



• 科研简报 •

半月神经节电刺激治疗三叉神经区带状疱疹相关性疼痛

邢秀芳 李海芹 刘琳 王静 夏令杰[△]
(河南省人民医院疼痛科, 郑州 450000)

方 法

三叉神经区带状疱疹是由潜伏在半月神经节或三叉神经分支处的水痘-带状疱疹病毒的再次激活引起, 常表现为三叉神经一支或多支分布区域的簇状丘疹水疱和相应区域的烧灼样、电击样疼痛、痛觉过敏或触诱发痛。带状疱疹相关性疼痛 (zoster-associated pain, ZAP) 是带状疱疹的主要特征, 可持续数月甚至数年^[1]。三叉神经区带状疱疹的发生率为 15%~20%^[2,3], 其疼痛多为中重度, 常规的口服药物及神经阻滞等治疗效果欠佳, 较四肢躯干部带状疱疹发生带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 的风险更高。持续的疼痛或感觉异常严重影响病人的生活质量, 造成较大的社会经济负担。

近年来采用半月神经节脉冲射频或眶上神经电刺激、眶下神经电刺激等外周神经电刺激治疗三叉神经区 ZAP 取得了一定疗效, 但对于顽固性疼痛及 PHN 其疗效较难维持。因此仍需探索更加有效地治疗措施快速缓解病人疼痛, 缩短疼痛持续时间, 降低 PHN 的发生率。半月神经节电刺激是将刺激电极置入梅克尔 (Meckle) 腔直接对半月神经节进行长时间刺激的治疗方法。相较于半月神经节脉冲射频, 半月神经节电刺激作用时间更长, 而较于外周神经电刺激, 半月神经节电刺激作用部位更加靠近中枢神经。半月神经节电刺激已经用于治疗多种颜面部难治性疼痛包括手术或外伤引起的三叉神经损伤后疼痛、卒中后疼痛及 PHN^[4,5], 针对三叉神经区 ZAP 其疗效如何目前尚不清楚, 国内仅有个案报道^[6]。本研究对我科 19 例行半月神经节电刺激治疗三叉神经区带状疱疹的病人进行观察性研究, 评估半月神经节电刺激治疗的安全性和有效性。

1. 一般资料

本研究符合《赫尔辛基宣言》伦理要求和条件限制, 且通过河南省人民医院伦理委员会审核 [(2021) 伦审新技术 (1-158) 号]。收集 2021 年 1 月至 2021 年 12 月在我科行半月神经节电刺激治疗三叉神经区带状疱疹的病人为研究对象。

纳入标准: ①临床诊断为带状疱疹, 疼痛部位有沿神经走行区域的皮肤色素沉着; ②带状疱疹位于三叉神经分布区域内; ③疼痛数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分 ≥ 4 分; ④常规治疗 (早期抗病毒治疗联合抗惊厥药、抗抑郁药或阿片类镇痛药等口服药物、神经阻滞) 效果不佳; ⑤择期行半月神经节电刺激治疗术。

排除标准: ①沟通障碍无法进行术后疼痛评估者; ②术后随访失访者。

2. 主要操作仪器设备型号

穿刺针 (型号 CT-14, 深圳市擎源医疗器械有限公司); 植入式神经刺激系统经皮电极套件 (型号 3189, 美国, 雅培公司), 3189 电极直径为 1.37 mm, 含 8 个触点, 每个触点长 4 mm, 触点间间隔为 3 mm。

3. 手术操作方法

病人取仰卧位, 肩下垫薄枕使头略后仰, 行全身麻醉。采用 Hartel 前入路穿刺法, 取眶外缘垂直线与同侧口角水平线交点为穿刺点。常规皮肤消毒铺巾, X 线透视下清楚显示卵圆孔。使用 20 ml 注射器针头于穿刺点破皮。持穿刺针由穿刺点刺入皮肤, 在影像引导下缓慢进针, 进针深度一般达到 6~7 cm 时, 针尖可触及卵圆孔周围骨质, 确定穿刺深度, 在此深度范围调整穿刺针在卵圆孔的具体位置。X 线下

