

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.19.004

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190827.1512.004.html>(2019-08-27)

神经妥乐平联合普瑞巴林治疗血液透析患者 带状疱疹后遗神经痛的临床研究*

熊 艳,徐艳梅,许传文[△]

(湖北省武汉市第四医院/华中科技大学同济医学院附属普爱医院肾内科 430000)

[摘要] **目的** 观察神经妥乐平联合普瑞巴林对血液透析患者合并带状疱疹后遗神经痛的临床疗效及安全性,探讨血液透析合并带状疱疹后遗神经痛的临床治疗方法。**方法** 选择该院血液透析中心 2014 年 3 月至 2018 年 8 月维持性血液透析合并带状疱疹后遗神经痛的患者 38 例,所有患者除维持性血液透析及一般治疗外,18 例对照组患者采用普瑞巴林胶囊治疗,20 例观察组患者在对照组基础上加用神经妥乐平注射液治疗,两组患者均接受 8 周的治疗,观察血液透析患者带状疱疹后神经痛症状缓解的有效率等指标。**结果** 治疗组患者临床总有效率(90.00%)明显高于对照组(72.22%),差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组患者治疗后疼痛视觉模拟评分(VAS)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分和匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分均明显低于对照组及治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 神经妥乐平联合普瑞巴林治疗维持性血液透析合并带状疱疹后神经痛患者可有效缓解疼痛症状,提高患者睡眠质量,改善患者抑郁状态,且不增加不良反应发生风险。

[关键词] 神经妥乐平;普瑞巴林;肾透析;神经痛,带状疱疹后**[中图法分类号]** R453.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)19-3253-04

Study on Neurotropin assisting Pregabalin in the treatment of secondary post-herpetic neuralgia in uremic patients underwent maintenance hemodialysis*

XIONG Yan, XU Yanmei, XU Chuanwen[△](Wuhan Fourth Hospital/Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong
University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy and safety of Neurotropin assisting Pregabalin in the treatment of secondary post-herpetic neuralgia in uremic patients underwent maintenance hemodialysis. **Methods** A total of 38 patients with post-herpetic neuralgia underwent maintenance hemodialysis were divided into the control group and the treatment group. The control group ($n=18$) was given loratadine Pregabalin. The treatment group ($n=20$) was additionally given Neurotropin on the basis of the control group. Both groups received treatment for 8 weeks. The clinical efficacy was compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the treatment group (90.00%) was significantly higher than that of the control group (72.22%), the difference was statistical significant ($P < 0.05$); visual analogue scale (VAS) score, Hamilton depression scale (HAMD) score and pittsburgh sleep quality index (PSQI) score of the treatment group after treatment were significantly lower than those of the control group and before treatment, the difference was statistical significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Neurotropin assisting Pregabalin in the treatment of secondary post-herpetic neuralgia in patients with maintenance hemodialysis can efficiently relieve the pain symptoms, improve sleep quality, and not increase the risk of adverse events.

[Key words] neurotropin; pregabalin; renal dialysis; neuralgia, postherpetic

带状疱疹是水痘-带状疱疹病毒引起的侵犯皮肤和神经的急性病毒性皮肤病^[1],其主要并发症是后遗

神经痛。尿毒症患者普遍因贫血、营养不良、微炎症状态、维生素和微量元素缺乏及长期透析致其自身免

疫力低下,容易并发带状疱疹,且疼痛剧烈,病情复杂,治疗困难,给患者身体及心理带来巨大的痛苦。本研究观察神经妥乐平联合普瑞巴林对维持性血液透析的患者继发带状疱疹及后遗神经痛的临床效果及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 3 月至 2018 年 8 月本院行维持性血液透析治疗且合并带状疱疹后遗神经痛的 38 例患者为研究对象,发病时均未应用免疫抑制剂。所有患者均具有带状疱疹典型的临床表现,且发病后经过各种药物治疗后皮疹消退但疼痛症状持续 1 个月以上,疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS) >5 分。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组和给药 采用平行、随机、单盲对照原则,采用随机数字表法将患者按就诊顺序分为两组。所有患者均采用德国费森尤思透析机及一次性高通量透析器,每周透析 12 h,所有患者均应用促红细胞生成素改善贫血、控制血压、控制营养不良及带状疱疹的一般治疗。在此基础上根据患者治疗情况分为对照组($n=18$)和治疗组($n=20$)。对照组采用普瑞巴林胶囊(乐瑞卡),起始 75 mg/d,分 2 次服用,1 周后 150 mg/d,分 2 次服用,治疗 2 周后仍未缓解者,加量至 300 mg/d,分 2 次服用维持应用。治疗组在对照组用药的基础上应用神经妥乐平注射液 10.8 Uu/d,注射 2 周,2 周后改为神经妥乐平口服,每次 4.0 NU,每天 2 次,疗程 6 周,共治疗 8 周。治疗期间保证所有患者尿素清除指数(Kt/V) >1.3 。

