



带状疱疹及带状疱疹后神经痛病人受累神经分布特点 *

陈 杨¹ 蒲 勋¹ 肖 智² 曹 嵩^{1,2 Δ}

(¹ 遵义医科大学附属医院疼痛科, 遵义 563000; ² 贵州省麻醉与器官保护基础研究重点实验室, 遵义 563002)

摘 要 水痘-带状疱疹病毒在脊神经、颅神经等处的感染后再激活, 可扩散到受累神经分布的靶组织(皮肤、角膜、黏膜等), 引起皮疹(带状疱疹)的爆发并损伤分布区域的神经纤维。带状疱疹可发生于任何周围神经分布区域, 但最常见的是胸段脊神经分布的皮区。不同区域的带状疱疹及带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)预后差异可能和受累皮肤表皮内的神经纤维密度及其受损情况有关, 这一问题的阐明或将有助于理解 PHN 的临床症状及病理机制。本文总结不同部位 PHN 对比研究的结果, 重点关注 PHN 病人皮肤神经纤维损伤情况, 并提出 PHN 疼痛区域分布差异和表皮内神经纤维密度(intraepidermal nerve fiber density, IENFD)联合分析可能有助于了解皮损及预后差异的原因。

关键词 带状疱疹; 带状疱疹后神经痛; 无疹型带状疱疹; 表皮内神经纤维密度

带状疱疹(herpes zoster, HZ)及其后遗症带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)在全世界范围内都是常见病、多发病, 且因疼痛机制不明, PHN 目前仍然是难治性疼痛之一。此外, 高龄是带状疱疹和 PHN 的危险因素, 随着全球人口老龄化的加快, 如何预防和治疗带状疱疹及 PHN 是现阶段的一项艰巨任务。

带状疱疹和 PHN 时受累的神经主要是脊神经和颅神经, 且不同分布区域的 PHN 预后不同^[1]。在临床工作中发现脊神经受累的 PHN 预后好于颅神经; 胸段脊神经受累的 PHN 预后好于颈段。同时, 我们也注意到胸段 PHN 病人接受药物及脊神经脉冲射频术后, 仍然可能会遗留胸前区部分皮区的疼痛, 但具体原因尚待研究。Abdo 等^[2]发现皮下感觉神经末梢(无髓鞘神经纤维)可以和皮肤胶质细胞(施万细胞)共同构成皮肤特有的疼痛感知器官, 提示 PHN 时皮肤感觉神经纤维密度或皮肤炎症因子的变化影响疼痛的感知^[3]。虽然 PHN 中枢机制受到广泛关注, 但大量组织学实验提示 PHN 病人受累皮肤表皮神经纤维减少甚至消失^[4], 该现象提示 PHN 疼痛与不同区域表皮内神经纤维密度(intraepidermal nerve fiber density, IENFD)及其受损情况有关。本文总结了不同部位 PHN 对比研究的结果, 重点关注 PHN 病人皮肤神经纤维损伤情况, 并提出 PHN 疼痛区域分布差异和 IENFD 联合分析

可能有助于了解 PHN 的疼痛机制, 也利于临床转化。

一、带状疱疹和 PHN 流行病学

水痘带状疱疹病毒(varicella zoster virus, VZV)是一种嗜神经型人疱疹病毒。原发性感染通常发生在儿童, 可引起水痘。VZV 感染后潜伏在颅神经节、背根神经节及整个神经轴的自主神经节, 并持续终生, 之后随着年龄增长, 会自发地或在特定的触发因素下重新激活。VZV 在颅神经、脊神经等神经系统的感染和再激活, 可扩散到受神经分布的靶组织(皮肤、角膜、黏膜等)引起带状疱疹。一旦出现典型疱疹, 从其临床表现即可诊断带状疱疹。VZV 再活化的危险因素包括: 老年、细胞免疫缺陷、遗传易感性、创伤、全身性疾病(如糖尿病、肾病等)、精神压力过大、疲劳等。

据报道, 带状疱疹的年发病率为 3%~5%, 而 9%~34% 的带状疱疹病人会发展为 PHN。我国最新的数据显示带状疱疹和 PHN 的患病率分别为 7.7% 和 2.3%, 有 29.8% 带状疱疹病人将发展为 PHN^[5]。PHN 发病率随年龄的增长剧增, 年龄大于 60 岁的带状疱疹病人发生 PHN 的概率为 65%, 而 70 岁以上人群此概率达 75% (Forbes *et al.* 2016)。PHN 剧烈、长期的疼痛影响病人的工作能力、生活质量及心理健康。特殊情况下, VZV 再激活可导致致命的后遗症, 如脑炎、脑血管病和卒中; 长期 PHN 疼痛折磨也可能导致 PHN 病人大脑结构和功能的异常^[6-8], 也

