doi:10.11659/jjssx.07E019119

·临床研究·

短时程脊髓电刺激治疗带状疱疹后遗神经痛合并爆发痛的疗效分析

蔡少康,李颖波,贾诚谦,樊永智,苗二芽,吴 群,蔡 毅 (华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院疼痛科,湖北武汉 430061)

[摘 要] **目的** 探讨短时程脊髓电刺激(SCS)治疗带状疱疹后遗神经痛合并爆发痛的临床疗效分析。**方法** 回顾性分析2016年4月至2019年4月我科收治的33例带状疱疹后遗神经痛合并爆发痛患者的临床资料,在治疗前、治疗后1 d、1周、2周、1个月、3个月分别采用MPQ疼痛询问量表、数字化疼痛评分(NRS)、爆发性疼痛(BTP)次数、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)对其进行疗效分析评估。**结果** MPQ量表评分显示,治疗后1 d、1周、2周与术前比较,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后1个月、3个月同治疗前比较,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$);治疗后1 d、1周、2周随访NRS、BTP次数及PSQI评分同治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后1个月、3个月与治疗前比较,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$),且随着随访时间的延长评分呈持续下降趋势。**结论** 脊髓电刺激对带状疱疹后遗神经痛合并爆发痛有较好的临床镇痛疗效。

[关键词] 短时程;脊髓电刺激;带状疱疹后遗神经痛;爆发痛;疗效分析

[中图分类号] R752.1+2;R614 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-07-19

Short-term spinal cord stimulation for treatment of postherpetic neuralgia with breakthrough pain

CAI Shao-kang, LI Ying-bo, JIA Cheng-qian, FAN Yong-zhi, MIAO Er-ya, WU Qun, CAI Yi (Pain Department, Wuhan Central Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430061, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of short-term spinal cord stimulation (SCS) in the treatment of postherpetic neuralgia with breakthrough pain. **Methods** The clinical data of 33 patients with postherpetic neuralgia and breakthrough pain in our department from April 2016 to April 2019 were retrospectively analyzed. Simplified MPQ pain questionnaire, numerous rating scale(NRS), breakthrough pain(BTP), and Pittsburgh sleep quality index (PSQI) were used to evaluate the curative effect before treatment, at 1 day, 1 week, 2 weeks, 1 month, 3 months after treatment. **Results** There were significant differences in the MPQ scale between before and 1 day, 1 week, 2weeks after treatment($P<0.05$). There were extremely high significant differences in the MPQ scale between 1 month, 3 months and before treatment($P<0.01$). Compared with those before treatment, the number of episodes of pain and PSQI scores at 1 day, 1 week, 2 weeks after treatment had decresed, the differences were significant($P<0.05$), and which had decreased significantly at 1 month and 3 months after treatment, with extremely high significant difference ($P<0.01$), furthermore with the extension of follow-up time, the score gradully decreased. **Conclusion** Spinal cord stimulation for herpes zoster neuralgia with breakthrough pain has a good clinical analgesic effect.

Keywords: short-term; spinal cord stimulation; postherpetic neuralgia; breakthrough pain; efficacy analysis

带状疱疹后遗神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)作为一种临床常见的神经病理性疼痛,常表现为局部皮肤疱疹破溃愈合后出现的受累区域的持续或者间断性疼痛,好发于中老年及机体免疫力低下的人群,临床症状多表现为持续性烧灼样痛、闪电样痛、间隙性针刺样痛、刀割样痛、痛觉过敏、感觉异常及感觉迟钝,其发病机制目前仍不清楚[1-3]。爆发性疼痛(breakthrough pain, BTP)指在已用阿片类药物对患者稳定形式的疼痛(持续痛)进行了充分治疗的基础上,仍出现的短暂、剧烈发作的恶性疼痛(简称爆发痛),一般发生在肿瘤患者中后期[4]。临床上部分带状疱疹后遗神经痛患者也会出现类似爆发痛,口服非甾体类及阿片类药物控制不明显,我科于2016年4月至2019年4月采用脊髓电刺激治疗带状疱疹后遗神经痛引起的爆发痛患者33例,取得较好临床疗效,现报告如下。

