doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2025.01.010

• 科研简报 •

氢吗啡酮病人自控镇痛治疗顽固性带状疱疹 神经痛的临床疗效观察

赵一帆 贾 雁 张文静 李 航 陈建平 $^{\triangle}$ (山西白求恩医院(山西医学科学院 同济山西医院)疼痛科,太原 030032)

近年来随着社会老龄化,带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 的发病率逐渐提高[1], 每年3%~5%的人 群罹患 HZ。带状疱疹相关神经痛 (zoster-associated pain, ZAP) 是 HZ 最常见并发症,包括带状疱疹性 神经痛、带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN)。ZAP 的疼痛性质为针刺样、电击样、刀割 样、烧灼样、抽搐样、撕裂样,疼痛的发生可早于 疱疹的发出,也可于疱疹发出后3~10日发生, 一旦发生 PHN 则病程可延长至数月至数年 [2]。在 老龄人群中,60岁以上HZ病人PHN发病率为 65%, 70 岁以上 PHN 发病率为 75%, 严重干扰 老年人的精神、情绪及睡眠, 部分病人甚至产生极 端想法^[3]。介于 PHN 带来的严重后果,多项共识 与指南[2,4-6] 均指出"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"是治疗 ZAP的关键因素。

顽固性带状疱疹神经痛一直是全球范围内的难治性疼痛疾病之一^[7],特别是发生在特殊年龄(≥65岁)、特殊部位(颜面部、臂丛神经、乳房等区域)、合并特殊疾病(2型糖尿病、肾功能衰竭、器官移植术后、风湿免疫系统疾患、恶性肿瘤、凝血功能障碍等)、且重度疼痛(视觉模拟评分法 visual analogue scale, VAS 评分≥7)的带状疱疹相关性神经痛。

目前顽固性带状疱疹神经痛并无标准分类,我科根据临床实际发生情况,结合 HZ 病人发生 PHN 的高危因素:年龄、性别、高血压、糖尿病、恶性肿瘤、免疫相关疾病、前驱疼痛程度、皮损发生部位及严重程度等[8-11],归纳顽固性带状疱疹神经痛的四个特点为"高龄、特殊部位、特殊疾病、特别疼痛"。符合其中之一,为顽固性带状疱疹神经痛的高危因素,符合其中之二基本可定义为顽固性

带状疱疹神经痛。顽固性带状疱疹神经痛病人极 易发生 PHN, 其原因包括: ①此类病人常首诊于 皮肤科、中医科、神经内科、内分泌科等,经历 基础药物治疗、针灸放血拔罐等, 甚至肌肉注射 糖皮质激素, 未获得明显的缓解, 其临床治愈时 间受到较大拖延;②特殊部位的疱疹(如面神经、 三叉神经、颈丛神经、臂丛神经等)占所有疱疹 病人的三分之一,较胸腰段疱疹,前驱痛、疱疹 后疼痛往往更剧烈,发生外周敏化、中枢敏化的时 间节点也更加提前[12]; ③特殊疾病: 2型糖尿病、 免疫相关性疾病(如类风湿性关节炎、红斑狼疮、 免疫性肾病等)、恶性肿瘤、器官移植术后是顽 固性带状疱疹神经痛的危险因素。特殊疾病往往 带来外周神经系统的基础损害, 部分疾病需要免疫 抑制剂、生物制剂及激素类药物治疗, 更容易导致 免疫功能下降,增加 HZ 的发病率 [13],并可能导致 HZ 感染后病毒水平持续升高、神经损伤不断加重, 从而导致顽固性带状疱疹神经痛的发生[14]; ④免 疫功能正常是预防 HZ 的关键因素, 老龄病人特 异性 T 淋巴细胞功能下降[15], 更容易受到病毒的 侵害,同时老龄合并2型糖尿病、高血压的风险 也更高, 中枢及周围神经既有原发病损害又有疱 疹病毒侵害, 较中壮年人群更容易发展为顽固性 带状疱疹神经痛。

