

A 型肉毒毒素对疱疹后神经痛患者疗效及安全性分析

薛锐灵¹, 颜凤华²

(1.重庆市人民医院康复医学科,重庆 408200;2.第三军医大学
第三附属医院康复理疗科,重庆 400037)

摘要: **目的** 评价皮内注射 A 型肉毒毒素治疗疱疹后遗神经痛(PHN)的疗效和安全性。 **方法** 80 例 PHN 患者,随机分为治疗组和对照组,每组 40 例。治疗组:皮下注射含 100 单位肉毒素 A 的生理盐水 20 mL,对照组:皮下注射含有 100 mg 利多卡因的生理盐水 20 mL。评价治疗前、治疗后 1 天、2 周、8 周疼痛症状严重程度(VAS)。采用放射免疫分析法测定 β -内啡肽。 **结果** 治疗 2 周、8 周 VAS 评分治疗组和对照组之间差异显著,治疗组总有效率为 80% 显著高于对照组的 56.7%,治疗组血浆 β -内啡肽含量明显升高,均无严重不良反应。 **结论** 皮内注射 A 型肉毒毒素治疗 PHN 安全、有效,血浆 β -内啡肽可能参与了其作用机制。

关键词: A 型肉毒毒素; 带状疱疹后神经痛; β -内啡肽; 疼痛; 安全性

中图分类号:R741 文献标识码:A

Clinical efficacy and safety of BTXA in Post herpetic neuralgia

XUE Ruiling, YAN Fenghua

(Department of rehabilitation medicine; Chongqing Municipal People's Hospital 408200)

Abstract: **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of botulinum toxin A (BTXA) in post herpetic neuralgia(PHN). **Method** 60 patients of PHN in the study were randomly divided into the treatment group and the control group. Patients in Treatment group received a subcutaneous injection of 20 mL physiological saline containing a dose of 100 units of BTXA, and patients in the control group received a subcutaneous injection of 20 mL physiological saline contains a dose of 100 mg of lidocaine. The clinical efficacy and safety were evaluated by VAS score before treatment and in 1 day, 2 weeks, 8 weeks after treatment. B-EP were detected using radio immunoassay. **Results** After treatment, VAS score was significantly different between the treatment group and control group in 2 weeks, 8 weeks. The total effective rate of treatment group was 80% was higher than 56.7% of control group, the level of B-EP was significantly higher in treatment group. There was no severe bad reaction in both groups. **Conclusion** BTXA is effective and safe in the treatment of PHN, and B-EP may participate in the mechanism of BTXA.

Key words: botulinum toxin A; post herpetic neuralgia; B-EP; pain; safety

带状疱疹相关性疼痛包括带状疱疹急性期疼痛和疱疹后神经痛(PHN, Post herpetic neuralgia)^[1]。带状疱疹后神经痛是一种慢性疼痛综合征,其为带状疱疹完全消退后仍遗留的神经性疼痛,患病人群广泛,多发于老年,年龄>65 岁的带状疱疹患者 50% 会发生后遗神经痛,70 岁的患者发病的比例可达到 70%^[2]。其发病机制复杂,临床上常规治疗包括药物、物理、手术、神经阻滞、针灸治疗和心理治疗等,

也都存在一定的缺点,并不理想。近几年来国内、外均报道应用 A 型肉毒毒素(BTXA)皮下注射能有效治疗带状疱疹后遗神经痛。本研究观察了皮内注射 A 型肉毒毒素治疗疱疹后神经痛的患者的疗效和安全性,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2012 年 6 月到 2014 年 6 月我院收治的带状疱疹后遗神经痛患者 60 例。入

选标准①根据 2004 年美国神经病协会定义的诊断标准,符合带状疱疹后遗神经痛^[3],伴有明显的神经痛持续 1 个月以上;②年龄 18~75 岁③头面部带状疱疹,疼痛限于原疱疹部位,经评测视觉模拟评分(VAS)≥4 分;④患者知情同意。排除标准①伴有其他系统严重疾病;②出凝血功能严重障碍者;③疱疹皮损区域感染者。