[△]通信作者 夏令杰 xialingjie@126.com



调整至侧位图像,在侧位图像上调整穿刺针的深度,使穿刺针针尖位于卵圆孔内口。拔出穿刺针针芯,置入脊髓电刺激电极,电极置入深度为电极顶端过斜坡1 cm内(见图1)。拔出穿刺针,将电极妥善固定于面颊部皮肤上,术毕再次于X线下确认电极位置。

电刺激参数设置:病人清醒后送至病房,连接程控仪。电刺激参数如下:使用 tonic 模式,频率为40 Hz,脉宽200 μ s,电极触点极性初始设定为1-,2+。根据病人具体情况调节触点极性、脉宽和电流强度,使麻酥感覆盖疼痛区域80%以上。根据病人疼痛缓解情况给予3~7天短程电刺激。

4. 药物治疗

所有病人术前均口服抗惊厥药物(加巴喷丁17例,普瑞巴林2例),3例病人使用弱阿片类药物(曲马多),8例病人使用强阿片类药物(氢酚羟考酮或羟考酮),2例病人使用抗抑郁药物(度洛西汀)。术后再根据病人疼痛缓解情况调整口服药物用量。

5. 观察指标及疗效评估

(1)采用NRS评分评估病人带状疱疹出现时、术前及术后7天疼痛程度。分值范围为0~10分,0分为无痛,10分为剧烈疼痛,分值越高表示疼痛程度越重,1~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,7~10分为重度疼痛。

(2)电极拔除后(拔除后次日)疼痛程度较术前缓解50%以上认为治疗有效,NRS评分 ≤ 3 分认为完全缓解^[7]。

(3)不良事件:记录术后有无感染、颅内血肿、电极移位、脑脊液漏、新的脑神经损伤症状(包括面部感觉减退、咀嚼肌肌力减弱)等。

(4)随访观察:术后1个月至1年间进行电话随访并记录病人疼痛程度,停用口服药后疼痛NRS评分仍在3以下则随访终止。

6. 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件进行分析,符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm SD$)表示,非正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)表示,计数资料采用百分比(%)表示。治疗前后疼痛NRS评分差异采用配对 t 检验比较。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 病人基本情况

本研究共纳入19例病人,其中男性11例(57.9%),女性8例(42.1%),平均年龄为65岁。就

诊时疼痛持续时间范围为20天至17个月(中位时间为50天),其中7例病程 ≤ 30 天,7例病程在30~90天内,5例病程 ≥ 90 天。63.2%的病人疱疹出现在左侧面部,42.1%的病人疱疹位于三叉神经第1支分布区域。疱疹出现时病人疼痛程度NRS评分为(6.7 ± 1.6)分,其中63.2%的病人为重度疼痛,经过一段时间口服药物治疗,术前疼痛程度NRS评分为(6.4 ± 1.3)分,其中重度疼痛病人占47.4%。大部分病人疼痛特征为自发痛合并痛觉超敏,除疼痛外1例伴有明显的麻木感、1例伴有瘙痒、1例伴有紧束样感觉异常。病人基本情况见表1。

2. 术后早期情况

病人平均电极留置时间为(5.2 ± 1.3)天,最短3天,最长7天。电极留置期间每日疼痛程度变化见图2。术后第1天起病人疼痛程度均较术前明显降低($P < 0.05$),电极拔除后平均疼痛NRS评分为(2.8 ± 1.1)分,73.7%的病人疼痛程度较术前缓解 $> 50\%$ 。

3. 不良事件

所有病人均未出现颅内感染、颅内血肿等严重不良事件。所有病人电极均未发生移位。拔除电极时10例(52.6%)出现脑脊液漏,给予穿刺点加压包扎压迫30 min后均无脑脊液继续漏出。2例(10.5%)拔除电极后出现咀嚼肌肌力减退症状,进行咀嚼肌功能锻炼后均逐渐恢复。