1.2.2 疗效标准

1.2.2.1 VAS 采用 VAS 判断疼痛程度。VAS 标准:0 分,无疼痛症状;1~3 分,轻度疼痛,不影响日常活动;4~6 分,中度疼痛,发作时影响日常休息;7~10 分,重度疼痛,发作时必需卧床。

1.2.2.2 临床疗效评估 (1)痊愈:疼痛消失,局部无麻木、痒、蚁行感等异常感觉, VAS 为 0 分;(2)显效:疼痛基本消失,不需另服止痛药,但局部偶有轻微隐痛、麻木、痒、蚁行感, VAS 较治疗前降低大于或等于 80%;(3)有效:疼痛较前减轻,偶尔需服用止痛药, VAS 较治疗前降低 20%~ $<80\%$;(4)无效:疼痛未减轻, VAS 较治疗前降低小于 20%。治疗总有效率=治愈率+显效率+有效率。

1.2.2.3 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评分 通过 HAMD 对患者进行问卷调查,其中总分小于 8 分为正常,8~20 分为可能有抑郁症, $>20\sim35$ 分确诊为抑郁症, >35 分为严重抑

郁症。

1.2.2.4 匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分 睡眠质量采用 PSQI 评分,包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物及日间功能,分值 0~21 分,分值越高提示睡眠质量越差。

1.2.2.5 安全性评价 记录患者不良反应(包括头晕、口干、嗜睡、过敏、胃肠道等)发生例数,计算不良反应发生率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 治疗前两组患者的性别、透析龄、BMI、清蛋白(ALB)、血红蛋白(HGB)、Kt/V、血肌酐(Scr)、C 反应蛋白(CRP)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	对照组($n=18$)	治疗组($n=20$)
男/女(n/n)	8/10	9/11
透析龄($\bar{x}\pm s$, 个月)	6.47 \pm 3.43	6.02 \pm 3.04
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	20.12 \pm 2.50	20.82 \pm 1.64
ALB($\bar{x}\pm s$, g/L)	31.86 \pm 6.57	31.42 \pm 6.24
HGB($\bar{x}\pm s$, g/L)	89.47 \pm 14.37	89.16 \pm 13.84
Kt/V($\bar{x}\pm s$)	1.05 \pm 0.12	1.02 \pm 0.15
Scr($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	1 243.84 \pm 239.67	1 229.65 \pm 214.37
CRP($\bar{x}\pm s$, mg/L)	18.91 \pm 6.42	18.17 \pm 5.70

2.2 两组患者临床疗效比较 治疗组患者总有效率高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

组别	n	治愈(n)	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率[$n(\%)$]
对照组	18	0	3	10	5	13(72.22)
治疗组	20	0	7	11	2	18(90.00)

2.3 治疗前后 VAS 及 HAMD 评分比较 治疗前两组患者 VAS、HAMD 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后各时间点 VAS、HAMD 评分均较治疗前显著降低,且两组组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 PSQI 评分比较 两组患者治疗前与治疗前后各时间点比较,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者 PSQI 评分较对照组降低明显,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组患者治疗前后不良反应比较 对照组患者

不良反应发生率为 5.56%，治疗组为 5.00%，组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)，见表 5。

表 3 两组患者治疗前后 VAS、HADM 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

项目	对照组($n=18$)	治疗组($n=20$)
VAS		
治疗前	7.83±1.25	7.95±1.05
治疗后 2 周	6.11±1.28	5.20±1.30
治疗后 4 周	5.11±1.57	3.82±1.76
治疗后 8 周	4.05±2.29	2.55±2.08
HADM		
治疗前	23.21±2.62	23.40±2.57
治疗后 2 周	16.37±2.82	14.57±2.74
治疗后 4 周	13.83±2.25	9.45±1.88
治疗后 8 周	11.57±4.22	7.21±5.39

表 4 两组患者治疗前后 PQSI 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

项目	对照组($n=18$)	治疗组($n=20$)
治疗前	15.17±3.79	15.80±3.01
治疗后 2 周	12.73±0.98 ^a	10.40±1.52 ^{ab}
治疗后 4 周	9.17±1.47 ^a	7.73±0.77 ^{ab}
治疗后 8 周	6.62±3.15 ^a	5.05±2.23 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组比较

表 5 两组患者治疗前后不良反应比较

组别	n	头昏 (n)	胃肠道 反应(n)	过敏 n	口干 (n)	乏力 (n)	不良反应 发生率(%)
对照组	18	0	1	0	0	0	5.56
治疗组	20	1	0	0	0	0	5.00