[通信作者] 蔡 毅,E-mail:517221634@qq.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组33例患者中,男19例,女14例;年龄38~76岁,病程3个月至2年。病变部位:左侧肢体16例右侧肢体17例,1例在植入电极期间出现发热,为避免硬膜外感染而终止治疗,3例失访;最终29例患者成功随访3个月。本研究经我院伦理委员会批准。术前完善相关检查,排除了原发性病因。病例纳入标准:①符合带状疱疹后遗神经痛的诊断,间断性出现爆发痛;②病程在3个月内,疱疹结痂脱落;③给予药物控

制3周以上,且疼痛控制不佳;④完善相应脊柱节段无占位性病变及感染;⑤患者签订知情同意书。排除标准:①病程在3个月以上;②肿瘤转移合并部分脏器受损;③合并心脑血管疾病,长期口服抗凝药物;④脊柱区域手术后或者椎关节强直或严重脊柱侧弯;⑤沟通后患者及家属不配合后期治疗。

1.2 方法

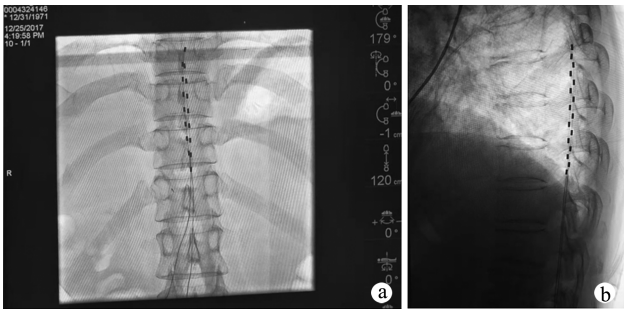
电极植入位置准确是脊髓电刺激(spinal copol sermulation, SCS)成功的关键,术中根据带状疱疹累及的皮节决定刺激的脊髓节段,在脊髓节段对应的椎体水平置入电极。本研究以胸背部及腹部带状疱疹性疼痛区域的电刺激植入手术方法为例,为了更好地调整电刺激以治疗疱疹后遗神经痛引发的下肢间断性爆发痛,更好地覆盖疼痛部位,采用双电极置入[5]。患者取俯卧位,常规消毒铺单,在DSA透视下定位穿刺点,通常以T_{12}~L_1椎板间隙处的体表投影定位硬膜外穿刺点,局部麻醉后,以30°~45°的穿刺进针角度使用Tuohy针进行穿刺进针,持续透视下于椎弓根内侧进针,进针时保持Tuohy针斜面朝向脊髓,直到针尖到椎板后偏向椎板外缘缓慢进针,同时在正位透视下调整椎板终板确认椎板间隙下缘,针尖抵达椎板边缘后拔出针芯,测试负压,以阻力消失判定进入硬膜外间隙,拔出针芯,将球管调至正位,在DSA下置入8触点电极(图1)。调整电极位置在T_{11}椎体下缘的硬膜外腔正中稍偏左/偏右[5],电极之间的距离为2~4 mm,连接延长线和脉冲发射器测试,依据测试结果刺激覆盖下肢原有疼痛区域,调试到患者可以接受的刺激强度后退出Tuohy针,固定电极导线,进行2周左右的试验性治疗。

术后绝对卧床休息24 h,常规静脉滴注抗生素预防感染,脱水及活血药物应用3 d,1周后评定疗效。

1.3 观察指标

匹兹堡睡眠质量指数(pirsburgh sleepquality index, PSQI)评定睡眠质量,总分为0~21分,分数越高,代表睡眠质量越差。测试者依据量表内容来评估患者术前及术后1 d、1周、2周、1个月、3个月的睡眠质量。

