

高压氧治疗带状疱疹后遗神经痛的临床疗效观察

刘清华¹ 赵文佳¹ 范晓燕¹ 朱剑铭¹ 徐鹏军¹ 孟庆刚¹

摘要

目的:观察高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)治疗带状疱疹后遗神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)患者的临床疗效。

方法:60例PHN患者按照随机数字法分为对照组和治疗组,每组30例。两组均以卡马西平(CBZ)为单一治疗药物。治疗组给予HBO治疗;对照组在模拟HBO舱环境中,戴面罩吸空气,疗程为10d。治疗期间患者维持原有药物方案。治疗后根据视觉模拟评分(VAS)变化调整CBZ剂量,并进行6个月随访疼痛评估,对患者CBZ剂量、VAS和患者对治疗总体感觉(patients' global impression of change, PGIC)进行测评。

结果:对照组1例患者未完成治疗,在随访1、3、6个月又各脱落1例患者,共26例患者完成研究;治疗组在随访的1、3、6个月各脱落1例患者,共27例患者完成研究。治疗后,VAS前-后减少 ≥ 2 的治疗组患者为22(30)例,对照组为13(29)例,两组具有显著性差异($P=0.026$);PGIC中明显好转或轻度好转的治疗组患者占66.67%(20/30),高于对照组37.93%(11/29)($P=0.019$)。随访第1、2个月,治疗组患者CBZ量为(227.59 $\pm$ 122.17) mg/d和(231.03 $\pm$ 113.71) mg/d,对照组为(310.71 $\pm$ 152.36) mg/d和(296.43 $\pm$ 126.15) mg/d,两组比较具有显著性差异;尤其在第1个月随访时,治疗组CBZ用量减少百分比多于对照组($P=0.012$)。随访第6月末,VAS前-后减少 ≥ 2 的治疗组患者为17(27)例,多于对照组9(26)例,两组比较差异有显著性意义($P=0.039$);患者对治疗的总体感觉中明显好转或轻度好转的治疗组患者占62.96%(17/27),高于对照组38.46%(10/26),两组具有显著性差异($P=0.037$)。

结论:HBO治疗能减少PHN患者CBZ药物剂量,改善患者生存质量。

关键词 高压氧;神经病理性疼痛;带状疱疹后遗神经痛;疼痛评估

中图分类号:R459.6, R441.1 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2016)-03-0301-05

Clinical research on the effect of hyperbaric oxygen for postherpetic neuralgia/LIU Qinghua, ZHAO Wen-jia, FAN Xiaoyan, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2016, 31(3): 301—305

Abstract

Objective:To observe the clinical efficacy of hyperbaric oxygen (HBO) in treatment of postherpetic neuralgia (PHN).

Method:Sixty patients with PHN were divided into control group and treatment group with 30 cases each by table of random digit. Besides carbamazepine(CBZ), the patients in treatment group were assigned to receive HBO therapy for 10 days, while imitation environment chamber therapy as control. The change of CBZ dosage was according to the scores of visual analogue scale(VAS) till the end of treatment. Efficacy was evaluated at the end point of treatment and at the 1st, 3rd and 6th months after treatment, by CBZ dosage, VAS and patients' global impression of change (PGIC).

Result: Fifty three patients completed the study, 26 in control group and 27 in treatment group. At the end point of treatment, in 22(30) patients of treatment group VAS score decreased more than 2 and in 13(29) patients of control group, with significant statistical difference between the two groups ($P=0.026$); 20/30 (66.67%) patients of treatment group and 11/29 (37.93%) patients of control group rated themselves much or mild im-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.03.009

¹ 上海交通大学医学院附属新华医院急诊科, 200092

作者简介:刘清华,女,博士,副主任医师; 收稿日期:2014-01-04

proved on the patient's global impression of change(PGIC) ($P=0.019$). In 1 and 2 month follow up time point, the CBZ dosages in treatment group were (227.59 ± 122.17) mg/d and (231.03 ± 113.71) mg/d; while in control group, the CBZ dosages were (310.71 ± 152.36) mg/d and (296.43 ± 126.15) mg/d respectively, there was significant statistical difference between the two groups. Particularly, in the 1st month follow-up phase, the percentage of mean decreased CBZ dose of patients in treatment group was more than which in control group, there was significant difference. At the 6th month, the VAS score decreased more than 2 was 17(27) in treatment group, and 9(26) in control ($P=0.039$); 17/27(62.96%) in treatment group rated themselves much or mild improved on the PGIC, more than that in control group ($P=0.037$).

