

富血小板血浆肌筋膜内注射治疗带状疱疹后神经痛疗效分析

孔维宽¹ 王森立² 朱红² 台杰¹ 刘俊娥¹ 付丽娟¹ 王世军^{2△}

[摘要] 目的:分析富血小板血浆(PRP)肌筋膜内注射治疗带状疱疹后神经痛(PHN)的疗效。方法:选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月收治的 60 例老年胸腰段 PHN 患者,所有患者均接受肌筋膜内注射 PRP 治疗。记录所有患者的治疗疗效和不良反应发生情况,同时比较治疗前后的疼痛数字评分(NRS)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、焦虑自评量表(SAS)及抑郁自评量表(SDS)等量表评分,以及血清疼痛介质水平。结果:所有患者的治疗总有效率为 93.33%,不良反应总发生率为 18.33%。随访 3 个月,治疗后 1 个月和 3 个月,所有患者的 NRS 和 PSQI 评分均明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后 3 个月,所有患者的 SAS 和 SDS 评分均明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),血清 β -EP、NT 水平均明显高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),血清 CGRP、VGF 等水平均明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:PRP 肌筋膜内注射治疗 PHN 患者疗效显著,能明显减轻疼痛程度,提升睡眠质量,改善患者情绪状态,且治疗安全性高,值得临床推广应用。

[关键词] 富血小板血浆;肌筋膜内注射;带状疱疹;神经痛

[中图分类号] R752.1 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1005-0205(2022)07-0057-04

Analysis of Efficacy of Platelet-Rich Plasma Intramuscular Injection of Shingles Neuralgia

KONG Weikuan¹ WANG Senli² ZHU Hong² TAI Jie¹
LIU Jun'e¹ FU Lijuan¹ WANG Shijun^{2△}

¹Liaocheng Second People's Hospital, Linqing 252600, Shandong China;

²Qilu Hospital of Shandong University Dezhou Hospital, Dezhou 253000, Shandong China.

Abstract Objective: To study the efficacy of platelet-rich plasma intramuscular injection on the treatment of shingles neuralgia. **Methods:** 60 elderly patients with thoracolumbar posterior herpes zoster neuralgia admitted in the pain department from January 2019 to December 2021 were selected. All patients received intramuscular injection of platelet-rich plasma. Treatment efficacy and adverse efficacy were recorded for all patients, including pain number score (NRS), PSQI, anxiety (SAS), and depression (SDS), and serum pain media levels. **Results:** The total treatment response rate was 93.33%, and the total incidence of adverse efficacy was 18.33%. At 3 months of follow-up, NRS and PSQI scores were significantly lower ($P<0.05$), SAS and SDS ($P<0.05$), and serum β -EP and NT levels were significantly higher than before treatment ($P<0.05$), and serum CGRP and VGF levels were significantly lower than before treatment ($P<0.05$). **Conclusion:** PRP intramuscular membrane injection is very effective in treating PHN patients, which can significantly reduce the pain degree, improve the sleep quality, improve the emotional state of patients, and has high treatment safety, which is worthy of clinical promotion.

Keywords: platelet-rich plasma; intramuscular injection; herpes zoster; neuralgia

带状疱疹系由水痘-带状疱疹病毒(VZV)激活引

起的急性感染性皮肤病^[1],本病虽存在自愈性,但临床仍有部分患者神经痛迁延不愈,最终发展为带状疱疹后神经痛(PHN),又被称为“不死的癌症”,严重影响患者预后生活质量^[2]。目前,PHN 尚无特效治愈手段,治疗多以镇静止痛和促进神经修复为目标,

¹ 山东聊城市第二人民医院(山东 临清,252600)

