

· 临床研究 ·

局部注射 A 型肉毒毒素治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效观察

原永康 王红斌 贾博 乔波 王洁

【摘要】目的 观察局部注射 A 型肉毒毒素治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效。**方法** 选取带状疱疹后遗神经痛患者 56 例,按照随机数字表法将其分为治疗组与对照组,每组 28 例。在治疗组与对照组的局部疼痛敏感点分别注射 A 型肉毒毒素与利多卡因。治疗前、治疗后 1 周、治疗后 1 个月及 3 个月,分别对 2 组患者的简式 McGill 疼痛问卷评分进行评定。**结果** 治疗前,2 组患者简式 McGill 疼痛问卷评分之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与组内治疗前比较,对照组治疗后 1 周的 McGill 疼痛问卷评分显著降低($P < 0.05$),治疗组治疗后 1 周、1 个月及 3 个月的 McGill 疼痛问卷评分持续降低($P < 0.05$)。与对照组治疗后同时间点比较,治疗组治疗后 1 个月[(12.3 ± 3.5)分]及 3 个月[(9.5 ± 3.1)分]的 McGill 疼痛问卷评分较低($P < 0.05$)。**结论** 局部注射 A 型肉毒毒素能显著减轻带状疱疹后遗神经痛患者的疼痛症状,值得临床应用、推广。

【关键词】 A 型肉毒毒素; 带状疱疹神经痛; 局部注射

带状疱疹后遗神经痛是指带状疱疹皮损已完全愈合,但仍有持续剧烈的疼痛。带状疱疹后遗神经痛的发生率占急性带状疱疹患者的 15% ~ 75%^[1-2]。此类疼痛是一种顽固难治性疼痛,常给患者带来很大的痛苦,导致失眠及生活质量下降,部分患者的疼痛可持续 1 ~ 2 年,普通药物治疗效果不佳且副作用明显。国外有研究报道,A 型肉毒毒素可显著改善带状疱疹后遗神经痛^[3,4]。本研究采用局部注射 A 型肉毒毒素治疗带状疱疹后遗神经痛患者 56 例,取得了良好疗效,报道如下。

对象与方法

一、一般资料

选取 2012 年至 2014 年间在我院就诊的带状疱疹后遗神经痛患者 56 例。入选标准:①符合带状疱疹后遗神经痛的诊断标准^[5];②经系统抗病毒治疗后仍存在持续性或发作性疼痛超过 25 d;③疼痛区域疱疹皮损已愈合;④视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分 > 6 分;⑤患者意识清楚、定位准确、配合治疗,均签署治疗知情同意书。排除标准:①凝血功能障碍、疼痛区域感染、心肌梗塞、认知功能障碍或合并有重度精神疾患的患者;②一周内使用过能加重神经肌肉接头传递障碍的药物。按照随机数字表法将患者分为治疗组和对照组,每组 28 例。2 组患者性别、平均年龄、平均病程、简式 McGill 疼痛问卷评分等一般治疗比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	平均病程 (d, $\bar{x} \pm s$)	简式 McGill 疼痛问卷评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			
对照组	28	16	12	58.0 ± 3.5	28.5 ± 5.5	33.8 ± 6.4
治疗组	28	11	17	57.0 ± 4.3	27.4 ± 6.4	34.3 ± 5.1

二、治疗方法

治疗前,向患者详细介绍治疗方法。在局部敏感点给予对照组患者 14 ml 0.9% 生理盐水 + 5 ml 利多卡因 + 100 μg 维生素 B₁₂ 注射,共 20 ml,用 4 个 5 ml 注射器分装,沿神经走行方向,选择痛感较强的 4 ~ 6 个点注射。给予治疗组患者 2 ml 0.9% 生理盐水 + 100 U A 型肉毒毒素(兰州生物制品有限公司)注射,用 2 个 1 ml 注射器分装,沿神经走行方向,选择痛感较强的 2 ~ 5 个点注射,注射深度约 0.1 ~ 0.3 cm^[6]。