4. 术后随访情况

病人中位随访时间为70天,最短28天,最长370天。19例病人中1例在拔除电极后1个月诉疼痛恢复到术前水平,其余病人疼痛均持续缓解,该病人继续给予口服药物治疗后疼痛亦逐渐缓解。伴有麻木的1例病人在术后1个月诉麻木明显减轻,伴有瘙痒的1例病人在术后4个月诉瘙痒明显减轻,伴有紧束样感觉的1例病人在术后2个月诉感觉异常明显减轻。截至最后一次随访,9例(47.3%)病人已完全停用口服药物,其余病人口服药物使用种类较术前减少(见图3),加巴喷丁每日使用量亦较术前明显减少(1594 mg vs. 615 mg, $P < 0.05$),仅1例病人疼痛NRS评分 > 3 分,其余病人疼痛均完全缓解(NRS评分 ≤ 3 分),完全缓解率为94.7%。

讨 论

带状疱疹是困扰中老年人的常见疾病,一生中有1/3的人会得带状疱疹。三叉神经是带状疱疹最常(57.9%)累及的脑神经^[8],半月神经节内含有颜面部初级感觉神经元的胞体,因此越来越多的研

表 1 病人基本情况

特征	统计量 $\bar{x} \pm SD/M (IQR)/n (%)$
年龄 (年)	65.0 $\pm$ 8.3
性别 <i>n</i> (%)	
男	11 (57.9%)
女	8 (42.1%)
病程 (天)	50 (30~120)
侧别 <i>n</i> (%)	
左	12 (63.2%)
右	7 (36.8%)
分支 <i>n</i> (%)	
V1	8 (42.1%)
V2	3 (15.8%)
V3	4 (21.1%)
V1 V2	1 (5.3%)
V2 V3	3 (15.8%)
疱疹出现时疼痛程度	6.7 $\pm$ 1.6
中度 <i>n</i> (%)	7 (36.8%)
重度 <i>n</i> (%)	12 (63.2%)
术前疼痛 NRS 评分	6.4 $\pm$ 1.3
中度 <i>n</i> (%)	10 (52.6%)
重度 <i>n</i> (%)	9 (47.4%)

IQR: 四分位数间距; M: 中位数; $\bar{x} \pm SD$: 均数 $\pm$ 标准差;
V1: 三叉神经第一支; V2: 三叉神经第二支; V3: 三叉神经第三支

究者把半月神经节作为颜面部疼痛治疗的靶点^[9]。Mehrkens 等^[4]对 321 例颜面部疼痛病人行半月神经节电刺激治疗, 其中 235 例病人进行了长达 5 年的随访, 其总体有效率 (疼痛缓解 > 50%) 为 52%, 颜面部创伤后引起疼痛的病人有效率为 60%, PHN 病人的有效率只有 33%。在一项近期的回顾性研究中 59 例颜面部疼痛病人的有效率为 71.2%, 但其中 PHN 病人的有效率情况并未详细说明^[10]。

在本研究中 73.7% 的病人疼痛缓解 > 50%, 这与既往的研究结果基本一致, 但对于 PHN 病人的有效率报道略有不同。首先, 不同研究所使用的刺激电极不同, Mehrkens 等^[4]的研究中使用的是单极电极 (型号 3483, SNS 美敦力公司), Kustermans 等^[11]的研究使用的是 3 触点电极 (型号 09053, 美敦力公司), 而本研究及近期的研究均使用了 8 触点电极, 这保证了电极刺激范围能完全覆盖疼痛部位。其次, 研究对象的不同, 在既往的研究中 PHN 病人并未作为研究的主要人群且病程长短文中并未提及, 本研究中 63.2% 的病人病程未超过 90 天, 早期干预可更有效地防止中枢敏化的形成, 因此本研究中治疗有效率较高。

