皮肤病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001449

血清钙水平与带状疱疹性神经痛的相关性研究

徐 弋,程 波

(重庆医科大学附属第一医院麻醉科,重庆 400016)

【摘 要】**目的**:探讨带状疱疹性神经痛患者血清钙水平及其与患者疼痛程度之间是否存在关联。**方法**:将我院疼痛科 2015 年 8 月至 2016 年 9 月 44 例临床诊断为带状疱疹性神经痛(herpes zoster neuralgia,HZN)的患者归为带状疱疹性神经痛组(HZ 组,n=44),再根据患者不同疼痛程度把 44 例患者细分为轻度疼痛组(n=10)、中度疼痛组(n=26)、重度疼痛组(n=8);同时选择未罹患带状疱疹的普通体检患者为阴性对照组(C 组,n=40)。收集患者疼痛评分、血清钙的检测资料。**结果**:①HZ 组血清钙离子浓度(2.28 ± 0.09) mmol/L 比 C 组(2.38 ± 0.05) mmol/L 明显降低且有统计学意义(t=5.720,P=0.000)。②HZ 组患者不同钙离子浓度分组之间不同疼痛程度的患病人数有统计学意义(χ^2=10.94,P=0.027)。血清钙浓度降低,中度以上疼痛程度的患者数量增加,轻度疼痛患者数量减少。③血清钙离子浓度和疼痛程度呈负相关(r=−0.50,P=0.001)。④HZ 组轻度疼痛组患者血清钙离子浓度(2.37 ± 0.09) mmol/L 高于中度疼痛组患者血清钙离子浓度(2.26 ± 0.08) mmol/L,具有统计学意义(P=0.010);同时较重度疼痛组患者血清钙离子(2.23 ± 0.07) mmol/L 浓度高,且具有统计学意义(P=0.010)。**结论**:带状疱疹感染时期患者血清钙水平降低,血清钙水平决定疱疹疼痛程度。随着血清钙水平降低,疼痛程度加重。

【关键词】带状疱疹性神经痛;血清钙;疼痛

【中图分类号】R614.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2017-03-18

Correlation between the serum calcium and herpes zoster neuralgia

Xu Yi, Cheng Bo

(*Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To explore the concentration of serum calcium in herpes zoster neuralgia (HZN) patient and the relevance between the concentration and the pain degree. ***Methods***: All of the 44 patients in our pain department from August 2015 to September 2016 were collected into herpes zoster group, who were diagnosed with herpes zoster neuralgia (HZ group, n=44). Then the 44 patients were divided into mild pain group (n=10), moderate pain group (n=26) and severe pain group (n=8) according to their different pain degree. While 40 patients on P.E. who were diagnosed with no herpetic infection were collected as control group (C group, n=40). A retrospective study on the data of serum calcium as well as the degree of pain was conducted. ***Results***: ①The concentration of serum calcium of HZ group were lower than that of control group[(2.28 ± 0.09) mmol/L vs. (2.38 ± 0.05) mmol/L, t=5.720, P=0.000]. ②There was a significant difference in number of patients with different pain degrees between different calcium levels in HZ group. With the decrease of the serum calcium level, the number of patients with pain degree beyond moderate was on the increase, while that of patients with mild pain degree was on the decrease. ③In HZ group, it demonstrated a negative correlation between the level of serum calcium and pain degree (r=−0.50, P=0.001). ④In HZ group, serum calcium level of mild pain group was higher than that of moderate pain group[(2.37 ± 0.09) mmol/L vs. (2.26 ± 0.08) mmol/L, P=0.010]. There was a significant difference of serum calcium level between mild pain group and severe pain group [(2.37 ± 0.09) mmol/L vs. (2.23 ± 0.07) mmol/L, P=0.010]. ***Conclusion***: During the stage of herpes zoster, the concentration of the serum calcium is decreased. The pain degree is depended on the level of serum calcium. With the decreasing of serum calcium level the pain degree is on the increase.

