

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2023.04.004

短时程脊髓电刺激治疗带状疱疹相关性神经痛 预后分析 *

张文静¹ 刘 臻¹ 王琚楠² 郭文帅² 闫苒苒² 陈 阳² 孙 涛^{1,2,Δ}(¹ 山东大学附属省立医院疼痛科, 济南 250021; ² 山东第一医科大学附属省立医院疼痛科, 济南 250021)

摘 要 目的: 评估短时程脊髓电刺激 (short-term spinal cord stimulation, st-SCS) 治疗带状疱疹相关性神经痛 (zoster-associated neuralgia, ZAN) 的临床疗效, 并分析影响治疗效果的危险因素。**方法:** 收集 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 9 月 31 日就诊于山东大学附属省立医院疼痛科, 确诊为 ZAN 并接受短时程脊髓电刺激治疗病人的临床资料, 回顾性分析其临床疗效, 并使用 Lasso 回归筛选可能影响疗效的因素, 应用 Logistic 回归建立预测模型, 通过 ROC 曲线、C 指数评估模型。**结果:** 共纳入 91 例病人, st-SCS 治疗后, 疼痛数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分显著减低, 病人睡眠质量改善, 普瑞巴林及加巴喷丁的平均用量较治疗前明显减少 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归结果表明长病程 (course, $OR\ 7.0232$, 95% $CI\ 1.2551-39.299$, $P = 0.0265$)、嗜酸性粒细胞百分比 (EOP, $OR\ 1.6808$, 95% $CI\ 1.0513-2.6874$, $P = 0.0301$)、合并冠心病 ($OR\ 4.089$, 95% $CI\ 1.1238-14.9440$, $P = 0.0326$) 是影响短时程电刺激治疗 ZAN 效果的独立危险因素。**结论:** St-SCS 可以缓解难治性 ZAN 病人的疼痛, 减少镇痛药物的平均用量, 改善睡眠质量, 且并发症少、安全性高。长病程 (course)、合并冠心病、嗜酸性粒细胞百分比 (eosinophil percentage, EOP) 是影响 st-SCS 治疗效果的独立危险因素。计算 C 指数为 0.767, ROC 曲线下面积为 0.767, 说明本研究所制模型准确性较高。

关键词 短时程脊髓电刺激; 带状疱疹相关性神经痛; 临床疗效; 危险因素

The prognostic analysis based on the Lasso-Logistic regression of spinal cord stimulation treatment for herpes zoster-associated neuralgia *

ZHANG Wenjing¹, LIU Liu¹, WANG Junnan², GUO Wenshuai², YAN Ranran², CHEN Yang², SUN Tao^{1,2,Δ}(¹ Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Department of Pain Management, Jinan 250021, China;² Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Department of Pain Management, Jinan 250021, China)

Abstract Objective: To evaluate the clinical efficacy of short-term spinal cord stimulation (st-SCS) in the treatment of herpes zoster-associated neuralgia (ZAN) and to analyze the risk factors affecting the outcome. **Methods:** The patients who were diagnosed as herpes zoster-associated neuralgia and received short-course spinal cord electrical stimulation from January 1, 2019, to September 31, 2021 in the Department of Pain in Shandong Provincial Hospital were included and their clinical data were collected and analyzed retrospectively. All patients were followed for 6 months to retrospectively analyze clinical efficacy. Lasso regression was executed to screen factors. Logistic regression was applied to establish a prediction model. The model was evaluated by C index, ROC curve (receiver operating characteristic curve), calibration curve, and clinical decision analysis curve (DCA curve). **Results:** A total of 91 patients were included, and after st-SCS treatment, numerical rating scale (NRS) scores were significantly reduced, patients' sleep quality was improved, and the mean consumption of pregabalin and gabapentin was significantly reduced compared with that before st-SCS ($P < 0.05$). Logistic regression models were developed, and the results showed that long course of ZAN (course, $OR\ 7.0232$, 95% $CI\ 1.2551-39.299$, $P = 0.0265$), high eosinophil percentage (EOP, $OR\ 1.6808$, 95% $CI\ 1.0513-2.6874$, $P = 0.0301$), and

* 基金项目: 山东省中医药科技面上项目 (M-2022210); 山东省自然科学基金面上项目 (ZR2020MH283); 山东省医药卫生科技发展计划项目 (202004131373)

Δ 通信作者 孙涛 suntaosdph@163.com



comorbid coronary artery disease (OR 4.089, 95% CI 1.1238-14.9440, $P = 0.0326$) were independent risk factors for the poor effect of short-term electrical stimulation treatment. **Conclusion:** St-SCS can significantly relieve pain of patients with refractory ZAN, reduce the average dosage of analgesic drugs, and improve sleep quality with few complications and high safety. Long disease duration (course), combined coronary artery disease, and high eosinophil percentage (EOP) were independent risk factors for the treatment effect of st-SCS. The area under the ROC curve was 0.767, indicated that the accuracy of the model developed in this study was high.

Keywords short-term spinal cord stimulation (st-SCS); zoster-associated neuralgia; clinical efficacy; risk factors

带状疱疹相关性神经痛 (zoster-associated neuralgia, ZAN) 作为带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 病人就诊的最主要原因^[1], 可能会降低病人的生活质量, 增加病人焦虑和抑郁的风险^[2]。ZAN 的确切机制尚不清楚, 但可能与潜伏在背根神经节或颅神经节中的水痘-带状疱疹病毒 (dormant varicellazoster virus, VZV) 再次激活引起神经损伤而致外周和中枢神经致敏有关^[3]。根据病程, 带状疱疹的疼痛谱可分为三个阶段: 急性带状疱疹性神经痛 (acute herpetic neuralgia, AHN) 病程 ≤ 1 个月、亚急性带状疱疹性神经痛 (subacute herpetic neuralgia, SHN) 病程 1~3 个月和带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 病程 > 3 个月^[4]。

一项在中国七个城市 24 家医院进行的横断面研究表明, HZ 和 PHN 的患病率分别为 7.7% 和 2.3%, 其中 29.8% 的 HZ 病人发生 PHN, 且 HZ 和 PHN 的发生率随年龄增加而增加^[5]。目前, 我国人口老龄化速度进一步加快, 老年人口规模和比重呈上升趋势^[6]。基于我国人口基数大, 老龄化日趋严重, 高龄化趋势日益凸显, 有效防治 HZ 和 ZAN 应给予重视。

