

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.12.021

❖ 临床研究 ❖

颈胸段带状疱疹性神经痛患者血清 IL-2、NPY 及 P 物质水平与病情程度的相关性

景璟, 吴隆延

(上海交通大学医学院苏州九龙医院疼痛科, 江苏 苏州 215000)

【摘要】目的: 分析颈胸段带状疱疹性神经痛 (PHN) 患者血清白细胞介素 2 (IL-2)、神经肽 (NPY) 及 P 物质 (SP) 水平与病情程度的相关性。**方法:** 选择 105 例颈胸段带状疱疹 PHN 患者、50 例带状疱疹 (HZ) 未遗留神经痛的患者及 50 名健康体检者为研究对象, 分别纳入 PHN 组、单纯 HZ 组和对照组, PHN 组根据症状严重程度进一步分为轻度组、中度组和重度组。比较 PHN 组、单纯 HZ 组、对照组及 PHN 不同亚组血清 IL-2、NPY、SP 水平, 分析血清 IL-2、NPY、SP 水平与疼痛程度及 IL-2、NPY、SP 之间的相关性。**结果:** 各组血清 IL-2、NPY、SP 水平比较: PHN 组 > 单纯 HZ 组 > 对照组 ($P < 0.05$), PHN 不同病情程度比较: 重度组 > 中度组 > 轻度组 ($P < 0.05$); Pearson 相关分析显示, PHN 患者血清 IL-2、NPY、SP 水平与疼痛视觉模拟评分法 (VAS) 评分均正相关 ($P < 0.05$), 血清 IL-2 与 NPY、SP 及 NPY 与 SP 均正相关 ($P < 0.05$); 多元线性回归分析显示, IL-2、NPY、SP 均为 PHN 患者疼痛程度的独立影响因素 ($P < 0.05$)。**结论:** PHN 患者 IL-2、NPY、SP 与疼痛程度正相关, 且 IL-2、NPY、SP 均对颈胸段 PHN 患者疼痛程度具有独立影响。

【关键词】 带状疱疹性神经痛; 疼痛程度; 白细胞介素-2; 神经肽; P 物质

【中图分类号】 R752.1+2 **【文献标志码】** A

Correlation analysis of serum IL-2, NPY, and substance P levels with disease severity in cervicothoracic herpes zoster postherpetic neuralgia patients

JING Jing, WU Long-yan

(Department of Pain, Suzhou Jiulong Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Suzhou 215000, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective: To analyze the correlation between the serum levels of Interleukin-2 (IL-2), Neuropeptide Y (NPY), and Substance P (SP) with the severity of disease in patients with cervicothoracic herpes zoster postherpetic neuralgia (PHN). **Methods:** A total of 105 patients with PHN, 50 patients with herpes zoster (HZ) without residual neuralgia, and 50 healthy subjects were included in the PHN group, the HZ group alone, and the control group, respectively. Based on symptom severity, the PHN group was further divided into mild, moderate, and severe subgroups. The serum levels of IL-2, NPY, and SP across these groups and subgroups were compared. The correlation between the serum levels of IL-2, NPY, SP, and pain severity as well as between IL-2, NPY, and SP were analyzed. **Results:** Both the PHN and simple HZ groups showed higher serum levels of IL-2, NPY, and SP compared to the control group ($P < 0.05$), and the PHN group was higher than the simple HZ group ($P < 0.05$). In the PHN subgroups, the serum levels of IL-2, NPY, and SP were higher in the moderate and severe groups than those in the mild group ($P < 0.05$), and the severe group was higher than the moderate group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis revealed a positive correlation between serum levels of IL-2, NPY, SP, and Visual Analogue Scale (VAS) pain scores in PHN patients ($P < 0.05$). There was also a positive correlation between serum levels of IL-2 with NPY, SP, and between NPY and SP ($P < 0.05$). Multivariate linear regression analysis indicated that IL-2, NPY, and SP independently influence the pain severity in PHN patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum levels of IL-2, NPY, and SP in PHN patients positively correlate with pain severity, and each of IL-2, NPY, and SP has an independent impact on the pain severity of cervicothoracic PHN patients.