【Key words】herpes zoster neuralgia; serum calcium; pain

作者介绍:徐 弋,Email:372727047@qq.com,
研究方向:围术期重要脏器功能保护。

通信作者:程 波,Email:7300703@qq.com。

基金项目:卫生部国家临床重点学科资助项目[编号:财社(2011)170号];重庆市医学重点学科资助项目[编号:渝卫科教(2007)2号]。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20171128.1750.082.html (2017-11-28)

带状疱疹（herpes zoster，HZ）是一种侵犯皮神经的疾病，是由潜伏于背根神经节或者脑神经节的水痘-带状疱疹病毒再激活而引起中枢及外周神经系统的改变[1]。典型表现为红色、单侧非对称、沿神经节分布的泡状皮疹，同时伴有皮疹对应区域的病理性神经痛[1]。这种病理性疼痛称为带状疱疹性神经痛（herpes zoster neuralgia，HZN）可以表现为疼痛程度不一的灼痛、刺痛、瘙痒等症状，累及三叉神经的患者疼痛程度可能更重[2]。这种疼痛是不利于提高患者的生存质量以及改善患者生活状态的，同时还会在相当长的时间内耗费大量的医疗卫生资源[3-4]。因此研究和治疗带状疱疹性神经痛显得非常重要。它的一线治疗方案就是皮疹新发 72 h 内抗病毒治疗联合钙通道阻滞剂，这样可以通过减少病毒复制、改善离子通道功能来减轻疼痛[5-6]。除此之外学者们一直致力于其病理性神经痛的发生机制，目前尚未得以透彻阐释。有研究发现钙离子通道通过调节钙离子水平参与神经病理性疼痛的发生与发展。病理性神经痛时钙离子、钠离子跨膜外流增加使得兴奋阈值改变造成神经元持续性放电，同时钙离子通道的表达和活性也会有一定程度的改变[7]。而机体钙离子水平本身是否影响带状疱疹性神经痛的发展尚缺乏研究证实。因此本文旨在探讨带状疱疹性神经痛患者血清钙水平及其与疼痛程度是否存在关联。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 8 月至 2016 年 9 月我院疼痛科住院患者 44 例，年龄（58.27 ± 11.33）岁。其中男性 12 例（27.27%）、女性 32 例（72.73%），合并高血压 7 例（15.90%）、糖尿病 6 例（16.22%）、慢性阻塞性肺疾病 1 例（2.70%）。所有入选研究对象除外严重心衰、重症感染、甲状腺疾病、肿瘤、血液病、风湿及严重重要脏器器质性病变患者。对照组选取我院同时期的体检患者。

1.2 方法

1.2.1 实验设计类型 回顾性研究。

1.2.2 纳入标准及实验分组 带状疱疹性神经痛的诊断基于临床，患者具有独特的水泡样簇状皮疹同时伴有疱疹相应区域神经痛。部分患者皮疹发出前 3~5 d 会出现精神不振、头痛、畏光、皮肤感觉异常、发热等前驱症状。将我院疼痛科 2015 年 8 月至 2016 年 9 月 44 例临床诊断为带状疱疹性神经痛的患者为带状疱疹性神经痛组（HZ 组，n=44），再根据患者不同疼痛评分把 44 例患者细分为轻度疼痛组（n=10）、中度疼痛组（n=26）、重度疼痛组（n=8）；选择未罹患带状疱疹的同时期普通体检患者为阴性对照组（C 组，n=40）。

1.2.3 观察指标的数据采集 调取并记录 84 例患者对应血清钙（参考值：2.03~2.54 mmol/L）的值，同时记录对应患者的疼痛程度。采用 NRS 评分法进行疼痛评估（由 0~10 间隔相同的 11 个数字组成，0 代表“无痛”，10 代表“最强烈的疼痛”，患者选择 1 个数字代表其评分时的疼痛强度。0~3 分定义为轻度疼痛，4~6 分定义为中度疼痛，7~10 分为重度疼痛）。