目前 ZAN 的治疗包括药物治疗、微创介入、中医中药、物理康复等方法, 其中药物是 ZAN 治疗的基本和主要方法, 但据报道超过 60% 的 ZAN 病人可能对药物产生耐药性并且不能获得足够的疼痛缓解^[7]。虽然 ZAN 的治疗多样, 但并没有一种方法可完全缓解所有病人的疼痛, 即便采取综合治疗、多种方式联合治疗, 仍有部分病人的疼痛缓解不显著, 甚至疼痛仍呈中重度。

近年来, 短时程脊髓电刺激 (short-term spinal cord stimulation, st-SCS) 在 ZAN 的治疗中得到了越来越多的应用, 已有研究表明 st-SCS 可缓解 ZAN^[8,9], 可降低 PHN 的发生率^[9], 但仍有相当部分病人经 st-SCS 治疗后无法获得疼痛缓解, 尤其是病程长的非急性期病人。目前对于 st-SCS 治疗 ZAN 预后影响因素的分析研究较少, 本研究旨在探索 st-SCS 治疗 ZAN 的预后, 分析影响 st-SCS 疗效的危险因素,

以期在未来临床管理 ZAN 病人及应用 st-SCS 提供新思路, 提高 st-SCS 治疗的反应率, 更好地筛选可能对 st-SCS 治疗敏感的人群应用 st-SCS, 减少医疗资源的浪费。

方 法

1. 一般资料

本研究符合《赫尔辛基宣言》的伦理原则, 病人及家属均签署治疗知情同意书。本研究通过山东大学附属省立医院伦理委员会审核 (伦理批号 SWYX: NO.2022-314)。收集 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 9 月 30 日就诊于山东大学附属省立医院疼痛科确诊 ZAN 并接受 st-SCS 治疗的病人资料。收集符合纳入和排除标准的病人的一般资料、血常规、血生化、疼痛及睡眠评分和用药情况, 共纳入 91 例病人, 其中, 男性 45 例, 女性 46 例; 发生于躯干部 61 例, 四肢 30 例; 左侧 57 例, 右侧 34 例。急性期 ZAN 病人 9 例, 亚急性期 ZAN 病人 38 例, 慢性期 ZAN 病人 44 例。

本研究纳入的病例均为保守治疗无效或不良反应难以耐受的中重度疼痛的病人, 包括急性期、亚急性期、慢性期病人。住院后, 给予药物治疗 (非甾体抗炎药、阿片类药物、抗抑郁药、抗惊厥药等), 完善相关检查, 排除手术禁忌证, 并于术前 1 天重新评估病人疼痛程度, 向病人及家属充分说明治疗过程及治疗风险、潜在并发症, 取得病人及家属知情同意, 并签署知情同意书后, 给予 st-SCS 治疗。

纳入标准: ①病人临床资料完整; ②确诊为 ZAN; ③经非手术治疗效果不佳, 疼痛数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分 ≥ 4 分或药物治疗不良反应 (头晕、嗜睡等) 较大; ④接受 st-SCS 治疗, 刺激持续 7~10 天。

排除标准: ①其他疾病所致神经病理性疼痛与 ZAN 的范围一致或交叉; ②轻度疼痛 (NRS 评分 ≤ 3 分); ③电刺激持续时间 < 7 天。

2. 方法

病人取俯卧位，给予心电监护、低流量吸氧。根据病人疼痛部位判断受累神经节段，选择相应棘突间隙为穿刺点；常规消毒铺巾，1%利多卡因逐层浸润局部麻醉，硬膜外穿刺针 (Medtronic) 斜面向上穿刺，沿椎板间隙加压进针，直到阻力消失有落空感，回抽无血无液，表示针尖已突破黄韧带进入硬膜外腔；置入电极 (1×8 compact 3878-75, Medtronic, minneapolis, MN)，不断调整电极方向至正确位置，正位片显示电极位于棘突外侧，椎弓根内侧的目标区域，侧位显示电极位于硬膜外腔后间隙；连接刺激器，根据病人反应调节触点，调节频率、脉宽及电压等参数（频率 60~240 Hz，脉宽 90~300 μs，电压 0.5~5.5 V），直到病人原疼痛区域被酥麻感完全覆盖，必要时增开电极触点，使得酥麻感覆盖范围大于疱疹疼痛范围；使用固定锚固定电极。术后 24 小时卧床休息，定期换药并检查电刺激穿刺及固定部位伤口有无红肿热痛，根据病人反映调控电刺激参数，持续刺激 7~10 天。

3. 观察指标及评价方法

(1) 主要指标：观察并记录病人术前、出院时及随访 1 个月、3 个月、6 个月 NRS 评分。使用 NRS 评分进行疼痛程度评估，0 分代表没有疼痛，10 分代表剧烈疼痛，1~3 分表示轻度疼痛 (mild pain)，疼痛较轻微不影响入睡；4~6 分表示中度疼痛 (moderate pain)，已经到了影响睡眠的程度；7~9 分表示重度疼痛 (severe pain)，无法入睡。

疼痛缓解程度计算方法为：术前 1 天 NRS 评分与随访时 NRS 评分差值/术前 NRS 评分。

疼痛缓解程度 > 50%，病人对 st-SCS 治疗敏感，

治疗有效，预后佳；缓解程度 ≤ 50%，病人对 st-SCS 治疗不敏感，治疗无效，预后差。

(2) 次要指标：记录病人药物使用情况（包括普瑞巴林、加巴喷丁及其他药物）及睡眠情况（睡眠情况简单分级：I 级，难以入睡；II 级，睡眠受影响；III 级，睡眠正常）。口服普瑞巴林或加巴喷丁控制疼痛，停药时用量记为每日 0 mg 或每日 0 g，仅计算应用过的病人的平均用量。

4. 统计学分析

本研究采用 R 4.1.3 软件、IBM SPSS Statistics 26 软件、Microsoft Excel 软件进行数据汇总及统计分析，符合正态分布的计量资料，采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示，使用 *t* 检验；如果不符合正态分布，采用中位数（四分位数）[M (P25, P75)] 表示，计数资料采用频数（百分比）进行统计描述，使用非参数检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

根据病程 < 1 个月、1 个月 ≤ 病程 < 3 个月、3 个月 ≤ 病程，将其分为急性期组、亚急性期组、慢性期组，三组进行组间比较，计量资料采取单因素方差检验，计数资料采取非参数 *k* 个独立样本检验（约克海-塔帕斯特拉检验）。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

