

# 心脏移植术后并发带状疱疹性神经痛 1 例

朱云清<sup>1</sup>, 周晓凯<sup>2</sup>, 周新巧<sup>2</sup>, 李茜<sup>3</sup>, 朱伟<sup>2</sup>

1. 南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 211166;

2. 南京医科大学第一附属医院麻醉与围术期医学科, 江苏 南京 210029;

3. 南京医科大学第一附属医院药学部, 江苏 南京 210029

**关键词:**心脏移植; 肾功能不全; 带状疱疹; 带状疱疹性神经痛; 药物选择; 神经阻滞

**中图分类号:** R752.12 **文献标识码:** D **文章编号:** 1674-8182(2024)02-0300-03

心脏移植是终末期心脏病患者的重要选择,但术后易并发多种并发症<sup>[1]</sup>。带状疱疹(herpes zoster, HZ)是常见并发症之一,可能导致严重的皮肤病变和神经痛,降低患者生活质量。心脏移植术后须使用抗排异药物,此类药物的使用严重限制 HZ 治疗方案的选择,可能造成疼痛迁延不愈甚至发生心脏排异反应<sup>[2]</sup>,目前尚缺乏该类患者的标准治疗方案。本文旨在通过报道该患者的诊治过程,为临床提供参考。

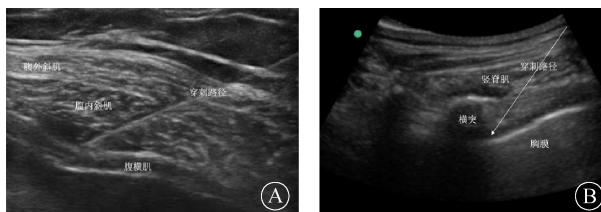
## 1 病例资料

患者,男性,62岁,身高175 cm,体重60 kg。因“扩张型心肌病,心功能IV级”入南京医科大学第一附属医院心脏大血管外科行“原位心脏移植术”。患者术后入ICU,予他克莫司(杭州中美华东制药,批号210801)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)(杭州中美华东制药,批号210922)等维持抗排异治疗。患者肌酐呈进行性升高,考虑并发急性肾损伤,遂减少抗排异药物使用剂量并予床边连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)。

术后第14天患者右侧T9神经支配区域出现HZ,呈持续性针刺样痛和烧灼样痛,局部皮肤有触诱发痛,采用数字评定量表(numerical rating scale, NRS)<sup>[3]</sup>进行疼痛评分为5~6分,爆发痛约每日10次,发作时NRS评分8分,严重影响睡眠。将MMF减量至1 g/d,每8小时静脉滴注阿昔洛韦(国药集团容生制药,批号21062203)8 mg/kg 抗病毒治疗,连续7 d。予加巴喷丁(江苏恒瑞医药,批号210820MB)0.3 g,1次/d口服,甲钴胺(扬子江药业,批号21051025)0.5 mg,3次/d口服,

并在局部皮肤涂抹利多卡因乳膏,且于CRRT治疗4 h后补充加巴喷丁0.3 g口服。药物治疗4 d后患者诉疼痛较前缓解,NRS评分4~5分,但爆发痛约每日4次。综合患者情况每日加予床旁神经阻滞治疗,使用超声(SonoSite, Edge II, 美国)高频线阵探头(6~13 MHz)引导,行“腹横肌平面阻滞和T9/10椎旁间隙阻滞”(图1)。行7次阻滞患者疼痛较前明显缓解,NRS评分3分,爆发痛基本消失,夜间睡眠可,仍维持使用原剂量的加巴喷丁和甲钴胺。

患者接受定期门诊随访,6个月后患者腰背部原疱疹区域仅偶有刺痛,NRS评分1~2分,无爆发痛,睡眠可,尿量正常,肾功能改善,心功能II级,心电图、超声心动图未提示明显异常,心内膜心肌活检未提示排斥反应。停用加巴喷丁、甲钴胺,持续口服免疫抑制剂预防排斥反应。随访至今1年,患者NRS评分0分,已注射带状疱疹重组亚单位疫苗。



注:A 超声引导下腹横肌平面阻滞;B 超声引导下T9/10椎旁间隙阻滞。

图1 超声引导下神经阻滞  
Fig. 1 Ultrasound-guided nerve block

## 2 讨论

近年来,接受心脏移植的患者数增长迅速,据统

计仅 2021 年全国共完成 752 例心脏移植术<sup>[4]</sup>,但移植术后并发症严重影响患者生存质量,有效预防和治疗仍是这一领域的难题。术后患者须使用免疫抑制剂抗排斥反应,常用药物包括他克莫司、MMF、泼尼松、西罗莫司等。其中他克莫司属于钙调磷酸酶抑制剂,主要经肝细胞色素 P450 酶(CYP450)系统代谢,其肾脏毒性是术后急性或慢性肾损伤的重要因素之一,常联合 MMF 或其他药物来减少用量<sup>[5]</sup>。然而,长期使用免疫抑制剂是术后并发 HZ 的危险因素<sup>[2]</sup>。