1.3 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 19.0 统计软件包完成。描述性分析，连续型变量采用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$），两组组间比较正态分布数据采用独立样本 t 检验，等级资料采用卡方检验。3 组方差不齐的数据比较采用秩和检验，进而 2 组组间比较采用 Nemenyi 检验。Spearman 相关分析用于分析 TEG 参数与传统凝血功能检测之间相关性。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 一般资料

表 1 所示 HZ 组的年龄（58.27 ± 11.33）岁高于 C 组（41.00 ± 7.43）岁（t=8.330，P=0.000），2 组差异有统计学意义。2 组间男女比例之间无统计学意义（χ^2=1.010，P=0.316）。

表 1 2 组患者的一般情况

Tab.1 Characteristics of patients

分组	例数（n）	男（n）	女（n）	年龄（岁）
HZ组	44	12	32	58.27 ± 11.33
C组	40	15	25	41.00 ± 7.43
χ^2 值		1.010		8.330
P值		0.316		0.000

2.2 血清钙在 2 组间的比较

如图 1 所示，HZ 组的血清钙离子浓度为（2.28 ± 0.09）mmol/L，低于 C 组（2.38 ± 0.05）mmol/L，且有统计学意义（t=-5.720，P=0.000）。

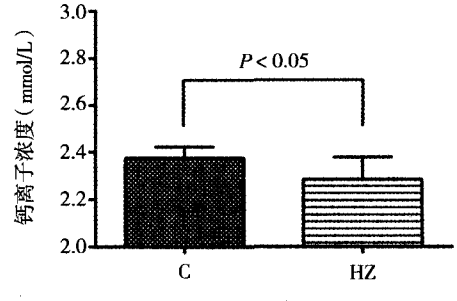


图 1 2 组之间血清钙的比较

Fig.1 Comparison of calcium level between two groups

2.3 血清钙离子浓度与不同疼痛程度患病人数之间的关系

如表 2 所示，HZ 组患者不同钙离子浓度分组之间不同疼痛程度的患病人数有统计学意义（χ^2=10.940，P=0.027）。随着血清钙浓度降低，中度以上疼痛程度的患者数量增加，轻度疼痛患者数量减少。

表 2 血清钙与不同疼痛程度患病人数之间的关系

Tab.2 Relationship between calcium level and different pain degrees

钙离子浓度（mmol/L）	疼痛程度			χ^2 值	P 值
	轻	中	重		
~2.28	1	16	6		
2.28 ~	2	4	1	10.940	0.027
2.34 ~	7	6	1		

2.4 血清钙离子浓度与疼痛程度之间的相关性

血清钙离子浓度和疼痛程度呈负相关（r=−0.50，P=0.001），即血清钙离子浓度越低疼痛程度越重。

2.5 HZ 组不同疼痛程度患者血清钙离子浓度的比较

如表 3 和表 4 所示，轻度疼痛的患者血清钙离子浓度较中度疼痛患者高（2.37 ± 0.09）mmol/L vs.（2.26 ± 0.08）mmol/L，P=0.010，同时高于重度疼痛患者的血清钙离子浓度（2.37 ± 0.09）mmol/L vs.（2.23 ± 0.07）mmol/L，P=0.010，差异有统计学意义。中度重度疼痛患者之间血清钙离子浓度差异无统计学意义。

表 3 HZ 组不同疼痛程度患者血清钙离子浓度的比较 A

Tab.3 Comparison of calcium level between different pain degrees in HZ group

分组	例数（n）	钙离子浓度（mmol/L）	Z 值	P 值
轻度疼痛组	10	2.37 ± 0.09		
中度疼痛组	26	2.26 ± 0.08	11.820	0.003
重度疼痛组	8	2.23 ± 0.07		

表 4 HZ 组组内不同疼痛程度患者血清钙离子浓度的比较 B

Tab.4 Comparison of calcium level between different pain degrees in HZ group

	统计量	P 值
轻度疼痛组 vs.中度疼痛组	8.780	0.010
中度疼痛组 vs.重度疼痛组	0.880	0.640
重度疼痛组 vs.轻度疼痛组	9.760	0.010