* 基金项目: 国家自然科学基金(81660201); 贵州省教育厅创新群体重大项目(黔教合 KY 字[2017]043); 遵义医科大学附属医院博士启动基金(2017[21]); 遵义医科大学青年优秀人才项目(18zy-004)

Δ 通信作者 曹嵩 caosong4321@163.com

可引起焦虑、抑郁、睡眠障碍等并发症 (Yamada *et al.* 2019)。这些并发症不仅进一步降低 PHN 病人生活质量, 而且使 PHN 治疗更加复杂。

二、无疹型带状疱疹

无疹型带状疱疹 (zoster sine herpete, ZSH) 是带状疱疹的特殊临床类型。VZV 的再激活并不总会引起疱疹。VZV 感染后病毒活动但无皮肤疱疹被称为 ZSH。ZSH 时 VZV 激活可能发生在不向皮肤投射的神经, 因此皮肤并不出现呈带状分布的特征性疱疹。ZSH 病人因体征不典型, 容易漏诊或误诊, 病人可能得不到及时、正确的抗病毒治疗而使受累的神经损伤加剧, 或引起 PHN 及病毒性脑炎、脊髓炎、血管炎等严重并发症^[9]。例如, VZV 激活可发生在肠神经系统引起内脏型带状疱疹。目前没有关于 ZSH 的流行数据, 文献报道多为病例分析。尽管如此, 考虑到 VZV 的高感染率, 以及人群中带状疱疹和 PHN 的流行病学, ZSH 的发病率可能较高。

虽然 ZSH 病人没有典型的带状疱疹皮肤表现, 但皮肤的疼痛呈神经病理性疼痛或瘙痒是非常重要的症状, 在诊断过程中应引起注意。据报道, 与带状疱疹疼痛相比, 在症状出现后 1 个月、3 个月时, ZSH 病人出现的疼痛更严重 (Drago *et al.* 2019)。在没有皮疹及典型神经病理性疼痛的情况下, 诊断 ZSH 可能非常困难, 需要依赖血清和脑脊液中抗-VZV 抗体 (IgG 或 IgM) 滴度升高和/或 PCR 检测^[9]。

三、带状疱疹和 PHN 受累神经分布

带状疱疹可发生于任何周围神经分布皮区, 其

中以三叉神经及脊神经所分布的皮肤发生带状疱疹最为常见。三叉神经及脊神经皮节分布见图 1。胸段脊神经分布区域的带状疱疹和 PHN 占比最高^[10]。其中, 带状疱疹累及胸段脊神经占 50%~56%, 而颈段及头部区域占 24%~34%; 眼部区域受累占 1%~17%^[1]。ZSH 症状多变, VZV 再激活可发生于脊神经、内脏神经、自主神经等。

带状疱疹影响两个或两个以上的神经节段很少发生 (< 0.5%), 在免疫功能正常和免疫功能低下的病人中涉及非邻近的多个皮肤节段的带状疱疹非常罕见 (Vu *et al.* 1999)。Castronovo 等^[11]报道了 1 例双侧、非连续节段、且是慢性的带状疱疹, 该病人皮疹时间大于 2 个月。同时, 对多个皮肤节段受累的带状疱疹进行总结发现 23 例该类型病人中, 大多数病例涉及到使用免疫抑制剂等药物治疗、器官移植、恶性肿瘤等免疫抑制情况。PHN 的疼痛部位通常比疱疹区域有所扩大, 极少数病人会发生双侧疱疹^[12]。

1. 带状疱疹及 PHN 累及脊神经

一项纳入 2508 例带状疱疹病人的研究报道了颅、颈、胸、腰、骶神经受累的人数和比例分别为 351 (13.6%)、383 (14.8%)、1241 (48.1%)、432 (16.7%) 和 173 (6.7%)^[13]。另一项回顾性分析显示, 140 例门诊病人中, 带状疱疹最常见的病变部位是胸段脊神经分布区域^[14]。有报道显示胸段脊神经分布区域的带状疱疹和 PHN 占比均为最高^[10]: 胸段脊神经分布区域占 51.9% (149 例), 腰段脊神经