3 讨论

带状疱疹后遗症神经痛是水痘-带状疱疹病毒激发免疫和(或)炎性反应持续损伤周围和(或)中枢神经元所致慢性复杂性神经病理性疼痛,定义为带状疱疹皮损痊愈后疼痛持续大于 4 周。带状疱疹后遗症神经痛危险因素包括女性、高龄、前驱症状重、急性期皮疹和疼痛重、免疫力低下等^[2]。尿毒症透析患者普遍存在免疫功能低下、高血压、贫血、营养不良、毒素蓄积、维生素和微量元素缺乏等情况,使带状疱疹的发病率比健康人群明显增加^[3]。同时患者本身由于经济及生理多重因素的折磨,抑郁倾向及睡眠障碍远远高于普通人群^[4],导致这类患者的临床治疗效果及预后均较差,且带状疱疹后遗症神经痛的发病率远高于普通人群。有研究曾对照肾脏病及非肾脏病并发带状疱疹病例,发现肾脏病并发带状疱疹的患者皮疹结痂较晚,后遗症神经痛发病率高,病程周期长,住院时间明显延长^[5]。虽有研究显示早期应用抗病毒药物可以加

快水疱愈合、减轻疼痛强度,从而有助于预防后遗症神经痛^[6]。但荟萃分析显示抗病毒药无法降低患者后遗症神经痛发病率,且由于其特殊的药物代谢特点,抗病毒药物蓄积导致的不良反应如脑病的发生使其应用受到一定的限制^[7]。

带状疱疹后遗症神经痛临床治疗的目的是有效控制疼痛和促进神经损伤的修复,但临床上还没有一种药物能够有效地控制患者剧烈的神经性疼痛,因此个体化综合治疗方式的探讨能及时有效地缓解疼痛、最大限度地减轻患者的并发症。血液透析患者的机体神经修复、药物代谢亦不同于其他人群,使其治疗相对复杂,难度增加。目前带状疱疹后遗症神经痛的一线药物主要是抗抑郁及阿片类药物^[8],这类药物因有尿滞留、直立性低血压、心脏传导阻滞、恶心呕吐、便秘及潜在成瘾性等不良反应,且易与血清蛋白结合而不易被透析清除,在透析患者中的应用受到限制^[9]。普瑞巴林是一种新型 γ -氨基丁酸(GABA)结构类似物,目前作为带状疱疹后遗症神经痛的一线用药,药代动力学研究显示,普瑞巴林口服进入人体后达到血药峰浓度仅需 1 h,无清蛋白结合特性,口服生物利用度超过 90%,对尿毒症血液透析患者安全性良好^[10],可在一定程度上缓解疼痛,但单药应用的差异性较大,对部分血液透析患者治疗效果不理想。因此,对于尿毒症血液透析患者后遗症神经痛的个体化治疗应注意多种药物的联合应用,同时要注意药物的代谢特点,慎重选择药物并调节其剂量,警惕蓄积中毒及不良反应的发生。

神经妥乐平是家兔接种牛免疫病毒疫苗后从其炎症皮肤中提取出的小分子生物活性物质,有抗变态反应及镇痛的作用,其次还具有修复神经和营养神经的作用,可激活患者抑制神经疼痛的系统,还能调节患者免疫神经功能、改善患者烧灼、麻木及皮肤刺痒等神经症状^[11],对后遗症神经痛的患者有确切疗效。而在血液透析患者中,有研究证实其在透析合并慢性疼痛、不宁腿综合征等治疗有效,且安全性高^[12-13]。

本研究显示单药及联合用药治疗带状疱疹后遗症神经痛均有效,能够有效降低患者 VAS,缓解患者的疼痛症状,且笔者观察发现联合用药治疗有效率明显优于单纯普瑞巴林治疗,提示神经妥乐平联合普瑞巴林在减轻疼痛程度、提高近期疗效方面优势明显。治疗组患者治疗后 HDMA 评分和 PSQI 评分均显著优于对照组及治疗前,证实神经妥乐平联合普瑞巴林治疗有助于患者缩短入睡时间,提高睡眠质量和日常生活质量,改善患者的抑郁焦虑状态和总体生活质量。有文献对 5 882 例患者应用神经妥乐平注射剂进行报道,不良反应发生 85 例(1.4%),不良反应发生后无需特殊处理可自行恢复^[14]。

综上所述,本研究显示神经妥乐平联合普瑞巴林安全性符合临床治疗需要,也可以部分缓解血液透析患者的慢性疼痛及抑郁,对于血液透析合并带状疱疹后遗神经痛的患者治疗有效安全。但因样本量不足、随访时间短、单中心限制,所得结论还需进一步大规模临床随机对照试验的确定。