疼痛程度评定:包括治疗前和治疗后1 d、1周、2周、1个月、3个月数字化疼痛评分(numeric rating scales, NRS)和BTP次数。采用简式Mcgill疼痛量表(简化MPQ)评定治疗前后疼痛的缓解情况[5]。疼痛评估指数(pain rating index, PRI)评分表中感觉分、情绪分及总分由医护人员进行评定。视觉模拟评分(vasual analogue scales, VAS)及现有疼痛强度(present pain index, PPI)评分由患者标识评定。



a:正位; b:侧位

图1 电刺激图片

以床头询问、电话随访、预约复诊的方式分别在治疗前和治疗后1 d、1周、2周、1个月、3个月统计PRI、VAS、PPI的疼痛分数变化。

1.4 统计学分析

所有数据采用SPSS 19.0统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对t检验,$P<0.05$为差异有统计学意义,$P<0.01$为差异具有极显著性统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前及治疗后随访MPQ量表积分比较

PRI评分,治疗后1 d、1周、2周、1个月与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后3个月与治疗前比较,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$)。PPI评分及VAS,治疗后1 d、1周、2周与治疗前比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后1个月、3个月与治疗前比较,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$),见表1。

2.2 治疗前后NRS、BTP次数及PSQI比较

NRS、BTP次数及PSQI,治疗后1 d、1周、2周与治疗前比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后1个月、3个月与治疗前比较,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$),见表2。

表1 治疗前后MPQ量表积分比较($\bar{x} \pm s$, $n=29$)

项目	治疗前	治疗后1 d	治疗后1周	治疗后2周	治疗后1个月	治疗后3个月
PRI	8.66±2.18	4.27±1.36*	3.56±1.25*	3.19±1.08*	2.44±1.38*	1.86±0.39#
PPI	7.97±1.23	4.75±1.12*	3.03±1.01*	2.31±0.43*	1.84±1.29#	1.53±0.11#
VAS	8.20±2.79	5.93±1.67*	3.31±1.35*	2.85±1.21*	1.43±0.73#	1.21±0.62#

*:与治疗前比较,$P<0.05$;#:与治疗前比较, $P<0.01$

表 2 治疗前后 NRS、BTP 次数、PSQI 积分比较($\bar{x} \pm s$, $n=29$)

积分类别	治疗前	治疗后 1 d	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
NRS	8.59 ± 1.47	5.43 ± 1.27 *	4.12 ± 1.09 *	3.41 ± 0.89 *	2.53 ± 0.19#	3.76 ± 0.27#
BTP 次数	7.73 ± 2.18	5.79 ± 1.48 *	3.31 ± 1.28 *	2.02 ± 1.01 *	2.76 ± 1.12#	2.88 ± 1.43#
PSQI	15.43 ± 2.56	10.21 ± 1.66 *	7.88 ± 2.07 *	6.14 ± 1.23 *	5.41 ± 1.08#	4.98 ± 1.22#

