

神经注射治疗术联合益气活血止痛汤治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效及其对 Th17/Treg 细胞平衡和炎症因子的影响

尤兴正

(鞍钢集团公司总医院疼痛科,辽宁鞍山 114000)

【摘要】目的: 探究神经注射治疗术联合益气活血止痛汤治疗带状疱疹后遗神经痛 (PHN) 的疗效及其对辅助性 T 细胞 17 (Th17)/调节性 T 细胞 (Treg) 平衡和炎症因子的影响。**方法:** 将 300 例 PHN 患者按不同治疗方式分为对照组和观察组,每组各 150 例。对照组予以神经妥乐平注射治疗;观察组在对照组的基础上增加益气活血止痛汤治疗。比较两组临床疗效及治疗前后中医证候积分[灼烧感、瘙痒感]、疼痛[疼痛视觉模拟评分 (VAS)]、睡眠质量[匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI)]、Th17/Treg 细胞平衡[Th17、Treg 及 Th17/Treg]及炎症因子[白细胞介素-6 (IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平。**结果:** 观察组临床总有效率高于对照组 (91.33% vs. 82.00%, $P < 0.05$)。治疗后,观察组灼烧感、瘙痒感评分及 VAS、PSQI 评分均低于对照组 ($P < 0.05$)。与对照组相比,观察组治疗后 Th17、Treg、Th17/Treg 及血清 IL-6、TNF- α 水平更低,血清 IL-10 水平则更高 ($P < 0.05$)。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义 (8.00% vs. 9.33%, $P > 0.05$)。**结论:** 神经注射治疗术联合益气活血止痛汤治疗 PHN 的疗效和安全性俱佳,可缓解患者灼烧感、瘙痒感、疼痛症状,改善睡眠质量,调节 Th17/Treg 细胞平衡与 IL-6、IL-10、TNF- α 水平可能是其作用机制之一。

【关键词】 带状疱疹后遗神经痛;神经妥乐平;益气活血止痛汤;Th17 细胞;Treg 细胞;炎症因子

【中图分类号】 R752.1;R285.6 **【文献标志码】** A

Effect of nerve injection therapy combined with Yiqi huoxue zhitong tang on postherpetic neuralgia and its effect on Th17/Treg cell balance and inflammatory factors

YOU Xing-zheng

(Department of Pain, General Hospital of Angang Group, Anshan 114000, Liaoning, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the efficacy of nerve injection therapy combined with Yiqi huoxue zhitong tang in the treatment of postherpetic neuralgia (PHN) and its effect on Th17/Treg balance and inflammatory factors. **Methods:** 300 patients with PHN were selected and divided into the control group and the observation group according to different treatment methods, with 150 cases in each group. The control group was treated with neurotropin injection, and the observation group was treated with yiqi huoxue zhitong tang on the basis of the control group. The clinical efficacy, TCM syndrome scores [burning sensation and itching sensation], pain [pain visual analogue scale (VAS)], sleep quality [pittsburgh sleep quality index (PSQI)], Th17/Treg cell balance [Th17, Treg and Th17/Treg] and inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), IL-10, tumor necrosis factor- α (TNF- α)] before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** The total clinical efficacy of the observation group was significantly higher than that of the control group (91.33% vs. 82.00%, $P < 0.05$). The scores of burning sensation, pruritus, VAS and PSQI in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of Th17, Treg, Th17/Treg, serum IL-6 and TNF- α in the observation group were significantly lower, and the serum IL-10 level was significantly higher ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups (8.00% vs. 9.33%, $P > 0.05$). **Conclusion:** Nerve injection therapy combined with Yiqi Huoxue Zhitong Decoction has good efficacy and safety in the treatment of PHN, which can significantly relieve the burning, itching and pain symptoms of patients, improve sleep quality, and regulate the balance of Th17/Treg cells and the levels of IL-6, IL-10 and TNF- α may be its mechanism.

