

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2024.07.002

• 特约综述 •

带状疱疹后神经痛研究进展 *

姬宁宁 夏明[△]

(上海交通大学医学院附属第九人民医院疼痛中心, 上海 200011)

摘要 带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 是由水痘-带状疱疹病毒再激活引起的带状疱疹的最常见并发症。PHN 主要由外周传入神经损伤引发的神经系统外周敏化和中枢敏化造成, 通过接种疫苗避免带状疱疹仍然是目前预防 PHN 的最有效手段。在带状疱疹急性期及时的镇痛和抗病毒治疗能有效预防 PHN 的发生。PHN 的治疗主要以药物治疗和微创介入式治疗为主。本文将从 PHN 的流行病学、发病机制、诊断、预防、预测和治疗角度, 详细阐述近年来在 PHN 领域最新的研究进展。

关键词 带状疱疹后神经痛; 发病机制; 预防; 预测; 治疗

Recent advancements of postherpetic neuralgia *

JI Ning-ning, XIA Ming[△]

(Center for Pain Medicine, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

Abstract Postherpetic neuralgia (PHN) is the most common complication of herpes zoster, caused by reactivation of the varicella-zoster virus. PHN is primarily characterized by peripheral and central sensitization of the nervous system due to peripheral afferent nerve damage. Vaccination remains the most effective method for preventing PHN by avoiding herpes zoster infection. Timely administration of analgesics and antiviral therapy during the episode of acute herpes zoster can effectively prevent the development of PHN. The treatment of PHN mainly involves medication and minimally invasive interventions. This review will discuss recent advancements in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, prediction and treatment strategies for PHN.

Keywords postherpetic neuralgia; pathogenesis; prevention; prediction; treatment

带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 是带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 最常见的并发症, 是由水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 感染后再激活, 在出现皮疹后持续超过 90 天的疼痛^[1]。30%~50% 的 PHN 病人疼痛持续超过 1 年, 部分病程可达 10 年或更长^[1,2]。PHN 的产生一般认为与 VZV 再激活后对外周神经造成的损伤有关, 常累及肋间神经 (53%)、颈神经 (20%)、三叉神经 (15%) 及腰骶部神经 (11%) 等^[1], 表现为持续性或间歇性灼痛、锐痛或刺痛, 并伴随痛觉超敏, 在心理和生理上严重影响病人的生活质量^[3]。

一直以来, 由于 PHN 发病机制复杂, 对其缺乏详细系统性的认识, 给科研和临床治疗造成了极大的困难。但近年来, 基础研究和临床领域对 PHN

的研究不断深入。在发病机制上, 外周敏化和中枢敏化被认为是疼痛产生和持续的理论基础^[4], 在此基础上 Devor 等^[5]系统地提出了“异位起搏点假说”。对于 PHN 的预防, 及时接种 HZ 疫苗仍然是最优选择, 可极大地降低老年人群的 PHN 发病率^[6]。在 PHN 的预测上, 新型的支持向量机模型被证明有着良好的预测效果^[7]。在治疗上, 国内新一代钙离子通道调节剂克利加巴林成功获批上市。相比于传统的加巴喷丁和普瑞巴林, 克利加巴林镇痛效果更好, 起效剂量更低^[8]。此外, 基因治疗的兴起和冲击波疗法在镇痛领域的使用, 也为 PHN 的精准治疗提供了新的尝试。本文将梳理近些年 PHN 的最新研究成果, 结合临床实践进行综述, 从 PHN 的流行病学、发病机制、诊断、预防、预测和治疗等方面,

* 基金项目: 上海交通大学医学院附属第九人民医院博士后科研启动基金 (202301027); 上海市科学技术委员会医学创新研究项目 (23Y11908100)

[△] 通信作者 夏明 shxiaming1980@163.com



为 PHN 的研究和临床管理提供参考。

一、流行病学和危险因素

据报道,全球 HZ 的累积发病率为 (2.9~19.5)/1000 人,年发病率为 (5.23~10.9)/1000 人年^[9];其中 5%~30% 的病人会发展成为 PHN。2023 年,一项针对我国 2592 多万样本人群的荟萃分析显示,我国每年新发 HZ 病例超过 600 万,平均发病率约为 4.28/1000 人年 (95% CI: 1.22-7.35)^[10],其中女性的发病率为 5.64/1000 人年 (95% CI: 3.11-8.18) 略高于男性的 4.46/1000 人年 (95% CI: 2.63-6.28)。PHN 的发病率、复发率和住院率分别为 12.6% (95% CI: 10.1-15.1)、9.7% (95% CI: 3.2-16.2) 和 6.0/10,000 人 (95% CI: 2.3-14.2)^[10],且 30%~50% 的 PHN 病人疼痛持续 1 年以上^[2]。

HZ 的危险因素众多,包括高龄、创伤、慢性疾病(如糖尿病、类风湿性关节炎、慢性肾脏病、癌症、心血管疾病和慢性炎症性皮肤病)和 HIV 感染等导致的免疫抑制等^[1]。高龄是 HZ 发病的最重要因素,随着年龄增长 VZV 特异性细胞免疫功能逐渐降低,HZ 的发病率、复发率和住院率会逐渐升高。我国 50~59 岁人群的 HZ 发病率显著高于平均水平,为 6.87/1000 人年 (95% CI: 2.93-10.81),≥60 岁人群的 HZ 发病率进一步提高为 11.69/1000 人年 (95% CI: 6.56-16.81)^[10]。慢性病病人发生 HZ 风险为非慢性病人群的 1.23~2.08 倍,且慢性病等基础病是 PHN 的独立危险因素,其病人发生 PHN 的风险高于一般人群 ($OR = 4.30$, 95% CI: 3.14-5.89)^[11]。对于肿瘤病人,血液系统恶性肿瘤病人较实体器官恶性肿瘤发生 HZ 风险高 ($aHR = 1.76$, 95% CI: 1.06-2.91)^[11],血液肿瘤病人 HZ 发病率高达 31/1000 人年^[1]。HIV 感染者也高达 (29.4~51.5)/1000 人年^[12]。此外,使用 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂者 HZ 发病率高达 21.1/1000 人年^[1],提示伴有免疫抑制功能的治疗会增加患 HZ 的风险。

