

CT 引导三叉神经半月节高电压与标准电压脉冲射频对眼支带状疱疹后神经痛的临床疗效 *

解淑灿 陈春生 魏祥国[△] 闫庆福 杨 硕 姜 睿 王玉坤 曹鲁宁

(济宁医学院附属医院疼痛科, 济宁 272000)

摘 要 目的: 比较 CT 引导三叉神经半月节高电压与标准电压脉冲射频对眼支受累带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 的临床疗效。**方法:** 选取眼支 PHN 病人 60 例, 按随机数字表法平均分为高电压组 (H 组) 和标准电压组 (B 组); 记录两组病人治疗前、治疗后 3 天、1 周、4 周、8 周、12 周视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分; 补救治疗次数 ≥ 2 次例数; 8 周、12 周时疗效评定及不良反应发生情况。**结果:** 两组治疗后各时间点 VAS 评分均较术前降低。治疗后 3 天、1 周、4 周时 VAS 评分无显著性差异, 8 周、12 周 VAS 评分明显降低。H 组补救治疗例数较 B 组减少; H 组治疗后 8 周、12 周疗效评定优于 B 组。**结论:** CT 引导下三叉神经半月节高电压脉冲射频对眼支 PHN 安全有效, 可应用于临床。**关键词** 三叉神经半月节; 高电压脉冲; 带状疱疹后神经痛

The clinical effect of CT-guided high voltage pulsed radiofrequency and standard voltage pulsed radiofrequency of trigeminal semilunar ganglion for postherpetic neuralgia in ophthalmic nerve *

XIE Shucan, CHEN Chunsheng, WEI Xiangguo[△], YAN Qingfu, YANG Shuo, JIANG Rui, WANG Yukun, CAO Luning
(Department of Pain, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China)

Abstract Objective: To evaluate the effect of CT-guided high voltage pulsed radiofrequency and standard voltage pulsed radiofrequency of trigeminal semilunar ganglion for postherpetic neuralgia in ophthalmic nerve. **Methods:** Sixty patients with postherpetic neuralgia in ophthalmic nerve were randomly divided into two groups: high voltage group (H) and standard voltage group (B). Visual analogue scale (VAS) before treatment, 3 days, 1 week, 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks after treatment were recorded in the two groups, the number of remedial treatment ≥ 2 times. Efficacy evaluation and adverse reactions were observed at 8 and 12 weeks, respectively. **Results:** Compared with the VAS scores before treatment, the VAS scores of the two groups after treatment were significantly lower. At 3 days, 1 week, 4 weeks after treatment, the difference of VAS scores was not statistically significant, but at 8 and 12 weeks, the difference were statistically significant. The number of remedial treatment cases in the group H was lower than that in the group B. The clinical effect in group H was better than group B. **Conclusion:** CT-guided high voltage pulsed radiofrequency is safe and effective to treat the postherpetic neuralgia in ophthalmic nerve.

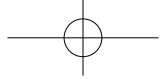
Keywords semilunar ganglion; high voltage; postherpetic neuralgia

带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 是一种剧烈、顽固性疼痛, 其中三叉神经受累及发生率约占 20%, 严重干扰病人生活质量, 危害身心健康。传统治疗方法包括药物治疗、物理疗法、神经阻滞等; 但因药物不良反应大、神经阻滞持续时间短而未被广泛应用^[1]。脉冲射频 (pulsed radiofrequency, PRF) 已经成为治疗神经病理性疼痛的主要方法之一^[2,3], 其镇痛机制目前尚不明确^[4]。PRF 已

被应用于三叉神经受累 PHN 治疗, 采用标准 42℃ 脉冲射频模式^[5], 但因其低场强 (40 V)、时程较短 (120 s), 作用强度受限, 无法使病人得到最大程度的治疗。在传统 PRF 基础上, 我科开展了高电压的 PRF 模式治疗三叉神经眼支受累的 PHN, 通过个体化治疗原则, 使每个病人尽可能多的获得最大的临床疗效。本研究旨在研究高电压与标准电压脉冲射频对三叉神经眼支带状疱疹后神经痛的临床疗效。

* 基金项目: 济宁市重点研发计划项目 (2020YXNS019)

[△] 通信作者 魏祥国 18679766831@163.com



方 法

1. 一般资料

本研究已获济宁医学院附属医院医学伦理委员会批准(2019C174)。选取2016年12月至2020年12月于疼痛科诊断为带状疱疹后神经痛累及三叉神经眼支(经非手术治疗无效)并符合纳入标准的病人60例,年龄52~76岁,男性20例,女性40例,按随机数字表法分为标准电压组(B组)和高电压组(H组),每组30例。