【Key words】 Postherpetic neuralgia; Neurotropin; Yiqi huoxue zhitong tang; Th17 cells; Treg cells; Inflammatory factors

带状疱疹后遗神经痛 (post-herpetic neuralgia, PHN) 为带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 常见并发症之一, 多发于高龄、免疫力低下者, 临床主要表现为撕裂样或闪电样疼痛, 患者易出现焦虑、睡眠障碍, 极大降低生活质量^[1]。PHN 常规治疗包括止痛、抗病毒、营养神经等, 但存在止痛效果差、副作用大、停药后易复发等不足, 总体疗效欠佳^[2]。神经妥乐平 (neurotropin, NTP) 以牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物为主要成分, 常用于神经病理性疼痛的治疗^[3], 用于 PHN 治疗具较好的疗效和安全性^[4]。但 PHN 病程长、恢复慢, 患者依从性普遍较差, 中西医结合可兼治标本, 在 PHN 治疗中有良好应用前景^[5]。中医将 PHN 归为“蛇丹痛”等, 因毒邪稽留而寻经入络, 导致脉络损伤发为疼痛, 络损难愈而致病情缠绵, 应以护络、活络、止痛为基本治则^[6]。近年研究^[7-8]发现, PHN 与细胞免疫失衡、炎症因子密切相关。基于此, 本研究拟将益气活血止痛汤用于 PHN 治疗中, 探究其临床疗效及对辅助性 T 细胞 17 (helper T cell 17, Th17)/调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 平衡和炎症因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月至 2021 年 6 月鞍钢集团公司总医院收治的 300 例 PHN 患者为研究对象, 按不同治疗方式分为对照组和观察组, 每组各 150 例。纳入标准: (1) 符合 PHN 诊断标准^[9], HZ 皮疹出现后疼痛持续 ≥ 90 d 且疼痛强度的李克特量表 (Likert scale) 评分 ≥ 30 分; (2) 年龄 > 18 岁; (3) 入组前 1 周内未使用糖皮质激素、止痛药或接受理疗等相关治疗; (4) 神志清醒, 可流利应答; (5) 知情同意参与研究, 且治疗配合度高。排除标准: (1) 对本研究药物过敏或存在禁忌症者; (2) 合并严重精神疾病或智力障碍者; (3) 合并难以控制的糖尿病、高血压或严重心/肝/肾疾病、自身免疫性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤者; (4) 妊娠或哺乳期妇女; (5) 疱疹发病后接受过 NTP 治疗者。两组一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。本研究通过医院医学伦理委员会审批。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别		年龄(岁)	病程(月)	发病部位		
	男	女			胸背	腰腹	四肢
观察组(n=150)	72	78	53.69±7.33	2.68±0.54	53	79	18
对照组(n=150)	76	74	54.12±7.68	2.63±0.62	56	78	16
χ^2 值	0.213		0.496	0.745	0.207		
P 值	0.644		0.620	0.457	0.902		

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 患者予以常规治疗 + NTP 注射治疗: 普瑞巴林胶囊 (德国辉瑞制药), 150 mg/次, 2 次/d; 维生素 B1 片 (华中药业股份有限公司), 20 mg/次, 3 次/d; NTP 注射液 (日本脏器制药株式会社), 7.2 NU/d, 肌注。

1.2.2 观察组 在对照组的基础上增加益气活血止痛汤治疗, 400 mL/剂 (分为两袋), 1 剂/d, 早晚分服, 益气活血止痛汤由医院煎药室统一煎制。汤方组成: 黄芪 30 g、当归 25 g、延胡索 20 g、香附 20 g、鸡血藤 20 g、乳香 15 g、三七 15 g、川芎 15 g、赤芍 15 g、地龙 10 g、乌梢蛇 10 g、全蝎 5 g。两组均连续治疗 30 d。

1.3 观察指标

于治疗前后评估或检测两组下述指标: (1) 中医证候积分: 灼烧感: 无为 0 分, 微热感为 1 分, 灼烧感可耐受为 2 分, 灼烧感不可耐受为 3 分; 瘙痒感: 无为 0 分, 微痒为 1 分, 可忍受的明显瘙痒为 2 分, 不可忍受的严重瘙痒为 3 分。(2) 疼痛: 以疼痛视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 评估疼痛程度, VAS 共 0 ~ 10 分, 评分越高提示患者疼痛感越重。(3) 睡眠质量: 以匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 评估睡眠质量, PSQI 共 0 ~ 21 分, 评分越高提示患者睡眠质量越差。(4) Th17/Treg 细胞平衡: 抗凝管采集空腹外周血, 分离出单个核细胞, 使用流式细胞仪 (美国 BeckmanCoulter) 检测 Th17、Treg 水平, 计算 Th17/Treg。(5) 炎症因子: 抗凝管采集空腹外周血, 分离血清待测, 使用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测白细胞介素-6 (IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。(6) 不良反应: 记录两组的不良反应发生情况。