三、临床疗效评定

治疗前及治疗后 1 个周、1 个月、3 个月,由 2 名对本研究不知情的康复医师采用简式 McGill 疼痛问卷^[5]对患者的疼痛进行评定。简式 McGill 疼痛问卷包括 3 部分,具体如下:①疼痛分级指数(pain rating index, PRI),包括感觉项目 11 项、情感项目 4 项,每一项程度分无、轻、中、重 4 级,每个级别对应得分 0、1、2、3 分,将感觉项目得分与情感项目得分相加等于 PRI 总分;② VAS 评分,采用 VAS 对患者局部的痛感程度进行评估,其中 0 分无痛,1 ~ 3 分为轻度疼痛,4 ~ 6 分为中度疼痛,7 ~ 10 分为重度疼痛;③现时疼痛强度(present pain intensity, PPI)分为无痛、轻度不适、不适、难受、可怕的痛、极痛,分别对应 0、1、2、3、4、5 分。

四、统计学分析

采用 SPSS 19.0 版统计学软件进行数据处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)形式表示,计数资料采用卡方检验,呈正态分布的数据采用 *t* 检验,非正态分布数据采用非参数 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

治疗前,2 组患者简式 McGill 疼痛问卷评分间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与组内治疗前比较,对照组治疗后 1 个周的 McGill 疼痛问卷评分显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组治疗后 1 个周、1 个月、3 个月的 McGill 疼痛问卷评分持续降低,与组内治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组治疗后同时间点比较,治疗组治疗后 1 个月、3 个月的 McGill 疼痛问卷评分较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.09.014

作者单位:044000 运城,运城市中心医院康复医学科(原永康、贾博、乔波、王洁);陕西省商洛市中心医院康复医学科(王红斌)

通信作者:王红斌,Email:whb.doct@tom.com

表 2 2 组患者治疗前及治疗后 1 个月、1 个月、3 个月的简式 McGill 疼痛问卷评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	简式 McGill 疼痛问卷评分
对照组		
治疗前	28	33.8 ± 6.4
治疗后 1 个月	28	16.6 ± 3.2 ^a
治疗后 1 个月	28	28.4 ± 1.3
治疗后 3 个月	28	32.2 ± 5.1
治疗组		
治疗前	28	34.3 ± 5.1
治疗后 1 个月	28	22.3 ± 4.1 ^a
治疗后 1 个月	28	12.3 ± 3.5 ^{ab}
治疗后 3 个月	28	9.5 ± 3.1 ^{ab}

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后同时时间点比较,^b $P < 0.05$

讨 论

带状疱疹后遗神经痛表现为阵发性疼痛或持续性灼痛、刺痛、跳痛、刀割痛,夜间疼痛较重,严重影响患者的睡眠与精神状态^[7]。部分患者因疼痛而出现抑郁症状,持续数月,甚至数年。带状疱疹发病率随机体年龄增大呈显著上升趋势,疱疹病毒长期潜伏在人体内,当外在因素发生变化时,人体抵抗力下降,容易诱发此病^[8]。目前,治疗带状疱疹后遗神经痛多采用口服药物、神经阻滞等方法,但远期疗效欠佳,导致患者的生活质量下降。

带状疱疹后遗神经痛的形成机制较复杂,疱疹病毒在繁殖期即可对脊髓后根、神经根及外周神经产生损伤,尤其是对感觉神经通路产生损害。带状疱疹后遗神经痛的作用机制分为外周性和中枢性 2 个方面:①以微小感觉缺如为特征的无髓鞘皮肤伤害感受器损害;②细纤维传入神经阻滞,非伤害感受器的粗大传入纤维与中枢疼痛传递神经元之间形成异常关系,从而导致轻微的机械刺激即可引起严重的异常疼痛;③传入神经传导阻滞后中枢神经元的自发活动增加。研究认为,上述 3 种机制可能共同存在^[9]。此外,也有研究者认为,带状疱疹后遗神经痛的发生与神经干持续性炎症反应使初级传入感受器产生异位电活动、导致自发性疼痛和痛觉过敏等有关^[10]。