顽固性带状疱疹神经痛病人的镇痛需求非常迫切,给临床工作带来了较大挑战。病人自控镇痛(patient-controlled analgesia, PCA) 技术是根据病人需求提供镇痛药物的给药技术,可有效改善术后疼痛、癌痛,对神经病理性疼痛也有较好疗效。本研究基于顽固性带状疱疹神经痛病人的镇痛需求,采用 PCA 治疗,分析其临床效果及安全性,为"尽早有效地控制疼痛"的治疗目的提供参考。

2025疼痛1期内文.indd 60 2025/1/9 9:31:28

[△] 通信作者 陈建平 sxcjp2011@163.com

方 法

1. 一般资料

本研究通过山西白求恩医院医学伦理委员会审核(伦理批号 YXLL-2024-202)。选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月山西白求恩医院疼痛科就诊的顽固性带状疱疹神经痛病人 60 例。根据治疗方式不同,分为行 PCA 治疗病人 30 例(PCA 组)、和非 PCA治疗病人 30 例(NPCA 组)。PCA 组病人使用PCA 泵前均行 PCA 宣教,告知阿片类药物不良反应,治疗前均签署知情同意书。

纳入标准:①符合带状疱疹神经痛的临床诊断;②符合顽固性带状疱疹神经痛的特征之一:老龄(\geq 65岁)、特殊部位、特殊疾病;③VAS评分 \geq 7;④病程<1个月。

排除标准: ①合并严重肝肾功障碍; ②合并严重心肺疾病; ③局部皮肤或全身感染; ④神智障碍不能配合治疗者。

2. 样本量计算

前期试验各统计 5 例 PCA 组、NPCA 组病人出院时 VAS 评分。PCA 组 VAS 评分均值为 2.1,标准差为 0.6,NPCA 组 VAS 评分均值为 3.0,标准差为 1.1。 α 值取 0.05、 β 值取 0.2,脱失率为 10%,计算每组最小样本量为 26 例,故每组纳入 30 例。

3. 仪器设备

PCA 镇痛泵(江苏人先医疗科技有限公司,型号: REHN(11))、一次性镇痛泵盒及连接管(江苏人先医疗科技有限公司,型号 REHN(11)-156)、正压静脉留置针(江西三鑫医疗科技股份有限公司,型号 FZY-03,规格 24G)。

4. 治疗方法

基础治疗: ①口服药物治疗: 普瑞巴林胶囊75 mg,每日2次(根据病人耐受情况及不良反应增减药物,必要时替换为加巴喷丁0.3 g,每日3次。普瑞巴林极限量为每日600 mg,加巴喷丁极限量为每日1800 mg),甲钴胺片0.5 mg,每日3次;②已规律抗病毒的病人无此治疗,未规律抗病毒治疗的病人:静脉滴注阿昔洛韦注射液5~10 mg/kg,每8h1次,疗程7天;③神经阻滞治疗:入院后第2日开始,选取相应神经节段行超声引导下神经阻滞治疗(椎旁神经阻滞镇痛药物配方:2%利多卡因注射液2 ml+地塞米松注射液2.5 mg+维生素相应主要神经节段及上下各一节段,每节段5 ml;骶管神经阻滞:2%利多卡因注射液2 ml+地塞米

松注射液 $2.5 \text{ mg} + 44 \text{ the } B_{12}$ 注射液 1 ml + 0.9% 氯化钠注射液至 20 ml; 颅神经阻滞: 2% 利多卡因注射液 1 ml + 4 the 2.5 mg + 0.9% 氯化钠注射液至 4 ml,神经主干及分支各 $1\sim 2 \text{ ml}$),每日 1 次,连续 3 日。