*:与治疗前比较, $P<0.05$;#:与治疗前比较, $P<0.01$

3 讨论

PHN 表现为受累神经分布区域的持续性疼痛,其发病机制被认为是疱疹病毒侵犯背根神经节,脊髓上行抑制传导系统受累,导致过量兴奋性信号传入中枢,引起外周及中枢神经系统病理性改变,表现为炎性脱髓鞘改变[6]。爆发痛是指在持续镇痛治疗的基础上,出现超过背景疼痛的突发性、短时间剧烈疼痛,在一定程度上与癌痛机制相似[7]。有研究发现,中枢神经敏化在神经病理性疼痛的发病过程中表现为疼痛区域扩大且反复出现爆发性疼痛,患者对疼痛的耐受降低[8]。在慢性疼痛动物模型上,神经损伤后脊髓背角突触前 γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid,GABA)释放减少,从而不能抑制痛觉过敏现象,引起自发、持续性疼痛[9]。PHN 引起的爆发痛与中枢敏化对痛觉信号传导的增强有关[10]。中枢神经敏化在 PHN 爆发痛的发病过程中表现为疼痛区域的扩大(实际痛觉区域超出神经受损控制区域),痛觉超出平时疼痛的感觉传入,并且反复爆发性疼痛,降低患者对起始疼痛感的耐受[11]。有研究发现,带状疱疹的神经损害为炎性脱髓鞘改变,并认为 PHN 的发生与患者脊髓后根神经纤维受损有关,因此治疗十分困难[12]。老年 PHN 患者由于免疫功能低下,修复神经的功能降低,神经组织修复过程较慢,易发生后遗神经痛。目前临床上治疗 PHN 以营养神经及治疗神经病理性疼痛药物、激素治疗为主,部分患者长期依赖药物产生诸多并发症,影响生活质量。目前 SCS 治疗 PHN 已在临床广泛应用,取得良好疗效,临床及基础研究报道较多。但对于 PHN 合并爆发痛的治疗的报道不多,本研究采用 SCS 治疗 PHN 合并爆发痛,疗效显著。

SCS 在治疗 PHN 合并爆发痛时的电极置入尤其重要。电极在脊髓不同的位置直接影响到临床疗效,一般靠近脊髓中间背角位置可以达到覆盖疼痛部位的目的。在爆发痛发生的时间节点上,需要不断地调整刺激参数,以达到对背景痛和爆发痛的刺激覆盖。SCS 镇痛机理一般认为是基于闸门理论学说,通过不断刺激脊髓背角,减少疼痛信号传导,降低了神经可塑性改变,遏制了神经中枢敏化[13];此外,由于神经电刺激双向传导作用亦可改善外周神经有害神经递质释放,抑制外周敏化的持续作用,从而达到治疗目的[14]。本研究显示,在患者术后 2 周取出测试电极后,其疼痛并未复发。这提示电刺激除了有即时止痛的效果外,还具有促进受损神经修复的作用,带状疱疹患者神经系统遭到带状疱疹病毒广泛而严重损伤后,不仅机体脊髓后根神经节脱水、发生 Wallerian 退变、囊性变、神经节神经元数量显著降低,而且外周神经纤维轴突明显减少及胶原化,脊髓后根神经节内也有慢性炎性细胞浸润[15]。因此对于带状疱疹患者,促进受损神经修复也是重要治疗策略之一。有研究显示,电刺激对神经的不断刺激能增加施万细胞活性,促进其分泌神经生长因子,使神经生长因子呈梯度分布,利于神经轴突生长,引起离子运动,调节细胞内外离子分布,减轻钙离子内流,稳定细胞内环境,阻断神经元凋亡,起到保护修复神经的作用[16-17]。

随着对 SCS 镇痛机制研究的不断深入,在动物实验研究中发现 SCS 的镇痛机制可能与调节脊髓内抑制性神经递质(GABA 及 5-HT)有关[18]。有研究发现,SCS 可诱导导水管周围灰质释放 GABA,通过激活位于脊髓后角的 GABA 受体,产生突触前和突触后抑制效应,释放大量调节兴奋性神经递质,抑制伤害性信息的传递,达到镇痛目的。此外,袁保红等[19]通过 SCS 对大鼠脊髓初级出入神经元中的降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide,CGRP)与 P 物质(substance P,SP)的研究发现,CGRP 使脊髓背角内兴奋性氨基酸浓度增高,通过上调受体引起神经元兴奋性增强,兴奋性增强的神经元受 CGRP 等神经肽的释放而异化,使疼痛感觉阈值增加;同时发现脊髓背根神经节和神经元合成的 SP 通过增强谷氨酸等释放参与了伤害性信号传递,当受到伤害性刺激时其向脊髓背角释放,作用于突触后膜 NK1 受体,进而增强脊髓背角神经元敏化;在痛觉调节协同作用中,CGRP 抑制与 SP 降解有关酶的活性,增强 SP 的作用[20]。由此推测,SCS 通过对脊髓背角的不断电刺激,下调脊髓背角 SP 和 CGRP 的表达,抑制兴奋性神经递质谷氨酸等释放,降低中枢神经元兴奋性,从而缓解神经病理性痛[21]。其他相关机制则认为,在脊髓节段水平上,SCS 刺激脊髓后柱 Aβ 纤维后激活脊髓Ⅱ区胶质区(substantia gelatinosa,SG),导致脊髓深层(板层Ⅳ和Ⅴ)感