二、疼痛表现和发病机制

一般 PHN 病人在 HZ 皮疹愈合后至少 90 天内,经历 3 种主要类型的疼痛:①无刺激的持续性疼痛(常描述为灼痛、阵痛);②没有刺激的间歇性疼痛(常描述为刺痛、枪击痛、电击样痛);③刺激引起的疼痛,但与刺激强度不成正比(如疼痛过敏)。研究表明,外周传入神经的损坏是造成 PHN 的主要因素,但对 PHN 完整的发病机制的阐述尚有不足。一般认为,其发病机制包括外周敏化 (peripheral sensitization) 和中枢敏化 (central sensitization)^[13],见图 1。外周敏化包括损伤的外周传入纤维的异位

放电 (ectopic discharge)、神经元的交互混传诱发的放电、交感-感觉偶联作用和相邻的未损伤纤维的兴奋性增加;中枢敏化包括脊髓背角神经元的敏化、下行抑制通路的功能丧失和脑高位中枢敏化等。在此基础上,Devor 等^[5]提出了“异位起搏点假说” (ectopic pacemaker hypothesis)。

1. 外周敏化

PHN 的外周敏化是外周伤害感受神经元对刺激响应度提高,并不断降低相应阈值的过程。HZ 患处组织损伤造成的免疫反应和炎症会引起组胺 (histamine)、缓激肽 (bradykinin)、前列腺素 (prostaglandin) 和 P 物质 (substance P) 等的释放,刺激和敏化痛觉受体,使得感觉神经元更容易去极化,产生异位放电,引起痛觉过度 and 异位性疼痛。此外,外周伤害感受神经元中痛觉受体(如 TRPV1)和电压门控离子通道(钠、钾、钙等)表达水平的变化,也会使神经元兴奋阈值降低,更容易去极化,产生痛觉^[14]。研究表明,在大多数 PHN 病人的皮肤神经纤维中的 Nav1.7 表达水平显著升高^[15]。使用 VZV 在小鼠上建立 PHN 模型后,观察到模型鼠背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 中钙离子相关的转录组表达异常^[16],Cav3.2 通道的表达水平显著升高,通过阻断 Cav3.2 能够有效缓解模型鼠的疼痛。

2. 中枢敏化

中枢敏化是中枢神经系统长期可塑性 (long-term plasticity) 的一种形式。VZV 再激活后会通过神经炎症等过程破坏脊髓背角和下行疼痛抑制通路,最终导致中枢敏化^[4]。脊髓背角神经元的敏化,是由 A β 纤维长芽等引起的对 C 纤维的持续激活,后者释放谷氨酸和 P 物质敏化脊髓背角的次级传入神经元。下行抑制通路功能的丧失主要是脊髓背角 GABA 能抑制神经元减少所带来的。这些变化使得病人在无害刺激下仍然产生痛觉。相应的临床表现有自发性疼痛 (spontaneous pain)、痛觉过敏 (hyperalgesia)、异常性疼痛 (allodynia) 等。此外,基于 fMRI 的研究表明,在 HZ 病人产生 PHN 的过程中与疼痛相关脑区的活动也会出现明显变化,包括小脑大部分区域的活动明显增加和枕叶、颞叶、顶叶及边缘叶部分区域的活动降低^[17]。

3. 异位起搏点假说

异位起搏点假说认为 PHN 主要由受损的神经元异常自发放电产生,该假说由两个观点构成^[5]:① PHN 的自发性疼痛被认为由外周神经系统的异位起搏点产生的自发脉冲放电造成,这些位点与

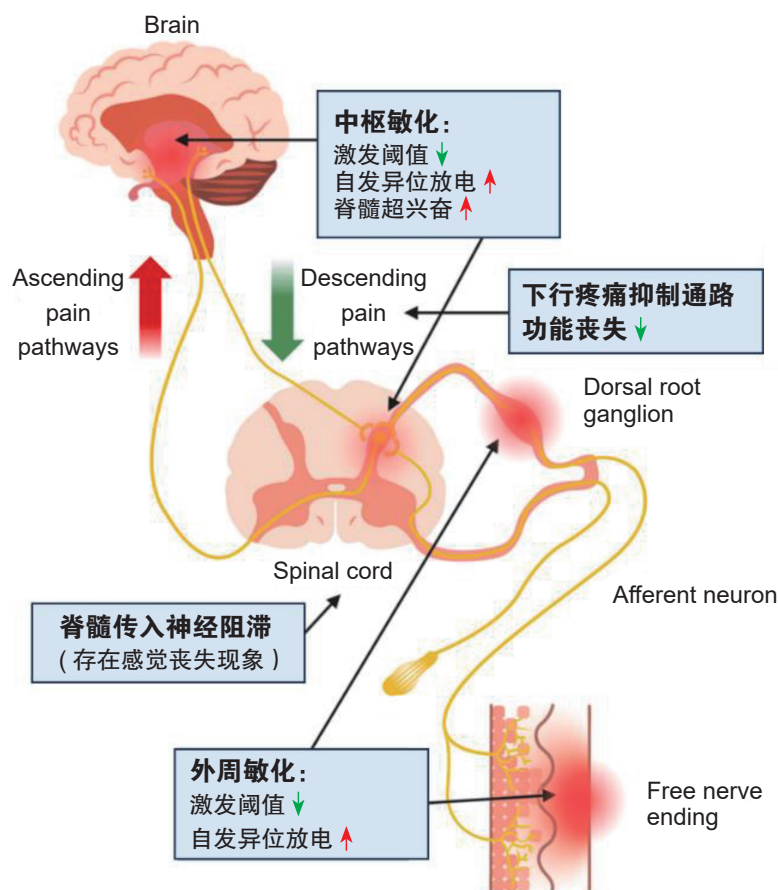


图1 带状疱疹后神经痛的可能机制图

一方面, 存在外周伤害感受器敏化伴随着兴奋阈值的降低, 外周和中枢神经轴突出现自发异位放电, 以及下行疼痛抑制通路功能丧失; 另一方面, 中枢敏化通过神经元敏化产生, 并伴有脊髓超兴奋。(修改自文献 40, Huerta 等, 2023)