3 讨 论

3.1 一般资料

带状疱疹是由水痘带状疱疹病毒感染引起的。体内潜伏的水痘带状疱疹病毒再次激活造成神经元损伤，同时病毒沿着感觉神经走形到达对应的区域形成皮疹[8]。1988 至 1994 年美国流行病学调查显示，1/3 的人一生中会感染带状疱疹[9]。同时学者 Pinchinat[10]和 Yawn[11]发现 95%以上的超过 50 岁的免疫活性个体水痘带状疱疹病毒的血清学检测都呈阳性，他们都有机会罹患带状疱疹。而随着年龄的增长机体对水痘带状疱疹病毒的特异性细胞免疫是减弱的，因此当年龄超过 50 岁时，带状疱疹与其并发症的发生率升高[12]。本实验数据也发现带状疱疹性神经痛患者的年龄较对照组的年龄的升高是有显著性差异的。

3.2 血清钙在两组间的比较

带状疱疹急性期重新激活的病毒沿神经复制造成皮肤细胞、神经节细胞的凋亡和坏死[13]，从而触发炎症免疫反应破坏外周神经系统[14]。受损的外周神经系统痛觉阈值降低并自发放电导致外周痛觉敏化[15]，继而造成中枢神经系统对痛觉神经冲动反应异常[16]。在细胞水平，神经的慢性破坏可以改变钠、钙通道的结构和数量[17]。有文献报道水痘带状疱疹感染后，背根神经节内钙离子通道的 α2δ-1 亚单位表达是上调的[18-19]。通过特异性结合钙通道的 α2δ-1、α2δ-2 亚单位抑制钙离子的跨膜转移是有抗病理性疼痛作用的[17]。而机体钙离子水平本身是否影响带状疱疹性神经痛少有文献报道。本研究通过对带状疱疹性神经痛组和阴性对照组 2 组患者之间血清钙水平进行比对分析，发现带状疱疹急性期患者的血清钙处于偏低水平。相较于 C 组，HZ 组的血清钙浓度降低有统计学意义。可能提示带状疱疹感染后患者钙离子代谢产生一定程度的变化。

3.3 血清钙离子浓度与疼痛程度之间的关系

钙在血浆内以 3 种形式存在，包括蛋白质结合钙、有机酸结合钙和离子钙，主要是通过离子钙发挥生理作用[20]。结合钙中与白蛋白和球蛋白结合的钙称为非扩散钙，分别占总钙的 32%和 8%[21]。血液蛋白质浓度可能通过影响蛋白质结合钙的含量来影响离子钙的含量。虽然离子钙更接近生理状态，但临床操作中离子钙的检测较为繁琐且影响因素众多包括血液的 pH 值、抗凝剂的种类与浓度等[22-23]，因此临床上现在仍常通过检测血清钙评估体内钙生理情况。本实验就 HZ 组不同钙离子水平的不同疼痛程度患病人数进行统计发现不同钙离子浓度分组之间不同疼痛程度的患病人数有统计学意义。为了进一步研究血清钙离子水平与疼痛程度之间

的关系，本实验就 HZ 组血清钙与疼痛程度进行相关性分析，发现 HZ 组血清钙水平与疼痛程度呈负相关。提示带状疱疹急性期决定患者疼痛程度的主要是血清钙浓度。即血清钙离子浓度越低，离子钙的浓度也相对降低，患者疼痛程度越重。

3.4 不同疼痛程度患者血清钙离子浓度的比较

本实验发现 HZ 组的血清钙离子浓度低于 C 组且具有统计学意义，即证实到带状疱疹性神经痛患者血清钙离子水平降低。进一步研究不同疼痛程度患者血清钙离子浓度有无差异，本实验继续对 HZ 组的患者根据疼痛程度进行分组，发现随着疼痛程度的加重血清钙离子水平是逐渐下降的，同时轻度疼痛组的血清钙离子水平显著地高于中度以及重度疼痛组患者。提示随着疼痛程度加重患者的血清钙离子浓度呈下降趋势。虽然中度疼痛组患者与重度疼痛组患者之间血清钙离子浓度无统计学意义，但重度疼痛患者的钙离子水平仍然较中度疼痛组患者是降低的。

