

[J]. Indian J Med Res, 2011, 134(1): 15-21.

[15] 孙峰, 戴月梅. 疗程对新疆地区肺栓塞患者华法林抗凝临床疗效的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 140(27): 411-413.

[16] Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients results of meta-analysis [J]. Ann Surg, 1988, 208(2): 227-240.

[17] Saczynski JS, Spencer FA. Twenty-year trends in the incidence of stroke complicating acute myocardial infarction;

Worcester Heart Attack Study [J]. Arch Intern Med, 2008, 168(19): 2104-2110.

[18] Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, et al. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction [J]. Arch Intern Med, 2005, 165(7): 784-789.

(收稿日期: 2011-10-08 修回日期: 2011-12-22)

· 综 述 ·

带状疱疹后神经痛治疗进展

王鸿健 综述, 高永良[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院皮肤科 400016)

关键词: 疱疹, 带状, 神经痛; 治疗; 进展

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)16-1654-03

带状疱疹后神经痛(post-herpetic neuralgia, PHN)是带状疱疹皮损愈合后遗留的顽固性神经病理性疼痛,为带状疱疹最常见的并发症之一。该病随年龄增长发生率增高,40岁以上带状疱疹(herpes zoster, HZ)患者约30%可以引起PHN^[1],其长期持续的剧烈疼痛,给患者身心带来极大的痛苦。如何进行有效的治疗、改善患者的生活质量一直是研究的重要课题,现就带状疱疹后神经痛治疗进展综述如下。

1 系统用药

PHN的系统治疗常使用三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)、抗癫痫类药物、阿片类药物等治疗,其中以TCAs、抗癫痫类药物作为一线用药。

1.1 TCAs TCAs通过阻滞去甲肾上腺素及5-羟色胺再摄取,从而抑制脊髓神经元达到减轻疼痛的效用。因其疗效肯定,长期以来作为治疗PHN的一线用药。此类药物包括阿米替林、去甲替林、地昔帕明及马普替林,临床上以阿米替林及去甲替林镇痛效果佳^[2-4]。TCAs主要不良反应为抗胆碱能不良反应(嗜睡、口干、便秘、食欲增加),偶尔发生视物模糊、尿潴留、青光眼及情绪改变。

1.2 抗癫痫类药物 抗癫痫类药物与神经元膜稳定性有关,通过减少神经元的异常放电而减轻疼痛^[5]。此类药物包括卡马西平、拉莫三嗪、托吡酯、加巴喷丁及普瑞巴林等。目前临床应用较新的药物为GEn(gabapentin enacarbil)、普瑞巴林及托吡酯。

GEn为加巴喷丁前体药物,在胃肠道内通过高容量转运机制改善了加巴喷丁载体依赖性的吸收局限。Backonja等^[6]研究表明GEn缓释片较安慰剂组在睡眠、情绪、患者整体状况方面有明显改善,与加巴喷丁胶囊相比,增加了血加巴喷丁浓度,具有安全、有效及易耐受的特点^[6]。普瑞巴林为γ-氨基丁酸的结构衍生物,其吸收为线性药代动力学模型,具有相当于加巴喷丁6倍的镇痛效果。Semel等^[7]研究表明,普瑞巴林(150~600 mg/d)显著减少65岁以上人群神经病理性疼痛,与年轻人群疼痛改善相似,因其无可知的与其他药物相互作用而成为老年PHN患者治疗的重要选择。

托吡酯为一个带有磺胺基团的单糖衍生物,可能通过电压门控性钠离子通道及钙通道调节,增强了γ-氨基丁酸的抑制作用,阻滞α-氨基羟甲基恶唑丙酸/谷氨酸受体,从而达到减缓神经痛的作用。目前循证医学将其定为三线抗神经药物^[8-9]。Fowler等^[10]用托吡酯50 mg,1天2次治疗1例难治性老年男性PHN患者,经过3个月,患者疼痛减少到完全停用阿片类药物镇痛。

1.3 阿片类止痛药 阿片类止痛药通过激动中枢受体发挥止痛作用,作用可能比TCAs效果好,但其中较强效药物多,仅用于特殊疾病的疼痛,故不作为治疗疼痛的一线用药。该类药物包括吗啡、羟考酮、羟甲左吗喃、曲马多等,主要不良反应为呼吸抑制、便秘、镇静、恶心、呕吐、烦躁、成瘾性,不能与抗癫痫药一同使用。

