



针灸及离子通道药物治疗带状疱疹后遗神经痛的机制研究进展

翟增兰¹, 钟玉梅², 欧阳建彬², 郑旭², 刘华¹, 李明露¹, 钟思羽¹, 邱玲²

(1. 成都中医药大学针灸推拿学院, 四川 成都 610075; 2. 成都市中西医结合医院疼痛科, 四川 成都 610093)

摘要:带状疱疹后遗神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 以顽固且剧烈的神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 为特征, 是带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 最常见的并发症。PHN 的治疗方法较多, 但疗效欠满意。西医学将离子通道调节剂为首选方案。针灸作为中医学的重要组成部分, 治疗 PHN 疗效确切且无不良反应。文章联合 PHN 离子通道药物机制研究来进一步探讨针灸治疗 PHN 的作用机理, 更深层次认识 PHN, 有效论证针灸治疗 PHN 的有效性及其必然性, 同时为后期探索针灸治疗 PHN 的机理提供新的靶点和思路。

关键词:带状疱疹后遗神经痛; 蛇丹痛; 针灸; 离子通道药物

中图分类号: R246.7

文献标志码: A

文章编号: 1671-7813(2023)09-0125-03

Research Progress on the Mechanism of Acupuncture Therapy and Ion Channel Drug Therapy for Postherpetic Neuralgia

ZHAI Zenglan¹, ZHONG Yumei², OUYANG Jianbin², ZHENG Xu², LIU Hua¹, LI Minglu¹, ZHONG Siyu¹, QIU Ling²

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan, China;

2. Chengdu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Chengdu 610093, Sichuan, China)

Abstract: Postherpetic neuralgia (PHN) is characterized by persistent and intense neuropathic pain (NP), and is the most common complication of Herpes zoster (HZ). There are many therapeutic methods for PHN, but the curative effect is not satisfactory. Ion channel regulator is the first choice in western medicine. Acupuncture, as an important part of Traditional Chinese medicine, has a definite curative effect and no side effects in treating PHN. Therefore, in this paper, combined with the research on drug mechanism of PHN ion channel to further explore the mechanism of acupuncture treatment of PHN, so as to have a deeper understanding of PHN, and effectively demonstrate the effectiveness and inevitability of acupuncture and moxibustion in treating PHN. At the same time, it provides new targets and ideas for future researchers to explore the mechanism of acupuncture treatment of PHN.

Keywords: postherpetic neuralgia; Shedan pain; acupuncture and moxibustion; ion channel drug

带状疱疹后遗神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 是水痘-带状疱疹病毒 (VZV) 感染后致周围神经损害, 在皮损区持续 1 个月及以上的慢性、令人衰弱的、致残性的神经病理性疼痛^[1-2] (neuropathic pain, NP)。PHN 具有 NP 发生机制的共性, 目前认为外周敏化与中枢敏化是 NP 发生的重要机制之一^[3]。HUANG 等^[4]通过实验发现脊髓背角 GABA 中间神经元选择性丢失, 使得伤害性神经元兴奋性增加为中枢敏化的重要机制之一。有关 PHN 疼痛的外周机制, 尚不能得出结论性意见。PHN 一线治疗主要通过离子通道发挥作用^[5-7], 以钙、钠通道调节剂为主^[8], 但研究表明其对中枢神经系统和心血管系统不良反应大^[9], 未来将着眼于更安全、更有效的治疗方法。

中医学将 PHN 归为“蛇丹愈后痛”范畴, 对其病机统一认识为: 余邪留滞, 气滞血瘀, 不通则痛等^[10]。多因年老体虚、邪毒易侵、复感湿热, 或后期余毒未清阻滞经络, 致使经脉失养,

不荣则痛, 或余毒缠绵、伤及气阴、气血阻滞, 不通则痛, 病程日久易伴发“郁证”^[11]。中医辨证治疗以清热解毒、活血化瘀、补气养阴等为大法^[12]。近年来针灸治疗在带状疱疹后遗神经痛治疗方式选择中优势明显, 其显效快、治疗周期短、副作用小、可显著降低 PHN 发生率^[10,13]。文章通过归纳近年来针灸治疗带状疱疹后遗神经痛机制研究相关文献, 为针灸治疗 PHN 的有效性提供有力依据, 同时更好地挖掘针灸治疗 PHN 的潜力, 深化针灸研究方向, 为临床治疗 PHN 提供更佳的方法。

