



• 科研简报 •

脉冲射频治疗不同病程激惹型带状疱疹神经痛的
疗效研究 *努尔比亚·阿布拉^{1,2} 杨 阳² 蒋雨徽^{1,2} 李 冉^{1,2} 张媛婧^{1,2} 樊碧发^{2,△}(¹ 北京中医药大学研究生院, 北京 100029; ² 中日友好医院疼痛科, 北京 100029)

带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 是神经节内休眠的水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 重新激活的结果^[1], 除皮疹外 HZ 在发作期间使周围神经受损可导致带状疱疹神经痛 (zoster related neuralgia, ZRN) 的发生^[2]。ZRN 是一类较顽固且复杂的神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP)^[3], 治疗应尽早有效地控制疼痛、缓解伴随症状、提高生活质量和降低复发率。相当一部分病人由于药物疗效差和不良反应难以忍受, 以及免疫抑制和糖尿病等合并症的存在, 单靠药物治疗无法获得最佳疗效, 因此临床上推荐多模式的联合治疗^[3-6]。为明确早期、较积极地进行微创介入治疗能否影响 ZRN 的预后, 本研究回顾性分析脉冲射频 (pulsed radio frequency, PRF) 对不同病程分期激惹型 ZRN 病人疼痛缓解程度的影响。

方 法

1. 一般资料

本研究经中日友好医院医学伦理委员会审核 (2019-171-K117), 选取自 2019 年 6 月至 2020 年 5 月在中日友好医院疼痛科诊断为 ZRN 并且初次接受 PRF 治疗的 72 例住院病人。

纳入标准: ①诊断为带状疱疹神经痛; ②术前疼痛数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分 ≥ 4 ; ③临床分型为激惹型^[7,8]; ④年龄 ≥ 50 岁; ⑤经非手术治疗 (包括药物、传统疗法) 疼痛未见明显缓解, 并持续 1~2 周; ⑥单次接受 PRF 治疗。

排除标准: ①有重大神经缺陷 (如感觉或运动缺陷或不对称神经反射); ②感染; ③无法控制的严重合并症; ④不受控制的精神障碍和交流障碍; ⑤对造影剂或手术中使用的药物过敏; ⑥术后更换

镇痛药物种类; ⑦术后增加镇痛药物治疗剂量。

2. 数据收集和结局指标

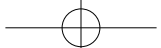
通过医院电子病历系统收集病人基线资料, 并通过电话随访收集病人术后 6 个月的结局资料。临床分型 (激惹型) 由医师使用棉签根据患区表面浅感觉和痛觉的异常变化分类进行统计^[8]。从皮疹发作到接受 PRF 治疗之间的时间定义为 PRF 干预时间。并将 ZRN 分为皮疹发作后 30 天内的急性带状疱疹神经痛 (acute herpetic neuralgia, AHN)、30~90 天内的亚急性带状疱疹神经痛 (subacute herpetic neuralgia, SHN) 和疼痛持续 90 天的带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN)^[2]。将纳入研究的 72 例激惹型 ZRN 病人根据不同病程分为 AHN/SHN 组 ($n=39$) 和 PHN 组 ($n=33$)。疼痛程度采用 NRS 评分, 疼痛有效缓解定义为与术前相比术后 6 个月 NRS 评分下降 $\geq 50\%$ 。

3. 统计学分析

所有统计分析均采用 SPSS 24.0 (IBM, Armonk, NY, USA) 进行。对于连续资料, 当满足正态分布时, 采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 的方式表达, 偏态分布数据则用 “中位数 (四分位间距)” 表达。针对成组设计的连续资料差异性分析采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。分类资料采用计数和百分数来表达。针对二分类资料差异性分析采用 Pearson 卡方检验或 Fisher 精确检验, 多分类资料则采用 Kruskal-Willis H 检验。首先进行各变量的单因素分析以确定与激惹型 ZRN 有效缓解相关的影响因素, 并选出 $P < 0.10$ 的变量建立多元逻辑回归模型, 建模时考虑纳入变量的交互作用, 并确定不同病程是否为激惹型 ZRN 病人疼痛有效缓解的独立影响因素。建立逻辑回归模型时需要的最小样本量依据 5-10EPV 原则进行估算^[9]。结果以比值比 (odds

* 基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助课题 (校 2020036)

[△]通信作者 樊碧发



ratio, *OR*) 和 95% 置信区间 (confidence Intervals, *CI*) 来表示。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 基线特征

