DOI: 10.16016/j.1000-5404.201908102

亚甲蓝注射液硬膜外阻滞对带状疱疹后遗神经痛的疗效评估

孙 娟,杨天德 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院疼痛康复科

[摘要] **目的** 探讨亚甲蓝注射液硬膜外阻滞对带状疱疹后遗神经痛的临床疗效。**方法** 选取2017-2018年陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院疼痛科120例带状疱疹后遗神经痛患者进行治疗观察。其中男性44例,女性76例,年龄45~80岁,包含胸段带状疱疹50例,腰段带状疱疹70例。根据入院时间先后,分为3组。Ⅰ组(n=40)行硬膜外常规药物阻滞,Ⅱ组(n=40)行硬膜外亚甲蓝注射液+常规药物阻滞,Ⅲ组(n=40)亚甲蓝注射液+常规药物局部注射。分别对3组治疗前,治疗后1、2、3、4周进行视觉模拟评分(VAS),匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评估,并对疗效进行综合评价。**结果** 3组患者治疗后VAS及PSQI得分均显著性下降(P<0.05)。治疗4周后,Ⅱ组患者VAS及PSQI得分明显低于其他两组,差异有统计学意义(P<0.001),多重组间比较分析显示,3组患者间VAS及PSQI得分差异均有统计学意义,其中Ⅱ组患者的得分低于其他两组。**结论** 亚甲蓝注射液联合硬膜外阻滞能显著提升带状疱疹后神经痛疗效,对于顽固性带状疱疹后神经痛,在常规药物治疗效果不佳的前提下,可选取此种治疗方式,因此值得推广和运用。

[关键词] 带状疱疹后遗神经痛;硬膜外阻滞;亚甲蓝注射液

[中图法分类号] R745;R752.12;R979.3 [文献标志码] A

Efficacy of subdural anesthesia with methylene blue injection for treatment of postherpetic neuralgia

SUN Juan, YANG Tiande Department of Pain Rehabilitation, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] Objective To investigate the therapeutic effect of subdural anesthesia with methylene blue injection on postherpetic neuralgia. Methods A total of 120 patients with postherpetic neuralgia (including 44 male and 76 female patients aged 45-80 years) receiving treatment in the Second Affiliated Hospital of Army Medical University between September, 2017 and November, 2018 were enrolled in this study. All the patients, including 50 with thoracic herpes zoster and 70 with lumbar herpes zoster, were randomized equally into 3 groups according to the time of admission for treatment with routine epidural block (group Ⅰ), epidural methylene blue injection in addition to routine epidural block (group Ⅱ), or methylene blue injection + local injection of the conventional drugs (group Ⅲ). Visual analog scale (VAS) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) were used for assessment of the patients before and after 1, 2, 3, and 4 weeks of treatment. Results The VAS and PSQI scores were were decreased significantly in all the 3 groups after the treatment (P<0.05). After 4 weeks of treatment, VAS and PSQI scores differed significantly among the 3 groups, and the lowest scores were in group Ⅱ (P<0.001). Conclusion The combination of subdural methylene blue injection and epidural block can significantly improve the treatment efficacy for postherpetic neuralgia, and can be used for treatment of refractory postherpetic neuralgia that fails to respond to conventional drug treatment.

