

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2023.02.005

带状疱疹后神经痛的危险因素

赵丽^{1,2} 赵萌² 王爱敏²

(¹ 济宁市第一人民医院, 济宁 272011; ² 青岛大学医学部护理学院, 青岛 266003)

摘要 **目的** 探讨带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)发生的危险因素。**方法** 收集 2019 年 9 月至 2022 年 6 月在济宁市第一人民医院皮肤科住院的 800 例带状疱疹患者临床资料,通过门诊随诊和电话随访,了解患者 PHN 发生情况,通过单因素及多因素二元 logistic 回归分析患者发生 PHN 的危险因素。**结果** 800 例带状疱疹患者中,共有 272 例发生 PHN(34%),多因素二元 logistic 回归分析显示年龄≥50 岁(50 岁~, $OR=4.91, 95\%CI:2.3\sim 10.48$; 60 岁~, $OR=6.98, 95\%CI:3.34\sim 14.62$; 70 岁~, $OR=9.75, 95\%CI:4.45\sim 21.34$; 80 岁~, $OR=4.19, 95\%CI:1.59\sim 11.02$)、冠状动脉粥样硬化性心脏病($OR=1.70, 95\%CI:1.04\sim 2.78$)、皮损程度为重度($OR=2.92, 95\%CI:1.2\sim 7.13$)、住院期间重度疼痛($OR=3.42, 95\%CI:1.49\sim 7.82$)是 PHN 发生的影响因素。**结论** 年龄≥50 岁,有冠状动脉粥样硬化性心脏病史、住院期间重度疼痛、重度皮损是 PHN 发生的危险因素。

关键词 带状疱疹;带状疱疹后神经痛;危险因素

中图分类号:R252.1 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2023)04-96-05

The risk factors of postherpetic neuralgia

ZHAO LI^{1,2}, ZHAO Meng², WANG Aimin²

(¹ Jining No 1 People's Hospital, Jining 272011, China;

² School of Nursing, Qingdao University, Qingdao 266003, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors of postherpetic neuralgia (PHN). **Methods** The clinical data of 800 patients with herpes zoster hospitalized in the dermatology department of Jining No 1 People's Hospital from September 2019 to June 2022 were collected. PHN was detected by outpatient and telephone follow-up. Univariate and multivariate binary logistic regression were used to analyze the risk factors of PHN. **Results** Among 800 patients with herpes zoster, 272 patients (34%) developed PHN. Univariate and multivariate binary logistic regression analysis showed age ≥50 years (50 years old~, $OR=4.91, 95\%CI:2.3\sim 10.48$; 60 years old~, $OR=6.98, 95\%CI:3.34\sim 14.62$; 70 years old~, $OR=9.75, 95\%CI:4.45\sim 21.34$; 80 years old~, $OR=4.19, 95\%CI:1.59\sim 11.02$), complicated with coronary atherosclerotic heart disease ($OR=1.70, 95\%CI:1.04\sim 2.78$), severe skin lesions ($OR=2.92, 95\%CI:1.2\sim 7.13$), and severe pain during hospitalization ($OR=3.42, 95\%CI:1.49\sim 7.82$) were the influence factors of PHN. **Conclusions** Age ≥50 years, a history of coronary atherosclerotic heart disease, severe pain during hospitalization, and severe skin lesions are risk factors for PHN.

Keywords: Herpes zoster; Postherpetic neuralgia; Risk factors

带状疱疹(herpes zoster, HZ)是指皮损沿一侧周围神经分布的簇集性小水疱为主要临床表现且伴有明显的神经痛,是由体内潜伏的水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)再激活所导致。带状疱疹后神经痛(postherpetic-neuralgia, PHN)是指带状疱疹急性期皮损结痂愈合后持续 1 个月及以上的疼痛,疼痛具有持久性和多样性等特点^[1],

是 HZ 最常见的并发症^[2]。普通人群 HZ 发病率约为 2.3%^[3],其中 34% HZ 患者并发 PHN^[4-5]。PHN 会导致患者失眠、焦虑、抑郁甚至自杀等,严重影响患者的生活质量^[6]。目前对于 PHN 导致的长期疼痛缺乏有效的治疗手段,早期识别影响 PHN 的危险因素并进行干预,有效预防 PHN 发生仍是临床亟待解决的重要问题之一。本文收集本院 800 例带状疱疹患者,对其临床资料进行分析,探讨 PHN 发生的危险因素。

