

者记忆功能的相关性[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(9): 542-546.

- [25] Tang S, Huang W, Lu S, et al. Increased plasma orexin-A levels in patients with insomnia disorder are not associated with prepro-orexin or orexin receptor gene polymorphisms [J].

Peptides, 2017, 88: 55-61.

- [26] Aou S, Li XL, Li AJ, et al. Orexin-A (hypocretin-1) impairs Morris water maze performance and CA1-Schaffer collateral long-term potentiation in rats [J]. Neuroscience, 2003, 119(4): 1221-1228.

带状疱疹后神经痛非药物治疗研究新进展

何家骥¹, 魏进旺¹ 综述 张建生² 审校

1. 兰州市第二人民医院, 甘肃省兰州市 730046
2. 兰州大学第二医院, 甘肃省兰州市 730030

摘要:带状疱疹后神经痛(PHN)是指疱疹急性暴发后持续3月或以上的一种慢性神经痛。患者可能会出现多种类型的疼痛,包括持续剧痛;烧灼痛;阵发性、针刺样疼痛;痛觉过敏;痛觉超敏。近年来越来越多新的非药物治疗方法不断出现,通过临床应用疗效明确,使无法使用口服药物控制疼痛患者生活质量明显提高,本文就各种非药物治疗方法及其作用机制做一综述。

关键词:带状疱疹;疱疹后神经痛;低强度激光疗法

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.03.028

水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)是线性、双链DNA病毒,感染人体后有两种病理表现形式。通常在儿童时期,初次感染这种病毒,可能会导致水痘。病毒随后迁移到脊髓背根神经节,在那里它可以无限期地潜伏。后来随着年龄增加,生活中压力过大或免疫系统抑制,可以引发带状疱疹病毒再激活。如果对神经有害刺激在短期内消退,神经功能会立即开始恢复,经过早期抗病毒治疗大部分患者随着时间的推移疼痛会逐渐缓解,但有些带状疱疹后遗神经痛(post-herpetic neuralgia, PHN)患者疼痛持续多年,通常对生活质量产生破坏性影响,给患者身心带来极大的痛苦,如何进行早期有效的治疗,降低带状疱疹后神经痛发生率,改善患者的生活质量一直是研究的重要课题,随着科技不断发展,出现了许多治疗神经痛新药物,但有部分患者各种药物治疗无效或不能耐受服药带来不良反应,各种非药物治疗方法应运而生^[1,2]。

1 定义及危险因素

带状疱疹后神经痛通常是指疱疹结痂愈合后皮损神经区域出现持续3个月以上顽固性病理性疼痛,为带状疱疹最常见的并发症之一,流行病学研究表明,约20%带状疱疹患者发展为带状疱疹后遗神经痛。最确定的危险因素是年龄,随着年龄的增长免疫功能下降使60岁以上的患者出现此并发症较机率较年轻人高15倍^[3]。其他危险因素包括:皮疹位于面部特别是眼睛周围;在受感染的区域出现持久的感觉障碍;严重的皮损;水痘-带状疱疹病毒抗体滴度急剧增高;疱疹急性期出现重度疼痛;免疫抑制状态:如人类免疫缺陷病毒(HIV)感染和某些恶性肿瘤、长期使用糖皮质激素、正在进行化疗和放射治疗;慢性肺部疾患及糖尿病患者;心理因素。