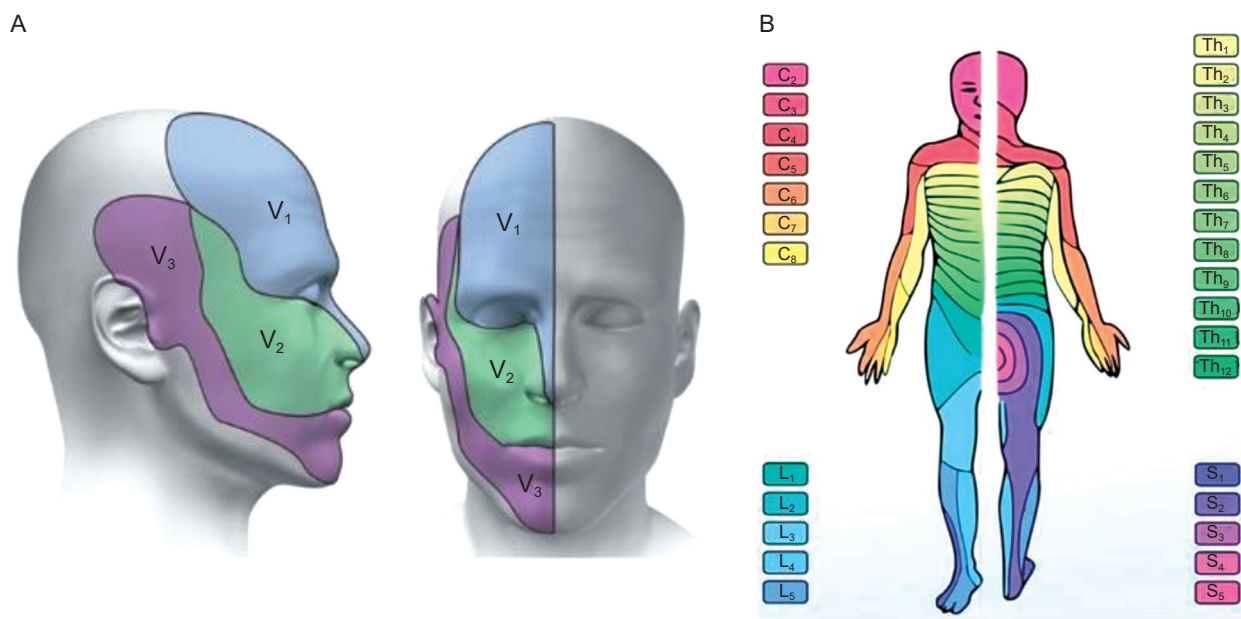


图 1 三叉神经和脊神经皮节分布图



分布区域占 15.3% (44 例), 颈段脊神经分布区域为 26.5% (76 例), 眼部则为 6.3% (18 例)^[10]。解放等^[15]统计了 305 例带状疱疹病人, 疱疹发生于肋间神经者占 53.11% (162 例); 发生于三叉神经者 59 例 (19.34%); 发生于臂丛神经者 46 例 (15.08%); 发生于坐骨神经者 38 例 (12.46%)。骶部带状疱疹罕见, 占病例数的 4%~8% (Hur *et al.* 2015), 通常位于 S₂-S₄ 脊神经。同带状疱疹一致, PHN 常见于单侧胸段脊神经分布区域, 其中胸段脊神经分布区域占 50%, 头面部、颈段及腰段脊神经分布区域分别各占 10%~20%, 骶尾段脊神经分布区域占 2%~8%, 其他部位 < 1%^[12]。PHN 的疼痛部位通常比疱疹区域有所扩大, 极少数病人会发生双侧疱疹^[12]。这些研究表明, 带状疱疹和 PHN 的发生率虽然数据略有差异, 但大致分布仍以胸段脊神经分布区域发生率最高。我们认为这可能和胸段脊神经数量多 (12 对) 及其支配的表皮面积广 (胸腹部、胸背部、腰背部) 有关。较多的神经数量和表皮面积可能导致感染 VZV 和 PHN 的概率增加。

2. 带状疱疹及 PHN 累及颅神经

颅神经病变在带状疱疹感染中并不少见。VZV 可潜伏在各支颅神经中, 由于各种原因被激活后发生带状疱疹, 累及不同颅神经表现为不同神经分布区域的皮疹和疼痛。Tsau 等 (Tsau *et al.* 2020) 对 330 名病人进行了回顾性分析, 发现最常累及的颅神经为三叉神经 (57.9%)、面神经 (52.1%) 和前庭耳蜗神经 (20.0%)。其他受累的颅神经包括舌咽神经 (0.9%)、迷走神经 (0.9%)、动眼神经、滑车神经和外展神经 (各 0.3%)。