【Key words】 Postherpetic Neuralgia; Pain Severity; Interleukin-2; Neuropeptide Y; Substance P

带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 是由水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 引起的一种病毒

基金项目: 江苏省苏州市科技局民生科技医疗卫生应用基础研究项目 (SYSD2016054)

作者简介: 景璟 (1984 -), 男, 主治医师。E-mail: 18013763618@163.com

通讯作者: 吴隆延。E-mail: wulongyanxiangya@163.com

性感染,多数患者在病毒活跃期过后会逐渐得到缓解,另有一部分则演变成持续性或复发性的带状疱疹性神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)^[1]。PHN的特点是疼痛持续、难忍,严重影响生活质量,颈胸段 PHN 不仅疼痛难忍,还可能影响患者的颈部活动。PHN 的病理机制至今尚未完全明了,目前认为,神经炎症、神经纤维损伤、中枢神经系统的病理变化等都可能与 PHN 的疼痛发生有关^[2]。白细胞介素 2(interleukin-2, IL-2)是一种重要的细胞因子,在 T 细胞的活化和增殖中起到关键作用,研究发现其与神经炎症和神经损伤有关;神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)是广泛分布在中枢和外周神经系统中的神经递质,参与疼痛的调节;P 物质(substance P, SP)是与疼痛传导有关的神经递质,可在神经末梢释放,增强疼痛感。IL-2、NPY 和 SP 在疼痛中的作用虽已有诸多报道^[3],但它们在 PHN 中的具体作用机制及与疼痛严重程度的关系尚不明确。本研究旨在探讨颈胸段 PHN 患者血清 IL-2、NPY 和 SP 水平与病情严重程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 4 月至 2023 年 4 月上海交通大学医学院苏州九龙医院收治的 105 例颈胸段带状疱疹 PHN 患者、50 例 HZ 未遗留神经痛的患者、50 名健康体检者为研究对象,分别纳入 PHN 组、单纯 HZ 组、对照组。纳入标准:(1)年龄 > 18 岁;(2)符合 HZ 诊断标准^[4],疱疹在 C₂ ~ T₄ 颈胸段神经支配区域;(3)PHN 组 HZ 发作 3 个月仍有持续疼痛;(4)HZ 组皮疹愈合后未有持续疼痛;(5)对照组无 HZ 史或任何类型的神经疾病、神经痛;(6)所有研究对象知情同意且自愿配合相关检查。排除标准:(1)孕期或哺乳期女性;(2)有严重的肝肾功能不全或其他严重的系统疾病;(3)过去 3 个月内使用过免疫抑制药物、皮质类固醇或其他可能影响研究结果的药物;(4)有全身慢性疼痛性疾病;(5)有血液系统疾病或凝血功能障碍;(6)有精神疾病或其他认知功能障碍,无法理解或不愿意配合研究要求;(7)6 个月内有重大手术或创伤史。PHN 组中,男性 48 例,女性 57 例;年龄(62.50 ± 8.32)岁。单纯 HZ 组中,男性 28 例,女性 22 例;年龄(59.30 ± 7.89)岁。对照组中,男性 27 例,女性 23 例;年龄(60.40 ± 9.12)岁。各组研究对象一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究通过医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 病情严重程度评估 采用疼痛视觉模拟评

分法(VAS)^[5]评估疼痛程度,操作方法:白纸上画一条 10 cm 的线段,一端标记为“无疼痛”,另一端标记为“最剧烈的疼痛”,患者在线段上标记其当前的疼痛强度,测量标记距离“无疼痛”端的距离作为 VAS 评分。病情严重程度评估分类标准,轻度:VAS 评分 1 ~ 3 分,每天疼痛持续时间不超过 2 h,对睡眠和日常生活影响轻微;中度:VAS 评分 4 ~ 6 分,每天疼痛时间 2 ~ 6 h,日常活动受到影响;重度:VAS 评分 7 ~ 10 分,每天疼痛时间超过 6 h,日常生活和睡眠受到严重限制。

1.2.2 血清 IL-2、NPY、SP 水平测定 采集受试者清晨空腹肘静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 15 min,分离上清液,存储于 -80 °C 冰箱中待检。采用酶联免疫吸附法测定血清 IL-2、SP 水平,采用放射免疫法测定血清 NPY 水平。