Conclusion: HBO therapy could improve the quality of life of PHN patients, and suggested that HBO was a potential effective therapy for patients with neuropathic pain.

Author's address Dept. of Emergency, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University Medical College, Shanghai, 200092

Key word hyperbaric oxygen; neuropathic pain; postherpetic neuralgia; pain assessment

带状疱疹后遗神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)是一种顽固性慢性疼痛综合征,是急性带状疱疹最常见的并发症。与其他类型的疼痛相比较,PHN具有疼痛程度剧烈难忍的特点,严重危害到患者生存质量^[1]。近年来,PHN治疗概念提倡临床实施“神经功能调节治疗和神经损伤修复治疗,以及疼痛康复治疗”^[2]。

高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)是目前广泛开展的具有代表性的非药物治疗方法,尤其在神经系统疾病的治疗中,发挥神经保护作用。早在2006年Wilson^[3]研究中证实,HBO能明显减轻神经病理性痛大鼠炎性疼痛反应。HBO对PHN能否取得满意的镇痛效果呢?为此,我们观察了HBO治疗PHN患者的临床疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2009年6月—2012年10月因PHN在我院麻醉科疼痛门诊治疗的患者60例。入选标准:①符合带状疱疹皮损消失后仍持续疼痛1个月以上者;②年龄18—75岁;③目前以卡马西平(carbamazepine, CBZ)为主要治疗药物,至少服用2周以上且口服剂量1周之内未改变;④愿意接受临床试验,能够正确评估疼痛状况和程度,且视觉类比量(visual analogue scale, VAS) ≥ 4 。排除标准:①哺乳、妊娠或正准备妊娠的妇女;②过敏体质及多种药物过敏者;③长期应用类固醇或免疫抑制剂史;④严重心脑血管、肝、肾功能障碍及凝血功能异常;⑤恶性肿瘤及精神

病史;⑥内耳疾病;⑦幽闭症。将患者按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组30例。两组在年龄、性别、病程、VAS、CBZ药物剂量比较无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

治疗组给予HBO治疗:采用国产多人空气加压舱,治疗压力为2.2ATA,治疗方案为升压20min,稳压戴面罩吸氧60min(期间每隔20min休息5min),减压30min,每日1次;对照组在模拟HBO舱环境中,戴面罩吸空气,压力为1ATA。治疗时程为10d,治疗期间CBZ药物治疗方案不变。

1.3 观测指标

两组患者分别于治疗前、后及治疗后1、2、3、6个月进行疼痛评分状况的评估,并根据疼痛评估结果进行药物剂量调整;于治疗后及治疗后6个月询问患者对治疗总体感觉(patients' global impression of change, PGIC)。①疼痛状态评估:采用VAS量化,0—10之间依次排列罗马数字表示疼痛程度逐渐加重;②药物剂量:CBZ口服药物剂量;③PGIC:分别用数字1=明显好转,2=轻度好转,3=无变化,4=疼痛更剧烈。

1.4 统计学分析

采用SPSS18.0软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;如果资料不满足正态分布则改用Wilcoxon符号秩和检验分析;PGIC比较采用Ridit分析。 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

对照组 30 例,有 1 例患者未完成治疗,在随访 1、3、6 个月又各脱落 1 例患者;治疗组 30 例,在随访的 1、3、6 个月各脱落 1 例患者。脱落的原因分别为失访和行神经阻滞治疗。在治疗阶段,治疗组有 2 例患者发生不良反应,主诉分别为耳鸣和耳痛,均于治疗结束后消失。