1 针灸治疗 PHN 相关机制研究

1.1 增加细胞活性, 改善机体免疫状态

免疫力低下是 PHN 发生的重要因素。研究^[14-15]表明, PHN 患者一重要免疫学机制就是 VZV 特异性 T 细胞反应丧失, 导致机体无法彻底清除 VZV, 定义了免疫功能低下患者对带状疱疹的易感期。针灸疗法可调节 PHN 患者 T 细胞亚群水平及免疫平衡, 显著增强机体抵抗力。相关动物实验^[16]表明, 针刺可升高血清中 IgG 含量, 提高细胞活化能力, 改善机体免疫功能状态。研究^[17]发现, T 淋巴细胞介导的免疫应答及前炎性细胞因子过度表达与 PHN 病情发展密切相关, 故改善 T 细胞免疫应答及趋化因子水平对 PHN 治疗具有重要意义。张丽娟等^[18]采用外治六经法经针刺治疗 42 例 PHN 患者 4 个疗

基金项目: 四川省中医药管理局课题项目 (2018LC003); 四川省教育厅重大培育项目 (18CZ0029)

作者简介: 翟增兰 (1994-), 女, 甘肃张掖人, 硕士在读, 学士, 研究方向: 古典针灸。

通讯作者: 邱玲 (1963-), 女, 四川成都人, 主任中医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 古典针灸。E-mail: 744349566@qq.com。



程,治疗组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 均高于对照组,外治六经法经针刺治疗可有效调节 T 淋巴细胞及趋化因子水平,改善免疫功能。针灸可通过刺激穴位改善血液循环,恢复机体组织功能,激发人体免疫功能来减轻病痛。王一哲等^[19]通过对针灸联合微波治疗 PHN 的临床观察,针灸可通过刺激机体来提高体内非特异性细胞的免疫功能,促进血液循环,促进机体炎症因子的快速吸收等。

1.2 调控神经递质释放,提高痛阈

中医将带状疱疹后遗神经痛病机归纳为“痛则不通,失养则痛”。针灸可有效刺激神经组织,改善局部微循环及血流状态,促进体内组胺、内啡肽、5-羟色胺等神经递质的释放,从而降低外周的炎症介质含量(如 P 物质),减少刺激性痛觉传递而达到镇痛的目的^[20-21]。杨如杏等^[22]经灯芯灸治疗 30 例后遗神经痛患者发现其总有效率 100%,愈显率 86.7%,表明灯芯灸法的持续温热刺激可活跃、兴奋神经细胞,且通过中枢神经作用,调控免疫因子释放,增加白细胞数量,增强吞噬细菌的能力,起到消炎、止痛等目的。余畅等^[23]纳入 60 例 PHN 患者,随机分成西药组(对照组)、西药+“三通四联”针灸综合疗法组(治疗组),结果发现治疗组治疗总有效率 93.3% 高于对照组 76.7% ($P < 0.05$),“三通四联”针灸通过刺激机体穴位及阿是穴可促进神经递质的释放,有效排除体内致痛物质来减轻疼痛的结论。除此,胡亚才等^[24]对照组 25 例,予口服甲钴胺合加巴喷丁治疗,治疗组 25 例,予针刺联合梅花针叩刺治疗,于治疗前后进行 VAS 评分及 PSQI 评分,观察组临床总有效率 84%,明显高于对照组的 76%,针刺联合梅花针叩刺治疗可促进神经递质释放,抑制炎性物质渗出,明显提高痛阈,对带状疱疹后遗神经痛疗效明显。

1.3 改善血液循环,促进神经的再生与修复

经临床研究证实,针灸疗法治疗带状疱疹后遗神经痛具有较好的疗效,可显著改善病变部位血液循环、加快新陈代谢、同时具有激发神经元再生与修复能力的作用^[25-26]。陈裕彬等^[27]选取 74 例 PHN 患者经为期 4 周的治疗,观察组采用火针联合艾灸治疗,对照组口服普瑞巴林胶囊,结果发现观察组总有效率为 89.19%,显著高于对照组,火针、艾灸可在腧穴的局部产生持续温热作用,改善局部血液循环,促进局部受损神经的修复以及炎症介质的清除。闫珺等^[28]等根据这一原理将 75 例带状疱疹后遗症患者随机分成两组,治疗组 38 例火针扬刺法治疗,对照组 37 例外用扶他林软膏,治疗组总有效率为 97.36% 明显高于对照组,火针疗法可加快疱疹部位血液循环,有效清除炎性介质,减少对神经的损伤,加快神经修复能力。

