

急性带状疱疹性神经痛病人血浆皮质醇激素水平与药物疗效的相关性研究 *

陈 盼^{1,2} 杨少敏³ 李迪森³ 廖宇良³ 黄佳彬¹ 孙武平³ 巴西远³ 钱程瑞³ 肖礼祖^{3,△}
(¹ 佛山第一人民医院疼痛科, 佛山 528000; ² 广东医科大学研究生院, 佛山 528000; ³ 深圳市南山区人民医院疼痛科, 深圳 518052)

急性带状疱疹性神经痛 (acute herpetic neuralgia, AHN) 是临床上较为常见的一种疾病, 由于多数病人伴有剧烈的疼痛, 严重影响病人生活的质量^[1], 特别是有部分病人在疱疹愈合后仍会遗留下顽固的神经性疼痛, 称为带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN)。带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 随着年龄的增长发生率也相应增高, 尤其 60 岁以上的 HZ 病人发展为 PHN 的概率高达 50%~75%^[2]。2019 年国内一项流行病学研究^[3] 针对国内 7 个城市 24 家医院的 36 170 名 HZ 病人进行统计学分析, 显示 HZ 发病率约为 7.7%, 其中 PHN 的发生率约为 29.8%。美国的一项回顾性研究指出 PHN 发病率占带状疱疹病人 6.5%~18%, 前瞻性研究发病率更是高达 30%^[4], 这说明 HZ 经过治疗后部分病人疼痛能彻底缓解, 部分病人疼痛缓解不明显甚至不缓解, 最终发展为 PHN。在急性期疱疹性疼痛病人的治疗过程, 临床医师会根据指南, 采取相同或相近的药物治疗方案, 但疗效却不一样。而诊治结果的不同是否与病人的焦虑抑郁及其体内皮质激素水平相关, 目前未见相关报道。本研究选取 41 例急性期带状疱疹病人, 对急性带状疱疹性神经痛病人的焦虑、抑郁以及体内皮质激素水平进行检测, 将药物疗效和病人的焦虑、抑郁评分以及皮质醇激素水平进行分析, 观察其相关性, 现报道如下。

方 法

1. 一般资料

收集深圳市南山区人民医院疼痛科 2017 年 1 月 1 日至 2017 年 11 月 30 日期间因急性带状疱疹性神经痛就诊的 50 例病人相关资料, 包括性别、年龄、疱疹位置、疼痛评分、焦虑、抑郁、睡眠障碍、皮质醇分泌水平等, 经过筛选后选取 41 例病人。

纳入标准: 病程 ≤ 30 天; 视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分 ≥ 4 分; 无精神类疾病、有足够认知功能, 均能完成评估功能; 无严重的心脑血管或肝肾功能不全的系统疾病; 无下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 (hypothalamic pituitary adrenal, HPA) 相关疾病; 无严重传染类疾病 (如结核、艾滋病或免疫功能严重受限); 在入院治疗前 2 月未使用过激素类药物 (如地塞米松、氢化可的松、甲泼尼龙等); 入院前未规律经过抗病毒药物治疗, 可以耐受普瑞巴林、阿米替林等药物不良反应完成药物治疗疗程。治疗前所有病人均签署知情同意书。

排除标准: 合并有心脑血管疾病或肝肾肺疾病; 严重感染; 免疫结缔组织疾病需要长期服用糖皮质激素; 免疫缺陷类疾病。

41 例急性带状疱疹性神经痛病人入院后根据欧洲带状疱疹治疗指南^[5], 采用抗病毒治疗、口服普瑞巴林、阿米替林镇痛、营养神经等药物治疗 (阿昔洛韦 0.5 g + 0.9% NS 100 ml, 静脉注射, 每 12 h 1 次、普瑞巴林 75 mg, 口服, 每日 2 次、阿米替林 25 mg, 口服, 睡前服用 1 次、甲钴胺 0.5 mg, 口服, 每日 1 次), 病人住院期间发生爆发痛, 给予曲马多 50 mg, 静脉注射, 且每日曲马多用量小于 1 次。

