



ARTIGO ORIGINAL

Níveis séricos de interleucina-6 estão aumentados na neuralgia pós-herpética: estudo retrospectivo de centro único



Ding Lin ^a, Changyang Zhong ^{b,*}, Quanlong Jiang ^c, Aihua Huang ^b, Yuan Liu ^b e Yan Zhang ^b

^a Departamento de Cardiologia, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou, China

^b Departamento de Doenças Cerebrovasculares, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou, China

^c Hangzhou Binjiang District Changhe Street Community Health Service Center, Hangzhou, China

Recebido em 23 de janeiro de 2022; aceito em 7 de março de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Herpes-zóster;
Interleucina-6;
Neuralgia
pós-herpética

Resumo

Fundamentos: Estudos têm demonstrado que a taxa de incidência global de herpes-zóster (HZ) na China é de 6,64 casos por 1.000 pessoas; apesar dos agravos causados pela neuralgia pós-herpética (NPH), o mecanismo da doença ainda não está claro na China. Atualmente, biomarcadores eficazes para prever a NPH permanecem indisponíveis, o que dificulta a prevenção da NPH e o sucesso de seu tratamento.

Objetivo: O objetivo do estudo foi determinar o nível sérico de interleucina-6 (IL-6) na NPH.

Métodos: Os níveis séricos de IL-6 foram medidos por ELISA sanduíche de anticorpos múltiplos. A escala Likert foi utilizada para representar o grau de neuralgia nos pacientes. Aqueles com NPH foram divididos em grupo NPH leve e grupo NPH grave, de acordo com a escala de Likert. A curva ROC foi realizada para avaliar a eficiência diagnóstica da IL-6 para NPH. A correlação entre o nível de IL-6 e a escala Likert antes e após o tratamento com gabapentina e mecobalamina foi analisada.

Resultados: Os níveis de IL-6 em pacientes com NPH mostraram resultados mais elevados em relação aos voluntários. Os pacientes do grupo NPH grave apresentaram níveis séricos de IL-6 mais elevados do que o grupo NPH leve. O escore na escala Likert estava relacionado com os níveis séricos de IL-6 e a frequência de níveis de IL-6 acima do valor de corte (4,95 pg/mL) nos grupos NPH antes e após o tratamento ($p < 0,05$).

Limitações do estudo: A dor é subjetiva. Alguns estados mentais, como ansiedade e depressão, influenciam muito a percepção individual da dor, e a tolerância à dor pode variar entre as pessoas. Portanto, os escores de dor podem ser afetados por diferentes fatores individuais.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.03.007>

☆ Como citar este artigo: Lin D, Zhong C, Jiang Q, Huang A, Liu Y, Zhang Y. Serum interleukin-6 levels are increased in post-herpetic neuralgia: a single-center retrospective study. An Bras Dermatol. 2023;98:203–8.

☆☆ Trabalho realizado no Hangzhou Third People's Hospital e laboratório clínico, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou, China.

* Autor para correspondência.

E-mail: zhongchangyang@aliyun.com (C. Zhong).

Conclusões: Os níveis séricos de IL-6 podem ser utilizados como indicadores bioquímicos da gravidade da NPH.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O vírus da varicela-zóster (VZV) é um herpesvírus alfa humano. Quando uma pessoa é infectada pelo VZV pela primeira vez, o que geralmente acontece na infância, ocorre a varicela. O herpes-zóster (HZ) é causado pela reativação do VZV latente no nervo craniano ou gânglios da raiz dorsal na idade adulta,¹ possivelmente levando à neuralgia pós-herpética (NPH). Mesmo após a cura das lesões cutâneas, a neuralgia cutânea local ainda persiste por meses ou anos, ou até mesmo evolui para neuralgia refratária, que ocorre frequentemente em pessoas de meia-idade e idosos e causa dor de longa duração, principalmente em mulheres idosas. Além disso, a neuralgia refratária também leva à anorexia, insônia e depressão, que causam sério impacto na vida dos pacientes. Estudos recentes mostraram que a NPH é um tipo de dor neuropática,² e os fatores de risco da NPH incluem idade, sexo, sintomas precursores da erupção cutânea, lesão cutânea grave, dor aguda grave e fatores psicossociais.³ A taxa de incidência de NPH é de cerca de 2 a 4,6 casos por 1.000 pessoas por ano, e essa taxa aumenta para 9,1 casos por 1.000 pessoas por ano na faixa etária de 50 a 75 anos.⁴ Estudos mostraram que a taxa geral de incidência de NPH na China é de 6,64 casos por 1.000 pessoas. Além disso, houve 99 episódios recorrentes em 4.313 episódios primários de 2015 a 2017. No entanto, o número médio de consultas de pacientes com doença inicial foi significativamente menor do que o de pacientes recorrentes (3,6 vs. 6,7 por paciente), e o tempo médio de internação de ataques recorrentes é maior do que o do primeiro ataque. Cerca de 9% a 34% dos pacientes desenvolverão NPH, e as taxas de incidência e prevalência aumentam gradualmente com a idade.⁵