肉毒毒素是由革兰氏阳性厌氧菌肉毒杆菌产生的一种神经毒素,其中毒力最强的是 A 型肉毒毒素。利用 A 型肉毒毒素治疗带状疱疹后遗神经痛的机制尚未明确。有研究报道,肉毒毒素治疗带状疱疹后遗神经痛的机制可能与其促进 β -内啡肽分泌有关,内啡肽是一种可对疼痛通路进行调节的抑制性递质,其可以抑制感觉传导递质 P 物质的释放,分泌不足的情况下可造成痛觉过敏状态^[11]。也有研究认为,利用肉毒毒素治疗疼痛的机制与副交感神经系统的作用被阻断有关^[12]。单点注射小剂量的肉毒毒素后,可产生 15 ~ 30 mm 的扩散度。因此,在神经分布区域内单点注射即能阻断大范围神经递质释放^[13]。A 型肉毒毒素单次注射给药时间较长,可达 3 ~ 6 个月,适合治疗慢性疼痛,不影响机体的正常生理功能,作用可逆,无脏器损害及体内蓄积,是目前治疗慢性疼痛的有效方法之一^[14]。有研究报道,肉毒毒素对三叉神经痛、带状疱疹后遗神经痛、糖尿病周围神经病、复杂性局部疼痛综合征、中枢性疼痛

综合征均有较好的疗效^[15]。肉毒毒素能与神经肌肉接头处突触前膜胆碱能神经末梢快速而强烈地结合,阻断神经肌肉的传导而使骨骼肌麻痹,抑制乙酰胆碱释放,从而使肌肉松弛、肌张力正常,缓解肌肉痉挛而引起的疼痛。肉毒毒素还可以通过抑制神经递质释放,如肠内多肽、P 物质、神经激肽 A 等,控制神经源性炎症,从而减少传入神经冲动,缓解疼痛。

本研究中,给予对照组疼痛敏感点利多卡因注射,结果提示利多卡因虽能对局部神经起到阻滞作用,缓解疼痛,但效用维持时间较短。治疗组注射 A 型肉毒毒素后,治疗后 1 周、1 个月、3 个月的简式 McGill 疼痛问卷评分持续下降,近期及远期疗效较好,患者无过敏反应及其他副作用出现。与对照组比较,治疗组疗效显著且疗效持久,提示 A 型肉毒毒素对带状疱疹后遗神经痛有较好的治疗作用,值得临床上进一步应用、推广。

参 考 文 献

- [1] Crooks RJ, Jones DA, Fiddian AP. Zoster-associated chronic pain: an overview of clinical trials with acyclovir[J]. Scand J Infect Dis Suppl, 1991, 80(1):62-68.
- [2] 宋金辉,丁旭东,洪艳,等. A 型肉毒毒素治疗带状疱疹后神经痛的临床疗效观察[J]. 卒中与神经疾病, 2011, 18(6):373-375.
- [3] 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.
- [4] Sotiriou E, Apalla Z, Panagiotidou D, et al. Severe post-herpetic neuralgia successfully treated with botulinum toxin A: three case reports[J]. Acta Derm Venereol, 2009, 89(2):214-215.
- [5] 赵群. 临床皮肤学[M]. 3 版. 南京:江苏科学技术出版社, 2001:301.
- [6] 中华医学会. 临床技术操作规范-物理医学与康复学分册[M]. 第 1 版. 北京:人民军医出版社, 2004:91-92.
- [7] 肖礼祖,蒋劲,张强,等. 肉毒素 A 治疗疱疹后神经痛的临床研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2009, 15(3):140-143.
- [8] 洪雁,赵枫林,吴会新. 神经阻滞结合超短波和调制中频电辅助治疗中老年人带状疱疹后遗神经痛[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2010, 32(6):472-473.
- [9] Oaklander AL. The pathology of shingles; Head and Campbell's 1900 monograph[J]. Arch Neurol, 1999, 56(10):1292-1294.
- [10] 汪玉萍,王兴林,梁晓镛. 脉冲微波治疗带状疱疹神经性疼痛的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2002, 24(5):303-304.
- [11] 杨帆,李雅琴,刘孝兵. 肉毒毒素治疗带状疱疹后神经痛的疗效观察及其对血浆 β -内啡肽的影响[J]. 河北医学, 2014, 20(6):937-942.
- [12] 潘虎,曹连生. 高压氧联合药物治疗带状疱疹后遗神经痛疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28(9):626-627.
- [13] 张林果,李放. 肉毒毒素治疗肢体痉挛状态的研究进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37(6):475-477.
- [14] 宋金辉,丁旭东,黄璠,等. A 型肉毒毒素注射联合红外偏振光治疗慢性偏头痛的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(3):216-219.
- [15] 李爽,陈帅,刘银芳,等. A 型肉毒毒素治疗神经病理性疼痛的长期疗效[J]. 中国实用神经病杂志, 2014, 17(7):125-126.

(修回日期:2015-06-13)

(本文编辑:凌 琛)