² 山东大学齐鲁医院德州医院

[△]通信作者 E-mail:kwk1850@126.com

富血小板血浆 (PRP) 是由自体静脉血离心后浓缩出的富含高浓度血小板的血浆, 其含有多种生长因子, 具有减轻炎症反应以及促进神经、血管修复作用。此外 PRP 中富含的生长因子和活性蛋白也可促进轴突再生和受损神经元存活, 因此被广泛用于神经营养性角膜溃疡、周围神经损伤等疾病神经修复^[3]。目前, 国内外关于 PRP 治疗 PHN 虽有一些报道, 但多数研究集中于对中枢及神经根的控制, 笔者实际临床中发现, 通过局部深层筋膜内注射 PRP 能改善 PHN 患者病情, 现报告如下。

1 临床资料

选取本院疼痛科 2019 年 1 月至 2021 年 12 月收治的 60 例老年胸腰段带状疱疹后神经痛患者, 其中男 45 例, 女 15 例; 年龄为 65~80 岁, 平均年龄为 (73.25±6.61) 岁; 平均病程为 (3.47±0.87) 年。累及神经节段: 胸段脊髓 36 例, 腰段脊髓 24 例。

纳入标准^[4]: 1) 符合临床关于 PHN 诊断标准; 2) 入院时疼痛数字评分 (NRS) ≥ 6 分; 3) 年龄 ≥ 60 岁; 4) 疼痛累及范围在胸腰段脊神经支配区域; 5) 患者及家属对本研究知情, 自愿参加并签署知情同意书。

排除标准: 1) 合并严重感染、免疫、血液系统疾病或其他恶性肿瘤者; 2) 合并严重肝、心、肺、肾等重要脏器疾病者; 3) 穿刺点存在皮肤感染、皮损等; 4) 既往接受过射频或神经毁损术等治疗者; 5) 合并精神、认知障碍等无法配合者。

2 方法

2.1 治疗方法

所有患者入院后均接受 PRP 筋膜内注射治疗, 具体环节包括: 1) 确定注射范围及剂量: 每 10 cm² 注射 2 mL PRP, 根据患者肌肉筋膜压痛范围确定 PRP 注射总量。2) PRP 的制备: 由专门的医师经患者肘静脉按每 10 mL 静脉血制备 2 mL PRP 的标准采取相应量的静脉血, 放入一次性人体静脉血样采集容器, 4 000 r/min 离心 10 min, 离心结束后分 4 层, 由下至上分别为红细胞层、分离胶层、血小板聚集层、贫血小板血浆 (Platelet-poor Plasma, PPP) 层, 抽取 PPP 层血浆 2 mL 弃用, 将剩余的 PPP 与血小板聚集层混匀备用。3) PRP 的注射: 患者取俯卧或侧卧位, 在确定好的注射范围内压痛区选择注射点, 各点之间距离 3 cm 左右。注射区常规消毒铺巾, 注射点采用 1% 利多卡因局部浸润麻醉, 在超声引导下穿刺, 注意避开血管和神经, 针尖到达患区肌肉筋膜层后, 回抽无血液和气体后缓慢注射 PRP, 每注射点注射 0.4~0.5 mL PRP, 超声下可见 PRP 弥散分布于肌肉与筋膜间。注射完成后观察 30 min, 以防严重并发症的发生。PRP 注射只在患者入组时进行一次治疗。

2.2 观察指标

记录所有患者的治疗总有效率和不良反应发生率; 治疗后随访 3 个月, 统计所有患者治疗前后的疼痛数字 (NRS) 评分和匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI), 同时统计患者治疗前后的焦虑自评量表 (SAS) 和抑郁自评量表 (SDS) 评分; 抽取患者静脉血做检验, 记录治疗前后的血清疼痛介质 β -内啡肽 (β -EP)、神经降压肽 (NT)、降钙素基因相关肽 (CGRP) 和神经生长因子诱导蛋白 (VGF) 水平。

