

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2023.05.013

短时程脊髓电刺激联合利多卡因凝胶贴膏治疗 带状疱疹神经痛的疗效观察 *

漆涛 钟超 吉冰 罗锐 兰桦 张华梅[△]

(成都中医药大学附属医院疼痛科, 成都 610072)

带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 是由于感染水痘-带状疱疹病毒而引起的神经-皮肤性疾病, 急性期持续 2~3 周左右, 发病率 3%, 80% 的病人伴有疼痛, 有 20% 的病人在皮损痊愈后会发展为后遗症性神经痛^[1]。带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 是指临床上原发皮疹完全消退后 1 个月, 皮损区仍留有持续性疼痛并伴有局部自发性疼痛、痛觉过敏及痛觉超敏等症状^[2]。一般来说, HZ 和 PHN 统称为带状疱疹神经痛。HZ 急性期治疗不及时、不规范, 病人高龄等是 PHN 发生的高危因素^[3]。特别是高龄病人发生 PHN 的风险更高^[4], 研究发现 50 岁以上 HZ 病人 PHN 的发生率高达 20%, 该类人群发生持续 2 个月以上神经痛的风险是 50 岁以下人群的 27.4 倍, 其中有 30%~50% 的 PHN 病人病程超过 1 年。随着老龄化社会的到来, 我国 PHN 的发病率仍将呈增长趋势。PHN 发生后病程可持续数月甚至数年, 病人常伴有焦虑抑郁、睡眠障碍, 对病人的心理、家庭及经济造成沉重负担。短时程脊髓电刺激 (short-term spinal cord stimulation, tSCS) 是神经调控技术的一种, 其对于病程 3 个月内的难治性 PHN 有较好地临床疗效^[5]。但因 PHN 发生涉及中枢神经、外周神经的敏化及离子通道异常表达等机制, tSCS 疗法仍存在着术中疼痛缓解不佳、术后短时间内疼痛复发等不足。利多卡因凝胶贴膏是一种局部外用药物, 对外周伤害性神经元的传入冲动有抑制作用^[6], 镇痛效果良好。本研究采用 tSCS 联合利多卡因凝胶贴膏治疗带状疱疹神经痛的病人, 并对其临床疗效进行观察和探讨。

方 法

1. 一般资料

本研究通过成都中医药大学附属医院医学伦理

委员会审核 (伦理批号 2018KL-039), 选取 2019 年 10 月至 2021 年 6 月疼痛科诊断为带状疱疹神经痛且病程在 3 个月以内的病人 60 例。

纳入标准: ①诊断为带状疱疹神经痛; ②疱疹愈合后持续疼痛 3 个月以内; ③经抗病毒、营养神经、对症处理等治疗后, 疼痛控制不佳, 疼痛数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分仍 > 4 分; ④疱疹分布区域为颈、胸背、腰及下肢等部位, 且均为单侧神经; ⑤无手术相关禁忌证。

排除标准: ①脊髓电刺激穿刺区域感染; ②严重精神疾病; ③凝血功能障碍; ④恶性肿瘤; ⑤严重心肺功能障碍; ⑥既往有皮肤瘙痒病史或过敏体质; ⑦存在脊柱结核及肿瘤等; ⑧存在心理疾患; ⑨既往有酰胺类局部麻醉药过敏史; ⑩无法沟通及无法耐受手术。

将入选病人随机单盲分为观察组和对照组各 30 例, 受试者不知晓分组情况, 观察组予 tSCS 联合利多卡因凝胶贴膏治疗, 对照组予 tSCS 联合空白凝胶贴膏治疗。

2. 仪器设备及药物

使用 Medtronic 8 触点神经刺激测试电极 (3873 型), 多电极测试电缆 (355531 型), 体外刺激器 (37022 型), 病人程控仪 (37746 型), 医师程控仪 (8840 型)。利多卡因凝胶贴膏 (北京泰德制药有限公司, 国药准字 H20180007), 空白凝胶贴膏 (北京泰德制药有限公司)。

3. 治疗方法

两组病人术前均完成健康宣教, 取俯卧位在 DSA 机 X 光引导下, 根据病人皮损区域神经分布节段选择适宜的椎间隙作为穿刺点, 开放外周静脉, 监测生命体征, 使用 14G 专用硬膜外穿刺针穿刺, 在 X 线透视引导下穿刺针进入硬膜外腔并植入 8 触点神经刺激测试电极 (Medtronic 3873 型), 术中根据病人疼痛区域放置测试电极于相应

* 基金项目: 四川省中药管理局基金项目 (2018LC018)

