

柴胡桂枝汤加减联合干扰素治疗带状疱疹后遗神经痛的临床疗效及对视觉模拟评分、睡眠质量的影响[△]

徐雪怡^{1*}, 黎顺成¹, 韦日铺², 杨进², 梁潇² (1. 海南省安宁医院医学康复科, 海口 570206; 2. 广西中医药大学针推学院, 南宁 530001)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)02-0185-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.02.015

摘要 目的:探讨柴胡桂枝汤加减联合干扰素治疗带状疱疹后遗神经痛的临床疗效及对视觉模拟评分(VAS)、睡眠质量的影响。方法:通过随机数字表法将2019年2月至2020年6月海南省安宁医院收治的110例带状疱疹后遗神经痛患者分为对照组和治疗组,每组55例。对照组患者给予干扰素治疗,治疗组患者在对照组的基础上联合柴胡桂枝汤加减治疗。观察两组患者治疗前后VAS评分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分、皮肤病生活质量指数(DLQI)评分和中医证候评分,各血清指标[神经肽Y(NPY)、β-内啡肽(β-EP)、P物质(SP)和神经激肽-1(NK-1)]水平,并观察两组患者的临床疗效与不良反应发生情况。结果:与对照组的总有效率[85.45%(47/55)]比较,治疗组患者的总有效率明显更高,为98.18%(54/55),差异有统计学意义($\chi^2=5.930$, $P=0.015$)。治疗后,两组患者VAS评分、PSQI评分、DLQI评分和中医证候评分均较治疗前明显降低,且治疗组患者上述评分明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前相比,两组患者治疗后NPY、SP和NK-1水平均降低,β-EP水平升高;与对照组治疗后比较,治疗组患者治疗后NPY、SP和NK-1水平明显更低,β-EP水平明显更高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组患者的不良反应发生率为3.64%(2/55),明显低于对照组的14.55%(8/55),差异有统计学意义($\chi^2=3.960$, $P=0.047$)。结论:针对带状疱疹后遗神经痛患者,采用柴胡桂枝汤加减联合干扰素治疗的疗效确切,不但能减轻患者的疼痛程度,还能提高睡眠质量和生活质量,改善症状,调节各类疼痛介质表达,且安全性较好。

关键词 柴胡桂枝汤; 干扰素; 带状疱疹后遗神经痛; 疼痛评分; 睡眠质量

Clinical Efficacy of Chaihu Guizhi Decoction Combined with Interferon in the Treatment of Postherpetic Neuralgia and Its Effects on Visual Analogue Scale Score and Sleep Quality[△]

XU Xueyi¹, LI Shuncheng¹, WEI Ripu², YANG Jin², LIANG Xiao² (1. Dept. of Medical Rehabilitation, Hainan Provincial Anning Hospital, Haikou 570206, China; 2. College of Acumox and Tuina, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of Chaihu Guizhi decoction combined with interferon in the treatment of postherpetic neuralgia and its effects on visual analogue scale (VAS) score and sleep quality. **METHODS:** Totally 110 patients with postherpetic neuralgia admitted into Hainan Provincial Anning Hospital from Feb. 2019 to Jun. 2020 were extracted to be divided into the control group and the treatment group via the random number table, with 55 cases in each group. The control group was treated with interferon, while the treatment group received Chaihu Guizhi decoction on the basis of the control group. The VAS score, Pittsburgh sleep quality index (PSQI), Dermatology Life Quality Index (DLQI) and traditional Chinese medicine syndrome score, serum indicators [neuropeptide Y (NPY), β-endorphins (β-EP), substance P (SP) and neurokinin-1 (NK-1)] before and after treatment were compared between two groups. Clinical efficacy and adverse drug reactions of two groups were analyzed. **RESULTS:** Compared with 85.45% (47/55) in the control group, the total effective rate in the treatment group was 98.18% (54/55), the difference was statistically significant ($\chi^2=5.930$, $P=0.015$). After treatment, VAS score, PSQI score, DLQI score and TCM syndrome score in two groups were significantly lower than those before treatment, and the above scores in treatment group were significantly lower than those in control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of NPY, SP and NK-1 decreased and β-EP increased in two groups compared with before treatment. Compared with the control group after treatment, the levels of

[△] 基金项目:广西自然科学基金项目(No. 2018GXNSFBA281198)

* 主治医师,硕士。研究方向:中西医结合内科。E-mail:259290029@qq.com

NPY, SP and NK-1 in the treatment group were significantly lower and the levels of β -EP were significantly higher after treatment, with statistically significant difference ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the treatment group was 3.64% (2/55), significantly lower than 14.55% (8/55) in the control group, the difference was statistically significant ($\chi^2=3.960, P=0.047$). CONCLUSIONS: The efficacy of Chaihu Guizhi decoction combined with interferon in the treatment of postherpetic neuralgia is significant, which can reduce the degree of pain, improve the sleep quality and quality of life, improve the symptoms and regulate the expression of various pain mediators with higher safety.