纳入标准:①带状疱疹后神经痛明确累及三叉神经眼支;②病程3月~1年;③无明显合并症;④未行其他有创操作治疗的病人。

排除标准:①局部并发感染;②无法配合操作;③凝血功能异常;④合并有严重的心脑血管疾病及无法配合的病人。

2. 主要仪器与材料

手术设备:双极射频控温热凝器(北京北琪-型号:R-2000BD1)、射频电极套管针(RF cannula,尖端裸端长度10 mm,批号:19E050D);多功能心电监护仪。

3. 手术方法

病人入CT手术室,取平卧位,肩部垫薄枕头,头部稍后仰,连接心电监护,标记穿刺点为嘴角旁开2.5 cm:常规消毒铺巾,标记穿刺点,1%利多卡因局部麻醉,用22G,长度10 cm的射频针进行穿刺,利用CT引导确认是否到达卵圆孔,之后连接双极射频控温热凝器(北京北琪-型号:R-2000BD1),测试穿刺针是否到达三叉神经半月节内,并反复确认刺激区域是否为原疼痛区域,以及确认是否存在角膜反射减弱或有复视的情况。根据病人反应轻微调整穿刺深度和方向,确保针尖位置的准确性。

标准电压组(B组)给予标准脉冲射频治疗:温度42℃、频率2 Hz、脉宽20 ms、电压37~42 V、时间360 s。高电压组(H组)采用手动射频模式:限定温度为42℃,手控调至输出电压在50~100 V范围之间,以病人能耐受为电压上限为宜,脉宽20 ms,频率2 Hz,治疗时间同为360 s。

4. 观察指标

记录两组治疗前、治疗后3天、1周、4周、8周、12周视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分;补救治疗次数≥2次的例数;8、12周时疗效评定及不良反应发生情况。

VAS评分(0分表示无痛,10分表示难以忍受的剧痛);病人经第1次治疗后,若1周后VAS评

分≥4,则行再次治疗,所有需行再次治疗的病人例数纳入补救治疗例数(补救治疗方式包括神经阻滞、局部注射)。疗效评定分为4个等级,优:VAS降低≥75%,良:VAS降低介于50%~75%,差:降低介于25%~50%,无效:VAS降低<25%。

5. 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm SD$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 两组病人一般资料比较

两组治疗前年龄、性别、术前VAS评分、病程、疼痛部位(左/右、受累分支)、普瑞巴林平均用量等比较差异无统计学意义($P > 0.05$,见表1)。

2. 两组病人不同时间点VAS评分比较

两组病人治疗后不同时间点VAS评分较术前明显降低($P < 0.05$)。与标准电压组相比,高电压组在治疗后3天、1周、4周时VAS评分无显著性差异,而在8周、12周时VAS评分明显降低($P < 0.05$,见表2)。

3. 两组病人治疗后疗效评定

高电压组补救治疗例数较标准电压组减少($P < 0.05$,见表2);高电压组治疗后8周、12周的疗效评定优于标准电压组(见表3)。

两组病人治疗期间均未出现角膜溃疡、复视、感染、出血、脑脊液漏、神经损伤、颅内感染等并发症。

讨 论

PRF是主要通过调理神经而非毁损神经的技术^[6],目前已用于多种疼痛性疾病。本研究中两组病人术后各时间点VAS评分均较术前明显降低,表明标准电压和高电压PRF均可作为治疗三叉神经眼支受累的带状疱疹后神经痛的有效治疗手段。

本研究结果显示,在治疗后3天、1周、4周高电压组病人的疗效并无显著差异,但随着术后时间延长至8周、12周时VAS评分的例数明显降低,且补救治疗例数较标准电压组减少。高电压脉冲射频模式下输出电压可提高至80~100 V,电场强度为电压平方除以电阻,高电压可产生高电场效应,当电阻恒定时,电压越大意味着电场强度就越大^[7,8],

表 1 两组病人一般资料比较 ($n = 30, \bar{x} \pm SD$)Table 1 Comparison of general information between two groups of patients ($n = 30, \bar{x} \pm SD$)

组别 Group	性别 (男/女) Sex (Male/Female)	年龄 (岁) Age (y)	病程 (月) Course of a disease (m)	疼痛部位 (例) Pain site (n)
标准电压组 (B)	10/20	60±13	168±56	左 (L) v1 (15) 右 (R) v1 (15)
高电压组 (H)	10/20	60±10	180±56	左 (L) v1 (20) 右 (R) v1 (10)

表 2 两组病人治疗后各时间点 VAS 评分比较 ($n = 30, \bar{x} \pm SD$)Table 2 Comparison of VAS at each time point between two groups ($n = 30, \bar{x} \pm SD$)