根据术后 6 个月随访时病人的疼痛缓解程度是否 > 50%，分为治疗敏感组、不敏感组（敏感 = 0，不敏感 = 1），见表 1。按照疱疹疼痛部位，分为四肢及躯干（躯干 = 1，四肢 = 2）。根据病程长短，将其转变为等级资料（急性 = 1，亚急性 = 2，慢性 = 3）。根据是否合并糖尿病、高血压病、冠心病、肿瘤史，将其转变为二分类资料（是 = 1，否 = 0）。为避免研究中的各变量之间存在共线性，

表 1 一般资料

Table 1 Demographics and clinical characteristics of the patients

组别 Group	例数 <i>n</i>	性别（男/女） Gender (Male/Female)	年龄 (岁) Age (years)	体重指数 (kg/cm ²) BMI (kg/cm ²)	部位 (躯干/四肢) Location (Trunk/limbs)	侧别 (左/右) Side (Left/Right)	病程 (急性/亚急性/慢性) Course (Acute/Subacute/chronic)	诱发痛 (是/否) Allodynia (Yes/No)
敏感组 Treatment-sensitive group	55	26/29	68.3 ± 1.2	24.5 ± 0.5	33/22	33/22	7/27/21	13/42
不敏感组 Treatment-insensitive group	36	19/17	69.4 ± 1.4	24.7 ± 0.6	28/8	24/12	2/11/23	11/25
<i>P</i> 值 <i>P</i> value		0.61	0.565	0.82	0.079	0.523	0.017 [#]	0.466

[#]*P* < 0.05，根据随访结束时疼痛缓解程度将其分为两组，对 st-SCS 治疗敏感组（疼痛缓解程度 > 50%）及治疗不敏感组（疼痛缓解程度 ≤ 50%）

[#]*P* < 0.05, According to the degree of pain relief at the end of follow-up, they were divided into two groups, the st-SCS treatment-sensitive group (pain relief > 50%) and the treatment-insensitive group (pain relief ≤ 50%).

基于术后 6 月 NRS 评分缓解程度是否 > 50%，通过 R 软件 glmnet 包对病人的一般资料（BMI、性别、年龄、疱疹部位、侧别、病程、合并糖尿病、合并冠心病、合并高血压病、肿瘤史、是否有触诱发痛、术前 NRS 评分）、血常规（白细胞、红细胞计数、红细胞分布宽度、淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞百分比）、血生化（白蛋白、白球比、空腹血糖、糖化血清白蛋白、C 反应蛋白、血沉、补体 C1q）27 个变量进行 Lasso 回归。根据交叉验证验证法计算 Lambda 值，以误差最小的 Lambda 值为标准，筛选特征变量；基于筛选出的特征变量进行单因素 Logistic 回归分析，以 $\alpha = 0.1$ 的水平筛选自变量，将其纳入多因素 Logistic 回归分析，最后通过计算 C 指数、绘制 ROC 曲线对所建模型进行评估。

结 果

1. 临床疗效

st-SCS 治疗后，与治疗前相比，NRS 评分显著减低（见图 1A），病人睡眠质量改善（见图 1B），普瑞巴林及加巴喷丁的平均用量较治疗前明显减少（见图 1C, D），差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ，见表 2）。其中，术后 1 个月 28 例（30.8%）病人停药，术后 3 个月 41 例（45.1%）病人停药，术后 6 个月 47 例（51.6%）病人停药。

按照病程分为 3 组，经过 st-SCS 治疗，急性期组、亚急性期组、慢性期组病人的疼痛评分均显

著降低（ $P < 0.05$ ，见表 3、4），但急性期组病人 NRS 评分降低更为显著，亚急性期次之，慢性期病人治疗有效，但较急性期、亚急性期病人效果差（见图 2）。

2. 并发症

根据病人病程资料及随访结果，接受 st-SCS 治疗的病人中出现短期并发症（住院期间发生）2 例，1 例为穿刺部位局部感染，1 例为脑脊液漏，给予支持对症治疗，病人无特殊不适，待伤口愈合良好、症状消失、病情稳定后准予出院；随访期间无其他并发症发生。

3. 影响因素分析

（1）Lasso 回归筛选特征变量：结合临床特征，对收集的 27 个变量（BMI、性别、年龄、疱疹部位、侧别、病程、合并糖尿病、合并冠心病、合并高血压病、肿瘤史、是否有触诱发痛、术前 NRS 评分、白细胞、红细胞计数、红细胞分布宽度、淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞百分比、白蛋白及白球比、空腹血糖及糖化血清白蛋白、C 反应蛋白、血沉、补体 C1q）进行筛选，初始设置的 lambda 迭代次数为 100 次，设置 seed（123），在结果代码 cv.glmnet 显示其最小 lambda 值和对应筛选的特征变量，图 3 显示 Lasso 回归进行交叉验证正则化参数 λ 的筛选过程（见图 3A）及 λ 改变时 27 个变量系数变化（见图 3B）。图 3A 显示左右两条虚线，分别对应 lambda.min（左侧虚线）和 lambda.1se（右侧虚线），在 [lambda.1se, lambda.min] 区间内模型

表 2 短时程脊髓电刺激治疗前后 NRS 评分、睡眠质量、药物使用情况比较
Table 2 Comparison of NRS score, sleep quality, and drug consumption before and after short-term spinal cord electrical stimulation treatment

随访时间 Follow-up time	术前 Pre-operation	术前 1 天 1 day pre-operation	出院时 At discharge	术后 1 个月 1 month post-operation	术后 3 个月 3 months post-operation	术后 6 个月 6 months post-operation
NRS 评分 NRS score	8 (7,9)	7 (5.75,8)***	2 (1,3)***	3 (2,4.5)***	3 (1,5)***	2 (1,5)***
睡眠质量 Sleep quality						
优 (优, %) Excellent	6, 6.6%	-	62, 68.1%	56, 61.5%	62, 68.1%	62, 68.1%
良 (良, %) Good	80, 87.9%	-	29, 31.9%	24, 26.4%	25, 27.5%	25, 27.5%
差 (差, %) Poor	5, 5.5%	-	0, 0	11, 12.1%	4, 4.4%	4, 4.4%
药物使用 Drug consumption						
普瑞巴林 (mg/d) Pregabalin	192.12 ± 10.85	-	-	151.03 ± 14.37***	129.45 ± 15.15***	122.26 ± 15.24***
加巴喷丁 (g/d) Gabapentin	0.9 ± 0.12	-	-	0.73 ± 0.11***	0.43 ± 0.16***	0.73 ± 0.11***
停药 (优, %) Drug withdrawal	-	-	-	28, 30.8%	41, 45.1%	47, 51.6%

