著减少,以及外周神经尤其是有髓粗神经纤维轴突减少并发生胶原化;与此同时,背根神经节内尚可出现慢性炎性细胞浸润现象。而且有研究发现,带状疱疹后神经痛除了与外周神经纤维受损后数目和比例降低有关,同时还与神经源性炎性反应、周围和中枢神经敏化,以及中枢性疼痛信号转导通路和递质水平异常改变或失衡等因素有关<sup>[1,4,5]</sup>。

2. 发病率和多发部位 带状疱疹后神经痛的发病率与年龄成正比。据一项流行病学调查资料显示,带状疱疹后神经痛随年龄增加呈逐渐升高趋势,在 10~19 岁年龄段发生率约为 4%,20~29 岁 2%,30~39 岁 15%,40~49 岁 33%,50~59 岁 49%,60~69 岁 65%,70~79 岁 74%;好发于头面部(15%)、颈项部(12%)、胸背部(55%)、腰腹部(14%)和骶尾部(3%),全身性仅占约 1%<sup>[1]</sup>。

## 三、临床表现

1. 疼痛性质和发作频率 由于大多数带状疱疹后神经痛患者的疼痛程度均属于中至重度疼痛,患者难以忍受并伴有明显的情绪或心理异常变化。疼痛性质主要表现为:(1)自发性闪电样、刀割样或撕裂样发作痛。逾 50% 以上的带状疱疹后神经痛患者主诉疼痛发作时呈自发性闪电样、刀割样或撕裂样剧烈疼痛,夜间极少有正常的睡眠过程,严重影响生活质量。大多数患者患区皮肤呈现明显的

基金项目:广东省广州市“九五”计划重点科研项目(项目编号:穗卫科 36 号)

作者单位:510220 广东省广州市红十字会医院疼痛科,Email:wangjs994@yahoo.com.cn

痛觉过敏或超敏现象,即使少许棉签纤维轻轻掠过亦会引起痉挛样剧烈疼痛,因此许多患者由于惧怕衣服刺激产生的剧烈疼痛而不敢穿衣服。(2)针刺样疼痛伴随持续性烧灼痛。属于中度疼痛,晚上有时影响正常睡眠;患区皮肤可以出现痛觉过敏或超敏现象或麻痹现象。虽然发作频率根据带状疱疹后神经痛的临床类型和神经受损程度而有所不同,但大多数患者表现的自发性剧烈疼痛的频率在临床上缺乏规律性,与运动亦无明显关系。正是因为如此,许多患者经常处于高度紧张状态,害怕剧烈疼痛的来临,也不知道何时来临。大部分患者疼痛发作频率 $<10$ 次/min,每次持续时间数秒至数十秒不等,部分疼痛严重的患者可能 $>10$ 次/min,持续性剧烈疼痛发作临床亦不罕见。

2. 疼痛发作时的伴随症状 除了疼痛症状之外,大部分带状疱疹后神经痛患者会伴随患区程度不同的紧缩感、蚁行感、瘙痒、抽动感或灼热感。其情绪和心理状态也会发生异常变化,诸如焦虑、抑郁、注意力涣散和易发脾气等;由于剧烈疼痛和常规治疗效果不理想,使患者日常生活和夜间睡眠受到明显影响,而且由于对求医出现明显的失望和抵触情绪,超过 50% 患者具有自杀倾向。此外,患者行为异常,以及家庭、社会适应能力或日常生活活动能力(ADL)降低亦是十分普遍的现象。

#### 四、诊断及临床分型

带状疱疹后神经痛患者大多有急性带状疱疹既往史,可于患区发现疱疹后遗留的深浅程度不同的皮肤色素沉着或瘢痕区,特别是根据患者主诉的特征性疼痛性质,例如自发性刀割样、闪电样发作痛或烧灼痛及局部浅感觉、温度觉异常变化,不难明确诊断;仅少数局部无明显皮肤色素沉着或瘢痕的患者可能会发生诊断困难,此时应仔细询问其既往史,详细检查局部皮肤浅感觉变化。1999 年,Rowbotham 等<sup>[4]</sup>提出了“带状疱疹后神经痛亚型”的概念,并将其分为激惹型、麻痹型和混合型共 3 种疼痛类型;但是经过多年临床观察,我们发现还存在一种无激惹型患者。这 4 种疼痛亚型的划分在临床上具有一定的诊断意义,不同带状疱疹后神经痛亚型可能对治疗方法产生不同的效果,提示我们临床治疗的思路应有所区别。(1)伤害性感受器兴奋型(I型,irritable nociceptor group):亦称激惹型。主要由外周伤害性感受器过度兴奋所致,痛觉超敏是