组别 Group	治疗前 Before treatment	治疗后 3 天 3 d after treatment	治疗后 1 周 1 w after treatment	治疗后 4 周 4 w after treatment	治疗后 8 周 8 w after treatment	治疗后 12 周 12 w after treatment	补救治疗 (例) Remedial treatment (n)
标准电压组 (B)	7.0±1.2	2.2±1.1	2.3±1.2	2.7±1.1	3.5±1.1	3.2±1.1	15
高电压组 (H)	7.0±1.1	2.8±0.5	2.0±0.9*	2.0±1.3*	1.5±1.3*#	1.3±1.3*	10*

* $P < 0.05$, 与标准电压组相比; * $P < 0.05$, compared with group B.表 3 两组病人治疗后 8 周及 12 周时的疗效评定 ($n = 30$)Table 3 Efficacy evaluation at 8 weeks and 12 weeks after treatment ($n = 30$)

	组别 Group	优 (n%) Excellent	良 (n%) Good	差 (n%) Fair	无效 (n%) Poor
治疗后 8 周 8 w after treatment	标准电压组 (B)	20 (67%)*	5 (17%)	2 (6%)	3 (10%)
	高电压组 (H)	22 (74%)*	4 (14%)	2 (6%)	2 (6%)
治疗后 12 周 12 w after treatment	标准电压组 (B)	20 (67%)*	4 (13%)	3 (10%)	3 (10%)
	高电压组 (H)	25 (84%)*	3 (10%)	1 (3%)	1 (3%)

* $P < 0.05$, 与标准电压组相比; * $P < 0.05$, compared with group B.

临床研究关于 PRF 治疗神经病理性疼痛的机制是温度效应、电场效应还是两者均有, 目前尚未统一结论。

本研究高电压组在治疗后 8 周、12 周疗效评定优于标准电压组, 表明在不改变温度的情况下提高电压可明显提高脉冲射频治疗带状疱疹后神经痛的疗效^[9], 这一结果表明脉冲射频时场强同治疗效果呈正相关, 射频强电场效应而非温度效应是治疗神经痛的重要机制之一^[10]。两组病人治疗期间均未出现明显不良反应及并发症的发生, 表明 PRF 术中升高输出电压并未增加 PRF 术中神经组织的损伤^[11]。因此高电压脉冲射频对于无法耐受神经毁损后的麻木及异感的病人来说是一种较为安全有效的治疗方法, 也避免了治疗后出现感觉减退、异感、灼痛及运动障碍等并发症。眼支中主要含有 A δ 和 C 纤维^[12], 因此温度如果过高易引起眼睛不适的症状。病人一旦出现眼部不适症状应及时请眼科医师会诊治疗, 通过补充人工泪液、佩戴墨镜减轻畏光、流泪、干涩的症状。

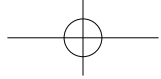
但本研究存在样本量较少、治疗后随访时间较短、非多中心研究等不足, 今后需增大样本量、延长治疗后观察时间及观测其他脉冲射频参数对疗效的影响等方可获得更为确切的临床疗效依据。

综上所述, CT 引导下三叉神经半月节高电压脉

冲射频治疗三叉神经眼支受累的带状疱疹后神经痛不增加神经组织的损伤, 安全有效, 可应用于临床。

参 考 文 献

- [1] Friesen KJ, Chateau D, Falk J, *et al.* Cost of shingles: Population based burden of disease analysis of herpes zoster and postherpetic neuralgia[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):69.
- [2] 陈吉祥, 肖正军, 李玉琴, 等. 高电压脉冲和标准脉冲射频治疗带状疱疹后肋间神经痛疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(11):876-878.
- [3] 施丽燕, 万燕杰, 徐静. 超声引导下脉冲射频治疗三叉神经第一支带状疱疹性神经痛临床研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(11):827-831.
- [4] Hong MJ, Kim YD, Cheong YK, *et al.* Epidemiology of postherpetic neuralgia in Korea: an electronic population health insurance system based study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(14):e3304.
- [5] Crosbie B, Lucey S, Tilson L, *et al.* Acute herpes zoster and post herpetic neuralgia in primary care: a study of diagnosis, treatment and cost[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(4):627-631.
- [6] Fang L, Tao W, Nan J, *et al.* Comparison of high-voltage with standard-voltage pulsed radiofrequency of Gasserian ganglion in the treatment of idiopathic trigeminal



- neuralgia[J]. *Pain Pract*, 2015, 15:595-603.
- [7] 王成龙, 宋涛. 高电压长时程脉冲射频治疗阴部神经痛的疗效观察[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(8):597-601.
- [8] Tang YZ, Wu BS, Yang LQ, *et al*. The longterm effective rate of different branches of idiopathic trigeminal neuralgia after single radiofrequency thermocoagulation: a cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(45): e1994.
- [9] Morfeld M, Bullinger M, Nantke J, *et al*. The version 2.0 of the SF-36 Health Survey: Results of a population-representative study[J]. *Soz Präventivmed*, 2019, 50: 292-300.
- [10] Leung L, Cahill CM. TNFalpha and neuropathic pain review[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 7(2):27.
- [11] Tagliafico A, Perez MM, Martinoli C. High-Resolution ultrasound of the pudendal nerve: Normal anatomy[J]. *Muscle Nerve*, 2013, 47:403-408.
- [12] Yabuta C. Topical FK962 facilitates axonal regeneration and recovery of corneal sensitivity after flap surgery in rabbits[J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153(4):651-660.