1.4 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂

可改变异常的中枢神经系统的痛觉活动,主要有氯胺酮,有少量证据证明其对一些患者有效,不良反应为瘙痒、注射部位痛性结节、恶心、疲劳、眩晕、幻想及认知障碍。

1.5 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂

GW406381为一种高选择性COX-2抑制剂。在一项209例PHN患者的随机、双盲、安慰剂对照实验,随机用25 mg或者50 mg GW406381与安慰剂对比治疗3周,两种剂量药物治疗在减轻疼痛方面均强于安慰剂,但无统计学意义,随着治疗时间延长,治疗组显示出了较安慰剂组疗效更好的趋势,同时GW406381在老年患者中有良好耐受性^[11]。

2 局部用药

局部用药对于一些PHN患者治疗效果是肯定的,主要是通过调整水痘-带状疱疹病毒感染的痛觉传入神经的异位放电产生镇痛效果。局部治疗常常用于系统治疗有禁忌的PHN患者。

2.1 非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) NSAID通过抑制环氧合酶,减少前列腺素(prostaglandin, PG)合成,进而达到止痛效果。HZ及PHN早期疼痛与组织损伤及炎症有关,并与PG水平平行,NSAID常作用于

以上两个阶段, 该类药物有: 阿司匹林、吲哚美辛、双氯芬酸等。外用阿司匹林在缓解 PHN 疼痛方面证明优于安慰剂组, 而吲哚美辛、双氯芬酸、苯达明并没有这种作用。

2.2 利多卡因制剂 利多卡因制剂主要通过局部麻醉来减轻 PHN 患者疼痛, 由于其系统吸收少, 全身不良反应轻, 患者耐受性好, 目前多主张为一线用药。临床上常用利多卡因贴剂及利多卡因定量气雾剂。

Wolff 等^[12]对 5% 利多卡因贴剂与其他 PHN 相关治疗进行 Meta 分析后认为, 5% 的利多卡因贴剂与其他相关治疗相比具有相似或更好的 PHN 疼痛治疗效果。Kanai 等^[13]研究表明外用 8% 利多卡因定量气雾剂可快速镇痛, 对于再发的阵发性疼痛效果好, 同时具有全身不良反应轻、方便使用的优点。

2.3 辣椒素制剂 辣椒素是从红辣椒中提取的有效成分, 其具体止痛机制尚不清楚, 可能是选择性作用于周围神经 C 纤维和 A δ 纤维的辣椒素受体, 引发 P 物质的释放并阻断其合成, 最终耗竭神经末梢的 P 物质和其他神经递质, 减少或消除疼痛刺激从周围神经到中枢神经的传递。临床上应用较多的为 8% 的辣椒素贴 (NGX-4010)。

Backonja 等在一项为期 12 周的多中心、随机、双盲、对照研究中, 对 402 例 PHN 患者随机分别应用 60 min NGX-4010 (640 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 8% 辣椒碱) 或低浓度辣椒碱对照皮贴 (3.2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 0.04% 辣椒碱), 其结果表明 NGX-4010 可迅速缓解 PHN 患者疼痛, 并能提供长达 12 周的效用, 大多数患者能够耐受且无全身系统用药不良反应^[14]。上述结果在 Irving 等^[15]的研究中也得到了证实。

3 神经阻滞

神经阻滞是指在末梢的脑脊髓神经节、脑脊髓神经、交感神经节等神经内或神经附近注入药物, 或用物理方法给予刺激, 阻断神经传导功能。具有用药剂量小、阻滞部位明确、用药不良反应少等优点, 包括局部神经阻滞、椎旁神经阻滞、硬膜外神经阻滞、其他神经干及分支阻滞等。

3.1 局部神经阻滞 皮损区局部阻滞主要作用于表、真皮间躯体神经感受器和交感神经感受器, 从而阻断皮肤疼痛感受器达到止痛效果。近来有学者研究表明, 在 PHN 疼痛皮损区进行肉毒素局部注射可以较注射利多卡因、安慰剂更能减少患者疼痛、改善患者睡眠质量及减少患者阿片类药物的使用量^[16]。

3.2 硬膜外阻滞 咪达唑仑是一种水溶性的苯二氮卓类药物, 其作用机制是与脊髓内的苯二氮卓- γ -氨基丁酸-A 受体复合物相互作用, 是一种很有应用前景的镇痛药物。Dureja 等^[17]利用咪达唑仑行 PHN 患者腰骶部皮损鞘内注射, 认为单用咪达唑仑 (2 mg) 鞘内注射与硬膜外注射甲强龙 (60 mg) 一样具有较好的短期止痛效果, 两者联合具有更持续的止痛作用 (因为具有互补的镇痛机制), 且使用止痛药的剂量明显减少。除了一个温和的镇静作用外未见明显不良反应。