[通信作者]王爱敏, E-mail: mdr613@163.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2019 年 9 月至 2022 年 6 月于济宁市第一人民医院皮肤科住院的 HZ 患者临床资料。纳入标准:入院时明确诊断为带状疱疹的患者,年龄 ≥ 18 岁者。排除标准:有严重的心理及精神疾病患者,认知行为能力异常,依从性差;伴有其他疾病导致的慢性疼痛者;神经功能缺失者,神经麻痹者。所有患者均知情同意,本研究已通过单位伦理委员会审批。

1.2 方法

查阅国内外相关文献,设计《带状疱疹住院患者发生带状疱疹后神经痛危险因素临床资料调查表》。回顾性分析患者的临床资料,并调取门诊复诊资料。通过门诊复诊和电话随访等形式,确定患者是否出现 PHN(HZ 皮损愈合后持续 1 个月以上的疼痛)。

收集指标:1)一般资料。年龄、性别、吸烟史。其中吸烟史是指每日吸烟 ≥ 1 支且持续 >6 个月。2)疾病(HZ)特征。诱因、部位、皮疹面积及严重程度、临床分型、前驱症状等。3)治疗措施。治理方式(药物治疗、物理治疗及中医治疗)、开始抗病毒治疗时间、是否使用糖皮质激素治疗等。4)既往或伴随疾病。糖尿病、恶性肿瘤、白血病或淋巴瘤、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠

心病)等其他慢性疾病等。5)疼痛评估。急性期疼痛程度采用数字评分法(NRS),按 0 分无疼痛到 10 分疼痛无法忍受进行评价,分为:轻度疼痛 0~3 分、中度疼痛 4~6 分、重度疼痛 7~10 分。6)皮疹面积及严重程度按手掌评分法及疱疹个数计算^[7]。患者一个手掌面积为 1%,水疱的个数 0~25 个,为轻度,25~50 个为中度, >50 个为重度。

1.3 统计学分析

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析,对影响 PHN 发生的因素采用单因素二元 logistic 分析,将患者一般资料、症状体征、既往伴随疾病、治疗措施等作为自变量,是否发生 PHN 作为因变量,进行变量的二元非条件 logistic 回归分析,采用 LR 前进法筛选变量将分析结果 $P < 0.05$ 的危险因素纳入多因素二元 logistic 回归模型, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PHN 危险因素的单因素分析

年龄 ≥ 50 岁、高血压、冠心病、有明显的发病诱因、疼痛影响睡眠、皮损面积、皮损的严重程度、中重度的急性期疼痛程度的 PHN 发生率差异有统计学意义($P < 0.05$),性别、吸烟史、合并糖尿病、开始抗病毒治疗时间的早晚及皮损的面积差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 HZ 患者的临床特征及 PHN 危险因素单因素二元 logistic 回归结果

特征	分类	n (%)	PHN (%)		Wald χ^2	回归系数	OR	95% CI		P
			是	否				下限	上限	
年龄/岁	18~	145(18.12)	11(7.58)	134(92.41)						
	50~	187(23.38)	60(32.09)	127(67.91)	24.18	1.73	5.62	2.82	11.17	<0.01
	60~	257(32.13)	105(40.86)	152(59.14)	39.63	2.13	8.42	4.34	16.33	<0.01
	70~	154(19.25)	79(51.30)	75(48.70)	52.36	2.55	12.83	6.43	25.61	<0.01
	80~	57(7.12)	17(29.82)	40(70.18)	14.84	1.64	5.18	2.24	11.95	<0.01
性别	男	415(51.88)	143(34.46)	272(65.54)						
	女	385(58.12)	129(33.51)	256(66.49)	0.04	-0.03	0.97	0.72	1.30	0.83
吸烟史	无	528(66)	67(12.69)	461(87.31)						
	有	272(34)	31(11.40)	241(88.60)	0.53	-0.17	0.84	0.53	1.30	0.47
糖尿病	无	707(88.38)	235(33.24)	472(66.76)						
	有	93(11.62)	37(39.78)	56(60.22)	1.63	0.29	1.34	0.86	2.08	0.20
恶性肿瘤	无	757(94.63)	256(33.82)	501(66.18)						
	有	43(5.37)	16(37.21)	27(33.92)	0.23	0.15	1.17	0.62	2.20	0.64