2 PHN 离子通道药物治疗研究进展

离子通道为一种跨膜蛋白,是一些具有门控能力的孔洞,其根据离子的电化学电位提供离子在细胞膜上高速扩散的途径,通过控制细胞内外环境之间的离子流动来调节跨细胞膜的电压电位,产生电信号^[29]。神经损伤可导致受累传入神经内的离子通道改变^[30],如电压门控钠通道(VGSCs)、电压门控钙通道(VGCCs)、电压门控钾通道(VGKCs)等,从而影响脊髓、大脑的感觉信号导致了神经病理性疼痛的发生。根据作用靶点的不同,将治疗 PHN 相关的通道主要分为 VGCCs、VGSCs、VGKCs 三类。目前用药指南^[8]主要以钙离子通道调节剂、钠离子通道调节剂为主。

2.1 钙离子通道调节剂

VGCCs 在调节神经递质释放、细胞内信号通路等方面发挥着重要作用,目前对于钙通道的阻滞是治疗 PHN 的一个重要靶点,钙离子通道调节剂可有效抑制突触前膜钙离子内流,减少神经递质量子式释放,抑制突触后反应来有效缓解神经病理性疼痛,其中电压门控钙通道 $\alpha2\delta-1$ 亚基是起镇痛作用的

关键^[31]。目前针对 PHN 最常用的钙通道调节剂药物主要有加巴喷丁(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin)、米罗巴林(mirogabalin)等。

2.1.1 加巴喷丁与普瑞巴林 加巴喷丁一直被认为是治疗 PHN 的一线药物,其在结构上与 GABA 神经递质有关^[32],可与电压门控钙通道的 $\alpha2-8$ 位点结合,调节钙的内流,使得兴奋性神经递质释放减少^[33],最终阻断神经病理性疼痛的传递。普瑞巴林作用与其类似,也为治疗 PHN 的一线药物,其属于一种中枢活性的 GABA 激动剂,可以通过调节神经末梢钙离子内流的机制最终抑制疼痛^[34]。然二者不良反应大,如头晕、嗜睡等且对肾功能有一定影响^[6],故对于肾功能受损患者慎用。

2.1.2 米罗巴林 米罗巴林属于一种新型的电压门控钙通道 $\alpha2-8$ 亚单位配体,在 2019 年于日本获得批准用于治疗 PHN。DOMON 等^[35]发现,其机理类似于普瑞巴林,可与 $\alpha2\delta-1$ 、 $\alpha2\delta-2$ 亚型特异性结合,然米罗巴林较前者在亚型上表现出更大的亲和力,具有强效而持久的镇痛作用,且安全性更高。

2.1.3 其他药物 有研究^[36]表明,血清钙水平与疼痛程度呈负相关。在带状疱疹急性期血清钙离子浓度越低,则病人疼痛程度越重,故临床上也可用葡萄糖酸钙等钙剂补充钙离子来治疗 PHN。此外,有研究^[37]指出,硫酸镁可作用于中枢与外周神经的 NMDA 受体和钙离子通道调节剂,消除中枢及外周敏化,起到镇痛作用。如程浩等^[38]将 40 例 PHN 患者随机纳入硫酸镁组和氯胺酮组,分别静脉泵入所选药物,观察发现硫酸镁能在一定程度上减轻 PHN 疼痛,尤其以冷痛为主的疼痛患者缓解较明显,尽管有一部分患者疼痛仅能缓解 30%,但可作为常规治疗方法无效的 PHN 患者的替代选择。

2.2 钠离子通道调节剂

钠离子跨膜运输可维持细胞膜神经兴奋性及其传导,而神经元的异常兴奋是产生神经病理性疼痛的主要原因之一,故钠离子通道调节剂可阻滞细胞外钠离子内流,干扰疼痛信号的产生。目前针对 PHN 常用药物,如三环抗抑郁药(TCAs)-阿米替林(amitripty line)、利多卡因(lidocaine)等可使钠通道作用失活来有效降低疼痛评分。

2.2.1 三环抗抑郁药-阿米替林 三环抗抑郁药-阿米替林可通过阻断肾上腺素 α 受体及钠通道,抑制 PHN 患者外周神经对肾上腺素敏感化和异位放电,降低脑干与脊髓之间的感知^[39],起到明显的镇痛作用。如 WATSON 等^[40]将 24 例 PHN 患者随机分配到阿米替林药物组及安慰剂组中,其中 16 例有明显的镇痛效果;MAX 等^[41]对 58 例 PHN 病人随机分配至阿米替林组、安慰剂组,进行为期 6 周的治疗,发现阿米替林组疼痛缓解高于安慰剂组。