*** $P < 0.001$ ，与术前相比；*** $P < 0.001$, compared with pre-operation.

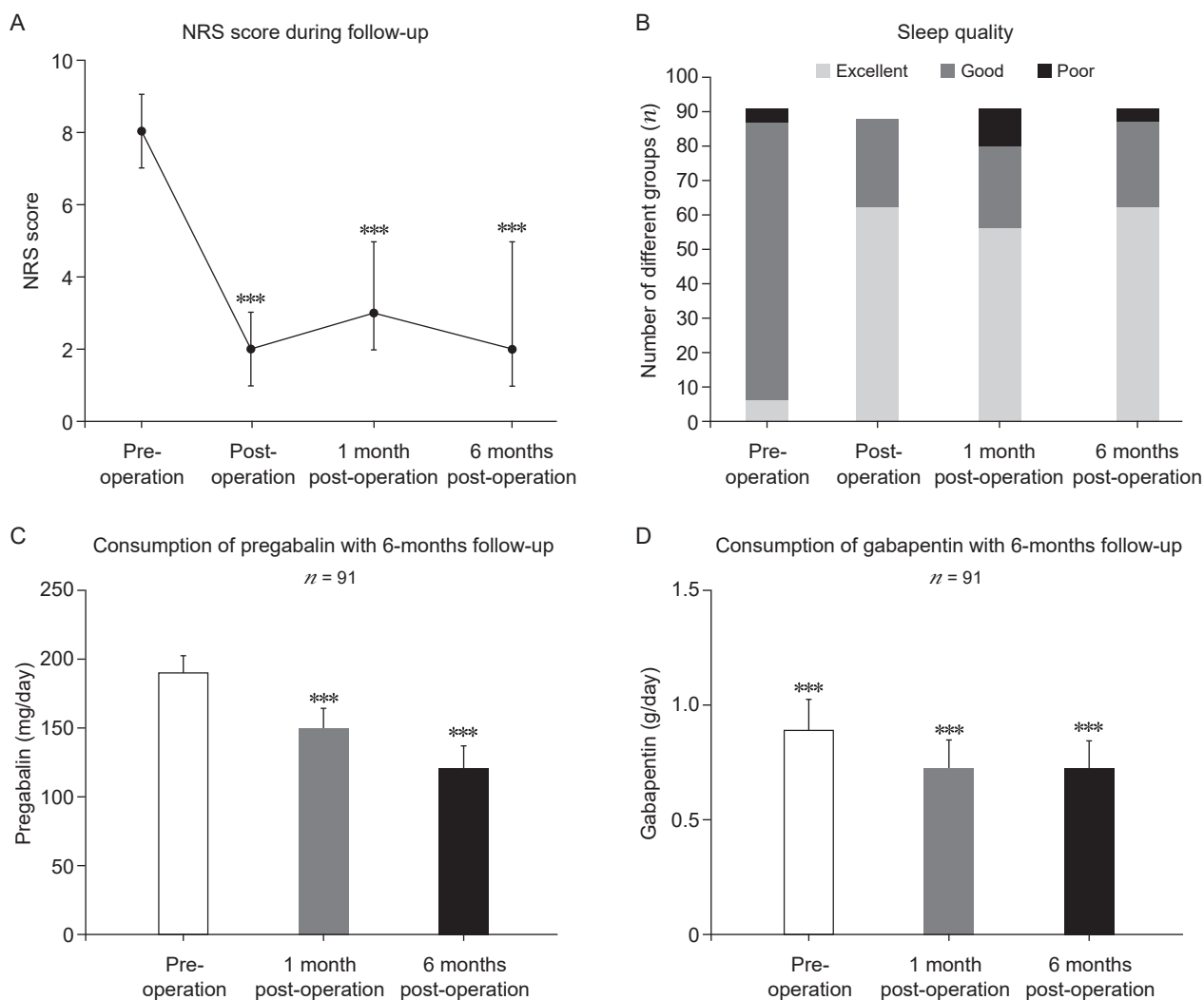


图1 NRS评分、睡眠质量及普瑞巴林、加巴喷丁平均用量

*** $P < 0.001$, 与治疗前相比

Fig. 1 NRS score, sleep quality, and mean consumption of pregabalin and gabapentin.

*** $P < 0.001$, compared with before treatment.

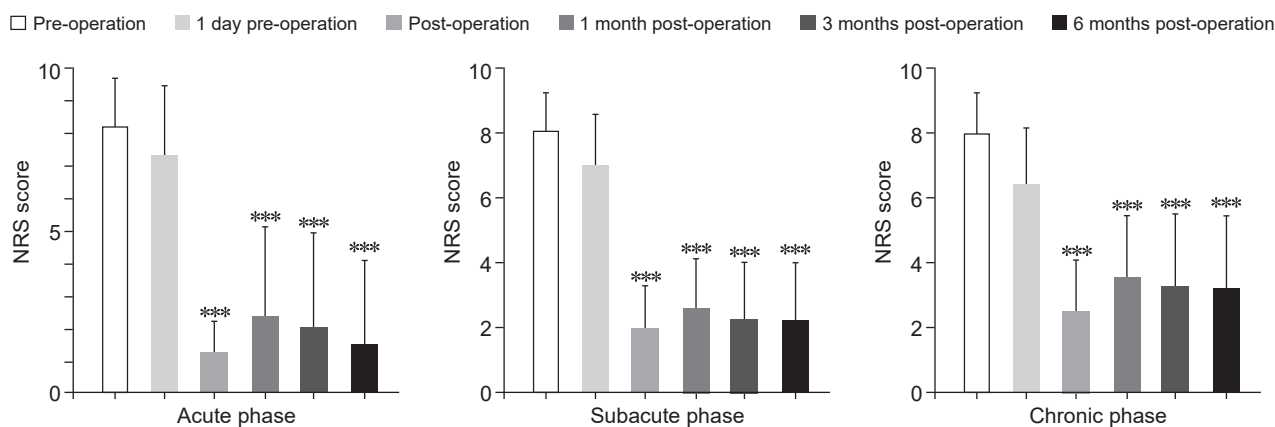


图2 急性期、亚急性期、慢性期三组经 st-SCS 治疗后 NRS 评分变化

*** $P < 0.001$, 与术前相比

Fig. 2 Changes in NRS scores after st-SCS treatment in the acute, subacute and chronic groups