2.3 疗效标准

参考《水痘及带状疱疹防治》^[5] 进行疗效评定, 包括: 1) 治愈, 患者疼痛症状消失, 睡眠和生活质量恢复正常; 2) 显效, 患者疼痛症状明显改善, 但偶有阵发性疼痛, 睡眠和生活质量明显改善; 3) 好转, 患者疼痛症状、睡眠和生活质量有所改善; 4) 无效, 患者疼痛症状、睡眠和生活质量无改善。总有效率 = [(治愈例数 + 显效例数 + 好转例数) / 总例数] × 100%。匹兹堡睡眠质量指数总分为 0~21 分, 共包括 24 个问题, 分为 7 类, 每类得分 0~3 分, 0 分表示睡眠无障碍, 3 分表示睡眠极度困难, 分数越高表示患者的睡眠质量越差。SAS 评分以 50 分为分界值, 低于 50 分为正常, 50~59 分为轻度焦虑, 60~69 分为中度焦虑, 70 分以上为重度焦虑。SDS 评分以 53 分为分界值, 低于 53 分表示不存在抑郁症状, 53~62 分为轻度抑郁, 63~72 分为中度抑郁, 73 分以上为重度抑郁。于治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血 5~6 mL, 经 3 500~4 000 r/min 离心 5~10 min, 提取上清, 保存于 -20 °C 冰箱待检, 使用美国 R&D 公司的酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒检测血清疼痛介质 β -EP、NT、CGRP 和 VGF 含量。

2.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计学软件进行统计分析, 计数资料用百分数 (%) 或例数 (n) 表示。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间治疗前后两时间点比较采用配对 t 检验, 多时间点比较采用方差分析, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

3 结果

3.1 治疗总有效率和不良反应发生情况

所有患者经治疗后治愈 19 例, 显效 26 例, 好转 11 例, 无效 4 例, 治疗总有效率为 93.33%。所有患者治疗期间未出现严重不良反应, 其中 3 例头晕头痛, 3 例恶心呕吐, 2 例嗜睡及 3 例穿刺点疼痛不良反应病例, 均在出现后 1 d 内缓解, 不良反应总发生率为 18.33%。

3.2 治疗前后 NRS 评分和 PSQI 评分比较

所有患者治疗后 NRS 评分和 PSQI 评分均明显

降低,其中治疗后 1 个月和 3 个月的 NRS 评分和 PSQI 评分均明显低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 治疗前后 NRS 评分和 PSQI 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)			
项目	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月
NRS 评分	7.81±1.22	2.53±0.76 ¹⁾	0.95±0.35 ¹⁾
PSQI 评分	19.13±3.84	12.79±2.95 ¹⁾	4.71±1.89 ¹⁾

注:1)与治疗前比较, $P<0.05$ 。

3.3 治疗前后 SAS 及 SDS 评分比较

所有患者治疗后 SAS 和 SDS 评分均明显降低,

表 3 治疗前后血清疼痛介质差值水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)				
时间	β -EP	NT	CGRP	VGF
治疗前	9.32±2.35	3.26±1.07	8.57±2.19	15.25±4.16
治疗后	24.13±5.99	10.18±3.62	3.26±0.96	4.91±1.27
<i>t</i>	17.829	15.200	17.201	18.414
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

4 讨论

4.1 PHN 治疗现状与挑战

带状疱疹是好侵袭感觉神经系统的急性病毒感染性皮肤病,其自然病程通常在 2~3 周,多数患者均可取得完全治愈。但临床实践发现^[6],约 10%带状疱疹患者神经痛数月甚至数年无法缓解最终发展为 PHN,表现出顽固性、阵发性剧烈疼痛,同时疼痛性质多变,包括烧灼痛、刺激痛、触觉性疼痛及头晕性疼痛等,且无法得到彻底根治,给患者工作及生活造成极大困扰。PHN 发病机制迄今仍未得到明确,目前学术界普遍认为与多种因素有关^[7],其中病毒大量复制破坏轴突,引起神经组织损伤,而受损的感觉神经产生的异常电信号通过 DRG 持续输入,进而导致外周及中枢神经疼痛感受增敏可能是主因。此外,神经源性炎症反应、免疫功能下降以及疼痛信号转导通路和神经递质水平失衡等与其发病密切相关,同时心理和社会因素也参与其发病进程^[8-9]。研究证实^[10]PHN 治疗主要在于解决神经痛敏感问题,因此常需联合多种治疗手段,其中以药物镇痛为首选方案,此外还包括消炎、神经毁损、神经营养、针刺及脊髓神经刺激等多种手段。但目前药物主要集中于患者疼痛症状缓解,而非针对 PHN 的病理发病机制治疗,且长期药物治疗可导致耐受性,影响疗效,因此寻求基于 PHN 发病机制的治疗方案对实现神经元修复再生,以及靶组织神经重新支配至关重要。