1.3 观察指标

比较 PHN 组、单纯 HZ 组、对照组及 PHN 不同亚组血清 IL-2、NPY、SP 水平,分析血清 IL-2、NPY、SP 水平与疼痛程度及 IL-2、NPY、SP 之间的相关性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,各组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料用[n (%)]表示,组间比较用列联表资料 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关系数;影响因素分析采用多元线性回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PHN 组、单纯 HZ 组、对照组血清 IL-2、NPY、SP 水平比较

各组血清 IL-2、NPY、SP 水平比较:PHN 组 > 单纯 HZ 组 > 对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PHN 组、单纯 HZ 组、对照组血清 IL-2、NPY、SP 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	IL-2	NPY	SP
PHN 组($n=105$)	54.28 ± 8.73 **	179.21 ± 20.67 **	263.19 ± 28.42 **
单纯 HZ 组($n=50$)	43.65 ± 6.91 *	151.42 ± 18.89 *	218.47 ± 25.83 *
对照组($n=50$)	30.17 ± 6.03	124.03 ± 15.87	179.35 ± 21.04
F 值	167.641	145.400	371.830
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与对照组比较;# $P < 0.05$, 与单纯 HZ 组比较。

2.2 PHN 不同病情严重程度患者一般资料比较

PHN 不同病情严重程度患者性别、年龄、病程、吸烟史、饮酒史比较:差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 PHN 不同病情严重程度一般临床资料比较 [n (%), $\bar{x} \pm s$]

组别	性别		年龄(岁)	病程(月)	吸烟史	饮酒史
	男	女				
重度组(n=37)	17(45.95)	20(54.05)	63.11 ± 8.06	10.25 ± 2.27	14(37.84)	17(45.95)
中度组(n=43)	19(44.19)	24(55.81)	62.07 ± 8.23	10.06 ± 3.92	12(27.91)	19(44.19)
轻度组(n=25)	12(48.00)	13(52.00)	62.34 ± 7.97	9.82 ± 3.07	7(28.00)	9(36.00)
χ^2/F 值	0.094		0.170	0.133	1.089	0.655
P 值	0.954		0.844	0.875	0.580	0.721

2.3 PHN 不同病情严重程度患者血清 IL-2、NPY、SP 水平比较

PHN 不同病情严重程度患者血清 IL-2、NPY、SP 水平比较: PHN 重度组 > 中度组 > 轻度组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 PHN 不同病情严重程度血清 IL-2、NPY、SP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	IL-2	NPY	SP
重度组(n=37)	59.52 ± 8.41 *#	193.75 ± 22.02 *#	280.57 ± 29.87 *#
中度组(n=43)	55.27 ± 7.84 *	177.39 ± 20.13 *	257.68 ± 27.56 *
轻度组(n=25)	50.74 ± 8.15	166.82 ± 19.74	241.23 ± 26.32
F 值	8.823	13.485	15.346
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与轻度组比较; # $P < 0.05$, 与中度组比较。

2.4 PHN 患者血清 IL-2、NPY、SP 水平与疼痛程度相关性分析

Pearson 相关分析显示, PHN 患者血清 IL-2、NPY、SP 水平与疼痛 VAS 评分均正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 PHN 患者血清 IL-2、NPY、SP 水平与疼痛程度相关性分析

指标 (pg/mL)	VAS 评分(分)	
	r 值	P 值
IL-2	0.687	<0.001
NPY	0.732	<0.001
SP	0.764	<0.001

2.5 PHN 患者血清 IL-2、NPY、SP 水平之间相关性分析

Pearson 相关分析显示, 血清 IL-2 与 NPY、SP 及 NPY 与 SP 之间均正相关 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 PHN 患者血清 IL-2、NPY、SP 水平之间相关性分析

指标	IL-2		NPY		SP	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-2	-	-	0.631	<0.001	0.653	<0.001
NPY	-	-	-	-	0.712	<0.001
SP	-	-	-	-	-	-

2.6 PHN 患者疼痛程度的独立相关因素分析

将轻度组、中度组、重度组比较差异有统计学意义的指标作为自变量, VAS 评分为因变量, 进行多元线性回归分析, 结果显示 IL-2、NPY、SP 均可对 PHN 患者疼痛程度 VAS 评分产生独立影响 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 PHN 患者疼痛程度的独立相关因素分析