DRG 中被 VZV 感染的感觉神经元的轴突末端坏死相关。这些坏死也解释了 PHN 病人对温度刺激的反应减弱, 是由表皮中 C 纤维的感觉末梢丢失导致的; ② PHN 的触觉异常性疼痛 (tactile allodynia) 是由正常的皮肤触觉传入通过中枢敏化增强所造成的; 并且, 中枢敏化由自发的异位放电维持。

此外, 一部分 PHN 的病人还可能出现急性皮肤疼痛去传入的现象。约 60% 的病人在受累区域会出现感觉神经传导障碍和感觉迟钝 (dysesthesia) 的症状。这种现象称为脊髓传入神经阻滞 (spinal deafferentation), 可能与 VZV 病毒对神经纤维的损坏有关^[4]。

三、PHN 的诊断

根据《带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识》^[18], PHN 的诊断主要基于 HZ 的病史和临床表现, 一般无需特殊的实验室检查或者其他辅助检查。国内一般认为 HZ 相关疼痛是一个连续的病理演化过程, 急性期与后遗痛期并无截然的时间节点。疼痛发病

时间在 1 个月以内, 为 HZ 急性期疼痛; 而发病时间超过 1 个月则为 PHN^[19]。

为了获得准确的诊断, 需要进行全面的临床病史记录, 并详细描述疼痛情况, 以寻找与神经病理性疼痛相关的因素和危险因素。PHN 典型表现包括严重免疫抑制病人中出现的前驱性疼痛、严重皮肤红斑、单侧皮肤分布等症状^[20]。同样, 对之前被 VZV 感染的区域进行严格检查是必须的。这些区域可能存在瘢痕、皮疹、变色和水肿, 以及感觉的改变。感觉的改变包括异常性疼痛 (对正常情况下的无痛刺激感到疼痛, 又称为痛觉超敏)、痛觉过敏 (疼痛反应增强) 和感觉迟钝等。这些需要通过触觉灵敏度测试 (如使用棉签或者牙签轻碰), 对冷热物体的热响应 (如金属热仪) 和振动相应测试 (如使用 128 Hz 音叉) 来综合评估^[21]。此外, 还必须评估疾病对病人生活质量的影响。为此, 建议使用 DN4 和 LANSS 等量表来识别神经病理性疼痛的存在, 从而实现更客观的诊断^[18,20]。

四、PHN 的预防和预测

1. PHN 的预防

预防 PHN 的最佳方法是提高个人免疫能力, 避免感染 VZV 或者 VZV 的再激活。中老年人接种疫苗是预防 HZ 和 PHN 最有效的方法。目前上市的疫苗有两大类, 减毒活疫苗 (Zostavax 和感维) 和重组 HZ 疫苗 (Shingrix)。这两类疫苗的安全性和有效性均在免疫功能正常的健康成人、特定的免疫功能受损或者免疫紊乱病人的临床试验中得到证明^[22]。国际上 Zostavax 和 Shingrix 的接种年龄是 50 岁以上, 而国产感维疫苗是目前国际上接种年龄需求最小的疫苗, 面向国内 40 岁以上人群。减毒活疫苗是多年以来使用的标准疫苗类型, 可靠性强和安全性高; 但重组 HZ 疫苗对于 HZ 的效率要高于减毒活疫苗^[23]。同时, 由于重组 HZ 疫苗不具有完整病毒结构, 仅含有病毒糖蛋白 E, 因此对免疫低下的人也是安全的, 并具有更好的保护能力^[24]。

一项在我国的调查表明, 在北京针对 ≥ 50 岁人群接种重组 HZ 疫苗和其他地区不接种疫苗的比较发现, 接种疫苗后能有降低北京地区超过 43 万例 HZ 病人数量和超过 5.1 万例 PHN 病人数量^[25]。因此推测在医疗压力上可以有效降低超过 1.4 万住院人次和超过 100 万门诊人次。

研究表明, 接种 HZ 疫苗可显著降低 PHN 的发病率。一项随机双盲安慰剂对照的统计研究, 纳入 1,9270 例疫苗受试者 (≥ 60 岁) 和 1,9276 例安慰剂受试者 (≥ 60 岁), 表明接种 HZ 减毒活疫苗后 1~2 年内显著降低了 PHN 的发病率, 保护效力高达 70%~83%^[26]。此外, 英国一项基于家庭医生研究与调查网络 (RCGP-RSC) 数据的真实世界疫苗效果研究, 统计了英国 2005~2018 年间 > 60 岁人群的 HZ 疫苗接种情况和病人 PHN 就诊和住院数据。结果显示: 老年人接种 HZ 活疫苗的 5 年内, 全程 PHN 发病率下降 75%, 全程住院率下降 37%^[6]。对于更高年龄的人群, 接种疫苗也具有显著的 PHN 预防效果。一项重组 HZ 疫苗上市后的研究显示^[27]:

接种 2 剂重组 HZ 疫苗, 对 > 65 岁人群预防 PHN 的保护效果为 76.0% (95% CI: 68.4%-81.8%)。另一项随机双盲安慰剂对照全球多中心三期临床试验研究显示^[28]: 接种重组 HZ 疫苗, 对 ≥ 50 岁人群的保护效力为 91.2% (95% CI: 75.9%-97.7%), 同时对 ≥ 70 岁人群的保护效力为 88.8% (95% CI: 68.7%-97.1%)。