4.2 PRP 治疗 PHN 药理作用及应用现状

PRP 是由自体静脉全血离心后所得的含有丰富血小板的血浆^[14],体外研究证实 PRP 中富含血小板源性生长因子(PDGF)、表皮生长因子(EGF)及胰岛素样生长因子(IGFs)等多种生长因子,以及含有大量促修复蛋白质,具有促进细胞有丝分裂、胶原蛋白合成

差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 治疗前后 SAS 及 SDS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)		
项目	治疗前	治疗后
SAS 评分	55.28±6.12	36.73±2.95 ¹⁾
SDS 评分	43.52±5.17	33.15±4.82 ¹⁾

注:1)与治疗前比较, $P<0.05$ 。

3.4 治疗前后血清疼痛介质差值水平的比较

患者治疗前后的血清 β -EP、NT、CGRP、VGF 等疼痛介质水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 治疗前后血清疼痛介质差值水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)				
时间	β -EP	NT	CGRP	VGF
治疗前	9.32±2.35	3.26±1.07	8.57±2.19	15.25±4.16
治疗后	24.13±5.99	10.18±3.62	3.26±0.96	4.91±1.27
<i>t</i>	17.829	15.200	17.201	18.414
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

及细胞生长代谢等多重作用^[11]。目前 PRP 已在骨与软骨损伤、肌腱病、急性肌肉拉伤等多种疾病中得到广泛应用,并被证实具有抑制无菌炎症、促进神经和组织修复再生及缓解疼痛等作用,因此被认为是 PHN 治疗的新方向。临床研究证实^[4]受损神经元再生及其靶组织重新支配是治愈 PHN 唯一途径,而 PRP 中所含的 IGFs、PDGF 等生长因子可有效激活施万细胞,刺激局部血管生成,促进受损神经元轴突修复再生,实现靶组织的重新支配。研究表明^[12]外周神经炎症可导致淋巴细胞浸润和神经细胞减少,初级传入神经受损导致与脊髓间疼痛信号传递受阻,出现形态改变形成新的连接-中枢突触,是 PHN 发生的重要因素,因此抑制机体炎症也是治疗关键。而 Kim 等^[13]研究指出,PRP 可促进巨噬细胞极化,分泌 IL-17、IL-10 及 TNF- β 而拮抗促炎因子释放,起到抑制炎症细胞的聚集和激活,以及减轻局部炎症反应和减轻炎性疼痛目的。同时,PRP 中活性蛋白分泌能趋化中性粒细胞聚集,实现损伤部位抗菌效果,从而为神经肌肉接头处损伤再生提供良好微环境。张德绸等^[14]研究发现,局部注射 PRP 能促进坐骨神经动作电位恢复,同时促进 ACh 分泌表达和细胞增殖,且能够提升局部微环境中 VEGF、IGF-1 等生长因子浓度,从而促进兔周围神经断裂修复再生。但也有研究者认为,目前关于 PRP 对 PHN 的疗效有限,且缺乏大量病例和长期的随访,并指出 PRP 疗效可能受到注射部位、给药方式等诸多方面影响。

4.3 PRP 治疗 PHN 疗效与经验

临床随访发现部分患者疱疹愈合区域内存在明显深组织固定压痛,甚至影响正常生活,基于此现象,笔者研究发现 PHN 急性期支配肌筋膜和皮肤的神经末梢存在炎症反应,虽然多数患者修复后炎性损伤可逐