2 症状

大多数带状疱疹后遗神经痛出现这些典型症

收稿日期:2016-08-26;修回日期:2017-05-17

作者简介:何家骥(1977-),男,神经外科主治医师,硕士,主要从事功能神经外科研究。

通信作者:魏进旺(1969-),男,主任医师,主要从事脑血管病、周围神经病基础及临床研究。

状^[4]:①持续烧痛或酸痛;②间歇性剧烈的疼痛;③感觉阈值改变导致各种不同感觉异常主诉;④轻微机械或热刺激引起的疼痛(痛觉超敏)。

3 发病机制

带状疱疹后遗神经痛症状可有 3 个不同病理生理机制解释:第一,炎症反应对神经造成损害,异常的激惹刺激不断地从解剖结构完整的初级传入性感受器输入,感觉背根神经节和脊髓背侧角产生异常异位电位,周围神经纤维的持续的等距放电诱导致中枢敏化伴随痛觉过敏,并导致持续疼痛的感知。第二,动物模型研究表明,随着外周感觉纤维大量变性、坏死,幸存的轴突中枢侧枝可能与脊髓中变异细胞产生异常连接。这种解剖性重组导致感觉传导功能异常,可能产生自发性痛及异常性疼痛。第三,在大部分感觉缺失区域,大直径纤维脱髓鞘对传入神经中央神经元失去抑制作用,导致小直径纤维产生自发性刺激,产生持续疼痛并传递至中枢系统即痛性感觉缺失^[5]。

4 治疗方法

4.1 心理治疗

心理治疗是多学科综合治疗躯体疼痛不可或缺的部分,通常行为目标治疗策略是使患者重新认识到他们用药物无法控制的疼痛其实是可以控制的。它可以通过几种方法来完成^[6]:①引导影像法旨在刻画在患者的重点多感官的虚构场景。通常情况下,图像由病人引出,心理学家指导病人通过图像,以温暖的感觉代替疼痛麻木感。②渐进肌肉松弛疗法,指导患者从单个肌群交替紧张和放松到全身的肌肉,使他们能够识别和区分紧张与放松的感觉。生物反馈是教会慢性疼痛患者放松和自我调节的生理过程有效的方式。③催眠,教给患者一种有效放松的技术,对疼痛和麻木的感觉有镇痛作用。

4.2 针灸治疗

对于慢性疼痛患者针灸是一种有效的辅助治疗,它可刺激内源性阿片释放;通过针刺穴位可以使一定神经区域痛觉阈值降低;针灸还可刺激大脑对痛觉感知度下降^[7]。

4.3 电刺激

4.3.1 经皮神经电刺激(trans cutaneous electrical nerve stimulation, TENS) 通过皮肤将特定的低频脉冲电流输入人体以治疗疼痛的电疗方法。激活外周粗纤维在脊髓背角产生中央抑制,减少 A 和 C

类痛觉小直径纤维自发性刺激,关闭疼痛传入的闸门,从而缓解了疼痛症状。因其低风险,无严重的不良反应而被广泛用于治疗神经痛^[8]。

4.3.2 周围神经刺激(peripheral nerve stimulation, PNS)和周围神经束刺激(peripheral nerve field stimulation, PNFS) 通过可视化手术将刺激电极直接植入特定的神经或神经束,通常更多经皮放置刺激电极在特定外周神经或神经束附近,电刺激作用于外周,使疼痛区域感觉异常从而缓解疼痛^[9,10]。

4.3.3 皮质重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 以 5 ~ 20 Hz 至少 1000 次脉冲刺激对侧疼痛区域的初级运动皮质(M1),持续 2 周左右,可能有治疗效果,然而,疼痛缓解效果持续时间相当短^[11,12],因此,这项技术主要适用于对植入硬膜外运动皮质电刺激病人的术前评估。在未来,经颅磁刺激方法(包括反复经颅磁刺激试验和皮质兴奋性研究)应运用于对准备植入运动皮质电刺激病人的选择和评价^[13]。

4.3.4 经颅直流电刺激(trans cranial direct current stimulation, tDCS) 是一种非侵入性的,利用恒定、低强度直流电(1 ~ 2 mA)调节大脑皮质神经元活动。从技术角度来看,要比反复经颅磁刺激更容易应用。然而,其在治疗慢性疼痛的作用还有待确定,因此,tDCS 已很少用于治疗神经病理性疼痛综合征。

4.3.5 脊髓刺激(spinal cord stimulation, SCS) 用介入性方法将电极植入疼痛相应脊髓节段的硬膜外间隙给予适宜的刺激,适用于难以通过药物治疗且持续 72 h 疼痛的患者。可能机制:抑制宽动态范围(WDR)神经元的活动;抑制神经免疫反应;抑制血清素神经元和蓝斑神经元;抑制交感神经的传出纤维;激活脊髓背角中抑制性 GABA 能中间神经元;刺激外周释放血管舒张蛋白。