*** $P < 0.001$, compared with preoperative.

表 3 急性期、亚急性期、慢性期三组基线资料及对 st-SCS 治疗的反应
Table 3 Baseline information and response to st-SCS treatment in three groups: acute, subacute, and chronic

组别 Groups	急性期 Acute phase	亚急性期 Subacute phase	慢性期 Chronic phase	P 值 P value
例数 <i>n</i>	9	38	44	-
st-SCS 治疗 (敏感/不敏感) st-SCS treatment (Sensitive/Insensitive)	7/2	27/11	21/23	0.017 [#]
性别 (男/女) Gender (Male/Female)	3/6	19/19	23/21	0.454
年龄 (岁) Age (Years)	65.6±7.8	67.5±10.4	70.5±7.3	0.157
体重指数 (kg/cm ²) BMI (kg/cm ²)	24.2±3.1	24.8±3.7	24.4±3.7	0.853
部位 (躯干/四肢) Location (Trunk/Limbs)	4/5	24/14	33/11	0.073
侧别 (左/右) Side (Left/Right)	8/1	22/16	27/17	0.475
触诱发 (Yes/No) Allodynia (Yes/No)	7/2	33/5	27/17	0.022 [#]
高血压病 (Yes/No) (Hypertension) (Yes/No)	3/6	18/20	13/31	0.228
糖尿病 (Yes/No) (Diabetes mellitus) (Yes/No)	1/8	10/28	3/41	0.076
冠心病 (Yes/No) (Coronary disease) (Yes/No)	1/8	11/27	6/38	0.307
肿瘤史 (Yes/No) (Tumor history) (Yes/No)	1/8	2/36	4/40	0.766

[#]*P* < 0.05, 三组组间相比; [#]*P* < 0.05, compared among the three groups.

表 4 急性期、亚急性期、慢性期三组经 st-SCS 治疗后 NRS 评分变化
Table 4 Changes in NRS score after treatment with st-SCS in the acute, subacute and chronic phase groups

NRS	急性期 Acute phase	亚急性期 Subacute phase	慢性期 Chronic phase	P 值 P value
术前 Pre-operation	8 (7,10)	8 (8,9)	8 (7,8.5)	0.875
术前 1 天 1 day Pre-operation	8 (5.5,8.5)	7 (6,8)	6 (5,8)	0.157
术后 Post-operation	1 (1,2)	2 (1,3)	2 (2,3)	0.023 [#]
术后 1 个月 1 month post-operation	1 (1,2)	2 (2,4)	3.5 (2,5)	0.036 [#]
术后 3 个月 3 months post-operation	1 (0,1)	2 (1,4)	3 (1.5,5)	0.046 [#]
术后 6 个月 6 months post-operation	0 (0,1)	2 (1,4)	3 (1.5,5)	0.027 [#]

[#]*P* < 0.05, 三组组间相比; [#]*P* < 0.05, compared among the three groups.

预测偏差变动幅度较小, 在最优 λ ($\lambda = 0.06031283$, 即 $\lambda_{\min}$, 图 3A 左侧虚线) 时, 筛选出 8 个变量, 即病程 (course)、合并糖尿病、合并冠心病、疱疹部位 (location)、嗜酸性粒细胞百分比 (EOP)、嗜碱性粒细胞百分比 (BASOP)、红细胞计数 (RBC)、术前 NRS 评分 (baseline NRS)。

(2) Logistic 回归建立预测模型: 将上述 8 个因素利用 R 语言 rms 包中 “lrm” 函数建立 Logistic 回归模型 (见表 5), 单因素回归分析结果显示长病程 (course)、合并冠心病、高嗜酸性粒细胞百分比 (EOP)、部位 (Location) 是治疗的可能危险因素。多因素回归分析显示合并冠心病、长病程、高嗜酸性粒细胞百分比 (EOP) 是影响 st-SCS 疗效的独立危险因素。

(3) 评估预测模型: 计算 C 指数为 0.767, 曲线下面积 (receiver operating characteristic curve, ROC), 即 AUC 为 0.767 (95% CI 0.661-0.874), 见图 4。

讨 论

尽管 ZAN 治疗方式已经取得进展, 但是临床上有效治疗 ZAN 仍然具有挑战性。目前, 脊髓电刺激作为一种安全有效的慢性神经病理性疼痛的替代疗法, 其作用机制尚未完全阐明。从根本上讲, 电刺激的作用机制基于 1965 年提出的理论, 闸门控制系统在引起疼痛感知和反应之前调节皮肤的感觉输入^[10]。脊髓电刺激通过不同的内源性中枢机制发挥作用, 包括阿片受体和 GABA 等受体介导的机制^[11,12]。据推测, 脊髓或外周的大型有髓纤维的激活可能会抑制脊髓背角神经元对外周损伤性刺激的反应^[13]。脊髓电刺激是将电极植入后硬膜外腔, 通过刺激脊髓背柱以发挥镇痛作用^[14]。