HZ 是由潜伏的水痘-带状疱疹病毒(varicella-zoster virus, VZV)再次激活后于相应皮节区域引起的感染性皮肤病,常伴疼痛。皮疹愈合后持续 1 个月及以上的疼痛称为带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia, PHN),为 HZ 最常见并发症<sup>[6]</sup>。目前关于心脏移植患者 HZ 的研究报道有限,初次发病时间从术后 2 d 至 14.2 年不等,受累皮区包括胸腰部、颈部、骶部等。此类患者出现严重特殊类型的风险增加,其中 20%~50% 患者并发 PHN<sup>[2]</sup>。我国关于 HZ 的专家共识推荐患者规律使用药物治疗,包括抗病毒药物、离子通道调节剂、三环类抗抑郁药和阿片类药物等<sup>[7]</sup>。为降低此类患者移植后不良反应的风险、促进 HZ 皮损的消退并缓解疼痛症状,需要制定规范的药物治疗方案。

抗病毒药可有效抑制 VZV 的复制和合成,为 HZ 临床治疗的重要药物。免疫功能缺陷患者更推荐使用静脉缓慢滴注药物,疗程为 7~10 d。肾功能不全患者需密切监测肾功能,必要时适当降低使用剂量、延长给药间隔<sup>[8]</sup>。溴夫定为新型抗病毒药物,对肾功能影响小<sup>[9]</sup>,但目前相关数据较少,仍无法证实其在移植术后患者中使用的安全性,暂不推荐使用。

镇痛药物的使用能显著提高患者的生活质量,常用药物包括离子通道阻滞剂、三环类抗抑郁药、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂等。普瑞巴林、加巴喷丁为常见钙离子通道调节剂,均需要缓慢滴定至适合剂量。但此类药物主要以原型经肾脏排泄,需根据肌酐清除率调整剂量。另外,血液透析的患者建议每透析 4 h 临时补充一次药物治疗<sup>[10]</sup>。阿米替林为临床常用的三环类抗抑郁药,由于其心脏毒性不建议心脏移植术后患者使用<sup>[11]</sup>。度洛西汀、文拉法辛等药物重度肾功能不全患者应谨慎使用<sup>[12]</sup>,且关于联合应用 CYP3A4 酶抑制剂的报道有限<sup>[13]</sup>,不推荐该患者使用。本病例中患者口服加巴喷丁镇痛,并在 CRRT 后补服,但患者疼痛缓解不理想,提示需要进一步改进治疗方案以减轻患者的痛苦。

当上述非阿片类药物镇痛效果不理想时,应联合使用阿片类药物。然而,曲马多、丁丙诺啡、羟考酮、芬太尼等阿片类药物部分经 CYP3A4 酶代谢,与 CYP3A4 酶抑制剂联用可能会导致血药浓度升高,增加嗜睡、呼吸抑制等不良反应发生的风险<sup>[14]</sup>。他克莫司为 CYP3A4 酶抑制剂,目前关于他克莫司和阿片类药物联用研究数据有限且结论不一。Kitazawa 等<sup>[15]</sup>认为芬太尼可能对他克莫司的药代动力学产生影响,联用时应减量 40%,Ishiwata 等<sup>[16]</sup>则认为二者不会相互影响。暂不推荐联合使用,未来需要进一步试验以了解移植后患者使用的安全性。吗啡对 CYP3A4 酶影响较小,血液透析可能会导致吗啡血药浓度波动较大,而腹膜透析患者吗啡及其代谢产物清除率低<sup>[17]</sup>。此类患者疼痛较重时可加用吗啡治疗,但需关注患者症状且警惕药物蓄积可能。

药物治疗效果不佳或无法耐受药物不良反应的患者可行神经阻滞治疗,通过将局麻药物注入患者疼痛皮区对应神经丛(干)周围产生镇痛效果,其机制包括中断伤害性信号传导和抑制局部炎症反应等。神经阻滞操作简单方便,可于床边进行,对患者血流动力学影响小,利于患者的早期治疗与恢复<sup>[18]</sup>。同时,随着超声引导技术的广泛应用,协助精准定位,从而有效缓解患者症状,减少不良反应的发生。利多卡因作用快、弥散广、穿透力强,为神经阻滞一线用药。另外,乳膏或贴膏形式的局麻药物外用于疼痛部位未破损皮肤,可有效缓解伴随触摸痛的患者症状。因局部用药时吸收剂量小,发生全身性反应可能性较低<sup>[19]</sup>,适合此类患者使用。早期充分镇痛可有效减少 PHN 的发生,但治疗效果个体差异大,如神经阻滞患者疼痛仍缓解不佳,可根据患者自身情况酌情应用脉冲射频、短时程脊髓电刺激等微创介入手段,改善患者生活质量<sup>[20]</sup>。移植术后早期患者常伴感染、器官功能衰竭、心律失常等多种并发症<sup>[1]</sup>,手术风险高,且手术需于手术室中利用 CT 或 X 线引导下进行,因此,移植患者术后早期应谨慎选择手术治疗。神经阻滞由于创伤小、安全性高、操作便捷,成为此类患者的优质选择。因本例患者应用阿片类药物风险较高,且经非阿片类药物治疗后疼痛缓解不佳,故考虑加用床边超声引导下神经阻滞,经治疗后患者疼痛缓解明显,随访时症状也未见反复。