[△] 通信作者 张华梅 604332705@qq.com



的神经节段, 电极放置于相应硬膜外腔后间隙脊髓节段背侧脊髓后中线旁开 2~4 mm 的位置, 连接电极延长线接通脉冲发生器, 予以刺激测试, 测试参数设为脉宽 200~220 μ s、频率 60~80 Hz、刺激强度 0.5~3.2 V, 逐步加大刺激强度, 术中根据病人描述调节电极位置直到患区出现酥麻感, 且皮损疼痛患区全部覆盖, 拔出穿刺针, 皮肤穿刺点处给予减张缝合固定电极, 穿刺部位局部敷贴。

术后给予 14 天的连续体外程控刺激, 每日对病人进行 NRS 评分及患区覆盖监测, 若 NRS 评分 ≥ 4 分或患区覆盖不佳则每日进行参数调控, 当 NRS 评分 < 4 分及患区覆盖良好则进行隔日 1 次程控参数调控, 当持续监测 NRS 评分 ≤ 3 分或患区覆盖良好, 则可隔 2~3 日进行 1 次程控参数调控直至术后 14 天。术后 24 小时内限制病人起床及剧烈的旋颈及弯腰活动, 以避免电极移位, 如出现电极移位, 应首先通过改变体位进行调整或调整程控参数给予处理; 刺激期间应加强切口换药护理, 避免出现感染; 定期复查 X 线, 确定电极是否移位; 注意术中及术后有无并发症发生。

观察组病人术后使用利多卡因凝胶贴膏, 对照组病人术后使用空白凝胶贴膏, 两组病人根据疼痛部位面积, 在除去塑料覆膜前用剪刀将各组使用的凝胶贴剪成合适的小块使用, 贴敷面积需要覆盖所有的疼痛范围, 24 小时内贴敷时间不大于 12 小时, 每日 1 次, 疗程 14 天。治疗期间两组病人常规使用普瑞巴林 75 mg, 每日 2 次。

4. 评价指标

(1) 采用 NRS 评分评定病人术前、术后第 1 天、3 天、7 天、30 天、90 天疼痛情况。其中 0 表示无痛; 1~3 表示轻度疼痛; 4~6 表示中度疼痛; 7~9 表示重度疼痛; 10 表示剧烈疼痛。

(2) 采用匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 评定病人睡眠质量, 该量表由 19 条自评条目及 5 条他评条目构成, 总分为 0~21 分, 得分越高, 睡眠质量越差, 测试者须在 5~10 分钟内完成测试。分别于术前、术后第 1 天、3 天、7 天、30 天、90 天对病人睡眠质量情况进行评定。

5. 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 计数资料以 n (%) 表示, 采用卡方检验; 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 组内比较采用单因素方差分析, 组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组病人术前一般资料比较

本研究共纳入带状疱疹神经痛病人 60 例, 其中男性 35 例, 女性 25 例, 年龄 47~70 岁, 平均年龄 (59.9 ± 0.5) 岁。所有病人均完成治疗及随访, 无脱落病例。

对照组: 男 18 例, 女 12 例, 年龄 47~69 岁, 平均年龄 (59.2 ± 0.5) 岁, 其中病变部位在颈部 5 例, 胸背部 15 例, 腰部 10 例, 合并高血压 5 例, 合并糖尿病 4 例, 均无严重系统疾病, 病程 3 个月内, 平均病程 (2.0 ± 0.1) 月, NRS 平均评分 (8.0 ± 0.5) 分, PSQI 平均评分 (16.5 ± 1.7) 分。

观察组: 男 17 例, 女 13 例, 年龄 49~70 岁, 平均年龄 (60.1 ± 0.4) 岁, 其中病变部位在颈部 4 例, 胸背部 18 例, 腰部 8 例, 合并高血压 7 例, 合并糖尿病 5 例, 均无严重系统疾病, 病程 3 个月内, 平均病程 (2.1 ± 0.5) 月, NRS 平均评分 (8.0 ± 0.4) 分, PSQI 平均评分 (16.7 ± 1.5) 分。两组病人性别、年龄、PHN 病程及术前 NRS 评分、术前 PQSI 评分等比较差异均无统计学意义 (见表 1)。

2. 两组病人手术前后各时间点 NRS 评分比较

两组病人术后第 1 天、3 天、7 天、30 天、90 天的 NRS 评分均下降, 较术前均有显著性差异 ($P < 0.05$), 整体疼痛评分走向呈快速持续下降趋势; 术后第 3 天、7 天、30 天、90 天两组病人间 NRS 评分比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2), 且观察组 NRS 评分更低。

3. 两组病人手术前后各时间点 PSQI 评分比较

两组病人术后第 1 天、3 天、7 天、30 天、90 天 PSQI 评分较术前明显下降, 具有显著性差异 ($P < 0.05$), 各时间点观察组与对照组病人间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 3)。