Apesar dos danos causados pela NPH, o mecanismo da doença permanece obscuro na China. Atualmente, biomarcadores eficazes para prever a NPH permanecem indisponíveis, o que dificulta a prevenção da NPH e o sucesso de seu tratamento. A relação entre os níveis séricos de citocinas e os graus de dor em pacientes com NPH foi investigada através da observação das alterações dos níveis séricos de citocinas para descobrir os fatores imunológicos que afetam o aparecimento da NPH, estabelecendo assim as bases para a intervenção clínica precoce.

Métodos

Pacientes e critérios de elegibilidade

Todos os participantes forneceram consentimento informado oral e por escrito antes de participar do estudo. O desenho deste estudo está em conformidade com a Declaração de Helsinque, e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Biomédica do Hangzhou Third People's Hospital. Oitenta pacientes (35 homens e 45 mulheres) com NPH atendidos

no hospital de abril de 2019 a outubro de 2021 foram considerados aptos para o estudo. A idade dos pacientes variou de 40 a 85 anos, com média de $68,3 \pm 10,1$ anos.

Critérios de inclusão para pacientes com NPH: 1) A NPH no presente estudo refere-se a dor no local da erupção um mês após a cura do HZ, de acordo com os critérios diagnósticos de NPH; 2) os pacientes não devem apresentar histórico de doenças orgânicas, tais como doenças cardíacas, pulmonares ou renais; 3) os pacientes não devem apresentar nenhum déficit na função cognitiva e na fala, de acordo com os escores da escala Likert; além disso, devem ser capazes de entender e aceitar seus escores na escala Likert; 4) os pacientes não devem sofrer de outras doenças do sistema imunológico, câncer, infecções bacterianas ou apresentar outros sintomas relevantes.

Critérios de exclusão para pacientes com NPH: 1) pacientes com menos de 40 ou mais de 80; 2) pacientes com disfunção cognitiva e de linguagem ou incapazes de obter escores na escala Likert; 3) pacientes com câncer ou doenças autoimunes; 4) uso recente de imunossuppressores; 5) mulheres grávidas e lactantes.

A escala Likert é frequentemente utilizada em estudos clínicos e relatos de casos de NPH. A faixa da pontuação dessa escala é de 0 (totalmente indolor) a 100 (a dor mais intensa que pode ocorrer). Clinicamente, o limiar mínimo significativo de NPH é de 40 pontos. Dor clinicamente significativa indica que o escore da escala Likert é superior a 40 pontos; dor intensa indica que o escore da escala Likert é maior que 70 pontos.⁶

Os pacientes com NPH foram divididos em dois grupos de acordo com a escala Likert. Pacientes com escore na escala Likert superior a 70 pontos foram definidos como NPH grave. Aqueles com escore na escala Likert acima de 40 pontos foram definidos como NPH leve (n=40). O grupo NPH foi definido pela escala Likert no dia da hospitalização.