根据人口学、疾病和治疗相关特征分析发现, AHN/SHN 组疼痛有效缓解率 (87.2%) 明显高于 PHN 组 (54.5%), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。两组病人除了 PRF 干预时间外, 其余特征差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1)。

2. 基于多元逻辑回归分析不同病程分期激惹型 ZRN 与疼痛缓解程度的关系

在对年龄、性别、术前 NRS 评分、自身免疫性疾病等混杂因素进行校正后发现, 与 PHN 组相比, AHN/SHN 组疼痛有效缓解优势比为 7.18 (95% *CI* 1.96-26.28), 说明 AHN/SHN 期是 PRF 治疗激惹型 ZRN 病人疼痛有效缓解的独立影响因素(见表 2)。该模型回归方程为: $\text{LogitP} = -6.757 + 1.971 \times \text{不同病程分期 ZRN} + 0.688 \times \text{术前 NRS} - 1.880 \times \text{自身免疫性疾病}$ 。该模型预测激惹型 ZRN 疼痛缓解程度的准确率为 81.9%。

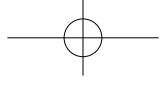
表 1 人口学、疾病特征、治疗相关特征

特征	AHN/SHN 组 ($n = 39$)	PHN 组 ($n = 33$)	<i>P</i>
年龄 (年)	69.1 ± 7.9	69.6 ± 7.7	0.819
性别 n (%)			0.078
男	10 (25.6)	15 (45.5)	
女	29 (74.4)	18 (54.5)	
体质指数 (BMI)	23.92 ± 2.78	24.46 ± 3.00	0.430
HZ 累及部位 n (%)			0.939
脑神经	2 (5.1)	2 (6.1)	
颈神经	9 (23.1)	8 (24.2)	
胸神经	27 (69.2)	21 (63.6)	
腰骶神经	1 (2.6)	2 (6.1)	
HZ 累及侧 n (%)			0.936
左侧	15 (38.5)	13 (39.4)	
右侧	24 (61.5)	20 (60.6)	
术前 NRS 评分	8 (5-9)	8 (6-10)	0.729
合并症 n (%)			
高血压	16 (41.0)	14 (42.4)	0.905
恶性肿瘤	3 (7.7)	7 (21.2)	0.190
糖尿病	9 (23.1)	9 (27.3)	0.682
自身免疫性疾病	5 (12.8)	6 (18.2)	0.529
术前药物服用情况 n (%)			
抗病毒类	39 (100)	33 (100)	
非甾体/对乙酰氨基酚	9 (23.1)	8 (24.2)	0.908
抗惊厥	29 (74.4)	23 (69.7)	0.660
阿片类	8 (20.5)	3 (9.1)	0.180
射频干预时间 (天)	49 (16-82)	195 (93-760)	0.000 ^{###}
有效缓解率 n (%)	34 (87.2)	18 (54.5)	0.002 ^{##}

表 2 多元逻辑回归分析脉冲射频治疗不同疾病分期 ZRN 有效缓解率

变量	单因素分析		多因素分析	
	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
AHN/SHN 组 ($n = 39$)	5.67 (1.77-18.12)	0.003 ^{###}	7.18 (1.96-26.28)	0.003 ^{###}
PHN 组 ($n = 33$)	Ref		Ref	

^{###} $P < 0.001$, *CI*: 置信区间; *OR*: 比值比
校正年龄、性别、自身免疫性疾病、术前 NRS 评分等混杂因素。



讨 论

虽然 ZRN 有自限性,但随着病程的延长疼痛自行缓解的病人比例会下降,有 30%~50% 的 PHN 病人疼痛持续时间超过 1 年^[10,11]。研究表明,早期、积极地管理疼痛是必要的,它能缩短疼痛持续时间,阻断急性疼痛向慢性疼痛转化^[12-14],这促使早期使用镇痛药物治疗 HZ 在临床研究中得到了广泛关注。已有报道,早期使用抗惊厥药、三环类抗抑郁药、阿片类药物治疗 HZ 能有效缓解 AHN,并降低 PHN 发生率^[15,16]。虽然药物治疗是 ZRN 基础并最常用的治疗手段^[17],但考虑到老年病人临床特点的复杂性,特别是针对药物疗效不佳或无法耐受药物不良反应的病人,介入治疗可能有更好的临床应用价值^[18]。目前 ZRN 微创介入治疗时间与临床疗效相关性研究较少,因此探讨 AHN/SHN 期积极地进行 PRF 治疗能否取得更好的长期临床疗效是有必要的。本研究通过多因素逻辑回归分析发现,PRF 早期干预与激惹型 ZRN 的临床疗效相关。