4. 临床并发症及不良反应

本研究观察组有 1 例病人出现嗜睡症状, 对照组及观察组各有 1 例病人伴有皮肤反应, 其他病人未出现脑脊液渗漏、感染、明显的电极移位、电极线折断、明显的神经根刺激痛及过敏反应等不良反应, 两组对比不良反应无显著性差异。

讨 论

PHN 是 HZ 最常见也是最严重的并发症^[7,8], 通常表现为烧灼痛、搏动痛、刺痛等多种疼痛同时存在, 疼痛剧烈且持续时间长, 这种严重的疼痛会

表 1 两组病人一般资料比较 ($\bar{x} \pm SD$)

基本资料	对照组 ($n = 30$)	观察组 ($n = 30$)	P
性别 (男/女)	18/12	17/13	0.78
年龄 (岁)	59.2±0.5	60.1±0.4	0.15
病程 (月)	2.0±0.1	2.1±0.5	0.33
NRS 评分	8.0±0.5	8.0±0.4	0.7321
PSQI 评分	16.5±1.7	16.7±1.5	0.53
病变侧 (例)	L16/R14	L14/R16	-
受累神经节段 (例)	颈 5/胸 15/腰 10	颈 4/胸 18/腰 8	-

表 2 两组病人手术前后各时间点 NRS 评分比较 ($\bar{x} \pm SD$)

分组	例数	术前	术后 1 天	术后 3 天	术后 7 天	术后 30 天	术后 90 天
对照组	30	8.0±0.5	4.0±0.3*	3.6±0.4 *	2.8±0.2*	2.3±0.3*	1.1±0.5*
观察组	30	8.1±0.4	4.1±0.2*	3.0±0.3*#	2.2±0.2*#	1.0±0.3*#	0.1±0.5*#

* $P < 0.05$, 与术前相比; # $P < 0.05$, 与对照组相比

表 3 两组病人手术前后各时间点 PSQI 评分比较 ($\bar{x} \pm SD$)

分组	例数	术前	术后 1 天	术后 3 天	术后 7 天	术后 30 天	术后 90 天
对照组	30	16.5±1.7	9.8±1.9*	7.1±1.4*	6.5±1.3*	5.8±1.0*	5.5±0.7*
观察组	30	16.7±1.5	8.7±1.3*	6.9±1.2*	6.0±1.8*	5.1±1.9*	4.7±0.9*

* $P < 0.05$, 与术前相比

对病人的日常生活和工作产生巨大的负面影响。临床上众多原因均会导致 PHN 的发生,但最主要的原因还是带状疱疹疼痛未得到及时的治疗和未采取适合病人的治疗方案。虽然目前推荐的诊疗方法较多,如药物治疗、神经阻滞、选择性神经毁损、鞘内药物输注治疗、中医治疗等^[9],但是其治疗效果往往不尽如人意,一半以上的 PHN 病人自觉治疗后疼痛症状未见明显减轻^[10]。脊髓电刺激是一种公认的、安全有效的、可逆的技术,可以有效缓解各种慢性神经病理性疼痛病人的症状,改善其功能和提高总体生活质量。tSCS 不必在体内植入、仅需在体外外接脉冲发生器,治疗周期一般是 7~14 天,使得治疗术式更加微创,过程更加方便。

近年来 tSCS 广泛应用于 PHN 的病人,也有大量的临床观察得出结论。孙承红等^[11]对 30 例经 tSCS 治疗的 PHN 病人进行 1 个月的随访,结果发现治疗后所有病人疼痛症状均得到了有效缓解,虽有部分病人残留疼痛,但在药物辅助治疗下 NRS 评分均在 3 分以下,病人的生活质量得到提高,药物的不良反应明显减小,说明 tSCS 确实是治疗 PHN 的有效手段。对于一些年龄较大、病程较长的病人也有显著疗效,且安全性高^[12]。但我科在临床上观察到部分病人仍然存在术中疼痛缓解不佳、术后短时间内疼痛复发等情况,这些情况的发生除术者因素外,考虑可能一方面与病人自身因素相关(如病程、基础疾病及病人依从性等),另一方面可能与