PCA组: 予氢吗啡酮注射液 10 mg + 0.9% 氯化钠注射液 10 ml 入一次性镇痛泵盒,输液管连接泵头与留置针,排空空气,留置针留置于病人左/右上臂三角肌皮下,设置镇痛泵参数: 持续量 0.05 mg/h、单次量每次 0.2 mg,锁定时间 15 分钟,极限量 2 ml/h。每日根据前 1 日镇痛及不良反应情况,调整镇痛泵持续量,提前予甲氧氯普胺 10 mg 肌肉注射,每日 2 次,乳果糖口服液 10 ml 每日 3 次,预防恶心、呕吐及便秘。如镇痛泵药物已使用完成,依据前 1 日参数续泵。第 5 日根据病人疼痛情况,选择神经射频调控/脊髓电刺激镇痛手术,术后暂停背景量、予单次量镇痛至病人出院。密切观察病人生命体征,如出现镇静、呼吸抑制等,停用 PCA 泵,予吸氧、监护体征、0.9% 氯化钠注射液 1000 ml 静脉滴注,促进药物代谢。

NPCA组: 口服镇痛药物,予氯芬待因片 0.04~0.08 g,每8小时1次,爆发痛明显经口服治疗不缓解,予盐酸吗啡注射液 3~5 mg 皮下注射缓解爆发痛。第5日根据病人疼痛情况,选择神经射频调控/脊髓电刺激镇痛,术后继续口服镇痛药物至出院。

5. 疗效分析

VAS 评分:评估入院前(T0)、入院后第2日清晨(T1)、入院后第5日清晨(T2)、出院时(T3)的疼痛程度。0为无痛、10为难以忍受的剧烈疼痛。

匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI): 评估入院前 (T0)、入院后第 2 日清晨 (T1)、入院后第 5 日清晨 (T2)、出院时 (T3) 的睡眠质量。PSQI 总分为 $0\sim21$ 分,得分越高表示睡眠质量越差。

汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton anxiety scale, HAMA):评估入院前(T0)、入院后第2日清晨(T1)、入院后第5日清晨(T2)、出院时(T3)的精神、躯体症状及焦虑情况。总分反映病情严重程度:超过29分,可能为严重焦虑;超过21分,肯定有明显焦虑;超过14分,肯定有焦虑;超过7分可能有焦虑;小于6分,没有焦虑症状。

记录不良反应的发生情况:恶心呕吐、便秘、 瘙痒、多汗、头晕、乏力、水肿、尿潴留、呼吸抑制、 镇静等。

6. 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行处理,计数资料用百分比表示,采用 \mathcal{X}^2 检验,计量资料以均数 ± 标准差 (\overline{x} ± SD)表示,若符合正态分布组间比较采用 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验,若不符合正态分布采用非参数检验,对临床并发症进行描述性分析,P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组一般资料比较

本研究共纳入 60 例研究对象,PCA 组 30 例、NPCA 组 30 例。PCA 组 年龄 $65 \sim 84$ 岁,平均年龄 (71.9 ± 5.5) 岁,男性 10 例、女性 20 例,平均病程 (2.3 ± 0.9) 周;NPCA 组 年龄 $65 \sim 86$ 岁,平均年龄 (72.0 ± 6.0) 岁,男性 11 例、女性 19 例,平均病程 (2.5 ± 1.0) 周。两组病人年龄、性别、病程、特殊疾病占比、特殊部位疾病占比差异均无统计学

意义(见表1)。

2. 两组治疗前后 VAS、PSQI、HAMA 评分比较两组 T0 时 VAS、PSQI、HAMA 评分差异均无统计学意义,治疗后均较治疗前下降 (*P* < 0.05)。两组在 T1、T2、T3 时组内及组间比较,VAS、PSQI、HAMA 评分差异有统计学意义 (*P* < 0.05,见表 2)。

3. 两组不良反应发生率比较

两组不良反应主要表现为恶心、呕吐、便秘、 头晕,无镇静、呼吸抑制等严重不良反应(见表3)。

讨 论

《带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识》^[2] 指出: PHN 的治疗应规范化,其原则是尽早、足量、足疗程及联合治疗,顽固性带状疱疹神经痛病人的早期疼痛更加剧烈,炎性反应、外周敏化往往超过普通病人,更容易发生 PHN。对于顽固性带状疱疹神经痛病人,常规口服药物治疗往往难以