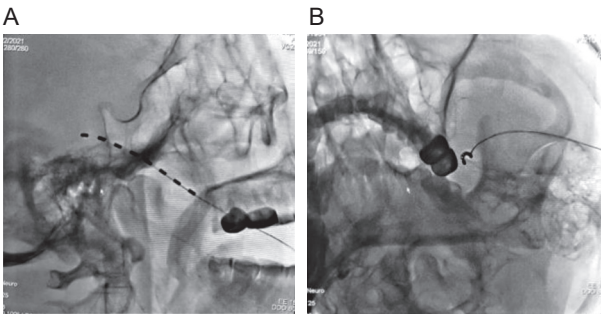


图 1 X 线下显示刺激电极位于 Meckle 腔内且电极顶端过斜坡 1 cm 内
(A) 侧位像; (B) 轴位像

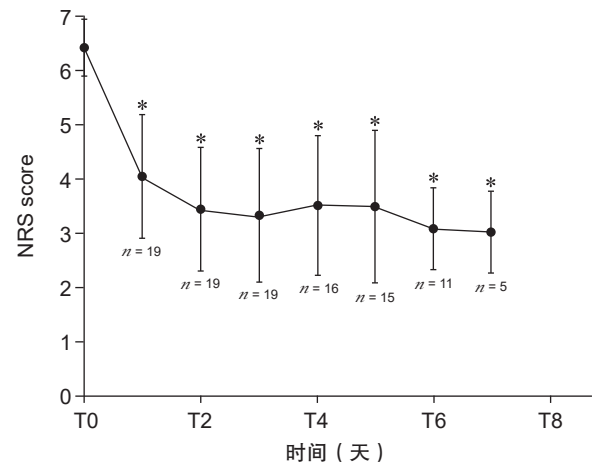


图 2 电极留置期间每日疼痛程度 NRS 评分变化
**P* < 0.05, 与治疗前相比
T0: 治疗前; T2: 治疗后第 2 天; T4: 治疗后第 4 天; T6: 治疗后第 6 天; T8: 治疗后第 8 天

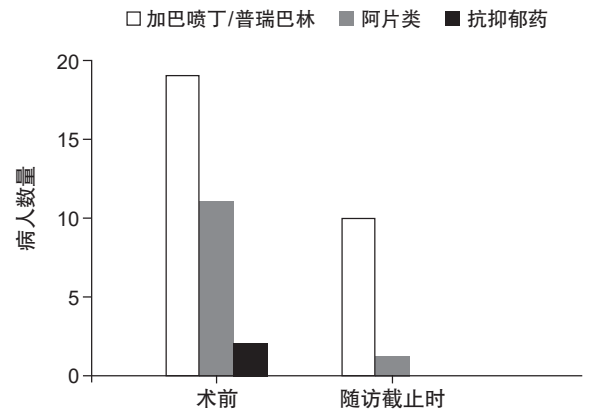


图 3 病人术前及随访截止时口服药物情况

电刺激引起的异样感觉较好的覆盖疼痛区域是电刺激治疗成功的关键。为了使电极更好地覆盖半月神经节, Gupta 等^[12]的研究中使用了 8 个触点的超小型电极 (型号 977A160, 美敦力公司), 长 34.5 mm, 使最近端触点位于环池内, 接着是三叉



神经池, 紧邻三叉神经根部, 最远端触点位于卵圆孔处, 这样使用最内侧触点可覆盖 V1 区域, 中间段可覆盖 V2 区域, 最远端可覆盖 V3 区域。本研究使用的是植入式脊髓神经刺激器(型号 3189, 美国, 雅培公司), 长 53 mm。在侧位影像引导下, 最内侧触点过斜坡 1 cm 处进行测试麻酥样异常感觉可完全覆盖 V1 区域, 此时最内侧触点距离卵圆孔约 32 mm, 这与 Gupta 等^[12]的研究基本一致。本研究中使用前 3 个触点采用 tonic 模式可达到 V1-V3 满意的覆盖。本研究中前 4 例病人手术是在局部麻醉下完成, 电极置入到位后进行测试, 由于局部麻醉下穿刺病人痛苦较大, 在后续的病人中均采用全身麻醉, 病人清醒后进行平面测试, 通过调节参数所有病人都能达到 80% 以上的覆盖面积。此外, Gupta 等^[12]的研究采用的是高频电刺激(1000 Hz, 脉宽 60~220 ms, 电压 0.5~3 V), 但是本研究中心目前只能使用 tonic 模式, 在将来的研究中使用高频电刺激或 burst 模式可能会取得更佳的疗效。