Detecção de níveis séricos de IL-6 e indicadores bioquímicos

Para cada paciente, 3 mL de sangue venoso foram coletados no segundo dia de hospitalização antes do tratamento. Outros 3 mL de sangue venoso foram obtidos do paciente a partir do 14º dia após o tratamento, e todas as amostras de sangue foram colocadas em tubos com anticoagulante e enviadas ao banco de amostras do hospital para separação e criopreservação. Os níveis séricos de IL-6 foram medidos por ELISA sanduíche de anticorpos múltiplos. O kit ELISA MCP-1/IP-10/rnaates/fractalkine humano usado neste estudo foi adquirido da Genzyme, EUA, e o kit incluía água destilada, um amostrador, um oscilador e um agitador magnético. Os indicadores bioquímicos foram detectados por analisador bioquímico automático no laboratório clínico do hospital, incluindo triglicérides (TG), colesterol total (CT), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), colesterol

Tabela 1 Informações clínicas detalhadas de pacientes com neuralgia pós-herpética e voluntários saudáveis. (Média ± DP)

Características	Neuralgia pós-herpética leve (n = 40)	Neuralgia pós-herpética grave (n = 40)	Voluntários saudáveis (n = 80)
<i>Sexo</i>			
Masculino	17	18	36
Feminino	23	22	44
<i>Idade</i>	68,3 ± 10,1	70,3 ± 8,4	69,5 ± 9,2
<i>Escore na escala Likert</i>	44,5 ± 12,3	78,2 ± 7,3	/
<i>Consumo de álcool</i>	12	14	20
<i>Tabagismo</i>	26	25	44
<i>Hipertensão</i>	24	18	/
<i>Diabetes</i>	17	20	/
<i>CT (mmoL/L)</i>	4,52 ± 1,21	4,69 ± 0,69	4,01 ± 1,20
<i>IL-10 (pg/mL)</i>	4,03 ± 1,14	4,12 ± 1,22	4,01 ± 1,14
<i>TG (mmoL/L)</i>	2,21 ± 1,26	2,47 ± 1,04	1,58 ± 0,97
<i>TNF-α (pg/mL)</i>	7,11 ± 1,11	7,41 ± 1,24	7,03 ± 1,12
<i>LDL-C (mmoL/L)</i>	3,01 ± 1,18	3,95 ± 1,09	2,82 ± 1,07

TG, triglicérides; CT, colesterol total; LDL-C, colesterol lipoproteico de baixa densidade; IL-10, interleucina-10; TNF-α, fator de necrose tumoral-α.

lipoproteico de baixa densidade (LDL-C), e interleucina-10 (IL-10). As condições dos pacientes após o tratamento foram avaliadas pelo escore da escala Likert. A correlação entre os níveis séricos de IL-6 na hospitalização e o escore da escala Likert após o tratamento também foi analisada.

Todos os pacientes receberam doses apropriadas de gabapentina oral e 1.000 ug de injeção intramuscular de mecobalamina diariamente. Pacientes com dor intensa receberam adicionalmente doses apropriadas de comprimidos orais de liberação prolongada de cloridrato de oxicodona.

Coleta de dados clínicos

Histórico médico detalhado, histórico de medicação e o exame físico foram realizados em todos os pacientes e voluntários saudáveis. Os dados clínicos incluíram idade, sexo, histórico de tabagismo, histórico de consumo de álcool e pressão arterial.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no software SPSS versão 21.0 (International Business Machines, Corp., Armonk, NY, EUA). As características dos pacientes foram descritas como frequências (porcentagens) ou médias ± DP. Diferenças significantes entre os grupos foram avaliadas por análise de variância (ANOVA) unidirecional. O teste de qui-quadrado foi utilizado para contagem dos dados. A eficiência diagnóstica foi calculada pela curva característica de operação do receptor (ROC); o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As figuras foram criadas com o software SPSS Statistics e GraphPad Prism 8.0.

Resultados

Um total de 80 pacientes com NPH e 80 voluntários saudáveis foram incluídos no presente estudo. As características dos pacientes e voluntários são apresentadas na [tabela 1](#).

Não houve diferenças significantes entre pacientes com NPH e voluntários nas variáveis, incluindo idade, sexo, níveis de TNF-α, CT, TG, IL-10 e LDL-C ($p > 0,05$, respectivamente).