参考文献

- [1] 王家双,魏星,包佳巾,等.牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物及连续星状神经节注药治疗头面部疱疹后神经痛临床研究[J].中国疼痛医学杂志,2015,21(3):194-196.
 - [2] 王支琼,王晓川,曹萍,等.带状疱疹后遗神经痛 154 例危险因素分析[J].中国皮肤性病学杂志,2014,28(11):1189.
 - [3] 张琥,何晓峰.综合治疗维持性血液透析患者并发带状疱疹的临床研究[J].医学综述,2012,18(1):154-155.
 - [4] BELL R B, VERSCHUEREN D S, DIERKS E J. Management of laryngeal trauma[J]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2008, 20(3): 415.
 - [5] 胡玉清,梁萌,许树根,等.肾脏病并发带状疱疹发病特点的临床研究[J].临床军医杂志,2008,26(1):33-34.
 - [6] MALLICK-SEARLE T, SNODGRASS B, BRANT J M. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology [J]. *J Multidiscip Healthc*, 2016, 9(4): 447-454.
 - [7] LI Q, CHEN N, YANG J, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 15(2): CD006866.
 - [8] 周世荣.带状疱疹后遗神经痛的发病机制及治疗进展 [J]. *皮肤病与性病*, 2011, 33(4): 204-206.
 - [9] JOHNSON R W, BOUHASSIRA D, KASSIANOS G A, et al. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life [J]. *BMC Med*, 2010, 8(8): 37.
 - [10] 乔丽,李菲,田蓉.普瑞巴林联合伐昔洛韦治疗带状疱疹的临床研究 [J]. *中国医药*, 2013, 8(4): 543-544.
 - [11] 徐武生,于建斌,罗杨,等.50 岁以上带状疱疹患者后遗神经痛的影响因素及其防治 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2014, 28(12): 1260-1261, 1272.
 - [12] 刘波,刘青.神经妥乐平对血液透析患者慢性疼痛的治疗作用 [J]. *中国临床康复*, 2004, 8(23): 4838.
 - [13] NISHIYAMA T, MATSUKAWA T, YAMASHITA K. Comparison between neurotropic and mepivacaine for stellate ganglion injection [J]. *J Anesth*, 2006, 20(3): 240-242.
 - [14] YONEDA R, HIROSHI M, YOSHIKAZU I, et al. SART stress induced pathophysiological functions and effects of neurotropic [M]. New York: Gordon and Breach Science, 1992: 767-773.
- (收稿日期:2019-01-09 修回日期:2019-05-29)
-
- (上接第 3252 页)
- [7] YAZDANBOD A, SALIMIAN S, HABIBZADEH S, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication in Iranian patients with functional dyspepsia: a prospective, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(5): 964-969.
 - [8] PRIBADI R R, SYAM A F, KRISNUHONI E. Functional Dyspepsia with Helicobacter pylori Infection [J]. *Acta Med Indones*, 2017, 49(2): 173-174.
 - [9] YAKABI K, YAMAGUCHI N, HOSOMI E. Appetite-regulating gut peptides and functional dyspepsia [J]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*, 2016, 113(10): 1672-1681.
 - [10] RUSSO F, CHIMIANTI G, CLEMENTE C, et al. Gastric activity and gut peptides in patients with functional dyspepsia: postprandial distress syndrome versus epigastric pain syndrome [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(2): 136-144.
 - [11] KAZEMI M, ESHRAGHIAN A, HAMIDPOUR L, et al. Changes in serum ghrelin level in relation to meal-time in patients with functional dyspepsia [J]. *United European Gastroenterol J*, 2015, 3(1): 11-16.
 - [12] YAGI T, ASAKAWA A, UEDA H, et al. The role of ghrelin in patients with functional dyspepsia and its potential clinical relevance (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(3): 523-31.
 - [13] ADDULA M, WILSON V E D, REDDYMASU S, et al. Immunopathological and molecular basis of functional dyspepsia and current therapeutic approaches [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2018, 14(10): 831-840.
 - [14] TOMITA T, OSHIMA T, MIWA H. New approaches to diagnosis and treatment of functional dyspepsia [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2018, 20(12): 55.
 - [15] QUIGLEY E M M. Prokinetics in the management of functional gastrointestinal disorders [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19(10): 53.
 - [16] YAMAWAKI H, FUTAGAMI S, WAKABAYASHI M, et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2018, 9(1): 23-32.
 - [17] BANG C S, Kim J H, Baik G H, et al. Mosapride treatment for functional dyspepsia: a meta-analysis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(1): 28-42.
- (收稿日期:2019-02-02 修回日期:2019-05-23)