研究表明, 与治疗前相比, st-SCS 治疗后病人疼痛明显缓解 (NRS 评分显著下降), 睡眠质量改善, 镇痛药物 (普瑞巴林、加巴喷丁) 平均用量

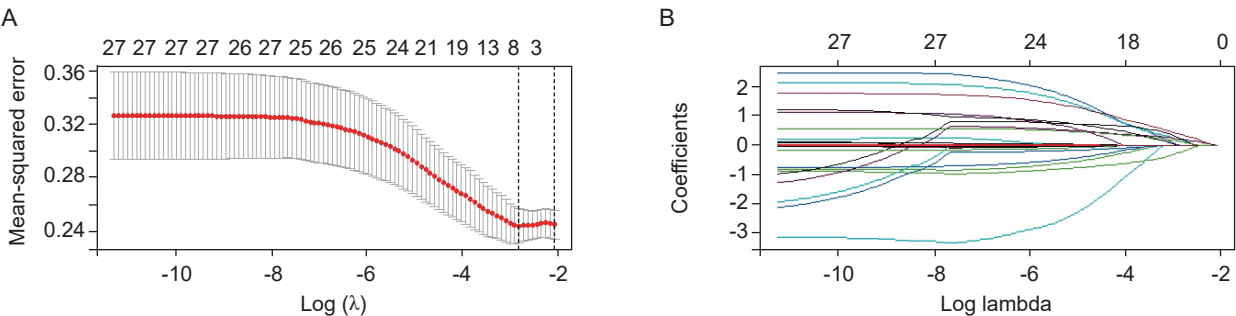


图 3 Lasso 回归筛选特征变量
(A) 依据最小准则分别在 $\lambda_{\min}$ 和 λ_{lse} 处绘制虚线筛选特征变量个数; (B) 27 个特征变量的 lasso 回归系数图; 上方横坐标表示影响因素个数
Fig. 3 Lasso regression filtering feature variables
(A) The A-plot is based on the minimum criterion with dashed lines at $\lambda_{\min}$ and λ_{lse} to filter the number of characteristic variables respectively; (B) The B-plot is a plot of Lasso regression coefficients for 27 characteristic variables and the upper horizontal coordinate indicates the number of influencing factors.

表 5 Logistic 回归结果
Table 5 The results of Logistic regression analysis

变量 Variables	单因素 Logistic 回归分析结果 Results of univariate Logistic regression analysis			P	多因素 Logistic 回归分析结果 Results of multivariate Logistic regression analysis			P
	回归系数 Regression coefficient	比值比 Odds ratio (OR)	95% 置信区间 95% confidence interval (95% CI)		回归系数 Regression coefficient	比值比 Odds ratio (OR)	95% 置信区间 95% confidence interval (95% CI)	
冠心病 Coronary disease	1.204	3.3333	1.0149-10.9480	0.0472	1.4105	4.098	1.1238-14.9440	0.0326
糖尿病 Diabetes mellitus	0.6787	1.9713	0.60381-6.4356	0.2609				
病程 Course	0.8229	5.1855	1.2532-21.457	0.0231	0.9746	7.0232	1.2551-39.2990	0.0265
嗜酸性粒细胞 (%) EOP	0.4067	1.6966	1.0933-2.6329	0.0184	0.3995	1.6808	1.0513-2.6874	0.0301
嗜碱性粒细胞 (%) BASOP	1.4605	1.4407	0.9283-2.2359	0.1035				
红细胞 RBC	0.5733	1.4895	0.77026-2.8805	0.2363				
术前 NRS 评分 Baseline NRS score	0.2874	1.7767	0.86717-3.6401	0.1163				
部位 Location	-0.8473	0.42857	0.16523-1.1116	0.0814	-0.7277	0.483	0.16634-1.40250	0.1809

根据随访结束时（术后 6 个月）NRS 评分，计算疼痛缓解程度，依据疼痛缓解程度，将纳入的 91 例病人分为两组，st-SCS 治疗敏感组（疼痛缓解程度 > 50%）55 例，st-SCS 治疗不敏感组（疼痛缓解程度 ≤ 50%）36 例。将随访结局 st-SCS 治疗是否敏感有效记为二分类资料，对 Lasso 回归筛选出的变量进行二元 Logistics 回归分析。

The degree of pain relief was calculated based on the NRS score at the end of follow-up (6 months postoperatively), and based on the degree of pain relief, the 91 patients included were divided into two groups, the st-SCS treatment sensitive group (pain relief > 50%) 55 patients and the st-SCS treatment insensitive group (pain relief ≤ 50%) 36 patients. Whether the follow-up outcome st-SCS treatment was sensitive and effective was recorded as dichotomous information, and binary logistic regression analysis was performed for the variables screened by Lasso regression.

减少。在 st-SCS 治疗后 1 个月的随访中，我们观察到 NRS 评分略有增加，推测出现这种现象的原因可能与停药有关，术后 1 个月有 28 例 (30.8%) 病人停药。这与一项回顾性观察性研究的结果类似^[9]，在 st-SCS 治疗后 1 个月，与术前相比，疼痛 NRS

评分会出现小幅度升高，但仍显著低于术前。
本研究建立的 st-SCS 治疗无效的预测模型，经过 ROC 曲线及 C 指数验证，均提示本研究中开发的模型的精度相对较高。最终多因素 Logistic 回归分析结果确定了 3 个影响 st-SCS 治疗效果的独立危

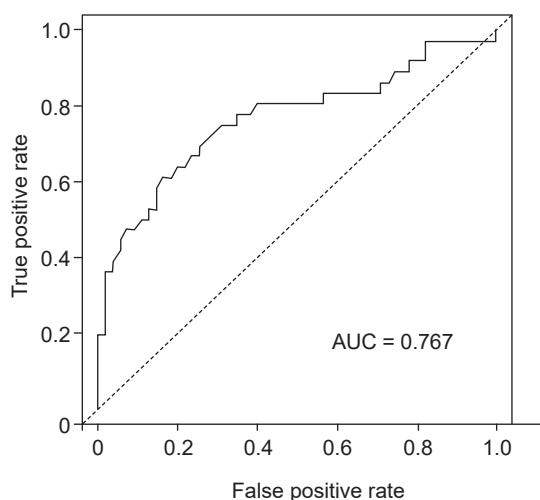


图4 接受 st-SCS 治疗病人预后不佳的预测模型的受试者操作特征曲线
AUC 为曲线下面积, 越接近 1, 模型预测准确率越高

Fig. 4 ROC curve of the poor prognosis prediction model for ZAN patients after st-SCS
AUC is area under the curve. The closer it is to 1, the higher the prediction accuracy of the model.