此外, 在 HZ 急性期间尽早干预, 防止 PHN 的出现也是常用的二次预防策略。Migita^[29] 临床研究提示疱疹期的抗病毒治疗及使用钙离子通道调节剂 (普瑞巴林) 可有效减少 PHN 的发生。但近年的研究表明, 与安慰剂组相比单独使用抗病毒药物并不能显著预防 PHN 的发生, 但使用抗病毒药物的同时联合使用局部麻醉剂 (罗哌卡因或利多卡因) 和糖皮质激素 (去炎松或甲泼尼龙), 能够有效降低 PHN 的发生^[30,31]。推测其可能的预防 PHN 机制是皮下和皮内局部注射麻醉剂阻断了 C 纤维痛觉感受器和疼痛信号的传入, 同时使用糖皮质激素降低了神经炎症的发生, 起到了神经保护作用^[32]。值得注意的是, 椎旁阻滞或硬膜外阻滞联合抗病毒和抗惊厥药物据报道也是有效的手段 (Kim 等, 2021)。

2. PHN 的预测

由于在 HZ 病人急性期尽早干预能够有效地预防 PHN, 因此基于现在的人工智能和大数据分析, 构建分析模型 (见图 2) 来预测一个 HZ 病人产生 PHN 的可能性, 并及时治疗, 将有重大的临床意义。目前不少研究者致力于相关模型的构建。一些研究者基于多元逻辑回归 (multiple logistic regression, MLR) 预测 PHN (Cho 等, 2014), 并具有一定的指导意义。此外, 较新的支持向量机 (support vector machine, SVM) 模型也被使用在 PHN 的预测中^[7]。SVM 是一种基于特征空间中最大间隔原则的非线性二分模型, 其广泛应用在癌症基因组学、疾病诊断、影像诊断和疾病预后预测^[33]等。

SVM 算法筛选的危险因素有性别、年龄、VAS 评分、皮损面积、首次治疗时间、焦虑、多皮损部位、皮损类型 (大疱) 和疼痛类型 (刀割样) 等。模型

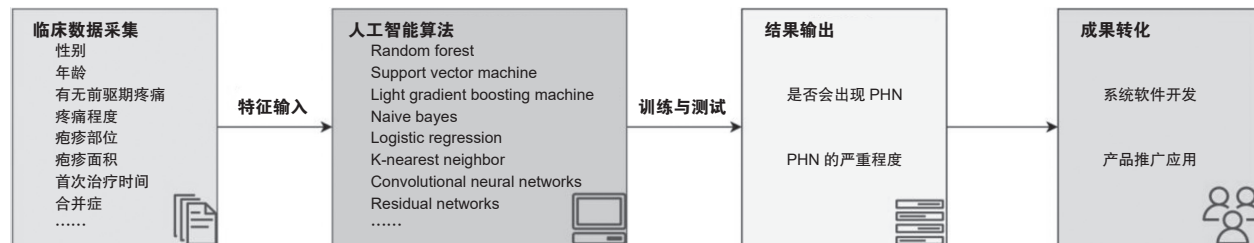


图 2 基于人工智能的 PHN 预测模型工作示意图



的 AUC 值为 0.884, 特异度和敏感度分别为 0.879 和 0.840。SVM 模型在预测 HZ 门诊病人 PHN 的准确性和特异性方面表现更好, 特别对于初次就诊的病人, SVM 模型适合作为诊断辅助^[7]。因此, 建议临床医师使用 SVM 模型作为辅助筛查工具, 预测门诊 HZ 病人的 PHN, 这可能会降低 PHN 的发生率。

五、PHN 的镇痛治疗

《中国带状疱疹诊疗专家共识 (2022 版)》^[1] 和《带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识》^[18] 指出, PHN 的治疗主要是镇痛, 目的是尽早有效地控制疼痛, 缓解伴随的睡眠和情感障碍, 提高生活质量。通常使用 VAS 或 NRS 评分对疼痛进行评价, 治疗后疼痛评分较基线降低 $\geq 30\%$ 即认为临床有效, 降低 $\geq 50\%$ 即为明显改善^[18]。治疗手段包括药物治疗、微创介入、针灸、物理康复等^[18,34]。就药物治疗而言, 一项对于美国 2010~2014 年间用药的统计研究显示, 阿片类药物是 PHN 最常见的初始治疗处方 (21.6%), 之后是加巴喷丁 (gabapentin) (15.1%)、非甾体抗炎药 (NSAIDs) (8.9%)、利多卡因 (lidocaine) 贴片 (8.3%)、普瑞巴林 (pregabalin) (3.3%)、三环类抗抑郁药 (TCAs) (2.5%)、辣椒素 (capsaicin) ($< 1\%$)^[35]。

1. 一线治疗药物

目前指南推荐的一线治疗用药, 包括 $\alpha 2\text{-}\delta$ 电压门控钙离子通道调节剂 (加巴喷丁和普瑞巴林), 作为 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂的三环类抗抑郁药 (阿米替林、去甲替林、地昔帕明和氯米帕明), 以及 5% 利多卡因贴片^[1,4,18]。它们都有着各自的特点和适用范围。

(1) 钙离子通道调节剂: 加巴喷丁和普瑞巴林以电压门控钙离子通道 (voltage-gated calcium channel, VGCC) 的 $\alpha 2\text{-}\delta$ 亚基作为靶点, 进行特异性结合, 通过抑制神经元钙内流来抑制神经元兴奋, 抑制痛觉过敏和中枢敏化^[36]。两个药的不良反应相似, 主要为头晕和嗜睡。加巴喷丁作为第一代钙离子通道调节剂, 呈非线性药代动力学特征, 疗效存在封顶效应; 但普瑞巴林作为第二代钙离子通道调节剂, 呈线性药代动力学特征, 疗效不存在封顶效应, 生物利用度 $\geq 90\%$ ^[1,18]。

此外, 为了进一步提高药物的药效、镇痛持久性、降低毒性、提高安全性, 近些年第三代钙离子通道调节剂被开发出。2019 年日本研发的美洛加巴林 (mircogabalin) 上市, 其与 $\alpha 2\text{-}\delta$ 亚基结合后的半衰期要长于加巴喷丁和普瑞巴林, 具有更强和持久的镇痛效果 (Chen 等, 2021)。有动物实验表明, 美洛加巴林虽然改善了小鼠的胰腺癌疼痛, 但是也