一项采用临时脊髓电刺激 (temporary spinal cord stimulation, t-SCS) 治疗 99 例 ZRN 病人的回顾性研究表明^[5],t-SCS 可有效预防和治疗 PHN,与晚期治疗相比,4~8 周内的早期治疗使视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分 $\leq 2/10$,同时改善睡眠质量,并在 12 个月内无需镇痛治疗,说明早期的 t-SCS 可能是 ZRN 从急性向慢性疼痛发展的有效预防策略。PRF 是临床上常用于治疗 PHN 的神经介入治疗技术,具有良好的耐受性,并优于单纯药物治疗^[18,19]。本研究针对经 PRF 治疗的中重度疼痛的老年激惹型 ZRN 病人回顾性分析发现,不同病程分期经治疗后其疼痛缓解程度存在显著性差异,其中 AHN/SHN 组疼痛有效缓解率明显高于 PHN 组。经多元逻辑回归分析发现,早期 PRF 干预在激惹型 ZRN 病人疼痛有效缓解方面更具优势,考虑早期 PRF 治疗可能是 ZRN 从急性向慢性疼痛发展的有效预防策略。

PHN 有不同临床分型,其中激惹型又称伤害性感受器兴奋型,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^[8]。因此考虑沿着伤害感受性通路发生的神经可塑性变化和使外周信号放大的中枢敏化在疼痛的发展、诊断和制订最佳治疗策略方面起着重要作用^[13,20]。本研究中早期 PRF 干预能够提高激惹型 ZRN 的有效缓解率,其镇痛机制可能与及时抑制神经系统发生可塑性变化、使感觉传入神经元的神经激肽下调、脊髓突触

传递敏感性降低、避免产生外周信号长时增强效应,从而预防急性疼痛向慢性疼痛转化有关。当然,针对早期 PRF 治疗激惹型 ZRN 的镇痛机制需要更高质量的基础研究来进一步的证实和探索。

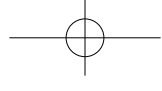
本研究存在一些局限性,由于研究对象为 50 岁或 50 岁以上伴有中重度疼痛的激惹型 ZRN 病人,无法明确中青年、轻度疼痛和其他临床类型的 ZRN 病人能否从早期 PRF 中获益。本研究是回顾性设计,样本量较少,随访时间间隔较长,在资料收集时可能会存在一些无法控制的混杂因素,因此需要更高质量的前瞻性、大样本临床试验进一步地研究和探索。

综上所述,AHN/SHN 期是 PRF 治疗激惹型 ZRN 病人疼痛有效缓解的独立影响因素。针对 50 岁或 50 岁以上伴有中重度疼痛的激惹型 ZRN 病人,在疾病早期使用 PRF 治疗会提高其临床疗效。早期 PRF 干预可能是 ZRN 从急性向慢性疼痛发展的有效预防策略。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Forstenpointner J, Rice ASC, Finnerup NB, *et al.* Update on clinical management of postherpetic neuralgia and mechanism-based treatment: new options in therapy[J]. *J Infect Dis*, 2018, 218 (suppl_2):S120-S126.
- [2] Dworkin RH, Portenoy RK. Proposed classification of herpes zoster pain[J]. *Lancet*, 1994, 343(8913):1648.
- [3] Jensen TS, Baron R, Haanpää M, *et al.* A new definition of neuropathic pain[J]. *Pain*, 2011, 152(10): 2204-2205.
- [4] 苗羽,刘波涛,王海宁,等.超声引导下颈神经根脉冲射频治疗带状疱疹神经痛的临床研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(2):127-132.
- [5] Huang J, Yang S, Yang J, *et al.* Early treatment with temporary spinal cord stimulation effectively prevents development of postherpetic neuralgia[J]. *Pain Physician*, 2020, 23(2):E219-E230.
- [6] 于生元,万有,万琪,等.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.
- [7] 王家双,包佳巾,魏星,等.带状疱疹后神经痛临床调查分析[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(4):198-200.
- [8] 王家双.带状疱疹后神经痛及现代治疗[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10(6):615-618.
- [9] Norman G, Monteiro S, Salama S. Sample size calculations: should the emperor's clothes be off the peg or made to measure?[J]. *BMJ*, 2012, 345:e5278.
- [10] Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(6):e004833.