在本研究中电极的平均留置时间为 (5.2±1.3) 天, 病人在放置电极 1 天后疼痛持续缓解, 在术后第 4 天疼痛程度略有回升, 此时大部分病人诉疼痛性质与前不同, 面部活动可诱发疼痛。因此, 认为此时的疼痛可能与带状疱疹引起的神经病理性疼痛程度大幅减轻, 而电极这一异物对神经的刺激引起的疼痛和不适感突显出来有关。拔除电极后病人疼痛显著缓解, 这也进一步验证了我们的猜测。本研究中使用的是脊髓电刺激, 今后使用更加纤细、质地更加柔软的半月神经节专用刺激电极可能会提高病人的舒适度、增加病人的耐受程度, 延长电刺激留置时间。在 Texakalidis 等^[10]的研究中测试电极留置时间为 2 周, 1~2 周后疼痛缓解 > 50% 的病人进行永久置入^[10]。在 Taub 等^[5]的研究中测试时间为 3 天, 在 Mehrkens 等^[4]的研究中测试时间为 3~5 天。研究显示, 疼痛刺激引起的疼痛诱发电位可以被相应三叉神经分支的半月神经节电刺激完全抑制, 并且在刺激停止后, 这种抑制作用仍然存在。此外, 他们还观察到刺激 30 min 后, 病人疼痛阈值显著升高(由 20 mA 增加到 200 mA)。在另一项 PET 研究中, 病人在经过 30 min 的半月神经节电刺激后进行扫描, 结果显示在前扣带皮质的周围部位以及邻近的内侧额叶皮质局部脑血流显著增加^[13]。这说明半月神经节电刺激治疗对外周敏化和中枢敏化均有改善作用。这就可以解释病人经过 3~7 天短时程电刺激后也可以得到较好地远期疗效。

在既往的研究中, 刺激电极移位及感染是导致

病人治疗失败的主要原因。在 Taub 等^[5]的研究中术后感染的发生率为 21%, 但均为接受 II 期永久植入的病人, 给予拔除电极并使用抗生素治疗后所有病人感染均治愈^[5,10]。此外, 少数病人术后出现颜面部感觉减退加重、短暂的复视等神经系统并发症^[5], 这可能与手术操作引起三叉神经或其分支损伤有关。本研究中发生率最高的并发症是拔除电极后穿刺点的脑脊液漏, 这可能与手术操作过程中刺破硬脑膜相关, 脑脊液顺着穿刺通道流出。拔除电极后嘱病人去枕平卧并在穿刺点给予加压包扎, 一般 30 min 后无脑脊液继续流出。除此之外本研究在手术期间及术后均未出现严重并发症, 无病人出现感染, 2 例病人出现咀嚼肌肌力减退, 但在后期的随访中均逐渐恢复。

本研究的不足之处: 首先, 本试验为观察性研究, 对所观察的病人进行前后自身对照, 尽管超过 70% 的病人术后 1 周较术前疼痛明显减轻, 但在长期的随访结果中无法排除疾病自愈在其中所起的作用, 将来进行前瞻性的随机对照研究将能更好地评估半月神经节电刺激的治疗作用, 并可与半月神经节脉冲射频治疗和外周电刺激治疗进行直接比较。其次, 由于本研究样本量较小, 而 ZAP 的临床表现多样, 除了疼痛部分病人可能以瘙痒、麻木、紧束感为主诉, 半月神经节电刺激对这些感觉异常的疗效如何本研究未进行评估。再者, 对疼痛疗效的评估应该是多方面的, 而本研究仅评估了疼痛程度的改变, 其结果可能会受到其他因素的干扰, 完善对疼痛范围、疼痛性质、生活质量以及病人满意度等相关因素的评估将能更客观、更全面地了解半月神经节电刺激治疗的效果。因此, 将来仍需要更多更大样本量、试验设计更加完善的研究, 进一步评估半月神经节电刺激治疗的有效性和不良反应情况。

综上所述, 半月神经节电刺激是治疗三叉神经区 ZAP 有效的治疗措施, 其颅内感染等严重不良反应发生率较低, 术后脑脊液漏的发生率虽高但未对病人造成不良影响。对中、重度疼痛的病人可早日行电刺激治疗以快速缓解疼痛, 尤其对累及三叉神经第二支、第三支或多个分支的病人行外周神经电刺激治疗较为困难, 半月神经节电刺激是可行的替代治疗方法。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Peng Z, Guo J, Zhang Y, *et al.* Development of a model for predicting the effectiveness of pulsed radiofrequen-