增加了恶性肿瘤风险 (Itaya 等, 2023)。

我国研发的 1 类新药克利加巴林 (crisugabalin) 针对 PHN 的三期临床 (NCT05140863) 效果良好, 目前已获批用于 PHN 的治疗。克利加巴林具有创新并三环笼状结构, 提升了分子刚性的同时, 对 $\alpha 2\text{-}\delta$ 亚基具有更高的靶向性与靶点结合力, 靶点结合力是普瑞巴林的 23 倍^[8]。在多种动物实验中的 NOEAL 暴露量均展示出了远高于临床拟用剂量 (20 mg, 每日 2 次) 暴露量的安全窗 (Chen 等, 2023)。相较于普瑞巴林, 克利加巴林在大鼠中镇痛起效剂量和引起中枢不良反应的剂量之间也存在更大安全窗, 可以直接以有效剂量起始治疗, 无需滴定, 使用更便捷^[8]。

(2) 三环类抗抑郁药: 三环类抗抑郁药通过阻断突触前膜去甲肾上腺素和 5-羟色胺的再摄取, 阻断电压门控离子钠通道 Nav1.8、Nav1.9 和 α 肾上腺素受体, 调节疼痛传导下行通路, 发挥镇痛作用^[18,37]。但临床最常用的阿米替林, 具有心脏毒性, 有缺血性心脏病或心源性猝死风险的病人应避免使用, 同时青光眼、尿潴留、自杀等高风险病人也需慎用^[1]。

(3) 5% 利多卡因贴片: 利多卡因通常被认为是通过作用于无髓鞘 C 纤维和有髓鞘 A δ 纤维上的电压门控钠通道, 稳定神经元膜电位, 从而减少异位放电^[38]。相比于加巴喷丁类药物和抗抑郁药物, 局部 5% 利多卡因贴片的安全性和依从性更好, 更适合老年人和体弱者^[4]。由于局部给药, 可以避免因口服引起的全身不良反应, 如头晕、嗜睡、肾损伤等。一项为期 4 周的临床试验显示, 与普瑞巴林相比, 利多卡因的起效时间更快, 出现治疗效果的时间中位数为 2 天, 远早于普瑞巴林的 16 天, 且疼痛评分 (W-NRS) 下降更快^[39]。此外, 有研究表明使用 5% 利多卡因贴片不仅可以很好地缓解疼痛, 而且使用 3 个月后能使疼痛区域面积减少 66% (Casale 等, 2014)。5% 利多卡因贴片的不良反应多为局部反应, 如短暂瘙痒、红斑、皮疹、水肿等。对于伴有癌症等慢性病的病人, 不良反应小的 5% 利多卡因贴片将是更好的选择。

2. 非一线药物

除了上述药物外, 一些其他的药物也常常被用作二线或者三线治疗。阿片类镇痛药一度被作为二线用药, 但研究表明阿片类药物治疗神经病理性疼痛和 PHN 的证据不足 (McNicol 等, 2013)。国际疼痛学会将强阿片类药物 (羟考酮、吗啡) 推荐为三线用药, 弱阿片类药物曲马多作为 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 推荐为二线或三线用



药^[37]。辣椒素作为疼痛和温度感受受体 TRPV1 的激动剂,能诱导感觉神经元去极化,抑制皮肤的伤害性疼痛,因此 8% 辣椒素乳膏也可用于 PHN 的局部治疗(Derry 等.2017)。非甾体消炎镇痛剂、草乌甲素、中药等可作为治疗 PHN 的辅助用药^[34]。

此外,近些年有一些新的靶点及其对应药物也被开发用作 PHN 的治疗,并进行了大量的临床试验^[40],包括血管紧张素 2 型受体 (ATR2) 拮抗剂,Olodanigan; 环氧合酶-1 (COX-1) 抑制剂,TRK-700; AP2 相关激酶 1 (AAK1) 抑制剂,LX9211; 羊毛硫氨酸合成酶 C 样蛋白 (LANCL) 激活剂,LAT8881; NMDA 受体拮抗剂,esketamine; 神经生长因子 (NGF) 抑制剂,Fulranumab。

3. 介入性治疗

在常规药物治疗效果不佳时,可采用微创介入治疗的方法,包括神经阻滞、神经调控、选择性神经毁损和鞘内药物输注治疗等^[1,18]。

(1) 神经阻滞:神经阻滞通常指向神经节、神经束或者硬膜外腔注射局部麻醉药和(或)糖皮质激素,阻断神经传导,从而缓解疼痛。常见的方法包括星状神经节阻滞(stellate ganglion block, SGB)和硬膜外腔阻滞。有研究表明,SGB 和普瑞巴林联用,能有效降低疼痛和 PHN 发病率^[41];局部麻醉药选择罗哌卡因的效果要优于利多卡因^[42]。此外,椎旁阻滞与抗病毒药物联用,能在急性痛期间降低 PHN 的发病率(Kim 等.2021)。在神经阻滞有效的前提下,可进行神经消融术,以获得更久的镇痛效果。

(2) A 型肉毒毒素皮下注射:A 型肉毒毒素(botulinum toxin-A, BTX-A)是一种强效的神经毒素,能够阻断运动神经元和感觉神经元末梢的神经冲动,通过在受累区域的皮下注射,能够显著降低疼痛,并改善病人的睡眠状况^[43]。常见的不良反应是注射部位的疼痛,但通常在几小时内消失。

(3) 经皮神经电刺激:经皮神经电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulations, TENS)是一种安全的、非侵入式的使用电流缓解疼痛的手段^[4],通过刺激下行疼痛抑制通路以及促进内啡肽分泌,起到镇痛效果。单独使用 TENS 的效果存在争议,但 TENS 与钴胺素和利多卡因等的联合使用,展现了良好的治疗效果^[44]。此外,TENS 被认为在 HZ 病人预防 PHN 发生中,具有一定的效果^[45]。