渐修复,但部分患者可出现肌筋膜组织粘连、钙化及瘢痕增生等现象,引起慢性肌筋膜炎发生,持续刺激感觉神经末梢,可能是深部组织压痛的主因。肌筋膜作为神经组织的土壤,神经末梢炎症易累及神经周围肌筋膜,破坏神经元修复环境从而影响再生,因此肌筋膜修复也是 PHN 治疗的重要部分。龚海涛等^[15]研究发现,肌筋膜激痛点注射能明显缓解慢性紧张性头痛疼痛程度,并能降低患者复发风险。本研究选用肌筋膜 PRP 注射方式治疗,结果显示所有患者的治疗总有效率达到 93.33%,此外治疗后的 NRS、PSQI、SAS、SDS 评分均明显低于治疗前,表明肌筋膜 PRP 注射能抑制 PHN 患者疼痛程度,能够更为彻底促进受损神经修复,从而改善患者生活质量,缓解疼痛诱发的负面情绪,与目前主流报道基本一致。疼痛介质是由自身组织释放的介导疼痛的化学物质,可通过直接刺激神经末梢或使痛觉感受器增敏等方式引起疼痛,近年来在 PHN 治疗中受到高度关注。笔者发现,患者治疗后的血清 β -EP、NT 水平均明显高于治疗前,血清 CGRP、VGF 等水平均明显低于治疗前,且治疗较安全,提示肌筋膜 PRP 注射治疗能明显减少机体疼痛介质表达,并可能是其减轻神经疼痛的介导机制,但需后续深入实验加以验证。

综上所述,PRP 肌筋膜内注射治疗 PHN 患者疗效显著,能明显减轻疼痛程度,提升睡眠质量,改善患者情绪状态,且治疗安全性高,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组. 带状疱疹中国专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(6): 6-11.
- [2] 徐海峰, 齐瑞群, 高兴华. miRNA 与水痘-带状疱疹病毒感染关系[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32(5): 575-579.
- [3] 王官清, 李晓霞. 带状疱疹的临床流行病学及预防[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32(11): 1325-1330.
- [4] 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.
- [5] 魏振满. 水痘及带状疱疹防治[M]. 北京: 金盾出版社, 2000.
- [6] 张丽君, 毕晓东, 徐全晓. 带状疱疹后神经痛危险因素及 GCH1 基因多态性[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(6): 871-875.
- [7] 宋均飞, 龙海灯, 潘升权, 等. 带状疱疹的诊断及治疗进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(A01): 194-197.
- [8] 张璐, 李登玉, 许德荣, 等. 富血小板纤维蛋白促进犬角膜溃疡修复的临床疗效分析[J]. 畜牧与兽医, 2017, 49(6): 179-185.
- [9] 谢求恩, 何江, 谢心军, 等. 续筋接骨液与自体富血小板血浆促进兔肩袖腱骨界面愈合的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(8): 1-7.
- [10] GERSHON A A, GERSHON M D. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2013, 26(4): 728-743.
- [11] LIN C S, LIN Y C, LAO H C, et al. Interventional treatments for postherpetic neuralgia: a systematic review[J]. Pain physician, 2019, 22(3): 209-228.
- [12] 张万云, 贺纯静. 带状疱疹后神经痛治疗进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2019, 48(11): 710-713.
- [13] KIM H J, YEOM J S, KOH Y G, et al. Anti-inflammatory effect of platelet-rich plasma on nucleus pulposus cells with response of TNF- α and IL-1[J]. Journal of Orthopaedic Research, 2014, 32(4): 551-556.
- [14] 张德绸, 葛建华, 吴昭君. 自体富血小板血浆对周围神经损伤修复微环境影响的实验研究[J]. 四川医学, 2018, 39(8): 846-850.
- [15] 龚海涛, 王清华, 杜鹏斌, 等. 肌筋膜激痛点注射治疗慢性紧张性头痛的临床观察[J]. 中国临床医生杂志, 2014, 15(12): 80-81.

(收稿日期: 2022-02-02)