其特征性临床表现,轻微触摸即可产生剧烈、难以忍受的疼痛,但去神经支配现象不明显。(2)去神经支配型(II型,deafferentation group):亦称麻痹型。主要以去神经支配现象占主导地位,临床表现有明显的浅感觉减退或丧失,而痛觉超敏现象不明显。(3)中枢整合痛型(III型,central reorganization group):亦称混合型。主要表现为中枢神经系统继发性敏感化或发生其他异常改变,临床上可以兼有 I 型和 II 型的特征。(4)无激惹或麻痹型(IV型,normal nociceptor group):亦称无激惹型。临床检查无明显的浅感觉变化或异常痛觉变化,但是患区疼痛依然明显。这一亚型可能与受损的神经纤维类型有关。

带状疱疹后神经痛亚型的划分在临床上具有一定诊断意义,由于不同类型带状疱疹后神经痛亚型患者可能对治疗方法产生不同的效果,既提示临床治疗思路应有所区别,亦有助于带状疱疹后神经痛诊断与治疗的深入研究和探讨。

#### 五、治疗原则

近年来,带状疱疹后神经痛治疗概念的最大变化,在于提倡临床实施“神经功能调节治疗和神经损伤修复治疗,以及疼痛康复治疗”,其中,早期而有效的治疗是治疗带状疱疹后神经痛的主要原则。因为,当疾病进展至后期时,治疗起来十分棘手,病程越长治疗越困难。临床治疗的目的,是有效控制疼痛和促进神经损伤的修复,不同治疗方法的优点和缺点只是相对而言。但是,目前对神经再损伤或损毁治疗的质疑已经逐渐引起临床医师的警惕。在各医疗单位疼痛科建立后,一系列新治疗方法的临床应用不仅迅速提高了疗效,也使患者重新点燃了生活的希望。

1. 药物治疗原则 (1)非甾体抗炎药(NSAID):选择性应用非甾体抗炎药对早期(病程 $\leq 6$ 个月)带状疱疹后神经痛患者的辅助治疗有一定效果。但应注意此类药物对胃肠系统的不良反应,尤其是老年患者尤应注意预防消化道出血的危险,部分患者可无任何先兆症状或主观感觉而突发大出血。(2)促进神经损伤修复药物:大多数维生素类药物是参与体内各种代谢过程所需酶类的辅基,对于维持机体各系统的正常生理功能,特别是神经系统的正常功能和损伤后的修复过程具有重要作用。其中,B族维生素是临床常用的治疗药物,以维生素

B<sub>12</sub>应用较为广泛。另外,牛痘疫苗致炎家兔皮肤提取物神经妥乐平和恩再适均为临床常用的神经损伤修复辅助治疗药物,其药理作用包括神经修复和营养、镇痛、改善冷感及麻木等神经症状,以及调节免疫反应等,具有缓解疼痛和促进神经修复的作用。(3)抗抑郁药物:三环类抗抑郁药(TCA,以阿米替林为代表)、选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SSNRI,如文拉法辛、度洛西汀)等药物,均能够减轻带状疱疹后神经痛患者的疼痛症状。此类药物产生镇痛作用的时间短于抗抑郁作用,使用过程中应从小剂量开始并逐渐增加剂量,治疗效果明显。(4)抗癫痫药物:抗癫痫药物可以缓解带状疱疹后神经痛,若与抗抑郁药联合应用可显著提高疗效。经典的抗癫痫药物卡马西平治疗带状疱疹后神经痛的效果不如三叉神经痛。近年来,开始应用加巴喷丁和普瑞巴林,使用过程中应注意其不良反应,特别是老年患者和长期服药者应密切监测肝、肾功能和白细胞计数的变化。(5)麻醉性镇痛药和麻醉药:麻醉性镇痛药包括阿片类药物,如曲马多缓释剂(奇曼丁)、氨酚羟考酮(泰勒宁)、羟考酮等,对大多数患者有效。但长期服用此类药物所引起的不良反应是限制其临床应用的主要原因之一。静脉注射利多卡因可以缓解带状疱疹后神经痛症状,近年来,已尝试采用氯胺酮治疗带状疱疹后神经痛。(6)局部外用药物:对于局部皮肤激惹症状明显的患者即激惹型急性带状疱疹后神经痛患者,可局部予以5%利多卡因、阿司匹林、辣椒素、多瑞吉贴剂,或其他非甾体抗炎药乳剂或膏剂。亦可根据患者的具体病情,调整组合处方以有效控制患者的疼痛症状<sup>[3,5-8]</sup>。