7 天后 41 例病人根据药物治疗的疗效差异分为: 药物治疗无效组 (A 组), 即 VAS 下降 < 3 分者 16 例; 药物治疗有效组 (B 组), 即 VAS 下降 ≥ 3 分者 25 例, 两组病人一般资料见表 1。

2. 病人资料的收集

所有病人入院后均采集其基本信息, 主要采用问卷调查的方式收集病人资料, 收集过程由试验员完成内容包括: ①临床资料: 病人年龄、性别、病程、VAS 评分、发病部位。②生活质量: 焦虑、抑郁、睡眠障碍等评分。疼痛程度的判定采用 VAS 评分; 焦虑采用状态-特质焦虑问卷 (state-trait anxiety

* 基金项目: 深圳市科技研发项目 (JCYJ20160429181451546)

△ 通讯作者 nsyyjoe@live.cn

inventory, STAI) 状态部分量化; 抑郁采用抑郁筛查量表 (patient health questionnaire, PHQ-9) 量化; 睡眠障碍采用匹兹堡睡眠质量指数量表 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 量化。

外周血检测: 所有病人在入院次日清晨 6 点空腹抽取肘静脉血 3 ml, 用肝素抗凝, 2 h 内处理标本并进行血浆皮质醇含量测定。

符合要求的 41 例病人, 根据其治疗 7 天后的疗效分成 A 组 ($n = 16$)、B 组 ($n = 25$), 对两组病人的焦虑、抑郁、睡眠障碍、血浆皮质醇分泌水平等资料采用回顾性分析方法进行分析总结。

3. 统计学分析

统计数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 数据采集使用 Microsoft Office Excel 2016、绘图分别应用 R 3.5.0 语言, 计数资料中两组之间比较运用单因素方差分析和非配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 两组病人的一般资料比较

两组病人的发病部位均集中在头面部、颈胸部、腰背部、双下肢; 发病年龄在 40~70 之间, 经统计学分析, 两组病人的年龄、入院 VAS 评分、病程等无统计学差异 (见表 1)。

2. 两组病人的抑郁、焦虑及睡眠障碍评分比较

以 PHQ-9 抑郁量表作为抑郁计分标准, A 组平均得分 (7.0 ± 2.2), B 组平均得分为 (4.1 ± 2.7), 药物治疗无效的 A 组病人其抑郁 PHQ-9 评分明显高于治疗有效的 B 组 ($P = 0.00163$, 见图 1A); 以 STAI 焦虑量表为计分标准来评判焦虑状态, A 组得分 46.3 ± 9.4 , B 组得分为 32.6 ± 6.7 , A 组病人的焦虑 STAI 评分较 B 组高 ($P = 0.000032$, 见图

1B); 睡眠障碍以 PSQI 评分作为评估标准, A 组得分为 11.6 ± 2.9 , B 组得分为 8.2 ± 4.9 , A 组的 PSQI 评分明显高于 B 组 ($P = 0.01755$, 见图 1C)。

3. 两组病人的血浆皮质醇分泌水平比较

两组病人血浆皮质醇激素分泌水平为 A 组 266.7 ± 58.5 nmol/L, B 组 194.3 ± 99.3 nmol/L, A 组病人血浆皮质醇激素明显高于 B 组, 有显著性差异 ($P = 0.02841$, 见图 2)。

讨 论

目前对于急性期 HZ 的治疗, 主要集中在抗病毒、消炎镇痛、营养神经等方面^[5,6], 在临床上很多病情相似的病人采用相同的药物治疗, 其结局并不完全一样。既往有较多研究报道指出, 高龄、严重的皮肤破损、严重的疼痛强度可能是急性 HZ 发展为 PHN 的高危因素^[7,8], 然而这些因素无法预判急性期 HZ 的药物治疗疗效。本研究发现, 入院时焦虑、抑郁、睡眠评分较高的 HZ 病人, 7 天药物治疗的疗效不佳, VAS 疼痛评分下降 < 3 分; 而入院时焦虑、抑郁、睡眠评分不高的病人, 其 7 天药物治疗效果较佳, VAS 疼痛评分改善 ≥ 3 分; 说明患有焦虑、抑郁状态的病人在感染 HZ 时, 可能常规的药物治疗效果不佳, 而心理状态正常的 HZ 病人, 常规药物治疗更有效。以往研究表明, PHN 病人和对照组相比, 有着更严重的焦虑和抑郁情绪, 同时幸福感较正常对