[**Key words**] postherpetic neuralgia; epidural block; methylene blue injection

Corresponding author: YANG Tiande, E-mail: 31011@sina.com

[通信作者] 杨天德,E-mail:31011@sina.com

带状疱疹后遗神经痛(postherpetic neuralgia,PHN)确诊为带状疱疹后疼痛仍存,且疼痛持续时间大于2个月,药物治疗效果差。近年来,亚甲蓝注射液被广泛运用于肛肠手术后切口疼痛和带状疱疹后神经痛的治疗[1]。亚甲蓝注射液作为一种氧化还原剂,局部小剂量应用与神经组织有较强的亲和性,可直接阻碍神经纤维的电传导;参与糖类代谢,促进丙酮酸氧化,改变神经末梢内外的酸碱平衡和膜电位,从而影响神经兴奋性和冲动的传导。同时还具有可逆性的损害神经髓质作用,但神经细胞结构不受损及变性,能起到长效止痛作用[2]。本研究运用亚甲蓝注射液可逆性损伤神经髓质这一特性,重新打开受损神经的治疗窗,再联合局麻药和糖皮质激素及营养神经类药物综合治疗,从而加速受损神经修复和控制疼痛。另外,通过硬膜外途径给药,使药物能直达受损程度最重的脊髓后根神经节,进一步提升治疗效果。为验证上述假设,选择带状疱疹后神经痛患者,行亚甲蓝注射液硬膜外注射,并与传统的治疗方式进行对比,观察并记录疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2017年9月至2018年11月收治于第二附属医院疼痛科住院患者。纳入标准:①确诊为下胸段、腰段带状疱疹后遗神经痛,疼痛持续时间2个月以上,性别不限。②疱疹愈合后疼痛持续时间大于2个月。③年龄45~80岁,无感染、出凝血障碍、心脏病、重要脏器功能衰竭(肺、肾、肝、心)。④所有入选患者在入院前,均已接受过常规抗病毒、营养神经等对症治疗,但治疗效果差,疼痛控制不佳,VAS评分>5分。排除标准:①近3个月使用其他方法治疗或对本研究结果产生影响者。②不能积极认真配合医护人员治疗者。③有硬膜外穿刺禁忌者。选择符合上述条件的患者120例,其中男性44例,女性76例,包含胸段带状疱疹在50例,腰段带状疱疹70例,年龄(67.53±2.74)岁,治疗前详细告知患者及家属治疗风险,并签署治疗知情同意书。按就诊时间顺序将患者分为3组,Ⅰ组(n=40)硬膜外注射(常规药物),Ⅱ组(n=40)硬膜外注射(亚甲蓝注射液+常规药物),Ⅲ组(n=40)局部注射(亚甲蓝注射液+常规药物),疗程4周。因局部注射(常规药物)组治疗效果差,因此取消该观察组,只设置3组,进行对比观察分析。

1.2 方法

根据患者疼痛区域定位神经损伤节段,选择相应硬膜外穿刺间隙。Ⅰ组,注入药物为(复方倍他米松注射液7 mg+罗哌卡因注射液3 mL+甲钴胺注射液1 mg+生理盐水共计20 mL)。1周1次,共注射2次。Ⅱ组,注射药物为(亚甲蓝注射液2mL+复方倍他米松注射液7 mg+罗哌卡因注射液3 mL+甲钴胺注射液1 mg+生理盐水共计20 mL),1周1次,共注射2次。Ⅲ组,亚甲蓝注射液2 mL+复方倍他米松注射液7 mg+罗哌卡因注射液3 mL+甲钴胺注射液1 mg+生理盐水共计20 mL)疱疹区皮内注射,1周1次,共注射2次。所有患者在治疗周期内停用营养神经及抗病毒药物。

1.3 观察指标

分别对治疗前,治疗后1、2、3、4周进行疼痛视觉模拟评分法(VAS)评分及匹茨堡睡眠质量指数量表(PSQI)、疼痛缓解程度综合评估。疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scale,VAS),基本方法是使用1条长约10 cm的游动标尺,一面刻有10个刻度,两端分别为0分端和10分端,0分表示无痛,10分表示难以忍受的剧烈疼痛。将0~2分定为“优”,3~4分定为“良”,5~6分定为“可”,7~10分定为“差”(作为无效病例统计)。以优、良、可、差例数合计,计算临床治疗有效率。匹茨堡睡眠质量指数量表(PSQI)主要用于评定被试者睡眠质量。该量表共有23个条目,包括主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物应用和对日间功能影响7个成分,累计各成分得分即为PSQI总分。总分为0~21分,得分越高,表示睡眠质量越差[3]。根据患者的疼痛VAS评分和PSQI评分进行综合评价,评估患者的疗效,并观察和记录患者在治疗期间有无恶心、呕吐、尿潴留、头晕、肢体乏力等不良反应。

1.4 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件处理,计数资料行χ^2检验,采用n(%)表示;计量资料行多组独立样本方差分析,采用$\bar{x}\pm s$表示;登记资料行非参数秩和检验;检验水准:α=0.05。

2 结果

2.1 3组患者治疗疗效比较

3组患者治疗前一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05,表1)。

表1 3组PHN患者一般临床情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	男	女	年龄/岁	病程/周
Ⅰ组	40	15	25	67.23±2.07	8.23±2.04
Ⅱ组	40	13	27	66.13±2.02	8.53±1.02
Ⅲ组	40	16	24	67.03±2.24	8.25±3.07

表 2 3 组患者治疗前后 VAS 得分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 3 周	治疗后 4 周
Ⅰ组	7.55±0.85	6.34±0.14	5.44±0.20	4.38±0.16	4.22±0.25
Ⅱ组	7.63±0.77	5.01±0.15	4.34±0.14	3.11±0.31	2.25±0.44
Ⅲ组	7.70±0.68	6.22±0.21	5.66±0.27	4.77±0.13	4.19±0.35
P			<0.001		<0.001