Houve diferença significativa nos níveis séricos de IL-6 entre os grupos NPH leve e NPH grave, e os pacientes do grupo NPH grave apresentaram níveis séricos de IL-6 mais elevados do que os do grupo NPH leve ($10,41 \pm 4,97$ vs. $6,65 \pm 2,25$; $p < 0,05$). Pacientes com NPH grave ou leve apresentaram níveis séricos de IL-6 mais elevados do que os voluntários saudáveis, com $p < 0,05$ ([fig. 1](#)). Os níveis séricos de IL-6 em pacientes com herpes-zóster foram maiores do que aqueles em voluntários saudáveis ($7,35 \pm 2,15$ vs. $3,27 \pm 1,02$; $p = 0,00$; [fig. 2](#)).

A curva ROC dos níveis de IL-6 para NPH é mostrada na [figura 3](#). O valor da área sob a curva (AUC, *area under the curve*) foi de 0,896 (intervalo de confiança de 95%: 0,85-0,95; $p < 0,0001$). De acordo com a curva ROC, o valor de corte dos níveis séricos de IL-6 para NPH foi de 4,95 pg/mL, com sensibilidade de 80% e especificidade de 86,2%.

No grupo NPH, uma dose apropriada de gabapentina foi administrada por via oral com base nas condições do paciente, e mecobalamina foi administrada através de injeções intramusculares em uma dose diária. Após o 14º dia de tratamento, todos os pacientes com NPH foram avaliados pelo escore da escala Likert. Os resultados são apresentados na [tabela 2](#). Os níveis séricos de IL-6 na hospitalização foram associados ao escore da escala Likert após o 14º dia de tratamento ($p < 0,05$).

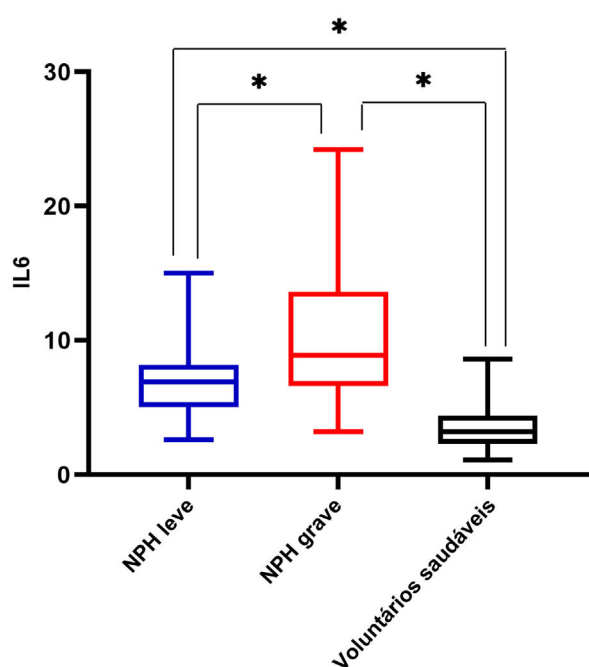


Figura 1 Níveis séricos de IL-6 nos grupos de NPH leve, NPH grave e voluntários saudáveis (* $p < 0,05$).

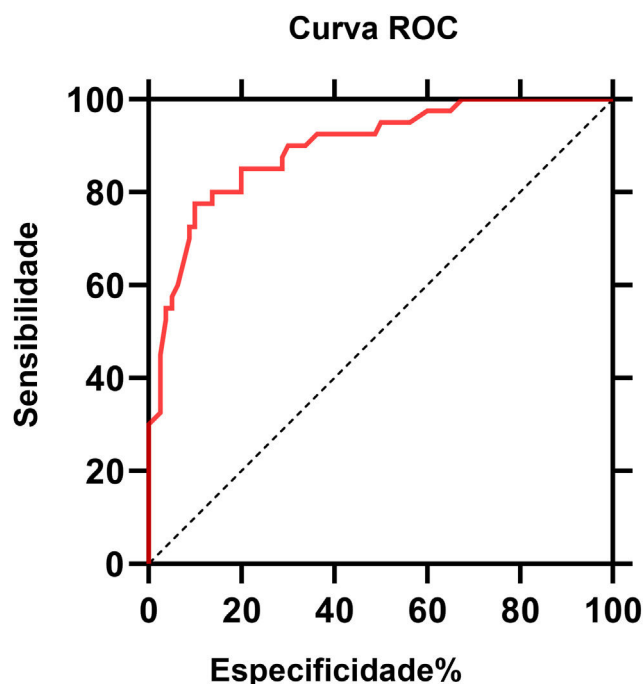


Figura 3 Curva característica de operação do receptor (ROC) de IL-6 para NPH. O valor da área sob a curva foi de 0,896 (IC95%: 0,85-0,95; $p < 0,0001$).