表 1 两组病人的一般资料 ($\bar{x} \pm SD$)

特征	A 组 ($n = 16$)	B 组 ($n = 25$)	P
年龄 (岁)	56.2 ± 8.84	59.0 ± 8.78	0.33
性别 (男/女)	4/12	9/16	-
体重指数	23.4 ± 2.1	24.5 ± 1.4	0.13
病程 (天)	11.5 ± 9.5	14.3 ± 6.3	0.32
VAS	7.4 ± 1.6	6.8 ± 1.6	0.28

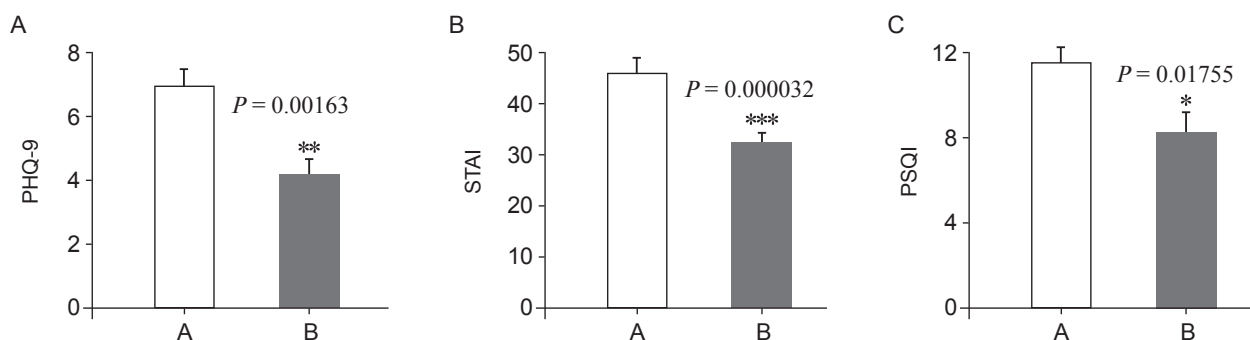


图 1 两组病人的抑郁、焦虑、睡眠障碍评分 ($\bar{x} \pm SD$)

(A) 抑郁 PHQ-9 评分; (B) 焦虑 STAI 评分; (C) PSQI 评分 * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$, 两组间比较

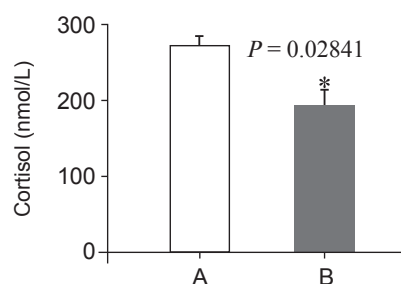


图2 两组病人的血浆皮质醇激素的分泌水平
* $P < 0.05$, 两组间比较

照组也更低^[9,10]。这既有可能是病人在长期慢性疼痛折磨下,出现了焦虑、抑郁的问题,也可能是病人先有焦虑、抑郁等情绪状态再患有HZ。本研究则明确了药物治疗不佳的急性期HZ病人明显合并了焦虑及抑郁的情绪障碍问题。