受伤害性刺激的神经元受到抑制;同时刺激后柱顺行激活大脑(包括皮质、丘脑感觉核团和脑干),由大脑发出疼痛抑制信号激活下行疼痛抑制通路,期间多个神经递质(5-HT、ACh、阿片肽、NE 等)及受体参与,从而起到镇痛作用。

综上所述,虽然目前对 SCS 镇痛及预防 PHN 的确切机制尚不清楚,且 SCS 并不能完全控制疼痛,镇痛过程中(尤其是合并的爆发痛)需要不断地调整刺激参数,甚至患者体位的变化也会影响到刺激量及刺激部位的改变,但其对神经病理性疼痛有着良好的疗效[22]。本研究证实,SCS 对 PHN 爆发痛有着良好的疗效,但由于本研究样本量少及观察时间短,加上长时程电极置入量不足,其远期疗效有待今后临床工作中进一步探讨。

[参考文献]

[1] 杨文荣,于 洋,谢 平,等. 脊髓电刺激治疗带状疱疹后神经痛的临床观察[J]. 中国疼痛医学杂志,2016,22(9):664 - 667. doi:10.3969/j. issn. 1006 - 9852. 2016. 09. 006.

[2] Akin GK, Suliman A, Vaizey CJ. Patient characteristics and treatment outcome in functional anorectal pain[J]. Dis Colon Rectum, 2011, 54(7):870 - 875. doi:10. 1007/DCR. 0b013e318217586f.

[3] 周忠群,王喜连,陈素昌. 口服药物联合肋间神经脉冲射频治疗胸背部带状疱疹后神经痛的疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志,2013,19(11):652 - 655. doi:10. 3969/j. issn. 1006 - 9852. 2013. 11. 004.

[4] 王 蕊,于 洋,陈付强. 脊髓电刺激治疗带状疱疹后神经痛疗效的临床研究[J]. 中国疼痛医学杂志,2017,23(8):616 - 618. doi:10. 3969/j. issn. 1006 - 9852. 2017. 08. 014.

[5] 章 洁,金 毅. 慢性盆腔疼痛综合症的神经调控治疗进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2016,22(2):81 - 84. doi:10. 3969/j. issn. 1006 - 9852. 2016. 02. 001.

[6] Hussaini SMQ, Murphy KR, Han JL, et al. Specialty-based variations in spinal cord stimulation success rates for treatment of chronic pain[J]. Neuromodulation, 2017, 20(4):340 - 347. doi:10. 1111/ner. 12582.

[7] Smart N. The effect of sacral nerve stimulation on distal colonic motility in patients with faecal incontinence[J]. Br J Surg, 2013, 100(10): 959 - 968. doi:10. 1002/bjs. 9114.

[8] Beatty Robert A. Intradural rhizotomy to treat postlumbar discectomy pain. . . why this is superior to spinal cord stimulation and nerve root injections[J]. Spine J, 2019, 19(10): 1746. doi: 10. 1016/j. spinee. 2019. 05. 597.

[9] Vallejo R, Gupta A, Kelley CA, et al. Effects of phase polarity and charge balance spinal cord stimulation on behavior and gene expression in a rat model of neuropathic pain[J]. Neuromodulation, 2019. doi:10. 1111/ner. 12964.