2.1 两组患者 VAS 情况

2.1.1 治疗前到 6 个月随访两组 VAS 和 VAS 变化比较结果:治疗前两组 VAS 无显著性差异,治疗组和对照组患者 VAS 分别为 6.63 ± 1.77 和 6.97 ± 1.63 ;治疗后及随访 1、2、3、6 月 VAS 及 VAS 变化,两组比较无显著性差异($P > 0.05$,表 1)。

2.1.2 治疗前到 6 个月随访两组 VAS 变化人数比较结果:通过两组治疗前后和随访期与治疗前 VAS 变

化的人数比例进行比较分析:治疗后,VAS 前-后减低变化值 ≥ 2 在对照组有 44.83%(13/29),治疗组有 73.33%(22/30),两组比较 $\chi^2=4.965$, $P=0.026$,显示经过 HBO 治疗后 VAS 降低 2 分及 2 分以上在治疗组的患者多于对照组患者,差异有显著性意义($P < 0.05$,表 2);在随访第 6 月 VAS 前-后减低变化值 ≥ 2 在对照组有 34.62%(9/26),治疗组有 62.96%(17/27),两组比较 $\chi^2=4.259$, $P=0.039$,显示经过 HBO 治疗后 6 月 VAS 降低 2 分及 2 分以上在治疗组的患者多于对照组患者,差异有显著性意义($P < 0.05$,表 2)。

2.2 两组患者口服 CBZ 药物剂量情况

治疗结束及随访阶段,根据患者 VAS 进行 CBZ 药物剂量调整。如果患者治疗结束以及随访期 VAS 较治疗前降低不小于 2,即 VAS 前-后 ≥ 2 ,我们建议患者调整 CBZ 口服剂量至下一个月随访。

图 1 显示两组患者口服 CBZ 平均药物剂量变化趋势。治疗前患者口服 CBZ 平均药物剂量分别为对照组 (383.33 ± 170.36)mg/d 及治疗组 (390.00 ± 160.49) mg/d,两组比较差异无显著性意义($P > 0.05$)。治疗后及随访 1、2、3、6 月,两组患者口服 CBZ 平均药物剂量均有所减少,其中对照组 CBZ 药物剂量曲线在随访期变化趋势不明显,与治疗结束后保持同一水平;而治疗组药物剂量曲线波动明显,尤其在治疗后 1、2 月曲线明显下降,药物剂量分别为 (227.59 ± 122.17)mg/d 和 (231.03 ± 113.71)mg/d,和对照组相应的药物剂量 (310.71 ± 152.36)mg/d 和 (296.43 ± 126.15)mg/d 相比较,差异有显著性意义($P < 0.05$)。

图 2 显示两组患者口服 CBZ 减少剂量的组间比较结果。治疗组患者治疗结束后 1 个月平均 CBZ 减少剂量为 (162.07 ± 134.73)mg/d,与对照组患者药物减少剂量 (75.00 ± 140.44)mg/d 相比较,差异有显著性意义($Z=-2.499$, $P=0.012$)。

2.3 两组患者对治疗总体评价

HBO 治疗结束时进行 PGIC 评估,治疗组 30 例参加治疗,其中 10 例认为明显好转,10 例认为轻度好转,9 例认为无变化,1 例认为治疗加重;对照组 30 例参加治疗,其中 1 例退出,5 例认为明显好转,6 例认为轻度好转,13 例认为无变化,5 例认为治疗加重,即治疗组治疗后认为 HBO 使自己病情明显好转