1.4 疗效评价

参考《中医病证诊断疗效标准》^[10] 对疗效进行 4 级评价。痊愈: 灼烧、瘙痒、疼痛症状完全消失, 疗效指数 (effect index, EI) $> 90\%$; 显效: 灼烧、瘙痒、疼痛症状明显减轻, EI 为 61% ~ 90%; 有效: 灼烧、瘙痒、疼痛症状有一定缓解, EI 为 31% ~ 60%; 无效: 灼烧、瘙痒、疼痛症状无明显改善或加重, EI $\leq 30\%$ 。EI = (VAS 治疗前 - VAS 治疗后) / VAS 治疗前 $\times 100\%$ 。以痊愈、显效、有效例数之和计算临床总有效率。

1.5 统计学分析

使用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料描述为 ($\bar{x} \pm s$), 组间比较行独立样本 t 检验或配对 t 检验; 计数资料描述为 [$n(\%)$], 组间

比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组临床总有效率高于对照组 (91.33% vs. 82.00%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.654, P = 0.017$)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较 [n(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组 (n=150)	49(32.67)	56(37.33)	32(21.33)	13(8.67)	137(91.33)
对照组 (n=150)	29(19.33)	47(31.33)	47(31.33)	27(18.00)	123(82.00)

2.2 两组中医证候积分比较

治疗前, 两组中医证候积分比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组灼烧感评分、瘙痒感评分均较治疗前降低, 且观察组灼烧感评分、瘙痒感评分均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	灼烧感		瘙痒感	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=150)	2.67 ± 0.42	0.96 ± 0.31*	2.55 ± 0.76	0.92 ± 0.32*
对照组 (n=150)	2.64 ± 0.44	1.27 ± 0.36*	2.58 ± 0.77	1.10 ± 0.40*
t 值	0.604	7.992	0.340	4.303
P 值	0.546	<0.001	0.734	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 两组疼痛及睡眠质量比较

治疗前, 两组 VAS、PSQI 评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 VAS、PSQI 评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组 VAS、PSQI 评分均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组疼痛及睡眠质量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	VAS		PSQI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=150)	7.89 ± 1.06	2.56 ± 0.66*	15.23 ± 3.81	5.07 ± 1.64*
对照组 (n=150)	7.83 ± 1.11	3.72 ± 0.85*	15.41 ± 3.56	7.24 ± 1.88*
t 值	0.479	13.202	0.423	10.653
P 值	0.632	<0.001	0.673	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 5 两组 Th17、Treg 及其比值比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	Th17		Treg		Th17/Treg	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=150)	1.64 ± 0.61	0.92 ± 0.24*	4.11 ± 0.97	3.41 ± 0.95*	0.40 ± 0.13	0.27 ± 0.09*
对照组 (n=150)	1.60 ± 0.63	1.49 ± 0.43	4.09 ± 1.03	3.95 ± 1.12	0.39 ± 0.11	0.38 ± 0.12
t 值	0.559	14.176	0.173	4.503	0.719	8.981
P 值	0.567	<0.001	0.863	<0.001	0.473	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 6 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6 (mol/L)		IL-10 (g/mL)		TNF- α (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=150)	153.76 ± 12.18	57.39 ± 6.45*	133.75 ± 25.13	189.35 ± 23.79*	28.71 ± 4.82	17.68 ± 3.56*
对照组 (n=150)	154.34 ± 13.04	85.54 ± 8.39*	134.88 ± 26.04	158.67 ± 21.28*	29.01 ± 5.21	23.26 ± 4.35*
t 值	0.398	32.578	0.382	11.772	0.518	12.158
P 值	0.691	<0.001	0.702	<0.001	0.605	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.6 两组不良反应发生率比较