带状疱疹病人大部分累及三叉神经 (颅神经 V), 三叉神经由眼、上颌、下颌三个分支组成, 最常累及三叉神经第二支。三叉神经痛是颅神经疼痛中最严重的, 多发生在 50 岁以上的病人, 发病随年龄增长而增加, 受影响的女性是男性的 1.7 倍。带状疱疹病人中三叉神经受累可占 13.6%, 值得注意的是随年龄增加, 三叉神经分布区发生带状疱疹的比例增加^[13]。眼部带状疱疹的总发病率为每 10 万人每年 30.9 例。超过 1/5 的眼部带状疱疹病人会发展为 PHN。一项纳入 2035 例带状疱疹病人的统计显示, 有 184 例 (9.0%) 发生眼部并发症^[16], 且从 1980 年至 2007 年, 带状疱疹眼部并发症增长率为 23%。带状疱疹病人中 35.1% 有眼部受累, 角膜炎是最常见的表现。

多发性颅神经受累常发生在 Hunt 综合征。累及面神经 (颅神经 VII) 的膝状神经节, 表现为同

侧面神经周围性面瘫伴有外耳道、硬腭、舌部前 2/3 小疱疹及耳痛、耳鸣、眩晕、听力丧失、味觉丧失。而舌咽神经痛影响耳和咽部迷走神经的分支 (颅神经 X) 和舌咽神经的分支 (颅神经 IX), 舌咽神经痛与三叉神经痛的情况类似, 但疼痛程度低于后者。其发生率是每 10 万人每年 0.2~0.8 人, 可能与三叉神经痛并存。VZV 感染的迷走神经 (颅神经 X) 伴发外展神经 (颅神经 VI) 麻痹极为罕见。可导致的迷走神经和外展神经疼痛及同侧视受限, 经纤维喉镜检查发现黏膜病变局限于喉的一半, 即一侧声带麻痹, 提示累及迷走神经的一个分支。

3. 带状疱疹及 PHN 累及其他神经

VZV 既可以引起受神经分布的靶组织 (皮肤、角膜、黏膜等) 病变, 也可以导致支配胃、肠神经的功能紊乱。据报道, 不明原因腹痛可能与 ZSH 有关: 11 例不明原因腹痛病人唾液检测后发现有 6 例 VZV DNA 阳性, 16 例带状疱疹或水痘病人中有 11 例检测到了 VZV DNA, 2 例 ZSH 病人中有 2 例检测到了 VZV DNA, 然而, 健康对照组 ($n = 20$) 和不相关的胃肠道功能紊乱病人 ($n = 8$) VZV DNA 检测均为阴性^[17]。ZSH 症状多样, 需要注意鉴别。ZSH 可表现为单侧、放射状或局限性疼痛, 也可能发生单侧不明原因节段性疼痛伴单侧肌肉麻痹, 单侧眼部疼痛伴有眼部肌肉麻痹, 单侧耳痛伴有面神经麻痹, 面神经 (IIIV) 受累的症状, 不明原因单侧软腭、咽部肌肉或声带麻痹。

四、VZV 累及不同的神经影响疾病预后

带状疱疹时皮肤损害越严重, 表皮内无髓神经纤维破坏越多, 疼痛越明显。初次感染后潜伏的 VZV 再激活后侵犯局部皮肤, 通过周围神经纤维分布, 病人皮肤可检测到的病变形态和症状在一定程度上反映了局部病毒的活动和神经损伤的严重程度。病毒入侵神经节和皮肤并大量复制, 可导致炎症反应和更严重的神经损伤, 受损的神经难以恢复到正常状态, 这可能导致皮损愈合后神经结构和传导功能异常, 从而形成 PHN。皮肤活检显示同健侧相比, 虽然 PHN 病人患侧皮肤自主神经支配不受影响, 但患侧表皮无髓神经纤维明显减少 (Truini *et al.* 2015)。Oaklander 等 (Oaklander *et al.* 2001) 认为最小剩余结构 (minimum residual structure) 可能参与 PHN 的发生发展: 带状疱疹后皮下神经纤维丢失情况与 PHN 发生与否有关, 皮下神经纤维的过度破坏消失可能是产生 PHN 的原因。

临床现象及研究均表明, 不同部位的带状疱疹及 PHN 预后不同, 但具体的差异, 如不同部位带

状疱疹发展为 PHN 的比例是否不同仍不明确。三叉神经分布区域（尤其是眼部）、会阴部及臂丛区域易遗留 PHN^[12]，提示带状疱疹性疼痛和 PHN 的预后可能和不同部位的神经特点及受损情况有关。例如，头颅区域神经受累的急性和慢性带状疱疹疼痛比胸部或其他皮肤区域更持久^[1]。和三叉神经分布区域的 PHN 比较，躯干部位的 PHN 病人对温度的感觉更不敏感^[18]，胸段皮损区域可能更多保留了传入神经，而前者则显示出更多的神经变性症状，如麻木感^[19]。因此，不难理解为什么缓解疼痛敏化的常用药物对胸腰部 PHN 病人的疗效不尽相同，而且指南推荐的治疗药物也存在差异。