KEYWORDS Chaihu Guizhi decoction; Interferon; Postherpetic neuralgia; Pain score; Sleep quality

带状疱疹后遗神经痛 (post herpetic neuralgia, PHN) 是机体感染带状疱疹病毒经治愈后滞留在体内的病毒侵蚀破坏神经所致,疼痛持续时间超过 1 个月,可造成患者失眠、抑郁和焦虑等情绪,影响患者的睡眠质量和生活状况^[1]。据临床统计,该病好发于中老年人,且皮疹症状严重,疼痛难忍如针钻之痛,严重影响患者的健康生活^[2]。近年来多使用抗病毒药治疗 PHN,干扰素具有抗病毒作用,是目前最常用的抗病毒药,但长期使用会引起不同程度的不良反应^[3]。中医学将 PHN 归于“蛇丹痛”范畴,认为其病因病机为气滞血瘀^[4]。柴胡桂枝汤为《伤寒论》中治疗太阳和少阳并病的方剂,该汤主要由醋柴胡、黄芩和桂枝等药物组成,专门用于治疗气滞血瘀、经络不通所引发的疼痛,具有多重药效^[5-6]。对于 PHN 患者,采用柴胡桂枝汤、干扰素联合治疗是否可提高治疗效果,目前临床尚无统一结论。故本研究旨在探讨柴胡桂枝汤加减联合干扰素治疗 PHN 的临床疗效及对视觉模拟评分 (VAS)、睡眠质量的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2019 年 2 月至 2020 年 6 月海南省安宁医院收治的

110 例 PHN 患者。诊断标准:(1) 西医诊断标准,有带状疱疹病史,疱疹愈合后疼痛(烧灼样、针刺样和刀割样)持续 1 个月,同时患处伴有麻木、瘙痒、蚁行感^[7]。(2) 中医诊断标准,中医辨证符合气滞血瘀证型,主症为局部疼痛剧烈,拒按,夜间加重;次症为神疲乏力,头晕目眩,夜寐不安,焦虑,烦躁,舌暗紫,苔薄白,脉弦细^[8]。纳入标准:(1) 符合上述西医及中医的诊断标准;(2) 依从性良好,能按时完成药物治疗;(3) 治疗前 1 个月未服用其他中药制剂;(4) 患者知情并签署同意书。排除标准:(1) 对治疗的相关药物成分过敏者;(2) 妊娠期及哺乳期妇女;(3) 其他原因引起的神经痛者;(4) 伴有心、肝、肾等脏器功能障碍者。通过随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组 55 例。治疗组与对照组患者的基线资料相似,具有可比性,见表 1。经海南省安宁医院伦理委员会批准同意执行本研究(伦理审查批准号:2020034)。

1.2 方法

(1) 对照组患者肌内注射人干扰素 $\alpha 2b$ 注射液(规格:600 万 IU/0.6 mL), 1×10^6 IU/d,1 日 1 次,连续治疗 6 d。(2) 治疗组患者在对照组的基础上联合柴胡桂枝汤加减治疗,组方:醋柴胡、黄芩、桂枝、法半夏、党参、茯苓和牡丹皮各 15 g,

表 1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between two groups

组别	年龄/(\bar{x}\pm s, 岁)	性别(男性/女性)/例	病程/(\bar{x}\pm s, 周)	体重指数/(\bar{x}\pm s, kg/m ²)	发病部位/例		
					胸腰部	头颈部	四肢者
治疗组(n=55)	52.48\pm 7.64	29/26	8.20\pm 1.60	23.38\pm 2.57	29	9	17
对照组(n=55)	52.53\pm 7.71	31/24	8.17\pm 1.56	23.42\pm 2.61	30	10	15
t/ χ^2	0.034	0.147	0.100	0.081		0.195	
P	0.973	0.702	0.921	0.936		0.907	