指标	B 值	β 值	t 值	P 值	F 值	调整 R^2 值
IL-2	0.307	0.285	4.761	<0.001		
NPY	0.189	0.172	3.629	<0.001	28.517	0.635
SP	0.211	0.197	4.013	<0.001		

3 讨论

研究^[6-7]发现, PHN 的发病机制可能与炎症、神经纤维损伤和中枢神经系统改变等因素有关。近年来, 细胞因子和神经递质在神经痛中的作用逐渐受到重视^[8]。本研究旨在探讨颈胸段 PHN 患者的血清 IL-2、NPY 和 SP 水平与疼痛程度的关系, 以期对 PHN 的病因学研究提供新的思路。

本研究显示, PHN 组、单纯 HZ 组血清 IL-2、NPY、SP 水平均高于对照组, 且 PHN 组均高于单纯 HZ 组。IL-2 是由辅助 T 细胞产生的细胞因子, 在炎症和自身免疫疾病中发挥关键作用, 研究^[9]显示, IL-2 水平的增加可能与神经炎症和神经损伤有关, 并可能加重疼痛的感觉。NPY 是一种多功能神经递质, 与疼痛调节、炎症和血管收缩等生理功能有关, 在神经系统中, NPY 通常具有抑制性作用, 但在炎症和疼痛条件下, 其水平增加。SP 是一种与疼痛传导和调节有关的神经递质, 其在 PHN 患者中的升高可能与持续的疼痛和炎症反应有关。研究^[10]显示, SP 可能通过增强炎症、增加神经元兴奋性、影响疼痛的中枢调节等多种机制加重神经痛。

本研究发现, PHN 重度组、中度组血清 IL-2、NPY、SP 水平均高于轻度组, 且重度组均高于中度组。进一步的 Pearson 相关分析显示, PHN 患者血清 IL-2、NPY、SP 水平与疼痛 VAS 评分均正相关。证实 PHN 患者血清 IL-2、NPY、SP 水平与其病情程度密切相关。本研究中 PHN 患者 IL-2 水平升高可

能有以下意义:一方面,IL-2 的增加可反映体内持续炎症状态,炎症反应可导致疼痛信号放大,还可影响神经细胞的活性和稳定性,故 IL-2 水平升高提示患者 PHN 患者体内存在持续或慢性的炎症反应^[11];另一方面,IL-2 参与 T 细胞的活化和增殖,进而影响免疫反应,PHN 患者免疫系统激活,导致神经组织进一步受损,加剧疼痛和不适,这也可在一定程度上解释 PHZ 组 IL-2 水平为什么比单纯 HZ 组更高,持续的免疫活动可能是 PHN 患者疼痛持续和加剧的重要原因。NPY 在炎症和神经性疼痛中的作用也不容忽视。研究^[11]发现,HZ 患者急性期血清 NPY 水平升高,且与 PHN 疼痛持续时间有关,与本研究相吻合。NPY 在 PHN 中的作用可总结为:其一,NPY 是中枢神经系统的关键神经调节剂,尤其是在调节疼痛感知方面,NPY 水平增加可能反映了中枢对疼痛信号的放大,也即是患者对疼痛更为敏感;其二,NPY 是参与炎症反应的关键介质,尤其是在神经细胞损伤和修复中,因此随着 PHN 病情程度的加重,NPY 也成升高趋势。PHN 患者体内 SP 水平的升高也与神经损伤和炎症有关:首先,SP 为疼痛传递的关键介质,可与 NK1 受体结合,导致疼痛信号在神经纤维中放大,中重度 PHN 患者持续的神经性疼痛与体内 SP 升高导致的持续性神经纤维活动化和过度兴奋有关^[12];其次,SP 可刺激免疫细胞释放炎症因子,从而加强炎症反应。故 SP 水平的异常升高可能与 PHN 患者体内持续的炎症状态有关。