治疗前, 两组后心电图、肝肾功能检查均为发生明显改变, 均无因严重不良反应中途退出研究者。观察组患者治疗期间不良反应总发生率为 8.00%, 对照组不良反应总发生率为 9.33%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 两组 Th17/Treg 细胞平衡程度比较

治疗前, 两组 Th17、Treg 及 Th17/Treg 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 观察组 Th17、Treg 及 Th17/Treg 均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 而对照组 Th17、Treg 及 Th17/Treg 在治疗前后均无明显变化 ($P > 0.05$); 观察组 Th17、Treg 及 Th17/Treg 均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组炎症因子水平比较

治疗前, 两组血清炎症因子水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组血清 IL-6、TNF- α 水平均较治疗前降低, 血清 IL-10 水平则升高 ($P < 0.05$); 且与对照组相比, 观察组血清 IL-6、TNF- α 水平更低, 血清 IL-10 水平更高 ($P < 0.05$)。见表 6。

3 讨论

中医认为, PHN 属“蛇串疮”“蛇丹痛”等范畴, 先以水痘毒邪内伏稽留, 继因素体虚弱、气血不足, 无力祛邪而致毒邪发作, 瘀滞纠结于脉络致其损伤, 气凝血滞、经脉不通, 遂发为疼痛; 又因瘀邪固着、气血运行不畅, 损伤脉络康复不利, 络损更重, 迁延难愈^[11]。以气血不足为发病基础, 毒邪发作、络损不复为病因

病机。故应活血化瘀、益气养血、搜风镇痉已达通络、修络、止痛之效。本研究显示,观察组临床总有效率高于对照组,且观察组治疗后灼烧感、瘙痒感评分及 VAS、PSQI 评分均更低,表明神经注射治疗联合益气活血止痛汤可增强 PHN 的临床疗效,有效缓解患者疼痛、灼烧、瘙痒症状,改善睡眠质量,与吴欧等^[12] 研究结果基本一致。这与中医的选方用药密切相关。益气活血止痛汤中,黄芪为君药,主补益元气,以升气旺血、祛瘀通络,乳香、三七、川芎、赤芍均有活血化瘀、行气通络之效;以鸡血藤、当归为臣药,可在活血的同时补血,化瘀活血而不伤正;延胡索可行气、活血、止痛,香附可宽中理气、疏肝解郁,加以善搜风通络的虫药地龙、全蝎、乌梢蛇,通经活络、镇痉止痛之效更佳;全方共奏益气活血、祛瘀通络、解痉止痛之效。

PHN 的发生发展与 Th17、Treg 等 T 细胞亚群水平及比例异常导致的免疫功能降低有关,Th17、Treg 共同参与细胞免疫并维持机体的免疫稳定状态^[13]。Th17 不仅可经释放 IL-17 途径加速 IL-6、IL-8 等炎症因子的释放,加重炎症反应,还可造成免疫病理损伤,其对细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的抑制作用还有利于病毒复制,持续加重感染。Treg 则对 CTL 调控的炎症反应具有抑制作用,可防止免疫反应过度激活^[14]。本研究中,观察组治疗后 Th17、Treg 及 Th17/Treg 均低于对照组,表明益气活血止痛汤可有效调节 PHN 患者 Th17/Treg 细胞平衡,改善患者症状,与卞华等^[15] 研究结果基本一致。

既往研究^[16] 发现,在使用足量免疫调节剂、抗病毒药物的基础上,加用抗炎药,可明显减轻带状疱疹患者疼痛感,降低 PHN 发生率。炎症因子 IL-6、TNF- α 均是导致患者病毒感染率上升及免疫系统、神经系统功能紊乱的重要因素^[17] IL-10 可抑制多种细胞因子的合成,通过抑制单核-巨噬细胞的组织相容性 II 类复合体的表达减少 Th1 对 IL-2 等细胞因子的释放,进而发挥抑制免疫应答、降低痛觉过敏等作用^[18]。IL-10 也被证实和 PHN 患者的 VAS 评分呈负相关,IL-10 过低于神经痛的缓解不利。本研究显示,与对照组相比,观察组血清 IL-6、TNF- α 水平更低,血清 IL-10 水平则更高,表明益气活血止痛汤可有效下调 PHN 患者血清 IL-6、TNF- α 水平,上调 IL-10 水平,这可能与益气活血止痛汤可通过多靶点、多途径发挥抗病毒、抑制炎症反应、调节免疫力等作用有关。另外,本研究还发现,两组不良反应均较轻微,无需特殊干预,且总发生率比较无明显差异,表明益气活血止痛汤联合神经注射治疗具有较高的安全性。