白芍 30 g,醋元胡 20 g,川楝子、炙甘草各 10 g,生姜 5 片、大枣 10 枚为引;诸药以水煎服,并且取汁 400 mL,1 日 1 剂,分早晚 2 次温服,连续治疗 1 个月。

1.3 观察指标

(1) 治疗前后采用 VAS 评估患者疼痛程度:总分为 0~10 分,0 分为无疼痛,10 分为疼痛剧烈超过承受范围^[9]。(2) 治疗前后采用匹兹堡睡眠质量指数量表 (PSQI) 进行睡眠质量测评,该量表由 18 个条目组成,分为睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率和睡眠障碍等 5 个组分,总分为 0~21 分,0 分指睡眠质量好,21 分指睡眠质量差,得分越高,表示睡眠质量越差^[10]。(3) 治疗前后采用生活质量指数 (DLQI) 评价生活质量,满分 30 分,分数越低,表示生活质量越高。(4) 依据《中药新药临床研究指导原则:试行》^[11]评估患者治疗前后局部疼痛剧烈、拒按、夜间加重,神疲乏力,头晕目眩,夜寐不安,焦虑,狂

躁和抑郁等各项中医证候,从无到重为 0~3 分。(5) 抽取患者空腹静脉血 5 mL,采用酶联免疫吸附试验检测血清中神经肽 Y (NPY)、 β -内啡肽 (β -EP)、P 物质 (SP) 和神经激肽-1 (NK-1) 水平,试剂盒购自上海敏敏生物科技有限公司。(6) 记录两组患者治疗过程中的不良反应,包括恶心呕吐、头晕及嗜睡、发热和轻度瘙痒等。

1.4 疗效评定标准

参考相关文献^[11]评定临床疗效:治愈,症状与体征消失,疼痛与睡眠质量评分降低幅度 $\geq 95\%$;显效,症状与体征基本消失,疼痛与睡眠质量评分降低幅度为 70%~<95%;有效,症状和体征部分缓解,疼痛与睡眠质量评分降低幅度为 30%~<70%;无效,症状、体征无改善,疼痛与睡眠质量评分降低幅度<30%。总有效率=(治愈病例数+显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

统计软件采用 IBM 公司的 SPSS 24.0 软件,采用两独立样本 *t* 检验或配对 *t* 检验比较年龄、病程、体质量指数、VAS 评分、PSQI 评分和 DLQI 评分、中医证候评分、NPY、β-EP、SP、NK-1 水平等以 $\bar{x}\pm s$ 描述的计量资料;采用四格表资料 χ^2 检验推断性别和发病部位、疗效、不良反应等以率(%)描述的计数资料;双侧检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

与对照组[85.45%(47/55)]比较,治疗组患者的总有效率明显更高,为 98.18%(54/55),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 两组患者治疗前后各项量表评分比较

治疗后,治疗组与对照组患者 VAS 评分、PSQI 评分、DLQI

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]
Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组(<i>n</i> =55)	43 (78.18)	7 (12.73)	4 (7.27)	1 (1.82)	54 (98.18)
对照组(<i>n</i> =55)	24 (43.64)	13 (23.64)	10 (18.18)	8 (14.55)	47 (85.45)
χ^2	13.787	2.200	2.946	5.930	5.930
<i>P</i>	<0.001	0.138	0.086	0.015	0.015

评分和中医证候评分均较治疗前降低,且治疗组患者治疗后 VAS 评分、PSQI 评分、DLQI 评分和中医证候评分明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组患者治疗前后血清指标水平比较

治疗后,治疗组与对照组患者 NPY、SP 和 NK-1 水平均较治疗前降低,β-EP 水平较治疗前升高;且与对照组治疗后比较,治疗组患者同期 NPY、SP 和 NK-1 水平明显更低,β-EP 水平明显更高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者治疗前后各项量表评分比较($\bar{x}\pm s$,分)
Tab 3 Comparison of scale scores between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$,scores)

组别	VAS 评分		PSQI 评分		DLQI 评分		中医证候评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组(<i>n</i> =55)	7.09±1.52	1.76±0.68 *	10.51±2.26	2.28±0.51 *	13.74±3.24	1.68±0.51 *	16.14±2.23	2.91±0.41 *
对照组(<i>n</i> =55)	7.12±1.58	3.05±0.92 *	10.38±2.20	3.31±0.92 *	13.81±3.27	3.45±0.80 *	16.22±2.28	5.18±0.80 *
<i>t</i>	0.102	8.363	0.306	7.262	0.113	13.836	0.186	18.727
<i>P</i>	0.919	<0.001	0.760	<0.001	0.910	<0.001	0.853	<0.001

注:与同组治疗前比较, * $P<0.05$
Note: vs. the same group before treatment, * $P<0.05$.