镁为 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂, 对 PHN 有一定疗效, 且没有拟精神病药物不良反应, 但静脉用药提高了血清镁剂量, 可能引起致死性的呼吸麻痹、低体温及昏迷等不良反应, Yu 等^[18]在局部皮损区用 100 mg 硫酸镁及 1 mL 0.2% 的罗哌卡因 (共计 2 mL) 经皮硬膜外注射, 1 周 1 次, 共 3 次, 治疗 1 例难治性 PHN 患者, 疗效满意, 认为经皮硬膜外硫酸镁注射的优势在于更准确地到达靶目标, 减少镁的用量, 治疗效果肯定。

3.3 脊髓刺激 脊髓刺激术 (spinal cord stimulation, SCS) 是将电极植入相应脊髓节段的硬膜外间隙给予适宜的刺激, 阻断疼痛信号的传导, 从而达到镇痛目的的一种方法, 对于药物治

疗反应较差的 PHN 患者是值得尝试的治疗手段。

3.4 经皮外周神经刺激术 (peripheral nerve stimulation, PNS)

PNS 是指经皮在疼痛区域安置电极以刺激受水痘一带状疱疹病毒影响的外周神经区域, 并通过这些外周神经将刺激汇聚后传回脊髓。其镇痛机制尚不明了, 有报告称可能与直接刺激中枢疼痛处理系统, 对多种神经递质 (如 γ -氨基丁酸、血管活性肠肽、神经降压素、内源性阿片肽和其他胺类) 进行调节有关^[19-20]。与 SCS 相比较, PNS 已被用来治疗一些特殊部位的受损神经疼痛, 包括枕部、髂腹股沟、眶上和三甲神经痛, 具有简单、微创、低风险、没有药物副作用等优点。Kouroukli 等^[21]运用 PNS 成功治疗了 2 例难治性胸部 PHN 患者, 认为经皮外周神经刺激可成为 1 个难治性 PHN 的选择方案, 尤其对于那些具有合并症且使用其他治疗受限的老年患者。

4 神经毁损

神经毁损是通过药物、射频等技术毁损痛觉神经纤维传导支, 阻断疼痛信号的传导, 从而达到控制疼痛的目的。主要有周围神经毁损术、脊神经后根毁损术、半月神经节毁损术等方法。常用药物有: 无水乙醇、5%~8% 酚甘油、丝裂霉素、盐酸阿霉素等。近年来脉冲射频 (pulse repetition frequency, PRF) 得到了更多的应用, 其不同于无水乙醇等传统的化学毁损方法, 具有定位准确、毁损范围精确、并发症少等优势。Kim 等^[22]在透视下对 49 例难治性 PHN 患者的脊髓背根神经节进行脉冲射频治疗, 每次治疗达到 42 $^{\circ}\text{C}$, 维持 120 s, 共 3 次, 4 周后显示出了优良效果, 并维持到随访的 12 周。其结果表明 PRF 损伤脊髓背根神经节对于治疗难治性 PHN 具有显著效果。

5 其他

5.1 物理治疗 包括电疗法、光疗法 (紫外线、激光、超激光等)、超声波疗法、冷喷等。17 例 PHN 患者进行 1 周 3 次宽频中波紫外线光谱 (narrow-band ultraviolet B, nbUVB) 患处照射, 连续 15 次或疼痛消失后结束治疗。在治疗结束时和随访 3 个月的言语评定量表均有显著改善 ($P=0.005$), 表明 nbUVB 可能对 PHN 治疗有益^[23]。有学者利用液氮对局部神经敏感区皮损外喷, 1 周 1 次, 每次 30 s, 在第 6 个治疗周前, 94% 患者获得明显疼痛改善^[24]。

5.2 针刺疗法 祖国医学认为, 带状疱疹后遗神经痛为热毒余邪, 伤及络脉, 致络脉不和, 气血淤滞, 不通则痛所致, 故应用针刺治疗达到理气活血、通络止痛的治疗目的。

5.3 心理疗法 PHN 患者长期剧烈的疼痛, 易产生心理疾患, 严重时会出现自杀倾向, 故在药物治疗的同时, 应积极进行心理干预。包括行为疗法和暗示疗法。78 例 PHN 患者心理干预研究表明, 药物治疗联合心理干预优于单纯的药物治疗, 明显改善了患者生活质量^[25]。

6 小结

随着对带状疱疹后神经痛认识的增加, 治疗带状疱疹后神经痛的方法得到了极大的丰富, 但单独用药效果仍不够理想, 部分治疗方法尚缺少大规模的临床研究评价, 如何更合理地提供治疗方案, 减少不良反应的发生, 还有待进一步的研究和探索。

参考文献:

- [1] 赵辨. 中国临床皮肤病学 [M]. 4 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2009: 396.
- [2] Hemptenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, et al. Anal-

- gesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review[J]. *PLoS Med*, 2005, 2(7): e164.
- [3] Argoff CE, Katz N, Backonja M. Treatment of postherpetic neuralgia: a review of therapeutic options[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2004, 28(4): 396-411.
- [4] Douglas MW, Johnson RW, Cunningham AL. Tolerability of treatments for postherpetic neuralgia[J]. *Drug Safety*, 2004, 27(15): 1217-1233.
- [5] Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Neurology*, 2003, 60(8): 1274-1283.
- [6] Backonja MM, Canafax DM, Cundy KC. Efficacy of gabapentin enacarbil vs placebo in patients with postherpetic neuralgia and a pharmacokinetic comparison with oral gabapentin[J]. *Pain Med*, 2011, 12(7): 1098-1108.
- [7] Semel D, Murphy TK, Zlateva G, et al. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies[J]. *BMC Fam Pract*, 2010, 11: 85.
- [8] Thienel U, Neto W, Schwabe SK, et al. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials[J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2004, 110(4): 221-231.
- [9] Khoromi S, Patsalides A, Parada S, et al. Topiramate in chronic lumbar radicular pain[J]. *J Pain*, 2005, 6(12): 829-836.
- [10] Fowler JA, Shen JY, Bettinger TL. Successful use of topiramate in a patient with severe postherpetic neuralgia[J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(1): 139-142.
- [11] Shackelford S, Rauck R, Quessy S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a selective COX-2 inhibitor, GW406381, in patients with postherpetic neuralgia[J]. *J Pain*, 2009, 10(6): 654-660.
- [12] Wolff RF, Bala MM, Westwood M, et al. 5% lidocaine-medicated plaster vs other relevant interventions and placebo for post-herpetic neuralgia (PHN): a systematic review[J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2011, 123(5): 295-309.
- [13] Kanai A, Kumaki C, Niki Y, et al. Efficacy of a metered-dose 8% lidocaine pump spray for patients with post-herpetic neuralgia[J]. *Pain Med*, 2009, 10(5): 902-909.
- [14] Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(12): 1106-1112.
- [15] Irving GA, Backonja MM, Duntzman E, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia[J]. *Pain Med*, 2011, 12(1): 99-109.
- [16] Xiao L, Mackey S, Hui H, et al. Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia[J]. *Pain Med*, 2010, 11(12): 1827-1833.
- [17] Dureja GP, Usmani H, Khan M, et al. Efficacy of intrathecal midazolam with or without epidural methylprednisolone for management of post-herpetic neuralgia involving lumbosacral dermatomes[J]. *Pain Physician*, 2010, 13(3): 213-221.
- [18] HK Yu, Lee JH, Cho SH, et al. Relief of postherpetic neuralgia with transforaminal epidural injection of magnesium-a case report[J]. *Korean J Pain*, 2011, 24(1): 53-56.
- [19] Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input[J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 7): 1496-1509.
- [20] Le Doare K, Akerman S, Holland PR, et al. Occipital afferent activation of second order neurons in the trigemino-cervical complex in rat[J]. *Neuroscience Letters*, 2006, 403(1-2): 73-77.
- [21] Kouroukli I, Neofytos D, Panaretou V, et al. Peripheral subcutaneous stimulation for the treatment of intractable postherpetic neuralgia: two case reports and literature review[J]. *Pain Practice*, 2009, 9(3): 225-229.
- [22] Kim YH, Lee CJ, Lee SC, et al. Effect of pulsed radiofrequency for postherpetic Neuralgia[J]. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2008, 52(8): 1140-1143.
- [23] Nabarawy EE. The use of narrow band ultraviolet light B in the prevention and treatment of postherpetic neuralgia (A pilot study)[J]. *Indian J Dermatol*, 2011, 56(1): 44-47.
- [24] Calandria L. Cryoanalgesia for post-herpetic neuralgia: a new treatment[J]. *Int J Dermatol*, 2011, 50(6): 746-750.
- [25] 邓斌,戴永江,林岷格,等. 心理干预对带状疱疹后遗神经痛患者生活质量的影响[J]. *海南医学*, 2008, 19(9): 116.

(收稿日期: 2011-10-13 修回日期: 2011-12-26)

(上接第 1630 页)

- Mol Cell Cardiol*, 2006, 41(3): 389-405.
- [11] 曾晓春, 张海峰, 林葆菁, 等. 阿霉素致大鼠心力衰竭干预防起点探讨[J]. *岭南心血管病杂志*, 2010, 16(3): 232-233.
- [12] Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, et al. Correlation between serum levels of cardiac troponin and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(7): 2237-2243.
- [13] Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, et al. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: Longterm follow-up study[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(1): 191-196.

(收稿日期: 2011-10-23 修回日期: 2011-12-30)