表 1 两组病人一般资料比较 $(n = 30, \bar{x} \pm SD)$

	PCA 组	NPCA 组		
年龄(岁)	71.9±5.5	72.0±6.0		
性别(男/女)	10/20	11/19		
病程 (周)	2.3 ± 0.9	2.5 ± 1.0		
特殊疾病占比(例数/总数)	50% (15/30)	53% (16/30)		
2型糖尿病	10	12		
恶性肿瘤	3	2		
系统性红斑狼疮	0	1		
器官移植术	1	0		
肾衰规律透析	1	1		
特殊部位疾病占比(例数/总数)	96% (29/30)	90% (27/30)		
三叉神经第一支	8	7		
三叉神经第三支	2	0		
面神经	1	2		
颈 2、3 神经	6	8		
臂丛神经	3	3		
胸4神经	9	6		
骶神经	0	1		

表 2 两组病人治疗前后 VAS、PSQI、HAMA 评分比较 (n = 30, $\bar{x} \pm SD$)

			, ,		
组别	组别	T0	T1	T2	Т3
VAS 评分	PCA 组	8.2 ± 0.9	4.8±0.9**	$2.8 \pm 0.8 *$ #	1.7±0.7**
	NPCA 组	8.1 ± 0.9	$6.9 \pm 0.8 *$	$4.6 \pm 1.0 *$	$2.6 \pm 0.6 *$
PSQI 评分	PCA 组	29.6 ± 4.2	19.9±4.4**	$10.8 \pm 3.0*$	$4.6 \pm 1.7*$ #
	NPCA 组	29.3 ± 3.6	$24.1 \pm 4.7*$	$15.7 \pm 5.8*$	$8.4 \pm 2.8*$
HAMA 评分	PCA 组	18.2 ± 1.6	$9.8 \pm 2.4*$ #	$6.8 \pm 2.1*$ #	$5.2 \pm 1.8*$ #
	NPCA 组	18.0 ± 2.0	12.0±2.8*	$8.3 \pm 2.3*$	$6.2 \pm 1.9*$

^{*}P < 0.05, 与 T0 相比; *P < 0.05, 与 NPCA 组相比

2025疼痛1期内文.indd 62

表 3 两组病人不良反应发生情况

不良反应 -	PCA 组 (n = 30)			NPCA 组 (n = 30)				
	治疗期间	T1	T2	Т3	治疗期间	T1	T2	Т3
恶心、呕吐	5	4	1	0	2	1	1	0
便秘	4	0	2	2	5	0	3	2
瘙痒	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗	0	0	0	0	0	0	0	0
头晕、乏力	1	0	0	1	3	1	1	1
水肿	1	0	1	0	1	0	1	0
尿潴留	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸抑制	0	0	0	0	0	0	0	0
镇静	0	0	0	0	0	0	0	0

到达及时充分地镇痛目的,联合阿片类药物能更好地控制疼痛^[16]。氢吗啡酮、吗啡等阿片类药物可使慢性非癌性神经病理性疼痛减少一半以上^[17],其原理可能与改变神经递质传递、调节中枢敏化等机制有关^[18]。

本研究中,T1时PCA组疼痛缓解情况、睡眠及焦虑情况均较NPCA组及入院时明显改善,表明使用氢吗啡酮PCA治疗后病人能在第1日获得较佳的疼痛缓解。T2时PCA治疗联合口服药物、神经阻滞等常规治疗后,VAS、PSQI、HAMA评分改善优于对照组,表明氢吗啡酮PCA能进一步提升基础治疗效果,增加病人获益。T3时PCA组VAS、PSQI、HAMA评分改善优于NPCA组,表明使用氢吗啡酮PCA全程介入治疗后,疗效及病人主观感受更佳。

PCA 在缓解急性疼痛方面,较口服药物、神经阻滞等治疗能更早、更充分地达到镇痛需求,联合口服药物、神经阻滞、神经射频及脊髓电刺激镇痛等治疗,不仅能快速缓解中-重度疼痛、改善病人精神和情绪、提高病人满意度,还可以阻断疼痛-外周中枢敏化-疼痛加重的不良循环,在一定程度上预防中枢敏化、外周敏化的发生^[19]。本研究中,使用氢吗啡酮作为 PCA 镇痛药物,可有效减轻病人即时疼痛、降低 PHN 的发生率,提高临床疗效,较吗啡不良反应减少且安全性更佳,在病人的临床感受、预后中更具有优势。