续表

特征	分类	n (%)	PHN (%)		Wald χ^2	回归系数	OR	95%CI		P
			是	否				下限	上限	
白血病或淋巴瘤	无	793(99.13)	269(33.92)	524(66.08)	0.25	0.38	1.47	0.33	6.61	0.62
	有	7(0.87)	3(42.86)	4(57.14)						
高血压	无	535(66.87)	162(30.28)	373(69.72)	10.23	0.5	1.65	1.21	2.24	<0.01
	有	265(33.13)	110(41.51)	155(58.49)						
冠心病	无	688(86)	212(30.81)	476(69.19)	21.51	0.96	2.61	1.74	3.91	<0.01
	有	112(14)	60(53.57)	52(46.43)						
诱因	无	717(89.63)	254(35.43)	463(64.57)	5.96	-0.68	0.51	0.29	0.88	0.01
	有	83(10.37)	18(21.69)	65(78.31)						
抗病毒治疗开始时间/天	0~4~	177(22.13)	63(35.59)	114(64.41)	0.51	-0.13	0.88	0.62	1.25	0.47
	4~7~	554(69.25)	181(32.67)	373(67.33)						
	7~	69(8.62)	28(40.58)	41(59.42)						
疼痛与起疱的先后	先起疱	40(5)	14(35.00)	26(65.00)	0.29	0.19	1.21	0.61	2.39	0.59
	先疼痛	426(53.25)	146(34.27)	280(65.73)						
	同时出现	334(41.75)	112(33.53)	222(66.47)						
疼痛影响睡眠	无	528(66)	302(57.20)	226(42.80)	4.37	0.32	1.38	1.02	1.87	0.04
	有	272(34)	177(65.07)	95(34.93)						
发病体侧	两侧	6(0.75)	2(33.33)	4(66.67)	0.02	-0.11	0.89	0.16	4.94	0.90
	左	421(52.63)	130(26.53)	291(73.47)						
	右	373(46.62)	140(31.84)	233(68.16)						
发病部位	两个及以上部位	7(0.88)	1(14.29)	6(85.71)	1.33	1.25	3.51	0.42	29.52	0.25
	头面部	282(35.25)	104(36.88)	178(63.12)						
	胸背部及上肢	255(31.87)	91(35.69)	164(64.31)						
	腰腹部	146(18.25)	47(32.19)	99(67.81)						
	会阴及下肢	110(13.75)	29(26.36)	81(73.64)						
皮损面积(%)	0~1~	66(8.25)	20(30.30)	46(69.70)	0.03	0.05	1.05	0.6	1.87	0.86
	1~2~	350(43.75)	110(31.43)	240(68.57)						
	2~3~	308(38.5)	108(35.06)	200(64.94)						
	3~4~	69(8.63)	29(42.03)	40(57.97)						
	4~	7(0.87)	5(71.43)	2(28.57)						
皮损严重程度	轻度	90(11.25)	22(24.44)	68(75.56)	1.54	0.34	1.4	0.82	2.4	0.22
	中度	317(39.63)	99(31.23)	218(61.58)						
	重度	393(49.12)	151(38.42)	242(61.58)						
住院期间疼痛程度	轻度	221(27.63)	51(23.08)	170(76.92)	9.49	0.57	1.76	1.23	2.53	<0.01
	中度	523(65.37)	182(34.80)	341(65.20)						
	重度	56(7)	39(69.64)	17(30.36)	37.64	2.03	7.65	3.99	14.65	<0.01
是否感染	无	737(92.13)	245(33.24)	492(66.76)	2.47	0.42	1.52	0.90	2.55	0.12
	有	63(7.87)	27(42.86)	36(57.14)						
抗病毒治疗	无	4(0.5)	1(25.00)	3(75.00)	0.14	0.43	1.54	0.16	14.87	0.71
	有	796(99.5)	271(34.05)	525(65.95)						
糖皮质激素治疗	无	416(52)	137(32.93)	279(67.07)	0.54	0.11	1.12	0.83	1.50	0.46
	有	384(48)	135(35.16)	249(64.84)						
红光治疗	无	48(6)	16(33.33)	32(66.67)	0.01	0.03	1.03	0.55	1.91	0.93
	有	752(94)	256(34.04)	496(65.96)						
火针治疗	无	401(50.13)	138(34.41)	263(65.59)	0.05	0.03	1.03	0.77	1.39	0.82
	有	399(49.87)	134(33.58)	265(66.42)						

2.2 PHN 危险因素的多因素二元 logistic 回归分析

年龄 ≥ 50 岁、合并冠心病、重度皮疹、住院期间重度疼痛程度为 PHN 发生的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 PHN 危险因素多因素二元 logistic 回归分析