本研究通过 Pearson 相关分析,证实了 IL-2、NPY、SP 之间存在相互关联。IL-2 与 NPY、SP 的正相关性,提示在 PHN 中可能存在免疫-神经交互机制,IL-2 是 T 细胞活化后的产物,而 T 细胞在炎症和神经损伤中发挥关键作用,NPY 和 SP 则参与疼痛的传导和调节,可能的机制是 IL-2 通过促进炎症,增加神经元对 NPY 和 SP 的释放,从而增强疼痛传导^[13]。此外,NPY 与 SP 之间的正相关性,证实了二者在神经病理机制中的互作关系,尽管二者都涉及疼痛传递,但作用方式可能是互补的,例如 SP 主要通过增加神经元的兴奋性促进疼痛信号的传递,而 NPY 则可能通过调节中枢神经系统的反应来增强或维持这种传递^[14]。最后,多元线性回归分析显示,IL-2、NPY、SP 均与 PHN 患者的疼痛程度有独立的关系,也即是控制了其他变量的影响后,三者仍与 PHN 的疼痛程度相关,这意味着 PHN 患者的疼痛程度并非由一个简单的生物过程决定,而是多个机制共同影响的结果。

综上,颈胸段 PHN 患者血清 IL-2、NPY、SP 水平

增加,且这些血清标志物水平与病情程度正相关,三者对疼痛程度具有独立影响,即可作为病情评估和早期干预的重要指标。

参考文献

- [1] 蔡响方,陈桂英,刘春喜,等.脊神经根脉冲射频联合普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛的疗效观察[J].现代实用医学,2020,32(8):936-937.
- [2] 刘洁,伍严安,林妙春,等.急性带状疱疹患者 Treg 和 IL-35 水平与带状疱疹后遗神经痛的相关性分析[J].检验医学与临床,2021,18(5):589-592,599.
- [3] Tang J,Zhang Y,Liu C,*et al.* Therapeutic strategies for postherpetic neuralgia:mechanisms,treatments,and perspectives[J].Current Pain and Headache Reports,2023,27(9):307-319.
- [4] 杨慧兰.带状疱疹中国专家共识解读[J].中华皮肤科杂志,2018,51(9):699-701.
- [5] 孙兵,车晓明.视觉模拟评分法(VAS)[J].中华神经外科杂志,2012,28(6):645.
- [6] Bagaghouti TC,Santonastaso DP,Fusco P,*et al.* Repeated ultrasound-guided interscalene brachial plexus nerve block for persistent postherpetic neuralgia[J].Minerva Anestesiologica,2022,88(5):411-412.
- [7] 魏冉,卢懿,彭丽,等.带状疱疹患者血清 CX3CR1、CCR2 表达与带状疱疹后遗神经痛的相关性[J].疑难病杂志,2022,21(12):1283-1287,1292.
- [8] Sollie M,Thomsen JB,Sørensen JA. Autologous fat grafting seems to alleviate postherpetic neuralgia - a feasibility study investigating patient-reported levels of pain[J].Journal of Plastic,Reconstructive & Aesthetic Surgery,2021,74(2):350-356.
- [9] 尤兴正.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[J].川北医学院学报,2022,37(1):80-83.
- [10] 陆谛,薛朝霞,余欢,等.难治性带状疱疹后神经痛危险因素分析[J].安徽医药,2021,25(8):1596-1600.
- [11] Gao X,Wang C,Yong NI,*et al.* Clinical effect of acupuncture along fascia,meridians,and nerves combined with ultrasound-guided paravertebral nerve block in the treatment of postherpetic neuralgia:a randomized parallel-controlled study[J].Journal of Traditional Chinese Medicine = Chung i Tsa Chih Ying Wen Pan,2023,43(2):359-364.
- [12] 许小蕊,赵洋洋,马文字. A 型肉毒毒素治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效观察及其对血浆 β -内啡肽与 P 物质的影响[J].川北医学院学报,2021,36(12):1588-1592.
- [13] 丁翔云,杨永明,丁影,等.刺络拔罐联合加巴喷丁治疗中重度带状疱疹后遗神经痛患者的疗效及其对疼痛相关神经肽与炎症因子的影响[J].中国中西医结合皮肤性病学期刊,2021,20(5):453-456.
- [14] 葛金芳,顾雪芹,薛文杰,等.带状疱疹患者 Treg/Th17 与病情严重程度、后遗神经痛持续时间的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2022,32(16):91-96.

(收稿日期:2023-07-13

修回日期:2023-08-25)