4 结 论

综合分析以上结果，本实验发现带状疱疹感染时期，患者血清钙水平呈下降趋势。随着血清钙浓度降低，中度以上疼痛程度的患者数量增加。此时，低钙程度决定疱疹疼痛程度。

参 考 文 献

[1] Yoshikawa TT, Schmader K. Herpes zoster in older adults[J]. Clin Infec Dis, 2001, 32(10): 1481-1486.

[2] Philip A, Thakur R. Post herpetic neuralgia[J]. J Palliat Med, 2011, 14(6): 765-773.

[3] Katz J, Cooper EM, Walther RR, et al. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(3): 342-348.

[4] Schmader KE, Sloane R, Pieper C, et al. The impact of acute herpes zoster pain and discomfort on functional status and quality of life in older adults[J]. Clin J Pain, 2007, 23(6): 490-496.

[5] Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, et al. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older[J]. Arch Fam Med, 2000, 9(9): 863-869.

[6] Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Ann Intern Med, 1995, 123(2): 89-96.

[7] Tung KW, Behera D, Biswal S. Neuropathic pain mechanisms and imaging[J]. Semin Musculoskelet Radiol, 2015, 19(2): 103-111.

[8] Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective[J]. Ther Adv Vaccines, 2015, 3(4): 109-120.

[9] Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, et al. prevention of herpes zoster: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP)[J]. MMWR Recomm Rep, 2008, 57(RR-5): 1-30.

[10] Pinchinat S, Cebrián-Cuenca AM, Bricout H, et al. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review[J]. BMC Infect Dis, 2013, 13: 170.

[11] Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster[J]. Neurology, 2013, 81(10): 928-930.

[12] Tanuseputro P, Zagorski B, Chan KJ, et al. Population-based incidence of herpes zoster after introduction of a publicly funded varicella vaccination program[J]. Vaccine, 2011, 29(47): 8580-8584.

[13] Head H, Campbell AW, Kennedy PG. The pathology of herpes zoster and its bearing on sensory localisation[J]. Rev Med Virol, 1997, 7(3): 131-143.

[14] 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.

[15] Woolf CJ, Max MB. Mechanism-based pain diagnosis issues for analgesic drug development[J]. Anesthesiolog, 2001, 95(1): 241-249.

[16] Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(14): 7723-7730.

[17] Rogawski MA, L?scher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions[J]. Nat Med, 2004, 10(7): 685-692.

[18] Luo ZD, Calcutt NA, Higuera ES, et al. Injury type-specific calcium channel alpha 2 delta-1 subunit up-regulation in rat neuropathic pain models correlates with antiallodynic effects of gabapentin[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 303(3): 1199-1205.

[19] Newton RA, Bingham S, Case PC, et al. Dorsal root ganglion neurons show increased expression of the calcium channel alpha 2 delta-1 subunit following partial sciatic nerve injury[J]. Brain Res Mol Brain Res, 2001, 95(1-2): 1-8.

[20] 张 家，肖建伟，顾光煜，等. 蛋白质浓度对血液中离子钙测定的影响[J]. 临床检验杂志，2002，20(6)：356-357.

[21] 叶应妩，王毓三. 全国临床检验操作规程[M]. 南京：东南大学出版社，1997：192.

[22] 蒋瑞馨，顾耀昱，陈军浩. 血液离子钙的测定与影响因素[J]. 华北煤炭医学院学报，2002，4(2)：160-161.

[23] Brauman J, Delvigne CH, Deconinck I, et al. Factors affecting the determination of ionized calcium in blood [J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 1983, 43: 27-31.

（责任编辑：方 济）