• 国际译文 •

背根神经节 Toll 样受体 4 信号通路参与奥沙利铂诱导的周围神经病变

化疗诱发的周围神经病变 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 是化疗药物临床应用中的棘手问题, 病人表现出持续刺痛、针刺感、深部痛和烧灼痛等各种症状。随着肿瘤治疗技术的进步和肿瘤病人生存期的延长, CIPN 对肿瘤病人生活质量的影响日益突出。由于化疗药物不能通过血脑屏障, 因此外周感觉神经元——背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 被认为是化疗药物诱发 CIPN 的主要部位。既往研究表明, DRG 组织 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 激活参与紫杉醇诱导 CIPN。但作为结直肠癌治疗的一线药物——奥沙利铂是否也通过类似的机制诱导 CIPN? 2021 年 9 月, 美国德克萨斯大学 MD Anderson 癌症中心的 Patrick M. Dougherty 教授团队发表在 *Pain* 杂志的研究表明, DRG 中 TLR4 激活同样参与奥沙利铂诱导 CIPN 的产生, 并且可作为 CIPN 治疗的药物靶点。研究发现, 腹腔注射奥沙利铂造成的 CIPN 模型大鼠比生理盐水注射组具有更低的机械痛阈。免疫蛋白印迹和免疫荧光染色的结果均表明, 注射奥沙利铂后 TLR4 及其经典的下游信号分子 MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) 和 TRIF (toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter-inducing interferon- β) 的表达显著上调, 并且这些变化可被鞘内注射 TLR4 的拮抗剂 LPS-RS (lipopolysaccharide derived from *Rhodobacter sphaeroides*) 或腹腔内注射免疫抑制剂——二甲胺四环素 (minocycline) 所逆转。以上结果表明, 抑制 TLR4 或其信号通路可显著减缓奥沙利铂诱导的痛阈下降及相关信号分子的变化。之后, 通过免疫荧光双标实验证实, TLR4 及其下游分子在 DRG 的 CGRP 阳性肽能和 IB4 阳性非肽能神经元中富集表达。由于这些小直径神经元被认为是伤害性感受神经元, 因此 TLR4 信号通路可直接影响外周感觉神经元介导的伤害性信息传递。此外, 还观察了奥沙利铂诱导的 CIPN 是否具有性别二态性的特点。发现雌、雄大鼠在注射奥沙利铂后的机械痛敏行为、TLR4 及其下游分子的表达上调均非常接近, 从而否认了奥沙利铂诱导 CIPN 的性别二态性。那么, 化疗药物如何激活 DRG 神经元 TLR4 信号通路? 综合本研究及既往研究的结果, 研究人员解释为奥沙利铂导致肠道微生物死亡, 内毒素释放, 激活巨噬细胞 TLR4 信号通路。这些激活的巨噬细胞可渗透至 DRG 局部, 并释放促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 、趋化因子 CCL2 等。在这些细胞因子以及化疗药物导致的线粒体损伤的共同作用下, DRG 神经元的氧化应激损伤加剧。而由此产生的氧自由基反过来又激活巨噬细胞或 DRG 神经元中的 TLR4 信号通路, 从而形成信号闭环, 自我维持。这个假说很好地解释了临床上当化疗药物被清除后, CIPN 仍持续存在的现象。此外, 铂类化疗药物导致的 DNA 损伤诱导热休克蛋白 70/90 (heat shock protein 70, HSP70/90) 释放, 也可能激活 TLR4 信号通路。综上所述, 该研究表明 DRG 神经元中的 TLR4 表达上调及其相关信号通路的激活是奥沙利铂诱导 CIPN 产生的一个重要机制, 即奥沙利铂具有与紫杉醇类似的, 通过 TLR4 信号通路介导的 CIPN 产生机制。靶向 TLR4 的小分子药物 (如 Resatorvid) 未来可能用于 CIPN 的治疗。

(Ilias AM, Yu KJ, Hwang SH, *et al*. Dorsal root ganglion toll-like receptor 4 signaling contributes to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Pain*, 2021. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002454. 北京大学神经科学研究所, 陈博译 张瑛校)