1.2 治疗方法 随机分为治疗组与对照组各 30 例,两组患者均使用普瑞巴林 75 mg,一天 2 次,阿米替林片每晚口服,起始剂量为 12.5 mg,3 d 后加量至 25 mg,若疼痛改善不明显可加量至 50 mg。治疗组用 A 型肉毒毒素 100 U+20 mL 生理盐水皮下注射;对照组用利多卡因 100 mg+20 mL 生理盐水皮下注射。两组注射部位均为疱疹的皮损处、疼痛点注射、受损组织神经分支近端^[4]。A 型肉毒毒素每支含 100U。兰州生物制品有限公司生产;利多卡因,天津金耀氨基酸有限公司生产,规格 5 mL:0.1g,批号 1304091。治疗后做好疼痛记录,观察疼痛变化及治疗引起的不良反应。两组疗效不佳时服用曲马多缓释片。所有患者签署知情同意书。

1.3 观察指标与疗效评价 ①疼痛评分:使用视觉模拟尺(VAS)进行评分,0 分为无痛,10 分为最剧烈疼痛。②采用放射免疫分析法测定 β-内啡肽:所有患者在治疗前后严格按照试剂盒说明书进行操作。参考陈小华等人^[5]的方法进行疗效评价。SSRI 计算方法为(治疗前疼痛积分-治疗后疼痛积分)/治疗前疼痛积分×100%,治愈为 SSRI≥90%,显效为 SSRI>60%,有效为 SSRI>20%,无效为 SSRI≤20%。总有效率=(治愈+显效+有效)/总病例数×100%。

1.4 统计学处理 数据记录使用 Excel,统计分析采用 spss13.0 软件;计量资料用平均数±标准差表示,组间比较用 *t* 检验,计数资料采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 治疗组年龄 53.37±6.28 岁,性别男/女或女/男,16/14,病程 2.5±0.33 个月,对照组年龄 53.78±6.34 岁,性别 15/15,病程 2.6±0.65 个月。两组的年龄、性别、身高、体重与病程对比无明显差异($P>0.05$)。

2.2 两组患者的临床疗效比较 治疗组总有效率为 80%;对照组总有效率为 56.7%,两组比较差异

有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较(例)

组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	30	6	9	9	6	80% ^a
对照组	30	3	7	11	13	56.7%

与对照组相比,a: $P<0.05$

2.3 两组患者的 VAS 评分比较 治疗组和对照组在治疗后 2 周、8 周两个时间点的 VAS 评分比较差异显著($P<0.05$),结果见表 2。

表 2 治疗后两组 VAS 评分比较(分)

组别	例数	治疗前	治疗后 1 天	治疗后 2 周	治疗后 8 周
治疗组	30	7.83±2.10	6.82±2.02	3.34±1.23	2.42±1.67
对照组	30	8.12±1.86	6.56±2.12	5.33±1.27 [*]	4.63±2.10 ^a

与对照组相比,a: $P<0.05$

2.4 两组患者血浆 β-内啡肽含量比较 治疗组治疗后血浆 β-内啡肽含量与对照组相比较差异明显($P<0.05$)。见表 2。

表 3 两组治疗后血浆 β-内啡肽对比(ng/L)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	170.43±12.56	267.34±1.23 ^a
对照组	30	168.87±13.45	235.33±1.27

与对照组相比,a: $P<0.05$

2.5 安全性评价 肉毒素观察组 30 例患者 7 例加用了曲马多缓释片,占 23.3%,利多卡因对照组 30 例患者占 20 例,达 66.7%,有显著性差异($P<0.01$)。

所有病例未见严重不良反应,其中治疗组有 2 例在注射部位出现轻微的肌肉稍松弛,后短期内自行恢复。两组均出现由于加用阿片类药物出现短暂头痛、头晕、恶心呕吐等不良反应,对症处理后好转。

3 讨 论

带状疱疹后神经痛带给患者的痛苦主要为患者疱疹结痂脱落后仍出现剧烈疼痛^[6]。这种疼痛时间较长并且剧烈难忍,患者往往同时伴有精神症状,会严重影响生活质量^[7]。临床常用口服药物如加巴喷丁,或同时应用抗抑郁药、营养神经类药物,但