2. 硬膜外自控镇痛 硬膜外腔是介于黄韧带与硬脊膜之间的潜在间隙,充满结缔组织、血管、神经根和脂肪,许多药物可通过硬膜外腔到达脊髓后,在脊髓神经元的突触后膜通过减少突触前递质的释放和突触后膜的超极化而发挥多种效应。例如,阿片类药物作用于相应脊髓节段的阿片受体,抑制腺苷酸环化酶、激活细胞内钾离子通道和抑制电压依赖性钙离子通道,使神经系统兴奋性降低,从而阻断伤害性刺激传入中枢;此外,阿片类药物与相应受体结合后,还可通过激发内啡肽的释放而产生镇痛作用。根据上述作用途径,临床上采用硬膜外自控镇痛(PCEA)的方法可有效控制带状疱疹病毒

感染后导致的中枢神经系统炎性反应程度和范围。对于病程≤6个月的患者,施行硬膜外自控镇痛,约50%患者效果良好;而病程迁延1~2年者,仅30%反应良好;病程>3年的患者单纯施行硬膜外自控镇痛治疗,反应较差,可以配合其他方法以加强疗效<sup>[3,9]</sup>。硬膜外自控镇痛的药物以局部麻醉药和促进神经损伤修复药物为主。

3. 选择性区域神经及交感神经阻滞治疗 经系统研究和实验性疼痛模型观察业已确认,交感神经系统在神经痛的病理过程中起重要作用。区域神经阻滞治疗方法包括神经干、椎旁神经根及交感神经节阻滞技术,合理配合药物治疗能够取得较好的临床疗效。(1)椎旁神经根或区域神经阻滞:椎旁神经根阻滞技术要求操作者熟悉颈椎、胸椎和腰椎的解剖形态,以及脊神经支配、分布范围;在治疗的全过程中需实施血压、心率等重要生命体征,以及血氧饱和度、心电图和(或)影像学监测,以确保治疗过程安全并准确定位。适用范围为带状疱疹病毒侵犯脊神经后支区域疼痛、脊神经根性疼痛。穿刺定位于脊神经后支区域疼痛邻近横突根部、脊神经根性疼痛邻近椎间孔。操作过程中注意在治疗室或穿刺之前应常规备好各种抢救药品及监护设备;药物注射前和注射过程中注意固定针头位置,回抽确认无血及脑脊液后再注射药物;注意进针深度和穿刺方向,防止误入椎间孔或误伤血管;操作过程应该在常规X线监护下进行;药物注射过程中应密切观察患者反应,如出现异常反应立即停止注射,并即刻进行对症处理;存在颈部畸形或穿刺部位感染或不能配合穿刺者,均视为禁忌证。治疗完成后常规观察15~30 min,避免发生并发症<sup>[3,9,10]</sup>。(2)交感神经阻滞:交感神经阻滞对大多数带状疱疹后神经痛患者的疼痛及伴随症状均有肯定的治疗作用,提倡早期应用。适用范围为带状疱疹病毒侵犯头、颈、上胸部疼痛者配合使用颈交感神经节阻滞治疗,胸、腰部疼痛者配合胸、腰交感神经节阻滞治疗。穿刺定位部位为颈交感神经节(C<sub>7</sub>)和胸椎(T<sub>1</sub>)椎体前缘、胸交感神经节邻近椎间孔前内侧缘,或腰交感神经节位于椎体前中1/3交界前缘<sup>[11,12]</sup>。早期椎旁神经根药物注射和(或)交感神经阻滞治疗可以快速控制急性期剧烈疼痛,改善患者生存质量;明显减轻脊神经背根、脊髓背角或脑神经神经节内大量病毒增殖产生的局部炎性反应;降低中枢