PHN 神经病理性疼痛可能与病变皮肤末梢神经纤维的病变有关。因不同神经分布区域皮肤神经末梢密度不同，且皮下组织结构存在差异，可能会影响带状疱疹及 PHN 发生率，PHN 是否与带状疱疹受累神经分布有关还有待进一步研究。

五、展望

带状疱疹和 PHN 受累神经分布以身体单侧为主，虽然各周围神经分布区域均可受累，但以胸段脊神经分布的皮肤区域为主。不同部位带状疱疹发展成 PHN 的比例差异仍未见报道。ZSH 皮肤体征不典型，且可能累及皮肤之外的其他神经、组织和器官。了解典型带状疱疹皮肤损害分布及非典型带状疱疹的临床表现形式，有助于对带状疱疹的诊断和治疗。结合皮肤活检可评估不同区域带状疱疹病人受累皮肤皮下神经纤维损伤情况，有助于了解带状疱疹和 PHN 的疾病转归及病理机制。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Decroix J, Partsch H, Gonzalez R, *et al.* Factors influencing pain outcome in herpes zoster: an observational study with valaciclovir. Valaciclovir international zoster assessment group (VIZA)[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2000, 14(1):23-33.
- [2] Abdo H, Calvo-Enrique L. Specialized cutaneous Schwann cells initiate pain sensation[J]. Science, 2019, 365(6454):695-699.
- [3] Cao S, Zhang D, Yuan J, *et al.* Inflammatory cytokine expression in the skin of patients with postherpetic neuralgia[J]. J Int Med Res, 2020, 48(8): 300060520929582.
- [4] Buonocore M, Gatti A M, Amato G, *et al.* Allodynic skin in post-herpetic neuralgia: histological correlates[J]. J Cell Physiol, 2012, 227(3):934-938.
- [5] 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.
- [6] Cao S, Li Y, Deng W, *et al.* Local brain activity differences between herpes zoster and postherpetic neuralgia patients: a resting-state functional MRI study[J]. Pain Physician, 2017, 20(5):E687-E699.
- [7] Cao S, Qin B, Zhang Y, *et al.* Herpes zoster chronification to postherpetic neuralgia induces brain activity and grey matter volume change[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(1):184-199.
- [8] Cao S, Song G, Zhang Y, *et al.* Abnormal local brain activity beyond the pain matrix in postherpetic neuralgia patients: a resting-state functional mri study[J]. Pain Physician, 2017, 20(2):E303-E314.
- [9] Zhou J, Li J. Zoster sine herpete: a review[J]. Korean J Pain, 2020, 33(3):208-215.
- [10] Reid JS, Ah Wong B. Herpes zoster (shingles) at a large new zealand general practice: incidence over 5 years[J]. N Z Med J, 2014, 127(1407):56-60.
- [11] Castronovo C, Nikkels AF. Chronic herpes zoster duplex bilateralis[J]. Acta Derm Venereol, 2012, 92(2):148-151.
- [12] 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3):161-167.
- [13] Shiraki K, Toyama N, Shiraki A, *et al.* Age-dependent trigeminal and female-specific lumbosacral increase in herpes zoster distribution in the elderly[J]. J Dermatol Sci, 2018, 90(2):166-71.
- [14] Brown GR. Herpes zoster: correlation of age, sex, distribution, neuralgia, and associated disorders[J]. South Med J, 1976, 69(5):576-578.
- [15] 解放. 305 例带状疱疹住院患者病例回顾性研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2014.
- [16] Yawn BP, Wollan PC, St Sauver JL, *et al.* Herpes zoster eye complications: rates and trends[J]. Mayo Clin Proc, 2013, 88(6):562-570.
- [17] Gershon AA, Chen J, Gershon MD. Use of saliva to identify varicella zoster virus infection of the gut[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(4):536-544.
- [18] Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, *et al.* Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster[J]. J Clin Virol, 2010, 48 (Suppl 1): S2-S7.
- [19] Rehm S, Großkopf M, Kabelitz M, *et al.* Sensory symptom profiles differ between trigeminal and thoracolumbar postherpetic neuralgia[J]. Pain Rep, 2018, 3(1):e636.