表 1 各随访时间点两组 VAS 和 VAS 变化比较结果*

	例数(Missing)	分($\bar{x} \pm s$)	Z	P
治疗前			-0.864	0.388
对照组	30(0)	6.97 ± 1.63		
治疗组	30(0)	6.63 ± 1.77		
治疗后			-1.821	0.069
对照组	29(1)	6.00 ± 2.38		
治疗组	30(0)	4.97 ± 2.31		
治疗前-治疗后			-1.186	0.236
对照组	29(1)	0.93 ± 2.22		
治疗组	30(0)	1.60 ± 1.50		
治疗后 1 月			-0.950	0.342
对照组	28(2)	5.46 ± 2.17		
治疗组	29(1)	4.93 ± 2.63		
治疗前-治疗后 1 个月			-0.619	0.536
对照组	28(2)	1.46 ± 1.97		
治疗组	29(1)	1.62 ± 2.14		
治疗后 2 个月			-0.972	0.331
对照组	28(2)	5.75 ± 2.68		
治疗组	29(1)	5.07 ± 2.67		
治疗前-治疗后 2 个月			-0.331	0.741
对照组	28(2)	1.18 ± 2.75		
治疗组	29(1)	1.48 ± 2.50		
治疗后 3 个月			-1.502	0.133
对照组	27(3)	5.93 ± 2.32		
治疗组	28(2)	5.00 ± 2.58		
治疗前-治疗后 3 个月			-1.028	0.304
对照组	27(3)	0.96 ± 2.14		
治疗组	28(2)	1.54 ± 2.55		
治疗后 6 个月			-1.463	0.144
对照组	26(4)	5.85 ± 2.19		
治疗组	27(3)	4.96 ± 2.36		
治疗前-治疗后 6 个月			-0.978	0.328
对照组	26(4)	1.00 ± 2.14		
治疗组	27(3)	1.52 ± 2.36		

*所用统计方法为两组数据的 Wilcoxon 秩和检验

或轻度好转的患者占 66.67%(20/30), 与对照组 37.93%(11/29)相比较, 两组差异有显著性意义($t=2.414, P=0.019$, 图3)。

HBO 治疗结束后 6 月进行 PGIC 评估, 治疗组治疗后认为 HBO 使自己病情明显好转或轻度好转的患者占 62.96%(17/27), 与对照组 38.46%(10/26)相比较, 两组差异有显著性意义($t=2.139, P=0.037$, 图4)。

图1 两组患者口服CBZ平均药物剂量变化曲线

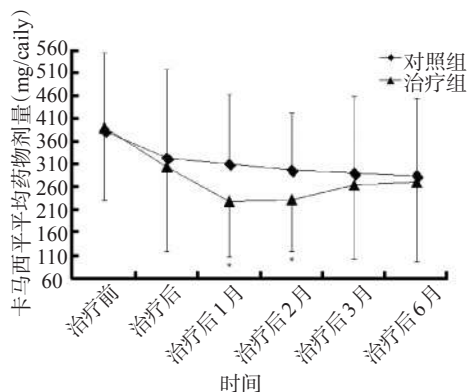


图2 两组患者口服CBZ减少剂量的两组比较(* $P<0.05$)