表 4 两组患者治疗前后血清指标水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/L)
Tab 4 Comparison of serum indicators between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, ng/L)

组别	NPY		β-EP		SP		NK-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组(<i>n</i> =55)	286.25±23.03	201.90±13.18 *	29.70±4.58	57.22±8.34 *	163.64±16.35	86.81±9.53 *	20.46±3.92	5.21±0.88 *
对照组(<i>n</i> =55)	288.57±21.42	235.53±16.28 *	29.48±4.65	45.12±6.79 *	165.53±16.82	104.12±12.34 *	20.22±3.84	9.47±1.46 *
<i>t</i>	0.547	11.907	0.2500	8.344	0.598	0.324	0.324	18.533
<i>P</i>	0.586	<0.001	0.803	<0.001	0.551	<0.001	0.746	<0.001

注:与同组治疗前比较, * $P<0.05$
Note: vs. the same group before treatment, * $P<0.05$.

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

对照组患者发生恶心呕吐 4 例,头晕及嗜睡各 2 例;治疗组患者发生发热、轻度瘙痒各 1 例;治疗组患者的不良反应发生率(3.64%)明显低于对照组(14.55%),差异有统计学意义($\chi^2=3.960$, $P=0.047$)。

3 讨论

PHN 是带状疱疹遗留下来的疼痛,属于后遗症的一种^[12-13]。PHN 可以在带状疱疹早期进行预防,如果带状疱疹治疗不及时或者治疗措施不当,便易发展为 PHN^[14]。干扰素能够诱导细胞合成抗病毒蛋白体,该蛋白阻断病毒 mRNA 与宿主细胞核糖体之间结合,并抑制病毒多肽链的合成,起到抗病毒的作用,但长期使用会增加不良反应^[15]。

NPY、β-EP 和 SP 属于常见疼痛介质,NPY、SP 异常表达与 PHN 发生、发展密切相关;广泛分布于患者体内的 NPY 参与了关节源性及 PHN 多种疼痛过程;伤害性神经肽 SP 能够增强机体痛觉信号的传导,内源性神经肽 β-EP 则可阻止机体疼痛信号传导,同时抑制 SP 合成^[16]。此外,主要在背根神经节合成的 NK-1 能够介导疼痛信号向中枢传导^[17]。

中医认为,气滞血瘀是 PHN 的病因病机,机体余毒未除、气机阻滞,使气血与余毒互搏,化为湿热,阻滞经络,引起气滞血瘀,出现剧烈疼痛^[18]。本研究采用柴胡桂枝汤以疏泄少阳气机,发越少阳郁火为治,能疏肝理气、引诸药归经^[19];其中醋柴胡疏肝解郁、解热退热;黄芩味苦性寒,具有清热泻火之功;桂枝活血、和营、发汗解表,与柴胡配伍可疏利少阳气机、清郁热;法半夏降胃气,胃气降则少阳郁火得以下降;炙甘草、茯苓和党参可益气健脾,脾土健旺,同时条达肝气,舒畅气机;加用元胡、川楝子疏肝清热,止痛通络;牡丹皮清热凉血,活血化瘀;白芍养血调经,平肝止痛,敛阴止汗;生姜发汗解表,温中止呕;大枣补中益气,养血安神;全方既能疏利少阳,又能条达气机升降,使内外宣通,通则不痛。邱旌伟等^[20]观察了 120 例 PHN 患者,发现采用通络益气汤治疗的患者临床有效率、症状积分、数字疼痛评分和 PSQI 评分均显著优于常规西药治疗的患者。结合本研究结果,与对照组相比,治疗组患者的总有效率更高(98.18%与 85.45%比较),证实柴胡桂枝汤加减联合干扰素治疗 PHN 的疗效确切;治疗组患者治疗后 VAS 评分、PSQI 评分、

(下转第 192 页)