特征	分类	回归系数	Wald χ^2	OR 值	95%CI		P
					下限	上限	
年龄/岁							
	50~	1.59	16.93	4.91	2.30	10.48	<0.01
	60~	1.94	26.58	6.98	3.34	14.62	<0.01
	70~	2.28	32.45	9.75	4.45	21.34	<0.01
	80~	1.43	8.41	4.19	1.59	11.02	<0.01
高血压	有	-0.07	0.11	0.94	0.63	1.40	0.74
冠心病	有	0.53	4.47	1.70	1.04	2.78	0.03
发病诱因	有	-0.39	1.5	0.68	0.37	1.26	0.22
皮损面积%	1~	-0.6	2.02	0.55	0.24	1.26	0.15
	2~	-0.79	2.56	0.45	0.17	1.20	0.11
	3~	-0.5	0.81	0.60	0.20	1.81	0.37
	4~	1	0.49	2.73	0.16	45.27	0.48
皮损的严重程度	中度	0.63	2.63	1.88	0.88	4.03	0.10
	重度	1.07	5.54	2.92	1.20	7.13	0.02
住院期间	中度	0.22	0.93	1.25	0.80	1.96	0.34
疼痛程度	重度	1.23	8.48	3.42	1.49	7.82	<0.01

注:自变量赋值,年龄/岁,18~ = 1,50~ = 2,60~ = 3,70~ = 4,80~ = 5;高血压,无=1,有=2;冠心病,无=1,有=2;发病诱因,无=1,有=2;皮损面积/%,0~ = 0,1~ = 1,2~ = 2,3~ = 3,4~ = 4;皮损严重程度,轻度=1,中度=2,重度=3;住院期间疼痛程度:轻度=1,中度=2,重度=3。

3 讨论

近年来 PHN 发病率呈不断上升趋势,我国 HZ 和 PHN 患病率分别为 7.7% 和 2.3%,HZ 患者中 PHN 患病率为 29.8%^[8];郝树媛等^[9]通过对 356 例带状疱疹患者进行相关研究,其中 140 例患者罹患 PHN,发生率为 39.3%。本研究,PHN 发生率为 34%,发生率高可能与地域和样本量差异有关。

年龄是目前临床上较为公认的 PHN 危险因素,这可能与随着年龄的增加机体免疫力下降及 VZV 感染后老年人的组织及神经修复能力降低有关^[9]。而本研究结果显示 50 岁~ PHN 发生率 32.9%,60 岁~ PHN 发生率 40.86%,70 岁~ PHN 发生率 51.3%,80 岁以上 PHN 发生率 29.82%,年龄与 PHN 的发生呈非线性关系,这与既往研究结果^[10]较为一致。可能与 80 岁以上老年患者因身体虚弱及共病等其他原因导致 PHN 相关疼痛被其他疾病掩盖有关;另外,也可能与高龄患者神经感觉降低、疼痛阈值的改变相关^[11]。

本研究揭示了患者合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery heart disease, CAD)是 PHN 发生的危险因素,可能与 CAD 患者外周血中,CD4⁺ T 细胞与 CD8⁺ T 细胞之间的平衡被打破,导致 CD8⁺ T 细胞的比例下降^[12-13],CD8⁺ T 细胞减少可能是老年 HZ 患者发展为 PHN 的主要免疫机制^[14],故 T 细胞免疫降低从而导致 PHN 发生。曾永芬等^[15]研究也认为,T 淋巴细胞的紊乱导致免疫功能的降低从而易导致 VZV 的扩散增加,进而使神经受损加重,从而增加了 PHN 发生的风险。Huang 等^[16]通过对采用加巴喷丁及射频治疗的 PHN 患者进行研究间接表明了 PHN 的发生与 T 细胞免疫降低有关。针对冠心病是 PHN 危险因素未见有相关文献报道,因此还需要进一步开展深入研究进行佐证。

住院期间疼痛程度与 PHN 的发生密切相关,本研究显示 PHN 的发生与患者疼痛程度呈正相关,疼痛越重,越容易发生 PHN。这一结果也佐证了既往的研究^[17-18],急性期疼痛是由皮肤损伤和周围神经炎症反应引起,可激活水痘-带状疱疹病毒并大量复制,造成神经纤维的坏死,及出现神经的重塑性改变^[19],从而容易发生 PHN。

此外,本研究发现皮损严重程度重(水疱或丘疹数量 > 50 个)也是 PHN 发生的危险因素,Gross 等^[2]研究也认为,病变部位水疱数量 > 50 个是导致 PHN 发生的危险因素,可能是水疱或丘疹的数量越多,表明病毒感染越重,病毒载量越大,因而发生 PHN 的风险越大。