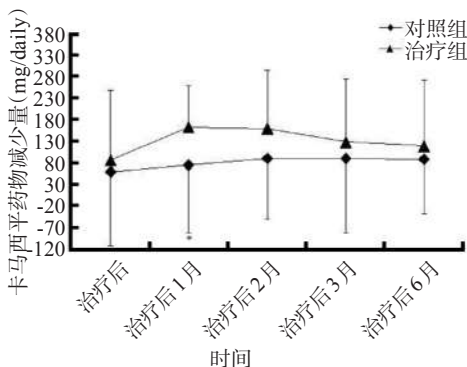


图3 治疗结束时PGIC两组比较

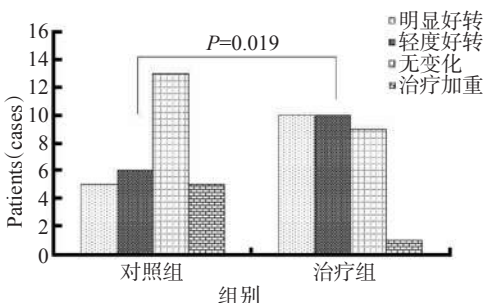


图4 治疗结束后6个月PGIC两组比较

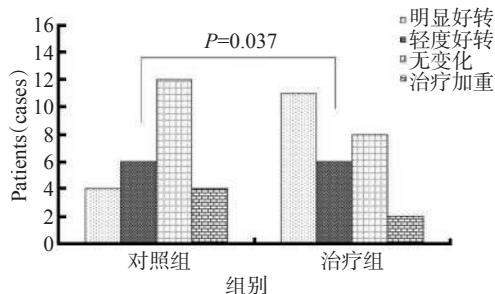


表2 治疗后到6个月随访VAS变化人数比

	VAS前-后≥2	VAS未改变	VAS增加
治疗后			
对照组	13(29)	6(29)	10(29)
治疗组	22(30) ^①	5(30)	3(30)
治疗后1个月			
对照组	16(28)	8(28)	4(28)
治疗组	19(29)	4(29)	6(29)
治疗后2个月			
对照组	11(28)	8(28)	9(28)
治疗组	17(29)	5(29)	7(29)
治疗后3个月			
对照组	10(27)	8(27)	9(27)
治疗组	17(28)	5(28)	6(28)
治疗后6个月			
对照组	9(26)	8(26)	9(26)
治疗组	17(27) ^①	5(27)	5(27)

①与同期对照组比较 $P<0.05$

3 讨论

PHN 是皮肤带状疱疹病毒感染皮损治愈后的慢性疼痛综合征, 是急性带状疱疹最常见的并发症。由于疼痛程度剧烈, 性质多样, 严重影响患者生存质量。PHN 发病机制目前尚未完全清楚, 可能与水痘-带状疱疹引起外周及中枢神经系统的病理改变, 造成外周感觉传入纤维(包括伤害性感受器)活性增高、异位冲动、中枢敏化和脊髓神经元自发性痫样放电有关^[4], 其中神经退行性病变是引发神经病理性痛的潜在原因。而神经保护措施作为一种治疗方法可以防止神经变性发生、控制神经损伤进展、逆转损伤的神经继续发展为慢性神经病理性痛。

HBO 是目前临床广泛开展治疗手段之一, 是通过在高于 1 标准大气压的条件下吸 100% 来实现的。由于改变了机体对氧的摄取和利用方式, 增加血氧含量, 提高血氧分压, 增强血氧弥散的能力, 广泛应用于临床与氧供应障碍相关疾病治疗。近年

来,在神经保护方面的作用日益凸显。HBO神经保护机制有:抑制p38促分裂原蛋白酶^[5];减轻缺血后早期细胞凋亡^[6];减轻缺血后神经组织梗塞面积^[7];通过降低NF- κ B和TNF- α 减轻炎症反应^[8]。除此之外,HBO处理还可以减轻神经组织水肿、改善神经组织缺氧、促进毛细血管再生;有效提高血浆氧张力、改善组织供氧能力;促进雪旺细胞增殖和髓鞘再生,以及促进周围神经再生^[9-11]。在2006年^[3],Wilson将HBO应用到坐骨神经结扎所致慢性缩窄性损伤神经病理性痛大鼠模型中,证实HBO能够明显减轻神经病理性痛大鼠炎性疼痛反应。进一步研究证实,HBO预处理以及早期或者晚期治疗,能减轻坐骨神经慢性压迫神经病理性痛大鼠热、机械性疼痛,延缓、抑制神经病理性痛的发生、进展^[12]。HBO在神经病理痛中的作用与HBO神经保护机制密切相关。既然HBO能够减轻神经病理痛模型热、痛敏发生与维持,我们推测HBO应用于临床神经病理性痛患者具有类似的作用。为此,我们设计了HBO治疗PHN临床试验,目的是确定HBO治疗神经病理性痛的临床疗效。