本研究还发现,HZ体内皮质醇激素分泌水平不同的病人,药物疗效也不同。皮质醇激素分泌较高的HZ病人,药物治疗疗效也不佳,VAS疼痛评分改善 < 3 分;而皮质醇激素分泌低的HZ病人,药物治疗效果更好。目前对于HZ病人的体内激素分泌水平的研究不多,在临床上,能否通过监测皮质醇分泌的含量来判断药物治疗的疗效有还需更多的数据来验证。焦虑、抑郁和体内激素的分泌水平密切相关,下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)是其中一个重要组成部分^[11]。当处于情绪稳定的状态下,HPA轴也同样处于一个稳态,当病人HPA轴受到刺激活化,兴奋性增高时,下丘脑通过垂体门脉系统运送下丘脑调节肽(促肾上腺皮质激素释放激素)到脑垂体,从而调节腺垂体的分泌,腺垂体在调节肽的作用下释放促肾上腺皮质激素,作用于肾上腺皮质,释放肾上腺皮质激素到全身^[12]。有研究报道抑郁病人的血浆皮质醇水平会有增加,并且高皮质醇分泌水平已经成为抑郁病人的主要表现之一^[13]。同时,广泛性焦虑病人基础血浆ACTH水平较健康人高。且过分的担忧焦虑会引起杏仁核的激活,进而导致皮质醇的分泌增加^[12]。

综上所述,本研究发现药物治疗效果不佳的急性期带状疱疹病人其焦虑、抑郁、睡眠评分均较高,体内皮质醇激素分泌水平也相应较高,将为临床上判断药物治疗效果的好坏提供一条思路。然而,本研究存在一定的不足:首先,研究的样本量相对较少;其次,本研究过程较短,在对急性带状疱疹性神经痛病人的皮质醇水平进行测定的过程中,未采集测定病人出院以及出院后随访过程中的皮质醇的水平,并进行纵向研究,没有观察病人治疗前后的

皮质醇激素的分泌水平的动态变化,这些将在未来的研究中继续进行。

参 考 文 献

- [1] Curran D, Schmidt-Ott R, Schutter U, *et al*. Impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on the quality of life of Germans aged 50 or above[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1):496.
- [2] 刘尧,陈立平,熊苗苗,等. 高能量激光辅助治疗带状疱疹性神经痛的临床研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(6):427-432.
- [3] Yang F, Yu S, Fan B, *et al*. The Epidemiology of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in China: Results from a Cross-Sectional Study[J]. Pain Ther, 2019, 8(2):249-259.
- [4] 罗裕辉,熊东林,蒋劲,等. 短程脊髓电刺激治疗带状疱疹性神经痛的疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(2):118-122.
- [5] 谢和宾,曾鸿,田立红,等. 带状疱疹后神经痛危险因素 Meta 分析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(4):304-307.
- [6] Wollina U, Machetanz J. Herpes zoster and postherpetic neuralgia[J]. Hautarzt, 2016, 67(8):653-665.
- [7] Cho SI, Lee CH, Park GH, *et al*. Use of S-LANSS, a tool for screening neuropathic pain, for predicting postherpetic neuralgia in patients after acute herpes zoster events: a single-center, 12-month, prospective cohort study[J]. J Pain, 2014, 15(2):149-156.
- [8] Saguil A, Kane S, Mercado M, *et al*. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management[J]. Am Fam Physician, 2017, 96(10):656-663.
- [9] 廖宇良,杨少敏,陈盼,等. 带状疱疹性神经痛病人焦虑抑郁状况调查及皮质醇激素水平变化相关性分析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(2):137-140.
- [10] Jang YH, Lee JS, Kim SL, *et al*. Do interventional pain management procedures during the acute phase of herpes zoster prevent postherpetic neuralgia in the elderly?: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ann Dermatol, 2015, 27(6):771-774.
- [11] Keenan K, Hipwell A, Babinski D, *et al*. Examining the developmental interface of cortisol and depression symptoms in young adolescent girls[J]. Psychoneuroendocrinology, 2013, 38(10):2291-2299.
- [12] Hilbert K, Lueken U, Beesdo-Baum K. Neural structures, functioning and connectivity in generalized anxiety disorder and interaction with neuroendocrine systems: A systematic review[J]. J Affect Disord, 2014, 158:114-126.
- [13] Song C. The effect of thymectomy and IL-1 on memory: implications for the relationship between immunity and depression[J]. Brain Behav Immun, 2002, 16(5):557-568.