- [11] Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16):1526-1533.
- [12] Schutzer-Weissmann J, Farquhar-Smith P. Post-herpetic neuralgia-a review of current management and future directions[J]. Expert Opin Pharmacother, 2017, 18(16):1739-1750.
- [13] Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, *et al.* Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions[J]. Eur J Pain, 2018, 22(2):216-241.
- [14] Schmader K. Herpes zoster[J]. Ann Intern Med, 2018, 169(3):Itc19-itc31.
- [15] Dworkin RH, Barbano RL, Tyring SK, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster[J]. Pain, 2009, 142(3):209-217.
- [16] Xing X, Sun K, Yan M. Delayed initiation of supplemental pain management is associated with postherpetic neuralgia: a retrospective study[J]. Pain Physician, 2020, 23(1):65-72.
- [17] 周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(5):321-328.
- [18] Lin CS, Lin YC, Lao HC, *et al.* Interventional treatments for postherpetic neuralgia: a systematic review[J]. Pain Physician, 2019, 22(3):209-228.
- [19] Wang D, Zhang K, Han S, *et al.* Painvision[®] apparatus for assessment of efficacy of pulsed radiofrequency combined with pharmacological therapy in the treatment of postherpetic neuralgia and correlations with measurements[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:5670219.
- [20] Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, *et al.* Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms[J]. Curr Pain Headache Rep, 2017, 21(6):28.

• 国际译文 •

早期炎症诱发青春期抑郁的机制-小胶质细胞吞噬神经元树突棘

生命早期的炎症（如儿童期创伤感染等），显著增加个体在青春期或成年后患上抑郁症的风险，其发病机制不清。小胶质细胞是大脑的免疫细胞，在脑内含量丰富。中国科学技术大学张智课题组从小胶质细胞吞噬神经元树突棘的角度，探讨早期炎症诱发青春期抑郁的机制。主要结果：（1）向出生后第 14 d 的小鼠（P14，发育关键期）注射 LPS，以模拟早期炎症反应。前扣带回（ACC）的小胶质细胞，在 LPS 注射后 6 h 出现明显活化，24 h 恢复正常，并持续到小鼠出生后的 45 d（P45，青春期）。有意思的是，在随后的发育过程中，一系列不可预测的应激事件（如断奶、分笼和打架等）均能导致 LPS 小鼠 ACC 小胶质细胞的再次活化，并表现出青春期抑郁样行为。（2）早期经历炎症刺激的 LPS 小鼠，当清除小胶质细胞或者抑制小胶质细胞的激活后，在青春期末出现抑郁样行为。以上结果表明，早期炎症引起小胶质细胞对应激刺激的敏化，进而诱发青春期抑郁。（3）早期经历炎症刺激的 LPS 小鼠，在青春期出现抑郁样行为，并且 ACC 中谷氨酸能神经元（ACC^{Glu}）激活减少。光纤钙成像以及在体双光子钙成像，均发现 ACC^{Glu} 神经元钙离子活性降低。通过化学遗传学激活 ACC^{Glu} 神经元，早期炎症不能诱发青春期抑郁样行为。通过化学遗传学抑制 ACC^{Glu} 神经元，在正常动物可以诱发抑郁样行为。以上结果表明，ACC^{Glu} 神经元活性降低是引起青春期小鼠抑郁样行为的基础。（4）早期经历炎症刺激的 LPS 小鼠，在青春期小鼠 ACC 脑区的树突棘密度降低，微小兴奋性突触后电流降低。进一步在体双光子成像发现，小胶质细胞和神经元树突的接触在应激后增加，并且小胶质细胞吞噬突触增多。在选择性抑制小胶质细胞活性后，上述吞噬功能减弱。以上结果表明，小胶质细胞吞噬神经元树突棘，是早期炎症诱发青春期抑郁的机制。（5）通过 RNA 测序等方法进一步证明，小胶质细胞上的 CX3CR1，介导对树突棘的过度吞噬。结论：生命早期炎症增加 ACC 小胶质细胞对神经元树突棘的吞噬，进而导致青春期小鼠的抑郁样行为。

（Cao P, Chen C, Liu A, *et al.* Early-life inflammation promotes depressive symptoms in adolescence via microglial engulfment of dendritic spines. Neuron, 2021, 109(16):2573-2589. 北京大学神经科学研究所，刘风雨 译）