本研究中两组间不良反应主要表现为恶心、呕吐、便秘、头晕,均未出现镇静、呼吸抑制等严重不良反应,表明两组治疗方式均相对安全。PCA组不良反应为恶心、呕吐及便秘,其中恶心、呕吐考虑为对阿片类药物使用的耐受过程,经适应性治疗1~2日后逐渐缓解。便秘为阿片类药物最常见不良

反应,顽固性带状疱疹神经痛病人主要为老年人,多存在肠蠕动减慢的生理现象,氢吗啡酮会加重便秘的不良反应,因此可提前给予止吐、润肠通便等对症治疗改善相关症状。

综上所述,氢吗啡酮 PCA 治疗顽固性带状疱疹神经痛在减轻疼痛、改善睡眠、缓解焦虑上优于传统口服药物治疗。在病人入院后行初步筛查,辨别顽固性带状疱疹神经痛及普通型,采用氢吗啡酮 PCA 全程介入顽固性带状疱疹神经痛的治疗后,能更好改善病人疼痛症状,预防 PHN 的发生,改善病人的预后。

本研究仅为初步观察,随访时间短、纳入样本量少,对选择神经射频调控/脊髓电刺激镇痛未进行深一步探究,未来研究中将进一步补充。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参考文献

- [1] Diez-Domingo J, Parikh R, Bhavsar AB, et al. Can COVID-19 increase the risk of herpes zoster? A narrative review[J]. Dermatol Ther (Heidelb), 2021, 11(4):1119-1126.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组.带状疱疹中国专家共识[J].中华皮肤科杂志, 2018, 51(6):403-408.
- [5] Gross GE, Eisert L, Doerr HW, *et al*. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and ostherpetic neuralgia[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2020, 18(1):55-78.

• 64 •

- [6] 《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.
- [7] 王家双. 顽固性带状庖痊后神经痛现代诊疗及研究 [J]. 实用疼痛学杂志, 2020, 16(3):188-193.
- [8] 吴征元,王溢文,孙悦,等.糖尿病对带状疱疹后神经痛患者的预后影响及其危险因素研究[J].实用医学杂志,2021,37(14):1805-1810.
- [9] 曾永芬,金毅.带状疱疹后神经痛发病危险因素研究进展[J].中国疼痛医学杂志,2020,26(8):603-607.
- [10] Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, *et al*. A systematic review and metaanalysis of risk factors for postherpetic neuralgia[J]. Pain, 2016, 157(1):3054.
- [11] Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, et al. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: a cohort study[J]. Neurology, 2016, 87(1):94-102.
- [12] 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.
- [13] Hansson E, Forbes HJ, Langan SM, et al. Herpes zoster

- risk after 21 specific cancers: populationbased casecontrol study[J]. Br J Cancer, 2017, 116(12):1643-1651.
- [14] Wang XX, Zhang Y, Fan BF. Predicting postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster by machine learning: a retrospective study[J]. Pain Ther, 2020, 9(2): 627-635.
- [15] John AR, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult[J]. Infect Dis Clin North Am, 2017, 31(4):811-826.
- [16] Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et a1. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies[J]. Pain, 2014, 155:654-662.
- [17] Sommer C, Klose P, Welsch P, et al. Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration[J]. Eur J Pain, 2020, 24(1):3-18.
- [18] 李静,黄莹,陶高见,等.氢吗啡酮静脉自控镇痛联合普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛临床研究[J].中国疼痛医学杂志,2022,28(6):419-424.
- [19] 曾雅迪. 氢吗啡酮自控皮下镇痛控制带状疱疹性神经痛患者中重度疼痛的临床研究 [D]. 宜昌: 三峡大学, 2023.

・消 息・

2025 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。报道有关疼痛学科领域基础研究和临床诊疗具有原创性和前沿性重要研究成果的综合性学术刊物。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、中国科协"高质量科技期刊分级目录"等数据库收录。《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:北京市海淀区学院路38号,《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