(4) 脉冲射频术:脉冲射频术(pulsed radiofrequency, PRF)是一种利用电场缓解疼痛的微创技术。在受影响的神经附近插入一根与发射器相连的针,发出电脉冲,增强 5-羟色胺和去甲肾上腺素能下行

通路的疼痛抑制功能^[46]。多项临床研究证明了 PRF 在超声或者 CT 的引导下,治疗 PHN 上的功效,联合治疗时能降低抗惊厥药物和阿片类药物的使用剂量^[46]。研究表明高压 PRF 治疗 PHN 较传统脉冲射频更具优势,原因可能与电场输出能量增加有关(Li 等.2021)。

(5) 脊髓和外周神经电刺激调控:脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)是一种将电极植入硬膜外腔,以脉冲电流刺激脊髓神经缓解神经病理性疼痛的方法。其具体机制尚不完全清楚,推测可能通过刺激调节脊髓的 γ -氨基丁酸、5-羟色胺、乙酰胆碱和内啡肽表达水平来实现的^[4]。根据《脊髓电刺激治疗慢性疼痛专家共识》^[47]和《脊髓电刺激管理慢性疼痛中美专家共识(2024)》^[48],SCS 已成为治疗 PHN 等慢性神经病理性疼痛的主流方法之一。目前短时程 SCS 已被证明对 PHN 有明显的治疗效果^[49,50]。国内的一项对 91 例带状疱疹相关性疼痛病人的治疗显示,短时程 SCS 能够显著降低病人治疗后的 NRS 评分,改善病人睡眠质量,并降低普瑞巴林和加巴喷丁的给药剂量^[50]。此外,一项国外荟萃分析显示,在涉及 214 例病人的 6 项临床研究中,41.1% 的 PHN 病人在 SCS 治疗后取得了显著的治疗效果,疼痛减轻超过 50%^[51]。除了传统的 SCS(刺激频率小于 1200 Hz)外,强直性 SCS、高频 SCS(频率大于 1,0000 Hz)、簇爆发式 SCS 和 DRG 刺激等新的刺激方法和手段也被开发出来应用于 PHN 的治疗,并取得了较好的镇痛效果^[49]。更重要的是,早期的 SCS 治疗被证明可以显著预防 PHN 的发生^[52,53]。

外周神经电刺激(peripheral nerve stimulation, PNS)与 SCS 相似,指将电极埋置在外周神经丛附近,以脉冲电流刺激的方法,PNS 可以刺激 A β 纤维激活 DRG 中的神经元,抑制本该通过 A β 纤维和 C 纤维传递到中枢神经系统的自发异位放电信号^[54]。一项 10 例 PHN 病人的研究中,70% 的病人达到了 50% 以上的镇痛效果(Johnson 等.2004)。

(6) 背根神经节损毁:DRG 位于脊髓椎孔之间,由众多感觉神经元胞体构成,是产生和维持 PHN 的关键位置。一项临床研究表明,对于 PHN 病人给予阿霉素(抗肿瘤药物,低浓度可以诱导细胞坏死)损毁 DRG 后,与对照组相比具有明显的镇痛效果,且效果持续 6 个月,并且无明显的不良反应(Chun-jing 等.2012)。

(7) 植入性药物输注治疗:鞘内注射镇痛药治疗慢性神经病理性疼痛的治疗从 20 世纪 80 年代开发以来,被越来越广泛的使用,安全性和有效性也



不断提高。鞘内药物输注系统 (intrathecal drug delivery system, IDDS) 通过埋藏在鞘内的导管, 使用注射泵将镇痛药物注射到 PHN 病人的蛛网膜下腔, 直接作用于脊髓或中枢, 达到镇痛的作用^[55]。常用的药物主要为阿片类药物与局部麻醉药, 如吗啡、齐考诺肽、布比卡因和芬太尼等^[55,56]。由于药物不需要通过体循环到达脊髓受体, 所以只需要常规口服剂量的 1%~3% 就能达到良好的镇痛效果, 这也带来了最小的药物不良反应。

4. 新兴治疗

除了上述传统方法外, 物理治疗体外冲击波疗法也被认为具有一定的治疗效果^[34]。临床常用的体外冲击波疗法包括发散式冲击波、压电式聚焦冲击波。体外冲击波疗法能刺激痛觉感受器, 降低神经敏感性, 提高痛阈; 同时改变痛觉感受器周围化学介质的组成, 抑制疼痛信息的传递; 以及产生自由基, 促进一些抑制疼痛的化学介质释放。

此外, 近年基因疗法在神经系统疾病的治疗中取得了较好效果, 展现出较好的安全性、长效性和精准靶向性, 多款腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 药物上市^[57]。临床上也有使用病毒载体递送抗炎因子和内啡肽等治疗神经病理性疼痛的案例^[58], 并取得了较好的镇痛效果。使用 AAV 在小鼠的 DRG 表达钙离子通道拮抗剂, 也能够长时间有效降低小鼠的疼痛 (Garcia-Caballero 等, 2016)。

六、总结与展望

PHN 往往持续数月甚至数年, 对病人的生活有着显著的负面影响。近些年来基础研究和临床领域对 PHN 的发病机制、诊断、预防和治疗有了深入的认识。外周敏化和中枢敏化的理论研究, 揭示了 PHN 的主要治疗和干预靶点^[4], 针对钙离子、钠离子通道等的调节剂药物被大量开发。对于 PHN 的预防, 已有研究充分表明推广接种疫苗预防 HZ 的发病, 仍是最经济、可靠的手段。在 HZ 急性痛期间, 需尽可能预测 PHN 的发病可能, 基于人工智能的 SVM 模型将有望解决这一问题。在不久的将来, 随着基础研究的深入和治疗技术的创新, 人工智能理疗导航机器人、磁场冲击波疗法^[34]、基因治疗^[58]、数字医疗和脑机接口等精准治疗的开发, 也将会改变传统药物治疗, 全身给药的困境, 为 PHN 靶向治疗、无不良反应的安全治疗和治愈带来新的希望。