危险因素, 长病程 (course)、合并冠心病、高嗜酸性粒细胞百分比 (EOP)。

ZAN 的机制尚不明确, 目前认为其疼痛包括炎症反应引起的伤害性疼痛及神经损伤引起的神经病理性疼痛^[4], 潜伏的水痘-带状疱疹病毒再次激活后大量复制, 引起神经纤维坏死发生炎症反应, 可直接破坏初级神经元, 也可间接引起二级感觉神经元减少、脊髓背角萎缩^[15]。有尸体解剖研究^[16]发现 PHN 的病人存在脊髓灰质后角萎缩, 没有发生 PHN 的病人未出现灰质后角萎缩, 我们推测病程越长, 引起的神经破坏越严重、结构性变化越多, 易出现 st-SCS 治疗效果不佳, 对于 ZAN 病人应及早给予干预措施。

有研究表明 HZ 在免疫功能低下、接受免疫抑制治疗的人群中发病率较高^[17], 其中 T 淋巴细胞作为细胞免疫的重要组成部分, 可能通过直接接触或分泌细胞因子的方式在 HZ、ZAN 的发生发展中发挥重要作用^[18]。考虑到合并疾病可能会影响病人机体免疫功能及机体的整体状态, 因此本研究将老年人的 4 项常见基础疾病 (高血压病、糖尿病、冠心病、肿瘤史) 纳入分析。Logistic 回归分析结果提示合并冠心病是 st-SCS 效果不佳的独立危险因素。冠心病是一种严重威胁人类生命健康安全的常见心血管疾病, 动脉粥样硬化斑块形成是其发病的重要

病理基础, 而全身慢性炎症反应参与动脉粥样硬化斑块的形成。研究表明, T 淋巴细胞亚群广泛参与动脉粥样硬化的发生发展^[19], 随着冠状动脉粥样硬化病变程度加重, 冠状动脉 Gensini 评分升高, 机体免疫炎症反应激活, 外周血 CD3⁺ 细胞显著升高, 其中 CD4⁺ 细胞比例升高, CD8⁺ 细胞比例降低, 导致原有免疫状态失衡^[20]。而关于 HZ 病人和健康成人的外周血进行流式细胞检测, 发现 HZ 病人外周血及皮损组织中 T 淋巴细胞亚群凋亡率增加^[21]。Sutherland 等^[22]的组织解剖学研究发现 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞 HZ、PHN 发生发展过程的关键亚群, 1 例 HZ 病人皮疹部位的神经节尸检发现有大量 CD4⁺ T 细胞在神经节局部浸润, 1 例发展为 PHN 的病人神经节组织学检测发现 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞比值显著下降。我们推测合并冠心病的 ZAN 病人, 因长期全身慢性炎症反应, 外周血 T 淋巴细胞亚群比例发生异常改变, 致使细胞免疫功能失调, 从而影响 ZAN 发展及治疗效果。

有研究显示糖尿病是 HZ 发展为 PHN 的危险因素, 合并糖尿病的 HZ 病人发生 PHN 的风险较未合并糖尿病的病人高 4.52 倍^[23]。一项回顾性分析高血压脉冲射频治疗 PHN 的研究, 根据 PHN 病人是否合并糖尿病分为两组, 发现高血压脉冲射频治疗对糖尿病合并 PHN 病人治疗有效, 但相对于无糖尿病的 PHN 病人效果欠佳^[24]。而在另一项脉冲射频治疗 ZAN 有效性预测模型的研究中, Peng 等^[25]将高血压病、糖尿病纳入研究, 分析结果没有提示高血压、糖尿病是影响脉冲射频治疗预后的因素, 在本研究中同样没有发现高血压病、糖尿病是影响 st-SCS 预后的因素。

嗜酸性粒细胞增多可见于过敏性疾病、蠕虫病及某些皮肤病, 有文献报道带状疱疹病人的皮损部位在皮损愈合后数周至数年后可出现急性皮肤反应^[26,27], 1 例带状疱疹后嗜酸性粒细胞性皮肤病样 Wolf's 同位反应的皮损组织病理示真皮内可见大量混合炎性细胞浸润, 其中可见大量嗜酸性粒细胞^[26]。Ferenczi 等^[27]推测残留的带状疱疹病毒成分, 通过白介素-4 等炎症因子诱导产生局部嗜酸性粒细胞趋化因子, 进而引起局部炎症细胞在局部聚集, 造成同位反应。Caroline 等^[28]综合组织学和临床评估结果发现超过 1/3 的皮肤 HSV/VZV 感染病例具有显著数量的嗜酸性粒细胞, 其中 13% 的病例具有每 10 个高倍视野 10 个以上的嗜酸性细胞。他们发现特定的人口特征与嗜酸性粒细胞数量增加之间没有关联, 但是, 头部/颈部/头皮活检部位与“许多”

嗜酸性粒细胞以及病人免疫抑制和“许多”嗜酸性粒细胞之间存在关联。本研究分析结果提示嗜酸性粒细胞百分比是 ZAN 病人对 st-SCS 治疗不敏感的独立危险因素,我们推测嗜酸性粒细胞增多与病人处于免疫抑制状态存在一定关联,这可能导致 ZAN 病人对于 st-SCS 治疗的不敏感,但是这需要进一步的临床研究与基础实验以佐证。

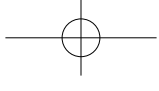
另外,本研究是一项单中心回顾性研究,难免产生偏倚,且纳入的急性期病人数量较少,进行组间比较易出现误差和偏倚,导致本研究存在一定的局限性。