综上所述,年龄 ≥ 50 岁、患有冠心病、住院期间重度疼痛、皮损严重程度重度这 4 种因素增加了 HZ 患者发生 PHN 风险。希望通过本研究,在临床工作中,基于上述危险因素对 HZ 住院患者进行综合系统评估,及早识别 PHN 高风险患者,并采取干预策略及疼痛管理措施,避免或降低其发生 PHN 的风险。

本研究可能存在一些无法控制的混杂因素和选择偏倚,选择的患者均为住院患者、比如我们未对患者的生活质量及心理社会因素进行评估,这些因素可能会影响患者发生 PHN 的风险,数据可能存在一定的偏倚。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

[1] John AR, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult

- [J]. Infect Dis Clin North Am, 2017, 31(4): 811-826. DOI: 10. 1016/j. idc. 2017. 07. 016.
- [2] Gross GE, Eisert L, Doerr HW, et al. S2k guidelines for the diagnosis and treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia [J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2020, 18(1): 55-78. DOI: 10. 1111/ddg. 14013.
- [3] Chen LK, Arai H, Chen LY, et al. Looking back to move forward: A twenty-year audit of herpes zoster in Asia-Pacific [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 213. DOI: 10. 1186/s12879-017-2198-y.
- [4] Lin CS, Lin YC, Lao HC, et al. Interventional treatments for postherpetic neuralgia: A systematic review [J]. Pain Physician, 2019, 22(3): 209-228.
- [5] Feller L, RAG K, Fourie J, et al. Postherpetic neuralgia and trigeminal neuralgia [J]. Pain Res Treat, 2017, 2017: 1681765. DOI: 10. 1155/2017/1681765.
- [6] 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. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-9852. 2016. 03. 001.
- [7] Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, et al. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster [J]. Neurology, 2004, 62(9): 1545-1551. DOI: 10. 1212/01. wnl. 0000123261. 00004. 29.
- [8] Yang F, Yu S, Fan B, et al. The epidemiology of herpes zoster and postherpetic neuralgia in China: Results from a cross-sectional study [J]. Pain Ther, 2019, 8(2): 249-259. DOI: 10. 1007/s40122-019-0127-z.
- [9] 郝树媛, 张娟. 老年带状疱疹患者并发后遗神经痛的危险因素 [J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2019, 18(2): 132-134. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-0709. 2019. 02. 010.
- [10] Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, et al. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: a cohort study [J]. Neurology, 2016, 87(1): 94-102. DOI: 10. 1212/WNL. 0000000000002808.
- [11] 李夏卉, 李继平, 杨帆. 老年人慢性疼痛健康教育研究进展 [J]. 上海护理, 2020, 20(12): 49-52. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-8399. 2020. 12. 012.
- [12] Gao P, Rong HH, Lu T, et al. The CD4/CD8 ratio is associated with coronary artery disease (CAD) in elderly Chinese patients [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 42: 39-43. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2016. 11. 007.
- [13] 李文浩. 外周血中 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 与冠心病及其危险因素的相关性分析 [D]. 延边: 延边大学, 2021.
- [14] Wei L, Zhao J, Wu W, et al. Decreased absolute numbers of CD3⁺ T cells and CD8⁺ T cells during aging in herpes zoster patients [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15039. DOI: 10. 1038/s41598-017-15390-w.
- [15] 曾永芬, 金毅. 带状疱疹后神经痛发病危险因素研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(8): 603-607. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-9852. 2020. 08. 009.
- [16] Huang Y, Luo F, He X. Clinical observations on selective dorsal root ganglion pulsed radiofrequency lesioning combined with gabapentin in the treatment of postherpetic neuralgia [J]. Neurol India, 2018, 66(6): 1706-1710. DOI: 10. 4103/0028-3886. 246245.
- [17] 盛宇俊, 胡竹林, 张安平. 带状疱疹后遗神经痛的危险因素分析 [J]. 皮肤病与性病, 2021, 43(1): 1-3. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-1310. 2021. 01. 001.
- [18] 段苡文. 带状疱疹后遗神经痛危险因素的 Meta 分析 [D]. 太原: 山西医科大学, 2019.
- [19] Ito S, Yasuda M, Kondo H, et al. Clinical courses of herpes simplex virus-induced urethritis in men [J]. J Infect Chemother, 2017, 23(10): 717-719. DOI: 10. 1016/j. jiac. 2017. 03. 017.

(收稿日期 2022-12-31)

(本文编辑: 甘慧敏)