此外, PHN 的研究仍有需要解决的课题, 如 VZV 再激活引起神经病变的具体过程, PHN 的诊断缺乏相应的分子标记等。这与缺乏成熟的 PHN 模型相关。虽然, 使用 HSV-1 和 VZV 接种啮齿动

物建立的模型已被广泛使用^[59], 但它们均是基于病毒的急性感染, 偏离了人类 PHN 进展的正常途径 (病毒从潜伏到激活感染), 新的更可靠的 PHN 模型仍有待开发。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心. 中国带状疱疹诊疗专家共识 (2022 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2022, 55(12):1033-1040.
- [2] 毛鹏, 薛珂, 樊碧发, 等. 带状疱疹后神经痛的研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(40):3215-3218.
- [3] 樊碧发. 中国疼痛医学发展报告 (2020) [M]. 北京: 清华大学出版社, 2020.
- [4] Tang J, Zhang Y, Liu C, *et al.* Therapeutic strategies for postherpetic neuralgia: mechanisms, treatments, and perspectives[J]. Curr Pain Headache R, 2023, 27(9):307-319.
- [5] Devor M. Rethinking the causes of pain in herpes zoster and postherpetic neuralgia: the ectopic pacemaker hypothesis[J]. Pain Rep, 2018, 3(6):e702.
- [6] Andrews N, Stowe J, Kuyumdzhieva G, *et al.* Impact of the herpes zoster vaccination programme on hospitalised and general practice consulted herpes zoster in the 5 years after its introduction in England: a population-based study[J]. BMJ Open, 2020, 10(7):e037458.
- [7] Zhang J, Ding Q, Li XL, *et al.* Support vector machine versus multiple logistic regression for prediction of postherpetic neuralgia in outpatients with herpes zoster[J]. Pain Physician, 2022, 25(3):E481-E488.
- [8] Gou X, Yu X, Bai D, *et al.* Pharmacology and mechanism of action of HSK16149, a selective ligand of $\alpha_2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channel with analgesic activity in animal models of chronic pain[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2021, 376(3):330-337.
- [9] van Oorschot D, Vroeling H, Bunge E, *et al.* A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide[J]. Hum Vacc Immunother, 2021, 17(6):1714-1732.
- [10] Zhang Z, Liu X, Suo L, *et al.* The incidence of herpes zoster in China: a meta-analysis and evidence quality assessment[J]. Hum Vacc Immunother, 2023, 19(2):2228169.
- [11] 毛升, 范晨璐, 傅传喜. 慢性病人带状疱疹发病及直接经济负担研究进展 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102(40):3219-3224.
- [12] Grabar S, Tattevin P, Selinger-Leneman H, *et al.* Incidence of herpes zoster in HIV-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: results from the FHDH-ANRS CO₄ cohort[J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(8):1269-1277.

- [13] 韩济生, 樊碧发. 疼痛学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2012:477-480.
- [14] Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation[J]. *Neurobiol Dis*, 1998, 5(4):209-227.
- [15] Fetell M, Sendel M, Li T, *et al.* Cutaneous nerve fiber and peripheral Nav1.7 assessment in a large cohort of patients with postherpetic neuralgia[J]. *Pain*, 2023, 164(11):2435-2446.
- [16] Wu S, Yang S, Ou M, *et al.* Transcriptome analysis reveals the role of cellular calcium disorder in varicella zoster virus-induced post-herpetic neuralgia[J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14:665931.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 《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.
- [20] Gónima Valero E, Mendoza WAS, Sarmiento DA, *et al.* Analgesic treatment approach for postherpetic neuralgia: a narrative review[J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2023, 37(2):184-193.
- [21] Haanpää M, Attal N, Backonja M, *et al.* NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment[J]. *Pain*, 2011, 152(1):14-27.
- [22] Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: a review of clinical manifestations and management[J]. *Viruses*, 2022, 14(2):192.
- [23] Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes zoster vaccines[J]. *J Infect Dis*, 2021, 224(Supplement_4): S429-S442.
- [24] Sullivan KM, Farraye FA, Winthrop KL, *et al.* Safety and efficacy of recombinant and live herpes zoster vaccines for prevention in at-risk adults with chronic diseases and immunocompromising conditions[J]. *Vaccine*, 2023, 41(1):36-48.
- [25] Lee C, Jiang N, Tang H, *et al.* Potential public health impact of the adjuvanted recombinant zoster vaccine among people aged 50 years and older in Beijing[J]. *Hum Vacc Immunother*, 2021, 17(10):3735-3746.
- [26] Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, *et al.* Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(10):1320-1328.
- [27] Izurieta HS, Wu X, Forshee R, *et al.* Recombinant zoster vaccine (Shingrix): real-world effectiveness in the first 2 years post-licensure[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(6):941-948.
- [28] Cunningham AL, Lal H, Kovac M, *et al.* Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(11):1019-1032.
- [29] Migita T. Can early administration of pregabalin reduce the incidence of postherpetic neuralgia?[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2014, 39(6):755-756.
- [30] Kim J, Kim MK, Choi GJ, *et al.* Pharmacological and non-pharmacological strategies for preventing postherpetic neuralgia: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Korean J Pain*, 2021, 34(4):509-533.
- [31] Cui J, Zhang X, Zhu P, *et al.* Effect of repetitive intracutaneous injections with local anesthetics and steroids for acute thoracic herpes zoster and incidence of postherpetic neuralgia[J]. *Pain Med*, 2016, 18(8): 1566-1572.
- [32] Johansson A, Bennett G. Effect of local methylprednisolone on pain in a nerve injury model: a pilot study[J]. *Region Anesth Pain M*, 1997, 22(1):59-65.
- [33] Huang Y, Zhang L, Lian G, *et al.* A novel mathematical model to predict prognosis of burnt patients based on logistic regression and support vector machine[J]. *Burns*, 2016, 42(2):291-299.
- [34] 国家疼痛专业质控中心神经病理性疼痛专家组. 神经病理性疼痛评估与管理中国指南 (2024 版) [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(1):5-14.
- [35] Gudin J, Fudin J, Wang E, *et al.* Treatment patterns and medication use in patients with postherpetic neuralgia[J]. *J Manag Care Spec Ph*, 2019, 25(12): 1387-1396.
- [36] Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, *et al.* A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(10):661-669.
- [37] Money S, Gharib M, Aiyer R. Post herpetic neuralgia: recent advancements[J]. *Curr Emerg Hosp Me R*, 2020, 8:45-49.
- [38] Voute M, Morel V, Pickering G. Topical lidocaine for chronic pain treatment[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:4091-4103.
- [39] Rehm S, Binder A, Baron R. Post-herpetic neuralgia: 5% lidocaine medicated plaster, pregabalin, or a combination of both? A randomized, open, clinical effectiveness study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(7):1607-1619.
- [40] Huerta MÁ, Garcia MM, García-Parra B, *et al.* Investigational drugs for the treatment of postherpetic neuralgia: systematic review of randomized controlled trials[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16):12987.
- [41] Lin CS, Lin YC, Lao HC, *et al.* Interventional treatments for postherpetic neuralgia: a systematic review[J]. *Pain Physician*, 2019, 22(3):209-228.