St-SCS 可以缓解难治性 ZAN 病人的疼痛,减少镇痛药物的平均用量,改善睡眠质量,且并发症少、安全性高。长病程 (course)、合并冠心病、高嗜酸性粒细胞百分比 (EOP) 是影响 st-SCS 治疗效果的独立危险因素。ROC 曲线下面积 0.767,说明本研究所制模型准确性较高。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 《中华医学杂志》社皮肤科慢病能力提升项目专家组,中国医师协会疼痛科医师分会,国家远程医疗与互联网医学中心皮肤科专委会. 带状疱疹相关性疼痛全程管理专家共识 [J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(10):841-846.
- [2] Du J, Sun G, Ma H, *et al.* Prevalence and risk factors of anxiety and depression in patients with postherpetic neuralgia: a retrospective study[J]. *Dermatology (basel, Switzerland)*, 2021, 237(6):891-895.
- [3] Schlereth T, Heiland A, Breimhorst M, *et al.* Association between pain, central sensitization and anxiety in postherpetic neuralgia[J]. *Eur J Pain*, 2015, 19(2):193-201.
- [4] Gross GE, Eisert L, Doerr HW, *et al.* S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2020, 18(1):55-78.
- [5] Yang F, Yu SY, Fan BF, *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] 杨涵墨. 中国人口老龄化新趋势及老年人口新特征 [J]. 人口研究, 2022, 46(5):104-116.
- [7] Zhou JH, Sun WP, Liu YZ, *et al.* Clinical characteristics, treatment effectiveness, and predictors of response to pharmacotherapeutic interventions among patients with herpetic-related neuralgia: a retrospective analysis[J]. *Pain Ther*, 2021, 10(2):1511-1522.
- [8] Dong DS, Yu X, Wan CF, *et al.* Efficacy of short-term spinal cord stimulation in acute/subacute zoster-related pain: a retrospective study[J]. *Pain Physician*, 2017, 20(5):E633-E645.
- [9] Jiabin H, Shaomin Y, Juan Y, *et al.* Early treatment with temporary spinal cord stimulation effectively prevents development of postherpetic neuralgia[J]. *Pain Physician*, 2020, 23(2):E219-E230.
- [10] Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory[J]. *Science*, 1965, 150(3699):971-979.
- [11] Yun G, W WP, Fei Y, *et al.* Spinal cord stimulation-induced analgesia: electrical stimulation of dorsal column and dorsal roots attenuates dorsal horn neuronal excitability in neuropathic rats[J]. *Anesthesiology*, 2010, 113(6):1392-405.
- [12] Barchini J, Tchachaghian S, Shamaa F, *et al.* Spinal segmental and supraspinal mechanisms underlying the pain-relieving effects of spinal cord stimulation: an experimental study in a rat model of neuropathy[J]. *Neuroscience*, 2012, 215:196-208.
- [13] Smits H, Kleef MV, Holsheimer J, *et al.* Experimental spinal cord stimulation and neuropathic pain: mechanism of action, technical aspects, and effectiveness[J]. *Pain Pract*, 2013, 13(2):154-168.
- [14] Meyer-Frießem CH, Wiegand T, Eitner L, *et al.* Effects of spinal cord and peripheral nerve stimulation reflected in sensory profiles and endogenous pain modulation[J]. *Clin J Pain*, 2019, 35(2):111-120.
- [15] 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.
- [16] Bennett GJ, Watson CP. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: past, present and future[J]. *Pain Res Manag*, 2009, 14(4):275-282.
- [17] Kawai K, Yawn BP. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(12):1806-1821.
- [18] 周海鸥, 杨旖欣, 郭雪娇, 等. T 细胞免疫在带状疱疹神经痛机制中的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(3):215-219.
- [19] Kuan R, Agrawal DK, Thankam FG. Treg cells in atherosclerosis[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(5):4897-4910.
- [20] 聂大奥, 赵一俏, 靳文, 等. 外周血 T 细胞亚群构成比例与冠状动脉粥样硬化的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(6):532-536.
- [21] 王璐, 任长和, 赵姣妹, 等. 带状疱疹病人 T 淋巴细胞亚群凋亡与 CD95 表达的关系 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(5):343-349.
- [22] Sutherland JP, Steain M, Buckland ME, *et al.* Persistence of a T cell infiltrate in human ganglia years after herpes zoster and during post-herpetic neuralgia[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10:2117.



- [23] 吴征元, 杜佳溪, 孙悦, 等. 糖尿病对带状疱疹病人的预后影响及其危险因素研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(4):262-268.
- [24] 杨婧, 刘荣国, 冯淑秀, 等. 糖尿病对高电压脉冲射频治疗带状疱疹后神经痛的影响分析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(7):505-509.
- [25] Peng Z, Guo J, Zhang Y, *et al.* Development of a model for predicting the effectiveness of pulsed radiofrequency on zoster-associated pain[J]. Pain Ther, 2022, 11(1):253-267.
- [26] 陈凯, 张明, 汪奕, 等. 带状疱疹后嗜酸性粒细胞性皮病样 Wolf's 同位反应 [J]. 临床皮肤科杂志, 2018, 47(9):571-573.
- [27] Ferenczi K, Rosenberg AS, McCalmont TH, *et al.* Herpes zoster granulomatous dermatitis: histopathologic findings in a case series[J]. J Cutan Pathol, 2015, 42(10):739-745.
- [28] Caroline L, David W, Aatman S, *et al.* Eosinophils are surprisingly common in biopsy specimens of cutaneous herpes simplex virus and varicella zoster virus infections: results of a comprehensive histopathologic and clinical appraisal[J]. J Cutan Pathol, 2020, 47(1):11-16.

• 消 息 •

中国医师协会 2023 年疼痛科医师年会征文通知

中国医师协会、中国医师协会疼痛科医师分会、《中国疼痛医学杂志》编辑部主办，深圳大学附属华南医院、华中科技大学协和深圳医院、深圳市人民医院承办，广东省医师协会疼痛科医师分会、中日友好医院协办的“中国医师协会 2023 年疼痛科医师年会”将于 2023 年 7 月 14~16 日在广东省深圳市召开。

这将是从事疼痛医学临床诊疗相关研究的一次盛会，会议将为行业同道提供展示最新研究成果或进展的平台，与疼痛相关研究领域的专家、学者面对面交流、深入探讨疼痛学前沿理论和诊疗进展，共同推动疼痛医学的发展与进步。本次会议将设学科建设与管理、临床技术应用与发展、癌性疼痛、神经病理性疼痛、骨与关节疾病、头面部疼痛、软组织疾病、脊柱内镜技术、青年医师论坛、疑难病例讨论等专题，欢迎大家踊跃投稿，积极参会！

一、征文要求

1. 无侵犯版权的学术论文均可投稿。
2. 论文摘要强调科学性，要求论点明确、叙述清楚、文字精练。摘要包括目的、方法、结果（有实质性资料及统计处理结果）和结论。本次征文不包括一般性体会的文章。
3. 征文内容：包括疼痛科建设与管理、疼痛医师培训、头面痛、关节与软组织疼痛、颈肩腰腿痛、癌痛、神经病理性疼痛等各类疼痛的机制研究、流行病学调查、诊断及各种治疗如药物治疗、介入治疗、心理治疗、中医中药及针灸治疗等，以及疼痛相关共病的基础及临床研究。请作者在线投稿时按照提示自行分类。
4. 如论文作者为一人以上，请在准备出席会议并宣读论文的作者姓名下面画一横线。
5. 中文摘要：除论文题目、作者及单位外，数字严格限制在 500 字以内。摘要包括论文题目、作者姓名、单位和通讯地址、电子邮箱、以及正文。

6. 论述性文章主题明确，逻辑性强，字数 1000 字以内。

7. 投稿方式：仅接受电子版。

8. 投稿邮箱：pain_medicine@126.com

9. 截稿日期：2023 年 6 月 15 日

二、联系人及联系方式

中国医师协会疼痛科医师分会：李水清 13521191662

孙永海 13552265533

任莉梅 13910566182 010-82801705/82801712

中国医师协会：李磊 010-63313681