PHN 的发病机制相关。

虽然目前 PHN 发病机制尚不明确,相关因素互为影响导致机制复杂多样,但是较为公认的发病机制是中枢及外周的伤害性感受器因病毒损伤而发生病理性敏化:传入脊髓神经纤维中的 A β 纤维因病毒损伤导致瘢痕化或肉芽化,中枢脊髓及脊髓以上痛觉相关神经元兴奋性异常升高或突触传递增强,从而放大疼痛信号传递,引起脊髓和脑中枢发生敏化^[13];伤害性感受神经元对传入信号的敏感性增加所致的外周敏化及神经损伤后脊髓后角 Na⁺、Ca²⁺ 等多种离子通道异常表达^[14]。综合 PHN 机制特点是外周敏化和中枢敏化以及 tSCS 的作用特点,考虑 tSCS 治疗效果缺点可能与外周治疗不足相关。利多卡因凝胶贴膏是常用的酰胺类局部麻醉药物,具有稳定外周神经细胞功能离子流的功效,因此,我科选择病程在 3 个月内符合本研究的病人进行 tSCS 联合利多卡因凝胶贴膏的治疗。脊髓电刺激手术主要理论基础为 Melzack 和 Wall 提出闸门控理论,脊髓电刺激通过刺激脊髓后柱中的厚髓鞘、粗神经纤维能够逆行干扰薄髓鞘、细神经纤维传递的痛觉信号,从而抑制疼痛^[15],脊髓电刺激通过调控脊髓背柱及背根神经节达到防止及减少神经兴奋性,中枢敏化的发生。利多卡因凝胶贴膏则主要为酰胺类局部麻醉药物,其作用机制是通过阻断钠通道控制 PHN,钠通道参与疼痛外周敏化和中枢敏化,是 PHN 治疗的靶点^[16]。利多卡因抑制钠通道开放,



抑制动作电位,即抑制异位放电,从而抑制外周敏化并预防中枢敏化,作为局部麻醉药的一种,将利多卡因凝胶膏外贴于皮肤触痛敏感区域,对于触诱发痛的皮肤有良好的镇痛效应,同时皮肤外用可以隔开衣物对皮肤的摩擦触碰,可有效减少触痛及外周敏化,同时病人依从性好,较少产生不良反应^[17]。不仅如此,利多卡因还具有稳定外周神经细胞功能离子流的功效,可以从生理和心理上对病人起到治疗作用。

本研究观察结果显示 tSCS 联合利多卡因凝胶贴膏使用的效果较单一使用 tSCS 治疗临床疼痛的疗效更为确切,这可能与利多卡因凝胶贴膏作用于皮损区的外周神经并有调节钠离子通道,参与调节外周敏化作用相关。两组病人 PSQI 指数组内比较均有统计学差异,这说明脊髓电刺激疗法对病人的疼痛程度可以起到快速有效的缓解,有效改善病人的睡眠,提高睡眠质量。

本研究仍有一些不足:首先,样本量较少,更大的样本量将使结果更有可信度;最长观察时间为3个月,时间较短,没有完成长时间的随访,因此对于该疗法的长期疗效暂不清楚;其次,由于不同术者操作水平差异,也会导致研究结果的偏差。

综上所述,针对病程3个月内的带状疱疹神经痛病人采用 tSCS 联合利多卡因凝胶贴膏临床疗效好,值得临床上推广使用。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Putri Mellaratna W, Jusuf NK, Yosi A. The impact of pain intensity on quality of life of postherpetic neuralgia patients[J]. *Med Glas (Zenica)*, 2020, 17(2): 439-444.
- [4] 中国医师学会疼痛科医师分会,中国医师协会神经调控专业委员会.经皮穿刺短时限神经电刺激治疗带状疱疹神经痛中国专家共识[J].*中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(11):801-805.
- [5] 黄佳彬,肖礼祖.带状疱疹相关性神经痛的微创介入治疗进展[J].*中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(11): 806-812.
- [6] 姜媛,陈文琦,徐雨婷,等.利多卡因凝胶贴膏联合普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛临床疗效[J].*中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(12):943-947.
- [7] Lu WH, Lin CW, Wang CY, *et al*. Epidemiology and long-term disease burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Taiwan: a population-based, propensity score-matched cohort study[J]. *BMC Public Health*, 2018, 18(1):369.
- [8] Koshy E, Mengting L, Kumar H, *et al*. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: a comprehensive review[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2018, 84(3):251-262.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 孙承红,杨小龙,董庆鹏,等.短时限脊髓电刺激治疗亚急性带状疱疹神经痛[J].*中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(4):308-311.
- [12] 罗奇,李鹏,王宇,等.短时限脊髓电刺激对带状疱疹后神经痛的临床疗效观察[J].*中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(6):472-475.
- [13] 周亚兰. IFN- γ 介导 T 细胞参与炎性痛慢性化机制的研究[D].上海:第二军医大学,2015.
- [14] 马军,刘风雨(译).神经病理性疼痛机制:伤害性感受从邻近未损伤神经输入脊髓背角神经元[J].*中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(5):326.
- [15] Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory[J]. *Science*, 1965, 150(3699):971-979.
- [16] 努尔比亚·阿布拉,杨旭,吕亮亮,等.5%利多卡因凝胶贴膏治疗带状疱疹后神经痛研究进展[J].*中国疼痛医学杂志*, 2023, 29(4):303-306.
- [17] 邹海娟,李朋梅,樊碧发,等.利多卡因外用贴剂在疼痛治疗中的应用[J].*中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(11):845-850.