4.3.6 脑深部刺激(deep brain stimulation, DBS)和运动皮质电刺激(motor cortex stimulation, MCS) 运动皮质电刺激更容易执行,比深部脑刺激具有更广泛的适应证,选择适合于脑深部刺激或运动皮质刺激的标准仍有待明确界定。少量的对照试验表明运动皮质电刺激治疗神经病理性疼痛有效,但还需要大型、对照、多中心临床研究确认^[15,16]。

4.4 热射频和脉冲射频

热射频(thermal radio-frequency, TRF)使用持续高频电流(100000 ~ 500000 Hz)使组织产生摄氏

45℃或更高的温度,它是用热来破坏痛觉通路的神经损毁术。然而用于神经病理性疼痛的治疗尚有争议,因为神经消融可以导致持久的运动障碍、感觉减退迟钝、本体感觉损失、局部麻痹和传入神经阻滞性疼痛。脉冲射频(pulsed radio-frequency, PRF)可替代热射频,电流通过短脉冲传递,探针尖端表面温度不会超过摄氏42℃,从而可避免损伤。脉冲射频已用于治疗各种慢性疼痛状态,但是镇痛作用的机制尚不明确,最优的电气参数(电压和持续时间)仍未确立^[17]。

4.5 低强度激光治疗法

低强度激光治疗法(low level laser therapy, LLLT)治疗带状疱疹后神经痛机制:①β内啡肽的升高:多项临床研究报告 LLLT 照射导致局部和全身性增加此内源性肽,随后疼痛减少。②阻止C纤维传入神经的去极化:可以明显降低疼痛,特别是在传导速度低的神经通路,如非甲基化痛感受器的传入轴突。激光照射可以抑制感觉通路传入纤维的兴奋。③增加一氧化氮产生:NO对痛觉有直接或间接的影响。作为一种神经递质,对正常神经细胞传递冲动动作电位有重要作用,NO的血管舒张作用可以间接提高神经细胞灌注和氧合程度。④增加神经细胞动作电位:健康神经细胞的动作电位往往静息电位-70 mV和去极化在约-20 mV。受损的细胞的膜电位接近-20 mV从而导致疼痛刺激。LLLT可以帮助恢复的-70 mV正常范围动作电位接近。激光治疗提高复合肌肉动作电位值和神经潜伏期动作电位值。⑤轴突的萌芽和神经细胞再生:几项研究记录了 LLLT 诱导轴突出芽的能力和受损的神经组织中神经再生,因神经结构损害被放大疼痛感会相应减轻。细胞再生和发芽可能协助疼痛减轻。⑥减少缓激肽水平:缓激肽水平增高由皮肤和内脏刺激痛觉传入引起疼痛加强。激光诱导减少血浆激肽释放酶、增加激肽II和NO被认为促使缓激肽减少,从而使疼痛缓解。⑦增加释放乙酰胆碱:通过增加可用的乙酰胆碱,有助于自主神经、体神经和感觉神经通路神经信号传输正常化。⑧离子通道正常化:LLLT促进Ca²⁺、Na⁺和K⁺浓度正常化,从而使得由离子的浓度变化引起的疼痛减少。

5 总结

尽管带状疱疹后遗神经痛有许多治疗性药物,到目前为止没有一种药物最大疗效超过40%。此

外,药物不良反应使药物治疗并不能解决高龄患者带状疱疹后遗神经痛。非药物治疗已被证明可以有效地减少40%~95%患者疼痛,并为临床医生提供更有效的治疗方案^[20]。但是,目前我国医疗机构中带状疱疹后遗神经痛主要由皮肤科医师诊治,从而导致非药物治疗使用及患者认知程度极低。因此,应积极鼓励疼痛科、精神科及神经外科医师参与到治疗工作中来,以提高对带状疱疹后神经痛治疗水平,同时提高患者对以上治疗方式的接受程度,以便非药物治疗能更快的推广,能使更多患者受益。