- cy on zoster-associated pain [J]. Pain Ther, 2022, 11(1): 253-267.
- [2] Alvarez FK, de Siqueira SR, Okada M, *et al.* Evaluation of the sensation in patients with trigeminal post-herpetic neuralgia[J]. J Oral Pathol Med, 2007, 36:347-350.
- [3] 陈杨, 蒲勋, 肖智, 等. 带状疱疹及带状疱疹后神经痛病人受累神经分布特点 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(4):295-298.
- [4] Mehrkens JH, Steude U. Chronic electrostimulation of the trigeminal ganglion in trigeminal neuropathy: current state and future prospects[J]. Acta Neurochir Suppl, 2007, 97(Pt2):91-97.
- [5] Taub E, Munz M, Tasker RR. Chronic electrical stimulation of the gasserian ganglion for the relief of pain in a series of 34 patients[J]. J Neurosurg, 1997, 86(2):197-202.
- [6] 乔保光, 张雁. 三叉神经节电刺激治疗顽固性亚急性三叉神经带状疱疹性神经痛: 1 例报道与文献复习 [J]. 中华疼痛学杂志, 2022, 18(1):116-119.
- [7] Liu B, Yang Y, Zhang Z, *et al.* Clinical study of spinal cord stimulation and pulsed radiofrequency for management of herpes zoster-related pain persisting beyond acute phase in elderly patients[J]. Pain Physician, 2020, 23(3):263-270.
- [8] Tsau PW, Liao MF, Hsu JL, *et al.* Clinical presentations and outcome studies of cranial nerve involvement in herpes zoster infection: a retrospective single-center analysis[J]. J Clin Med, 2020, 9(4):946.
- [9] Zhang H, Ni H, Liu S, *et al.* Supraorbital nerve radiofrequency for severe neuralgia caused by herpes zoster ophthalmicus[J]. Pain Res Manag, 2020, 2020: 3191782.
- [10] Texakalidis P, Tora MS, McMahon JT, *et al.* Percutaneous trigeminal stimulation for intractable facial pain: a case series[J]. Neurosurgery, 2020, 87(3):547-554.
- [11] Kustermans L, Van Buyten JP, Smet I, *et al.* Stimulation of the Gasserian ganglion in the treatment of refractory trigeminal neuropathy[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2017, 45(1):39-46.
- [12] Gupta K, Texakalidis P, Boulis NM. Programming parameters and techniques in trigeminal ganglion stimulation for intractable facial pain[J]. Neuromodulation, 2021, 24(6):1100-1106.
- [13] Willoch F, Gamringer U, Medele R, *et al.* Analgesia by electrostimulation of the trigeminal ganglion in patients with trigeminopathic pain: a PET activation study[J]. Pain, 2003, 103(1-2):119-130.

· 消 息 ·

2023 年《中国疼痛医学杂志》征稿与征订

《中国疼痛医学杂志》是由中华人民共和国教育部主管，北京大学和中华医学会疼痛学分会共同主办的专业性学术期刊。报道有关疼痛基础研究和临床诊疗的综合性学术刊物。现已被中文核心期刊（北京大学图书馆），中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库（CSCD）来源期刊、世界期刊影响力指数（WJCI）报告（2022 科技版）等国内权威的文献检索系统收录。《中国疼痛医学杂志》诚邀您投稿、订阅。

投稿：来稿可在杂志官网在线投稿 <http://casp.ijournals.cn>，请署真实姓名、工作单位、职称，附单位介绍信（信中须注明未“一稿两投”、署名无争议、对文章内容的真实性负责、无泄密内容）。投稿时请注明通信作者、提供伦理审查批号及证明、基金资助信息，以及详细的通信地址、邮编、联系电话、E-mail 等。衷心希望《中国疼痛医学杂志》成为您了解疼痛医学发展和发表科研成果的平台之一。

订购：邮发代号：82-832，本刊为月刊，大 16 开本，80 页，每册定价 32.00 元，全年 12 期，共 384.00 元。欢迎在当地邮局订阅或直接联系编辑部订阅。

编辑部地址：北京海淀区学院路 38 号，北京大学医学部《中国疼痛医学杂志》编辑部

杂志官网：<http://casp.ijournals.cn>

联系电话：010-82801712；010-82801705

电子邮箱：pain1712@126.com

联系人：赵磊