研究采用CBZ口服药物剂量为主要测量指标,结合VAS、PGIC作为疗效观察指标^[13-14]。研究发现:①治疗结束时,尽管治疗组和对照组患者VAS比较无显著性差异,但是治疗组中VAS前-后减少 ≥ 2 的患者多于对照组患者;PGIC指标亦显示治疗组患者认为“明显好转”和“轻度好转”的人数比例高于对照组;②治疗结束后第1、2月随访,治疗组患者服用CBZ药物剂量低于对照组;尤其在第1月随访时,治疗组CBZ用量减少百分比多于对照组;③治疗后6月随访,治疗组VAS前-后减低变化值 ≥ 2 的患者多于对照组患者;PGIC分析亦显示治疗组患者认为“明显好转”和“轻度好转”的人数比例多于对照组。综合患者口服CBZ剂量变化、VAS、PGIC指标分析,我们认为HBO治疗PHN病理痛有效,能够减少CBZ药物剂量,改善患者生存质量,10d的HBO治疗能够有效镇痛持续到治疗后1个月。除此之外,在治疗组实施高压氧治疗时,仅有2例患者出现不良反应,分别为耳鸣和耳痛,均于治疗结束后消失,其余患者在治疗期和随访期未诉任何不良反应,显示HBO治疗安全的特点。

综上所述,HBO可以作为药物治疗的辅助手段并减轻药物剂量,从而减少药物副作用及药物耐药性发生。总之,HBO治疗PHN安全有效。

参考文献

- [1] Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and managing postherpetic neuralgia[J]. *Drugs Aging*, 2012, 29(11): 863—869.
- [2] Argoff CE. Review of current guidelines on the care of postherpetic neuralgia[J]. *Postgrad Med*, 2011, 123(5): 134—142.
- [3] Wilson HD, Wilson JR, Fuchs PN. Hyperbaric oxygen treatment decreases inflammation and mechanical hypersensitivity in an animal model of inflammatory pain[J]. *Brain Res*, 2006, 1098(1): 126—128.
- [4] Philip A, Thakur R. Post herpetic neuralgia[J]. *J Palliat Med*, 2011, 14(6): 765—773.
- [5] Yamashita S, Hirata T, Mizukami Y, et al. Repeated preconditioning with hyperbaric oxygen induces neuroprotection against forebrain ischemia via suppression of p38 mitogen activated protein kinase[J]. *Brain Res*, 2009, 1301: 171—179.
- [6] Lu PG, Feng H, Yuan SJ, et al. Effect of preconditioning with hyperbaric oxygen on neural cell apoptosis after spinal cord injury in rats[J]. *J Neurosurg Sci*, 2013, 57(3): 253—258.
- [7] Chen SY, Huang E, Wang V, et al. Improvement of clinical outcome and cerebral perfusion in a patient of atherosclerotic cerebral infarction after repetitive hyperbaric oxygen treatment—a case report and literature review[J]. *Undersea Hyperb Med*, 2011, 38(5): 375—379.
- [8] Shyu KG, Wang BW, Chang H. Hyperbaric oxygen activates discoidin domain receptor 2 via tumour necrosis factor- α and the p38 MAPK pathway to increase vascular smooth muscle cell migration through matrix metalloproteinase 2[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 116(7): 575—583.
- [9] Oroglu B, Turker T, Aktas S, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on tense repair of the peripheral nerves[J]. *Undersea Hyperb Med*, 2011, 38(5): 367—373.
- [10] Kuffler DP. The role of hyperbaric oxygen therapy in enhancing the rate of wound healing with a focus on axon regeneration[J]. *P R Health Sci J*, 2011, 30(1): 35—42.
- [11] Nazario J, Kuffler DP. Hyperbaric oxygen therapy and promoting neurological recovery following nerve trauma[J]. *Undersea Hyperb Med*, 2011, 38(5): 345—366.
- [12] Gu N, Niu JY, Liu WT, et al. Hyperbaric oxygen therapy attenuates neuropathic hyperalgesia in rats and idiopathic trigeminal neuralgia in patients[J]. *Eur J Pain*, 2012, 16(8): 1094—1105.
- [13] Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management[J]. *Eur J Pain*, 2008, 12(8): 1040—1046.
- [14] Garcia JB, Barbosa Neto JO, Vasconcelos JW, et al. Analgesic efficacy of the intra-articular administration of high doses of morphine in patients undergoing total knee arthroplasty[J]. *Rev Bras Anestesiologia*, 2010, 60(1): 1—12.