表 3 3 组患者治疗前后 PSQI 得分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 3 周	治疗后 4 周
Ⅰ组	17.4±0.33	12.3±0.55	10.4±0.78	8.56±0.33	6.12±0.14
Ⅱ组	17.7±0.56	11.1±0.34	8.23±0.29	6.46±0.27	3.11±0.11
Ⅲ组	16.2±0.66	13.3±0.41	10.3±0.25	8.27±0.12	6.53±0.13
P			<0.001	<0.001	

3 组治疗前、后 VAS、PSQI 比较,见表 2、3。3 组患者治疗后 VAS 及 PSQI 得分均显著性下降 ($P<0.05$)。治疗 4 周后,3 组患者 VAS 得分差异有统计学意义 ($P<0.001$),且Ⅱ组患者得分低于其他两组;3 组患者 PSQI 得分差异也有统计学意义 ($P<0.001$),SNK 多重组间比较分析显示,3 组患者间 PSQI 得分均两两存在差异,其中Ⅱ组患者的得分低于其他两组。以上结果提示亚甲蓝注射液硬膜外注射治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效较好。

2.2 3 组患者综合疗效评估

经亚甲蓝注射液硬膜外注射后,观察 3 组治疗依从率、疼痛缓解率、治疗满意率(表 4)。3 组间患者疼痛缓解率差异有统计学意义 ($\chi^2=6.240$, $P=0.044$),Ⅱ组疼痛缓解率、治疗满意率和治疗依从率较Ⅰ、Ⅲ组高,表明亚甲蓝注射硬膜外注射用药可有助于缓解疼痛。

表 4 3 组患者治疗依从率、疼痛缓解率、治疗满意率比较 [*n*(%)]

组别	*n*	治疗依从率	疼痛缓解率	治疗满意率
Ⅰ组	40	38(95.0)	30(75.0)	34(85.0)
Ⅱ组	40	39(97.5)	38(95.0)	38(95.0)
Ⅲ组	40	37(92.5)	32(80.00)	32(80.0)
	/	1.053	6.240	4.038
P	/	0.591	0.044	0.133

2.3 3 组患者不良反应比较

3 组患者经治疗后,观察组恶心、呕吐、肢体乏力、嗜睡、尿潴留的发生率与对照组差异均无统计学意义 ($P>0.05$,表 5)。表明亚甲蓝注射硬膜外注射并不会增加患者不良反应的发生。

表 5 3 组患者治疗后恶心、呕吐、头晕、肢体乏力、嗜睡、尿潴留发生率比较 [*n*(%)]

组别	*n*	恶心、呕吐	头晕、肢体乏力	嗜睡	尿潴留
Ⅰ组	40	2(0.05)	4(0.1)	1(0.025)	1(0.025)
Ⅱ组	40	1(0.025)	3(0.075)	1(0.025)	1(0.025)
Ⅲ组	40	1(0.025)	1(0.025)	1(0.025)	0(0)
	/	0.517	1.875	0.000	1.017
P	/	0.772	0.392	>0.05	0.601

3 讨论

带状疱疹后遗神经痛作为临床上常见的一种疾病,也是临床难治性神经病理性疼痛的一种。随着我国对带状疱疹后神经痛发病机制的深入研究,发现由急性或慢性的神经损伤所触发的背根神经节神经元的兴奋性变化与脊髓背角神经元突触的重塑存在密切关系,在神经性、病理性疼痛的发生中发挥着重要作用[4]。具体发病机制尚未完全清楚,临床治疗主要以缓解疼痛及消除抑郁或焦虑症状为目的,更好地改善其生活质量。

因疱疹病毒潜伏于脊髓后根神经节,使神经产生炎症、水肿,导致神经不同程度损伤。通过硬膜外间隙注入药物,将药物直接和持续注入至患者病变区域和受损神经周围,从而阻断感觉传导及疼痛的恶性循环,尤其是交感神经阻滞后可解除患者局部血管痉挛,有效改善其局部血液循环,减少炎性物质堆积,加速神经修复,从而改善和治疗疼痛[4]。

本研究中,治疗前 3 组 VAS、PSQI 评分差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后Ⅱ组 VAS、PSQI 水平均低于治疗组Ⅰ、Ⅲ($P<0.05$),且疗效综合评估,Ⅱ组的疼痛缓解率也高于Ⅰ组和Ⅲ组。这说明患者接受亚