参 考 文 献

- [1] Lang PO, Ferahta N. Recommendations for treatment and prevention of herpes zoster and associated pain in aged adults [J]. Rev Med Interne, 2016, 37(1): 35-42.
- [2] Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J. Post-herpetic Neuralgia; a Review [J]. Curr Pain Headache Rep, 2016, 20(3): 17.
- [3] Paisley P, Serpell M. Diagnosis and management of postherpetic neuralgia [J]. Practitioner, 2015, 259(1778): 21-24, 2-3.
- [4] Jeon YH. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia; Practical Consideration for Prevention and Treatment [J]. Korean J Pain, 2015, 28(3): 177-184.
- [5] Mendlik MT, Uritsky TJ. Treatment of Neuropathic Pain [J]. Curr Treat Options Neurol, 2015, 17(12): 50.
- [6] Meize-Grochowski R, Shuster G, Boursaw B, et al. Mindfulness meditation in older adults with postherpetic neuralgia; a randomized controlled pilot study [J]. Geriatr Nurs, 2015, 36(2): 154-160.
- [7] Fang X, Han L, Wu H. Therapeutic effect observation on the treatment of post-herpetic neuralgia with electroacupuncture [J]. People's Mil Med, 2013, 12: 1427-1428.
- [8] Stepanovic A, Kolšek M, Kersnik J, et al. Alrevention of post-herpetic neuralgia using transcutaneous electrical nerve stimulation [J]. Wien Klin Wochenschr, 2015, 127(9-10): 369-374.
- [9] Lerman IR, Chen JL, Hiller D, et al. Novel High-Frequency Peripheral Nerve Stimulator Treatment of Refractory Postherpetic Neuralgia; A Brief Technical Note [J]. Neuro-modulation, 2015, 18(6): 487-493.
- [10] D'Ammando A, Messina G, Franzini A, et al. Peripheral nerve field stimulation for chronic neuropathic pain; a single institution experience [J]. Acta Neurochir (Wien), 2016, 158(4): 767-772.
- [11] Ma SM, Ni JX, Li XY, et al. High-Frequency Repetitive

- Transcranial Magnetic Stimulation Reduces Pain in Postherpetic Neuralgia [J]. Pain Med , 2015 , 16 (11) : 2162-2170 .
- [12] Galhardoni R , Correia GS , Araujo H , et al . Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain : a review of the literature [J] . Arch Phys Med Rehabil , 2015 , 96 (4 Suppl) : S156-S172 .
- [13] Ayache SS , Ahdab R , Chalah MA , et al . Analgesic effects of navigated motor cortex rTMS in patients with chronic neuropathic pain [J] . Eur J Pain , 2016 , 7 : 1-10 .
- [14] Liu MX , Zhong J , Zhu J , et al . Treatment of postherpetic neuralgia using DREZotomy guided by spinal cord stimulation [J] . Stereotact Funct Neurosurg , 2015 , 93 (3) : 178-181 .
- [15] Honey CM , Tronnier VM , Honey CR . Deep brain stimulation versus motor cortex stimulation for neuropathic pain : A mini-review of the literature and proposal for future research [J] . Comput Struct Biotechnol J , 2016 , 14 : 234-237 .
- [16] Boccard SG , Pereira EA , Moir L , et al . Deep brain stimulation of the anterior cingulate cortex : targeting the affective component of chronic pain [J] . Neuroreport , 2014 , 25 (2) : 83-88 .
- [17] Wan CF , Liu Y , Dong DS , et al . Bipolar High-Voltage , Long-Duration Pulsed Radiofrequency Improves Pain Relief in Postherpetic Neuralgia [J] . Pain Physician , 2016 , 19 (5) : 721-728 .
- [18] Chen YT , Wang HH , Wang TJ , et al . Early application of low-level laser may reduce the incidence of postherpetic neuralgia (PHN) [J] . J Am Acad Dermatol , 2016 , 75 (3) : 572-577 .
- [19] Knapp DJ . Postherpetic neuralgia : case study of class 4 laser therapy intervention [J] . Clin J Pain , 2013 , 29 (10) : e6-e9 .
- [20] Salah S , Thomas L , Ram S , et al . Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Oral Medications Compared with Placebo Treatment in the Management of Postherpetic Neuralgia [J] . J Oral Facial Pain Headache , 2016 , 30 (3) : 255-266 .