[10] 舒 伟,胡永生,陶 蔚,等. 脊髓电刺激治疗带状疱疹后神经痛的临床研究[J]. 中国临床神经科学,2018,26(1):57 - 61. doi:1008 - 0678(2018)01 - 0057 - 05.

[11] Patel Smruti K, Gozal Yair M, Saleh Mohamed S, et al. Spinal cord stimulation failure: evaluation of factors underlying hardware explantation[J]. J Neurosurg Spine, 2019, 6(23):143 - 146. doi:10. 3171/2019. 6. SPINE181099.

[12] 陈 盼,肖礼祖. 带状疱疹性神经痛病人的焦虑抑郁与激素水平研究现状[J]. 中国疼痛医学杂志,2018,24(5):378 - 380. doi:10. 3969/j. issn. 1006 - 9852. 2018. 05. 013.

[13] 王译擘,胡永生. 脊髓电刺激治疗神经病理性疼痛的临床现状及进展[J]. 2016, 22(10):781 - 783. doi:10. 3969a. issn. 1006 - 9852. 2016. 10. 013.

[14] Armañanzas L, Arroyo A, Ruiz-Tovar J, et al. Chronic idiopathic anal pain: results of a diagnostic-therapeutic protocol in acolorectal unit[J]. Cir Esp, 2015, 93(1):34 - 38. doi:10. 1016/j. ciresp. 2013. 09. 012.

[15] 唐 硕,闫 栋,崔敬碌,等. 经椎间孔周围神经电刺激与脊髓电刺激治疗带状疱疹神经痛的疗效对比[J]. 局解手术学杂志,2017,26(7):505 - 507. doi:10. 11659/jjssx. 01E17027.

[16] Liu Z, He B, Zhang RY, et al. Electroacupuncture promotes the differentiation of transplanted bonemarrow mesenchymal stem cells prein duced with nerotrophin-3 and retionic acid into oligodendrocyte likecells in demyelinated spinal cord of rata[J]. Cell Transplant, 2015, 4(7): 1265 - 1269. doi:10. 3727/096368914X682099.

[17] Eldabe S, Buchser E, Duarte RV. Complicationgs of spinal cord stimulationg and peripheral nerve stimulation techniques: arevew of the literature[J]. Pain Med, 2016, 17(2):325 - 336. doi:10. 1007/s00192 - 010 - 1273 - 3.

[18] Worsoe J, Rasmussen M, Christensen P, et al. Neurostimulation for neurogenic bowel dysfunction[J]. Gastroenterol Res Pract, 2013, 20(13): 563 - 565. doi:10. 1155/2013/563294.

[19] 袁保红,刘丹彦. 脊髓电刺激对神经病理性痛大鼠脊髓 P 物质和降钙素基因相关肽表达的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2015,11(35):1310 - 1313. doi:10. 3760/cma. j. issn. 0254 - 1416. 2015. 11. 006.

[20] 袁保红,刘小男,刘丹彦. 脊髓电刺激减轻大鼠神经病理性痛的机制:与脊髓 HMGBI/TLR4/NF-KB 信号通路的关系[J]. 中华麻醉学杂志,2014,34(7):789 - 792. doi:10. 3760/cma. j. issn. 0254 - 1416. 2014. 07. 003.

[21] Teodoro FC, Troneo Janior MF, Zampronio AR, et al. Peripheral substance P and neurokinin-1 receptors have a role in inflammatory and neuropathic orofacial pain models[J]. Neuropeptides, 2013, 47(3): 199 - 206. doi:10. 1111/codi. 12371.

[22] Thomas GP, Noaon C, Nicholls RJ, et al. A pilot studv of transcutaneous sacral nerve stimulation for faecal inconti-nence[J]. Colorectal Dis, 2013, 15(11):1406 - 1409. doi:10. 1111/codi. 12371.

(编辑:刘 艺)