神经系统对疼痛信号的兴奋性和反应性,以及由此产生的不良情绪反应和神经介质释放;促进受损神经纤维的结构修复和功能改善;缩短临床病程和促进患者康复。

4. 神经功能调节治疗的相关技术 近年来,许多具有神经功能调节作用的临床治疗技术已经显示出有利于尽快控制疼痛、促进神经损伤恢复的功能。(1)脉冲射频治疗:最大优点在于通过间断性脉冲电流刺激神经系统以改善疼痛症状,具有神经调整或调控(neuro-modulation)作用而非损毁,可以充分满足目前提倡的治疗疼痛而不损伤神经的宗旨。脉冲频率 2 Hz,温度 40~42℃,治疗时间 60 s( $\times 2$ 次)。其作用机制包括抑制神经纤维冲动传导或电生理活动过程;疼痛信息传导、处理通路的可塑性改变;激活脊髓疼痛感受抑制系统;中枢神经系统疼痛介质水平的调控。(2)三氧靶点介入治疗:目前主要用于治疗椎间盘突出及相关疼痛。但是,临床上在降低神经源性炎症反应后使用三氧靶点介入治疗能有效消除治疗区域的致痛因子和神经根粘连状态<sup>[13,14]</sup>,从而缓解大多数带状疱疹后神经痛患者的疼痛症状。应用浓度为 10~30  $\mu\text{g/ml}$ ,剂量为每一椎体节段 5~10 ml。(3)HANS 治疗仪:是中华医学会疼痛学分会创始人韩济生院士近半个世纪对针刺镇痛原理研究的成果,尤其是采用疏密波结合方式能够更加有效地促进内源性镇痛物质的释放,同时还具有一定程度的神经功能调节作用。(4)微电流电极治疗:由于受损神经元的生物电流、信号冲动及其传导均发生异常变化,导致其周围组织的血供、氧供和新陈代谢障碍、功能紊乱以及继发性病理改变;而微电流电极治疗可通过持续释放的电流来激发受损细胞的自我调节和损伤修复过程,重建血氧供应,促进局部组织新陈代谢,从而发挥治疗作用。治疗参数为电极电压 2.70 V,直流电微电流 25  $\mu\text{A}$ <sup>[3]</sup>。

5. 心理治疗 广义的心理治疗包括患者所处环境和生活条件的改善、周围人群的语言作用,以及特殊环境布置和心理医师的专业心理治疗技术等;狭义的心理治疗则指心理专科医师对患者所实施的心理治疗技术和措施。对于镇痛药物或神经阻滞治疗不能有效缓解疼痛的患者,为了达到满意的临床治疗效果,必须辅助相应的心理治疗。临床较为常用的心理治疗方法为支持性暗示治疗或解释性暗示治疗。

6. 患区后遗症的治疗 受累神经所支配区域除了疼痛症状,还可伴有紧束感、瘙痒、感觉异常、蚁行感、麻木感或不定时抽动感及其他不适感觉等。部分患者有时主诉这种后遗症是“仅次于剧烈疼痛样的感觉”,同样令人难以忍受。神经功能调节、介入治疗和交感神经系统治疗可减轻症状。

#### 六、带状疱疹后神经痛治疗存在的问题

由于临床医师对周围神经系统损伤后异常变化缺乏系统了解,因此,除了治疗方法不规范,尚存在治疗观念的差异性。由于带状疱疹后神经痛患者主要表现为感觉神经系统受损,但在治疗过程中常累及或损害运动神经系统,如果忽视了这一点,治疗中即可能产生新的问题,甚至导致治疗失败。例如:(1)忽略早期治疗,特别是忽视针对交感神经系统的有效治疗。(2)对神经源性炎症反应过程控制不理想。(3)促进神经损伤修复治疗实施不力。(4)盲目应用神经再损伤或损毁治疗。(5)不重视对各种治疗方法远期疗效的随访。

#### 参 考 文 献

- [1] Loeser JD. Bonica's management of pain. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 412-423.
- [2] Opstelten W. Another look at shingles treatment. J Fam Pract, 2010, 59:13.
- [3] 高崇荣,王家双. 神经性疼痛诊疗学. 郑州: 郑州大学出版社, 2006: 303-371.
- [4] Rowbotham MC, Petersen KL, Field HL. Is postherpetic neuralgia more than one disorder? Pain Forum, 1998, 7:231-237.
- [5] Zhou M, Zhou D, He L. Postherpetic neuralgia in herpes zoster. JAMA, 2009, 302:1862-1863.
- [6] Galluzzi KE. Managing herpes zoster and postherpetic neuralgia. J Am Osteopath Assoc, 2009, 109(6 Suppl 2):7-12.
- [7] Schulzeck S, Gleim M. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2009, 44:644-650.
- [8] Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med, 2005, 352: 1324-1334.
- [9] 王家双,朱月萍. 带状疱疹后神经痛远期疗效临床研究. 中国疼痛医学杂志, 2001, 7:136-139.
- [10] Tajima K, Iseki M, Inada E, et al. The effects of early nerve blocks for prevention of postherpetic neuralgia and analysis of prognostic factors. Masui, 2009, 58:153-159.
- [11] Peterson RC, Patel L, Cubert K, et al. Serial stellate ganglion blocks for intractable postherpetic itching in a pediatric patient: a case report. Pain Physician, 2009, 12:629-632.
- [12] Jänig W, Häbler HJ. Sympathetic nervous system: contribution to chronic pain. Prog Brain Res, 2000, 129:451-468.
- [13] Bocci V. 臭氧治疗学. 李庆祥,王燕申,译. 北京: 北京大学医学出版社, 2006: 243-245.
- [14] 王家双. 脉冲射频和三氧介入治疗颈椎手术后神经损伤的临床疗效. 中国疼痛医学杂志, 2010, 16:115.

(收稿日期:2010-10-29)