综上所述,在注射 NTP 的基础上增加益气活血止痛汤以治疗 PHN,可提高临床疗效,有效减轻患者灼烧、瘙痒、疼痛症状,改善睡眠质量,且具有较高的安全性,调节 Th17/Treg 细胞平衡及抑制 IL-6 和 TNF- α 、上调 IL-10 表达可能是其作用机制之一。

参考文献

- [1] MunOz-Quiles C, López-Lacort M, Orrico-Sánchez A, et al. Impact of postherpetic neuralgia: A six year population-based analysis on people aged 50 years or older [J]. *Journal of Infection*, 2018, 77(2):131-136.
- [2] 宋承伟,陶维元,严明敏,等.带状疱疹后遗神经痛的临床分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2014, 7(6):537-538.
- [3] 陈明松,胡朝英,李林.牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物的临床应用进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2019, 25(2):192-195.
- [4] 李祺,王裕生,刘志晓.神经妥乐平对带状疱疹病毒感染后遗神经痛患者的疗效及安全性[J]. *山东医药*, 2018, 58(1):86-88.
- [5] 沈涌,王志伟.中西医结合对带状疱疹后神经痛疗效、睡眠质量及情绪障碍分析[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(5):1262-1264.
- [6] 李元文,王京军,孙占学,等.从"络"探讨带状疱疹后遗神经痛的中医治疗[J]. *中医杂志*, 2019, 60(8):653-655.
- [7] 张志彬,李思思,段训新,等.血清炎症标志物与带状疱疹后遗神经痛相关性研究[J]. *临床皮肤科杂志*, 2019, 48(8):470-472.
- [8] Sung KM, Jin KD, Na CH, et al. A study of the changes of T helper 17 cells and regulatory T cells in herpes zoster[J]. *Annals of Dermatology*, 2017, 29(5):578-585.
- [9] 王官清,李晓霞.带状疱疹后遗神经痛的诊断及治疗进展[J]. *中国医学文摘-皮肤科学*, 2017, 34(1):45-54.
- [10] 国家中医药管理局医政司.中医病症诊断疗效标准[S].北京:中国医药出版社,2012:259.
- [11] 滑征,张丰川,蔡玲玲,等.带状疱疹后遗神经痛的治疗五法[J]. *环球中医药*, 2013, 6(11):66-68.
- [12] 吴鸥,刘益明,田艳会,等.温针灸联合龙胆泻肝汤治疗带状疱疹后遗神经痛的效果[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(11):109-112.
- [13] 安尔丹,肖旺频,周宗立,等.老年带状疱疹患者急性期 T 细胞亚群变化及其与疱疹相关性疼痛的关系[J]. *中华老年医学杂志*, 2011, 30(9):757-759.
- [14] Martinez NE, Sato F, Kawai E, et al. Regulatory T cells and Th17 cells in viral infections: implications for multiple sclerosis and myocarditis[J]. *Future Virology*, 2012, 7(6):593-608.
- [15] 卞华,袁敏,郜中明,等.温阳化浊通络方对系统性硬化病患者外周血 Th17/Treg 细胞平衡的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(8):975-980.
- [16] 董燕芳,倪荣中.阿昔洛韦联合糖皮质激素治疗对带状疱疹后遗神经痛的影响[J]. *临床皮肤科杂志*, 2005, 34(5):327.
- [17] 陈大伟,谢鹏,邹德智,等.带状疱疹后遗神经痛患者血清 IL-6 水平与神经损伤的关系[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2005, 12(3):140-142.
- [18] Wijck A, Opstelten W, Moons K, et al. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: A randomised controlled trial [J]. *The Lancet*, 2006, 367(9506):219-224.

(收稿日期:2021-09-16

修回日期:2021-10-19)