此外,接种疫苗已被证实可降低 VZV 再激活风险,其可能是改善免疫抑制人群健康状况的有益工具。目前仍缺乏与心脏移植相关的大规模临床研究,更推荐移植患者术前或术后未发生排斥反应等

并发症4个月以上的情况下使用重组亚单位疫苗来预防HZ<sup>[21]</sup>。

综上所述,调整免疫抑制剂的剂量,联合使用抗病毒药物、镇痛药物和神经阻滞可安全有效的缓解心脏移植术后并发HZ患者的疼痛症状。

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] Awad MA, Shah A, Griffith BP. Current status and outcomes in heart transplantation: a narrative review[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2022, 23(1): 11.
- [2] Koo S, Gagne LS, Lee P, et al. Incidence and risk factors for herpes zoster following heart transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2014, 16(1): 17-25.
- [3] Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale[J]. *PAIN*, 2001, 94(2): 149-158.
- [4] 中国生物医学工程学会体外循环分会.2021年中国心外科手术和体外循环数据白皮书[J].*中国体外循环杂志*,2022,20(4): 196-199.  
ChSECC. White book of Chinese cardiovascular surgery and extracorporeal circulation in 2021 [J]. *Chin J Extracorp Circ*, 2022, 20(4): 196-199.
- [5] Sikma MA, van Maarseveen EM, van de Graaf EA, et al. Pharmacokinetics and toxicity of tacrolimus early after heart and lung transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(9): 2301-2313.
- [6] Tang JY, Zhang YC, Liu CX, et al. Therapeutic strategies for postherpetic neuralgia: mechanisms, treatments, and perspectives [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2023, 27(9): 307-319.
- [7] 《中华医学杂志》社皮肤科慢病能力提升项目专家组,中国医师协会疼痛科医师分会,国家远程医疗与互联网医学中心皮肤科专委会,等.带状疱疹相关性疼痛全程管理专家共识[J].*中华皮肤科杂志*,2021,7(10):841-846.  
Expert Group on Ability Improvement Project for Chronic Dermatological Diseases, Chinese Medical Association Publishing House; Pain Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association, et al. Expert consensus on the whole-process management of herpes zoster-associated pain[J]. *Chin J Dermatol*, 2021, 7(10): 841-846.
- [8] Richelsen RKB, Jensen SB, Nielsen H. Incidence and predictors of intravenous acyclovir-induced nephrotoxicity [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(10): 1965-1971.
- [9] Wassilew SW, Wutzler P, Group BHZS. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study[J]. *Antiviral Res*, 2003, 59(1): 49-56.
- [10] Ishida JH, McCulloch CE, Steinman MA, et al. Gabapentin and pregabalin use and association with adverse outcomes among hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(7): 1970-1978.
- [11] Tobis JM, Aronow WS. Cardiotoxicity of amitriptyline and doxepin [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 29(3): 359-364.
- [12] Lobo ED, Heathman M, Kuan HY, et al. Effects of varying degrees of renal impairment on the pharmacokinetics of duloxetine: analysis of a single-dose phase I study and pooled steady-state data from phase II/III trials [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(5): 311-321.
- [13] Shelton RC. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 250: 145-180.
- [14] Sobczak Ł, Goryński K. Pharmacological aspects of over-the-counter opioid drugs misuse [J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3905.
- [15] Kitazawa F, Fuchida SI, Kado Y, et al. Pharmacokinetic interaction between tacrolimus and fentanyl in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Ann Transplant*, 2017, 22: 575-580.
- [16] Ishiwata Y, Nagata M, Kiuchi S, et al. Intravenous infusion of fentanyl has No effect on blood concentration of tacrolimus in patients receiving hematopoietic stem-cell transplantation [J]. *Ther Drug Monit*, 2021, 43(5): 688-691.
- [17] Slater NA, Todd AM, Trimmier MC, et al. Morphine use in renal failure: a case report of single-dose morphine toxicity in a patient requiring peritoneal dialysis [J]. *J Pharm Pract*, 2020, 33(6): 903-906.
- [18] Kim HJ, Ahn HS, Lee JY, et al. Effects of applying nerve blocks to prevent postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster: a systematic review and meta-analysis [J]. *Korean J Pain*, 2017, 30(1): 3-17.
- [19] Maloney J, Pew S, Wie C, et al. Comprehensive review of topical analgesics for chronic pain [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2021, 25(2): 7.
- [20] Chen L, Li J, Liu H, et al. Interventions for zoster-associated pain: a retrospective study based on the clinical database [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 1056171.
- [21] Vink P, Torrell JMR, Fructuoso AS, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: a phase 3, randomized clinical trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(2): 181-190.

收稿日期:2023-09-27 编辑:王国品