甲蓝注射液硬膜外注射,对带状疱疹后遗神经痛的治疗疗效更优于另外两组。本研究中,两组患者经治疗后,Ⅱ组恶心、呕吐、头晕、肢体乏力、嗜睡、尿潴留等并发症的发生率与Ⅰ组和Ⅲ组差异均无统计学意义。说明亚甲蓝注射液硬膜外注射,并未增加治疗风险。虽然亚甲蓝注射液局部皮内注射对周围神经损伤也能部分控制疼痛,但不能有效阻止脊髓后根神经节处神经冲动传导,导致疗效受影响。单纯激素及营养神经类药物硬膜外阻滞对早期、症状较轻的带状疱疹后神经痛患者治疗有效。但对于神经炎症与水肿已过了最佳治疗时机,且疼痛症状重的患者,治疗效果差。鉴于硬膜外阻滞药物在脊髓神经根部起作用,且疱疹病毒损伤神经也在脊神经根部及亚甲蓝可逆性阻断感觉神经传导的特性,结合适当的激素及营养神经药物综合治疗,能显著提高对带状疱疹后神经痛的疗效。

本研究的可行性分析有以下几方面:①立项依据方面 :针对带状疱疹后遗神经痛患者,入院前均已接收了常规药物治疗,但治疗效果不佳,且疼痛症状重,疼痛持续时间久,对患者身心都造成了巨大影响。对于患者而言需要一种行之有效的方法控制疼痛。本研究结果显示,亚甲蓝注射液硬膜外注射能明显提高治疗效果,且优于临床上常用的另外两种治疗方法,值得推广和运用。从操作技术实施方面,现硬膜外注射技术和神经阻滞技术已是我科常规的治疗手段,治疗技术水平娴熟。且在治疗过程中,对于治疗难度较大患者,可运用超声检查仪引导下穿刺,实现了治疗的可视化,大大地提升了治疗的精准度,同时也减低了治疗风险,能支持治疗方案顺利实施[5]。②难点与对策方面:带状疱疹后遗神经痛常发生在老年患者,基础疾病较多,治疗存在一定的风险性,疼痛恢复慢。因此在治疗过程中,需严格把控治疗的适应证和禁忌证,与患者及家属进行良好沟通并签署治疗知情同意书。硬膜外注射,也可能出现相应并发症,操作相关人员须具备各项抢救及应急能力。

参考文献:

[1] 郭永强. 复方亚甲蓝注射液骶管麻醉在肛肠手术中的应用效果观察[J]. 临床医学工程, 2017, 24(11): 1595-1596. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2017.11.1595.
GUO Y Q. Observation on application effect of caudal anesthesia with compound methylene blue injection in anorectal surgery[J]. Clin Med Eng, 2017, 24(11): 1595-1596. DOI:10.3969/j.issn.1674-4659.2017.11.1595 .

[2] 孙龙. 干扰素联合普瑞巴林治疗带状疱疹后遗神经痛效果观察[J]. 山东医药, 2017, 57(26): 76-77. DOI: 10.3969 /j.issn.1002-266X.2017.26.025.
SUN L. Effect of interferon combined with pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia [J]. Shandong Med J, 2017, 57(26): 76-77. DOI: 10.3969 /j.issn.1002- 266X.2017.26.025.

[3] 伍小敏, 于泳健, 蔡放, 等. 带状疱疹后遗神经痛的发病相关因素分析[J]. 中华全科医学, 2016, 14(3): 352-354. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.03.004.
WU X M, YU Y J, CAI F, *et al*. Analysis of related factors withpostherpetic neuralgia[J]. Chin J Gen Pract, 2016, 14(3): 352-354. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.03.004.

[4] DELAUNAY L, BLOC S. Is nerve stimulation still necessary in ultrasound-guided regionalanaesthesia[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2012, 31(9): e199-e201. DOI: 10.1016/j.annfar.2012.06.017.

[5] 刘红秀, 黎东梅. 睡眠质量评估相关参数的调查分析[J]. 广东医学, 2017, 38(S2): 118-120. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2017.s2.049.
LIU H X, LI D M. Investigation and analysis of related parameters of sleep quality assessment [J]. Guangdong Med J, 2017, 38(S2): 118-120. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2017.s2.049.

(**收稿**:2019-08-13;**修回**:2019-10-07)

(编辑 王 红)