治疗效果并不理想。带状疱疹后神经痛发病机制比较复杂,与外周神经病变和中枢神经病变均有关^[8]。具体发病机制尚不明确,有人提出可能为致炎物质聚集在外周神经系统形成神经源性炎症,引起周围神经元自发放电阈值降低而变得易于自发放电^[9];也有认为是损害了感受器功能亢进使 α 、 β 机械感受器改变为可激活中枢疼痛信号神经元^[10]。

BTXA 是由肉毒梭菌产生的一种嗜神经性细胞外毒素,作用不同的神经突触而产生不同的作用。作用运动神经突触,影响乙酰胆碱的释放而使肌肉松弛;作用于节后副交感神经突触使汗腺分泌减少;肉毒毒还可抑制神经递质的释放如肠内多肽、P 物质等,减少传入神经的冲动,缓解疼痛。本研究结果显示,治疗后 2 周、8 周 VAS 评分治疗组和对组之间差异显著 ($P < 0.05$),治疗组有效率 80%,优于对照组 63%。阿片类药物使用有显著性差异 ($P < 0.01$)。结果说明 BTXA 能明显缓解带状疱疹患者的神经性疼痛,而且操作简便,不良反应少。

β -内啡肽 (B-EP) 是体内主要的内阿片肽神经递质之一,主要来源于下丘脑—垂体轴中,是机体抗痛系统的组成部分,机体有伤痛刺激时,内源性阿片肽被释放,从而调整疼痛冲动的传递以对抗疼痛^[11]。杨帆等人研究^[12]指出,肉毒毒素治疗带状疱疹后神经痛,缓解疼痛程度机制与促进 β -内啡肽的分泌有关。我们研究结果两组血浆 β -内啡肽对比差异明显,与其结果一致。

总之,皮内注射 A 型肉毒毒素治疗带状疱疹后神经痛 (PHN) 的疗效显著,可减少 A 片类药物的应用,不良反应少,药效持续时间长,其机制可能与 β -内啡肽有关。然而本研究病例数还不够多,其疗效以及机制有待进一步探讨。

参考文献:

[1] 兰培丽,王瑾.氨酚羟考酮联合加巴喷丁治疗中老年带

状疱疹相关性疼痛的疗效[J].中国老年学杂志,2013,33(10):2260-2262.

[2] 黄建.中西医结合治疗带状疱疹后神经痛的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2014,23(21):2308-2353.

[3] Dubinsky R M,Knbbarr H,E1-Chami Z,et al.Practice parameter; treatment of postherpetic neuralgia; an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J].Neurology,2004,63(6):959.

[4] 苏小虎,申文,张井浪,等.A 型肉毒毒素治疗带状疱疹后神经痛的临床观察[J].实用疼痛学杂志,2008,12(5):326-328.

[5] 陈小华,庄志清,叶兴荣,等.加巴喷丁联合阿米替林治疗带状疱疹后神经痛的疗效观察[J].实用老年医学,2013,27(12):1018-1019,1022.

[6] 王冠羽,郑宝森,史可梅,等.阿霉素背根神经节介入治疗带状疱疹后神经痛疗效及影响因素[J].中国疼痛医学杂志,2012,18(4):211-215.

[7] 黄锐.神经阻滞治疗带状疱疹后神经痛 51 例临床疗效观察[J].临床合理用药杂志,2011,04(36):111-111.

[8] 陈彬,林小敏,徐贤挺,等.普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛的临床疗效观察[J].中华全科医学,2014,12(1):46-47,133.

[9] Fotuhi M,Hachinski VP,Whitehouse J.Changing perspectives regarding late-life dementia [J].Nat Rev Neurol,2009,5(12):649-658.

[10] 郑凯,沈迎念,郑邈.普瑞巴林治疗老年带状疱疹后神经痛的疗效研究[J].神经损伤与功能重建,2014,9(3):226-227,264.

[11] 李晶晶,方刚,林辰,等.壮医药线点灸对带状疱疹后遗神经痛患者血浆 β -内啡肽的影响[J].时珍国医国药,2012,23(7):1807-1808.

[12] 杨帆,李雅琴,刘孝兵,等.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):937-940.

(本文编辑:秦旭平)