2.2.2 利多卡因 利多卡因属中效局部麻醉剂,其给药途径和模式也多种多样。局部应用的利多卡因可抑制部分电压门控钠通道,稳定 A δ 和 C 纤维上的膜电位来减少因受损传入的异位放电^[42]来有效缓解疼痛,其也常作为治疗带状疱疹相关神经痛的一线用药^[3]。BINDER 等^[43]纳入 265 例受试者,其中 263 例进入了磨合阶段并接受了研究药物治疗,研究结果发现 5% 利多卡因药物石膏治疗对缓解 PHN 患者的周围神经性疼痛症状(如灼烧、刺痛)有明显缓解作用,且不良反应小。周晓峰等^[44]通过进行为期 4 周的口服加巴喷丁对照组与静脉注射利多卡因(5mg/kg)治疗组对比,治疗第 10 天,静脉注射利多卡因治疗组可显著减轻 PHN 患者的疼痛。

3 小结

钠、钙离子通道药物虽在治疗带状疱疹后遗神经痛等神经性病理疼痛领域发挥重要作用,短时间内能够在一定程度上改善临床症状及快速止痛,但总体疗效欠佳,且有药物不良反应。针灸治疗可有效改善机体免疫状态、调控神经递质释放、



促进神经的再生与修复,在治疗带状疱疹后遗神经痛方面有着无可替代的优势。但目前对于针灸治疗 PHN 多以临床方法报道为主,大多仅是单纯突出某种治疗方法的有效性或实用性,且缺乏相应客观指标评估其具体疗效。故今后应加强相关机制研究,尤以探索针灸作用于离子通道为研究重点,为针灸治疗 PHN 提供更有利依据,凸显针灸这一特色疗法治疗 PHN 的优势,使其在临床上得到更广泛应用,减轻药物治疗带来的不良反应等。同时可将中西医结合治疗作为新方向进一步探索,发挥优势互补作用,以期探索出更佳的治疗方案尽快应用到临床为广大带状疱疹后遗神经痛患者送去福音。

参考文献

[1] GAN EY, TIAN EA, TEY HL. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia[J]. Am J Clin Dermatol, 2013, 14(2): 77-85.

[2] ROWBOTHAM M C, DAVIES PS, FIELDS H L. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia[J]. Annals of Neurology, 1991, 37(2): 246-253.

[3] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(12): 705-710.

[4] HUANG YJ, LEE KH, MURPHY L, et al. Acute spinal cord injury (SCI) transforms how GABA affects nociceptive sensitization[J]. Exp Neurol, 2016, 285(Pt A): 82-95.

[5] 刘劲洲, 蒋宗滨. 电压门控离子通道与带状疱疹后神经痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(3): 208-211.

[6] 金雨颖, 马柯. 离子通道药物在带状疱疹神经痛中的临床应用[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(2): 140-143.

[7] 包佳巾. 带状疱疹后神经痛的疼痛病理生理: 一项临床和神经生理的研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(4): 195-197.

[8] MOULIN D, BOULANGER A, CLARK AJ, et al. Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society[J]. Pain Res Manag, 2014, 19(6): 328-335.

[9] 于生元, 万有, 万琪, 等. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3): 161-167.

[10] 徐倩楠, 张英, 刘秀红, 等. 中西医结合治疗带状疱疹后遗神经痛的研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2018, 34(12): 83-86.

[11] 邱玲, 杨璇, 张吉, 等. 电针夹脊穴配合调制中频治疗老年带状疱疹后遗神经痛的临床观察[J]. 中国康复, 2016, 31(2): 138-140.

[12] 朱禹, 岳仁宋. 中医治疗带状疱疹与带状疱疹后遗神经痛的药物新进展[J]. 中药材, 2021, 44(9): 2258-2261.

[13] 邱玲, 张正武, 郑旭, 等. 针灸治疗带状疱疹后遗神经痛的临床研究进展[J]. 四川中医, 2013, 31(3): 145-147.

[14] ARVIN A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus[J]. N Engl J Med, 2005, 352(22): 2266-2267.

[15] WANG W, CHENG T, ZHU H, et al. Insights into the function of tegument proteins from the varicella zoster virus[J]. Science Ch, 2015, 58(8): 739-749.

[16] 高地. 带状疱疹后神经痛及其防治[J]. 国外医学: 皮肤病病学分册, 2002(3): 182-184.

[17] 李玉秋, 王琛, 韦兰, 等. 带状疱疹急性期患者血清前炎性细胞因子、免疫球蛋白和 T 淋巴细胞亚群水平与后遗神经痛的相关性分析[J]. 河北医药, 2020, 42(6): 805-809.