- [42] Brković B, Andrić M, Čalasan D, *et al.* Efficacy and safety of 1% ropivacaine for postoperative analgesia after lower third molar surgery: a prospective, randomized, double-blinded clinical study[J]. Clin Oral Investig, 2016, 21(3):779-785.
- [43] Shehata HS, El-Tamawy MS, Shalaby NM, *et al.* Botulinum toxin-type a: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia?[J]. J Headache Pain, 2013, 14:1-6.
- [44] Xu G, Xú G, Feng Y, *et al.* Transcutaneous electrical nerve stimulation in combination with cobalamin injection for postherpetic neuralgia: a single-center randomized controlled trial[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2014, 93(4):287-298.
- [45] Stepanović A, Kolšek M, Kersnik J, *et al.* Prevention of post-herpetic neuralgia using transcutaneous electrical nerve stimulation[J]. Wien Klin Wochenschr, 2014, 127(9-10):369-374.
- [46] Huang X, Ma Y, Wang W, *et al.* Efficacy and safety of pulsed radiofrequency modulation of thoracic dorsal root ganglion or intercostal nerve on postherpetic neuralgia in aged patients: a retrospective study[J]. BMC Neurol, 2021, 21(1):233.
- [47] 脊髓电刺激治疗慢性疼痛专家共识编写组. 脊髓电刺激治疗慢性疼痛专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(6):406-409.
- [48] 2024 年中美脊髓电刺激管理慢性疼痛共识工作组. 脊髓电刺激管理慢性疼痛中美专家共识 (2024) [J]. 协和医学杂志, 2024, 15(2):285-293.
- [49] Isagulyan E, Tkachenko V, Semenov D, *et al.* The effectiveness of various types of electrical stimulation of the spinal cord for chronic pain in patients with postherpetic neuralgia: a literature review[J]. Pain Res Manag, 2023, 2023:6015680.
- [50] 张文静, 刘鉴, 王珺楠, 等. 短时程脊髓电刺激治疗带状疱疹相关性神经痛预后分析 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(4):258-267.
- [51] Texakalidis P, Tora Muhibullah S, Boulis Nicholas M. Neurosurgeons' armamentarium for the management of refractory postherpetic neuralgia: a systematic literature review[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2019, 97(1):55-65.
- [52] 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.
- [53] 胡慧敏, 王晓越, 张媛婧, 等. 短时程脊髓电刺激预防老年带状疱疹后神经痛的临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2024, 30(1):46-51.
- [54] Ong Sio LC, Hom B, Garg S, *et al.* Mechanism of action of peripheral nerve stimulation for chronic pain: a narrative review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5):4540.
- [55] Doshi P, Bandikatla V, Poddar K, *et al.* Best practice recommendations for implantable neuromodulation therapies for pain II: intrathecal drug delivery systems; peripheral nerve stimulation; sacral neuromodulation[J]. Indian J Pain, 2023, 37(3):152-163.
- [56] Fu F, Jiang XF, Wang JJ, *et al.* Interpeduncular cistern intrathecal targeted drug delivery for intractable postherpetic neuralgia: a case report[J]. World J Clin Cases, 2023, 11(30):7380-7385.
- [57] Ling Q, Herstine JA, Bradbury A, *et al.* AAV-based in vivo gene therapy for neurological disorders[J]. Nat Rev Drug Discov, 2023, 22(10):789-806.
- [58] Fink DJ, Wechuck J, Mata M, *et al.* Gene therapy for pain: results of a phase I clinical trial[J]. Ann Neurol, 2011, 70(2):207-212.
- [59] 吴松斌, 杨少敏, 黄佳彬, 等. 带状疱疹后神经痛动物模型及其机制研究新进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(2):84-91.

· 消 息 ·

国内首部《疼痛外科学》正式出版

近期, 国内首部《疼痛外科学》专著由北京大学医学出版社正式出版。本书由胡永生主编, 韩济生院士题词, 赵继宗院士作序, 凝聚了国内 20 余家知名医学单位, 30 余位疼痛外科学领域权威专家的宝贵经验和集体智慧。全书 40 章 99 万字, 分为基础理论篇、疾病诊疗篇和手术技术篇, 结合国际上疼痛外科学的最新进展, 全面系统地阐述了疼痛外科学的理论知识和诊疗技术, 重点描述了目前在临床上成熟应用的疼痛外科学手术技术, 对于历史久远、已很少再应用的手术未做赘述, 对于一些具有前景的新技术新方法做了展望。《疼痛外科学》内容翔实, 图文并茂, 注重实用, 可以作为疼痛科、神经外科、麻醉科、骨科、神经内科和康复科医师、进修人员和研究生的参考书。