[18] 张利娟, 李慧文, 郭林涛, 等. “外治六经法”针刺治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效及机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(3): 531-535.

[19] 王一哲, 陈健. 针灸联合微波治疗带状疱疹后遗神经痛临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(3): 356-357.

[20] 杨文全. 针灸治疗带状疱疹后遗神经痛思路探讨[J]. 健康大视野, 2012, 20(10): 334-335.

[21] 叶国平, 苏美玲, 朱定钰, 等. 线香灸配合刺络拔罐治疗带状疱

疹急性期的疗效评价及其镇痛机制探讨[J]. 中国针灸, 2017, 37(12): 1289-1293.

[22] 杨如香, 邱福山. 灯芯灸治疗急性期带状疱疹疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2018, 37(7): 780-784.

[23] 余畅, 钟欢, 熊健. “三通四联”针灸综合疗法治疗带状疱疹后遗神经痛的临床研究[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(17): 135.

[24] 胡亚才, 刘佳琳. 针刺联合梅花针叩刺治疗带状疱疹后遗神经痛的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(1): 89-90.

[25] 刘畅, 张海龙, 殷国巍. 针灸治疗带状疱疹后遗神经痛的免疫机制研究[J]. 针灸临床杂志, 2017, 33(8): 49-52.

[26] 蒋香玉, 栗胜勇, 母叶, 等. 针灸治疗带状疱疹后遗神经痛机制研究概况[J]. 河南中医, 2020, 40(2): 304-307.

[27] 陈裕彬, 栗璇, 冯声旺, 等. 火针联合艾灸对带状疱疹后遗神经痛疼痛改善效果及安全性分析[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(2): 348-351.

[28] 闫珏, 赵志轩, 刘松江. 火针扬刺法治疗带状疱疹后遗神经痛的临床观察[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(5): 46-47.

[29] DE LOGU F, GEPPETTI P. Ion Channel Pharmacology for Pain Modulation[J]. Handb Exp Pharmacol, 2019(260): 161-186.

[30] 朱高洁, 杨海晶, 王飞. 带状疱疹后神经痛中枢及周围神经发病机制研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2020, 39(4): 514-517.

[31] DEEKS ED. Mirogabalin: First Global Approval[J]. Drugs, 2019, 79(4): 463-468.

[32] 张爱民, 蒋宗滨, 何睿林, 等. 自噬激活对带状疱疹后神经痛模型小鼠脊髓背角 GABA 能神经元凋亡的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2018, 34(3): 282-286.

[33] MATHIESON S, LIN CC, UNDERWOOD M, et al. Pregabalin and gabapentin for pain[J]. BMJ, 2020(369): 1315.

[34] MITTAL A, AGARWAL C, BALAI M, et al. Gabapentin and pregabalin in dermatology[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2018, 84(5): 634-640.

[35] DOMON Y, ARAKAWA N, INOUE T, et al. Binding Characteristics and Analgesic Effects of Mirogabalin, a Novel Ligand for the $\alpha 2\delta$ Subunit of Voltage-Gated Calcium Channels[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2018, 365(3): 573-582.

[36] 徐弋, 程波. 血清钙水平与带状疱疹性神经痛的相关性研究[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(12): 1561-1564.

[37] AGRAWAL A, AGRAWAL S, PAYAL YS. Effect of continuous magnesium sulfate infusion on spinal block characteristics: A prospective study[J]. Saudi J Anaesth, 2014, 8(1): 78-82.

[38] 程浩, 陆伟萍, 高献忠, 等. 氯胺酮和硫酸镁治疗带状疱疹后神经痛的临床疗效比较[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(19): 3320-3321, 3324.

[39] 赵志奇. 带状疱疹疼痛: 基础和临床概述[J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(6): 369-375.

[40] WATSON CP, EVANS RJ, REED K, et al. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. Neurology, 1982, 32(6): 671-673.

[41] MAX MB, SCHAFFER SC, CULNANE M, et al. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia[J]. Neurology, 1988, 38(9): 1427-1432.

[42] KRUMOVA EK, ZELLER M, WESTERMANN A, et al. Lidocaine patch (5%) produces a selective, but incomplete block of A δ and C fibers[J]. Pain, 2012, 153(2): 273-280.

[43] BINDER A, BRUXELLE J, ROGERS P, et al. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: Results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial[J]. Clin Drug Investig, 2009(29): 393-408.

[44] 周晓峰, 张小飞, 江凤, 等. 利多卡因静脉输注治疗带状疱疹后遗神经痛的有效性与其安全性[J]. 湖北医药学院学报, 2021, 40(5): 511-513, 516.