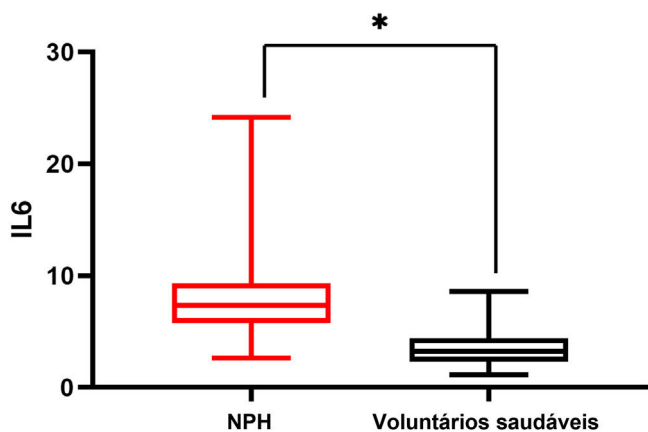


Figura 2 Níveis séricos de IL-6 nos grupos de NPH e voluntários saudáveis (* $p < 0,05$).

Discussão

A NPH é um tipo de dor neuropática refratária. Nos últimos anos, estudos mostraram que a NPH pode causar danos ao sistema nervoso.⁷ A doença pode apresentar uma variedade de sintomas sistêmicos, incluindo fadiga crônica, anorexia, perda ponderal, falta de atividade e insônia, acompanhados por alterações emocionais ou psicológicas, como ansiedade, depressão, desatenção etc.; alguns pacientes apresentam tendências suicidas.⁸ Na China, foi relatado que cerca de 45% dos pacientes com NPH sofreram interferência emocional moderada a grave, 40% dos pacientes com NPH sofreram interferência moderada a grave em suas atividades da vida diária, mais de 40% dos pacientes tiveram distúrbios do sono moderados a graves e 59,68% dos pacientes tinham ou frequentemente tiveram pensamentos suicidas.⁹ Também é

Tabela 2 Antes e após 14 dias de tratamento, os níveis séricos de IL-6 em cada grupo foram correlacionados com o escore na Escala Likert

Escore na Escala Likert (pontos)	0-40	40-70	≥ 70	p
Na hospitalização				
Paciente (caso)	80	40	40	
Nível de IL-6 sérica (pg/mL)	3,27 ± 1,02	6,65 ± 2,25	10,41 ± 4,97	< 0,05
IL-6 sérica ≥ 4,95 pg/mL (caso)	4 (5%)	29 (72,5%)	37(92,5%)	
14 dias após o tratamento				
Paciente (caso)	98	47	15	
Nível de IL-6 sérica (pg/mL)	3,18 ± 1,13	4,32 ± 1,72	7,01 ± 2,02	< 0,05
IL-6 sérica ≥ 4,95 pg/mL (caso)	0	10 (21,3%)	14 (93,3%)	

Pacientes com escore na escala Likert superior a 70 pontos foram definidos como NPH grave. Aqueles com escore na escala Likert acima de 40 pontos foram definidos como NPH leve. O valor de corte dos níveis séricos de IL6 para NPH foi de 4,95 pg/mL.

relatado na literatura estrangeira que quanto mais intensa a dor, mais grave o impacto na energia, no sono e na qualidade de vida geral dos pacientes. Além disso, a NPH pode ter impacto moderado a grave na vida dos membros da família, causando fadiga, estresse, insônia e sofrimento emocional.¹⁰

Foi demonstrado que vários processos inflamatórios estão envolvidos na dor neuropática.¹¹ Especificamente, as citocinas são capazes de regular diversas funções fisiológicas celulares. Elas são polipeptídios com pequenos pesos moleculares que são sintetizados e secretados por todos os tipos de células do corpo, desempenhando importante papel nos processos de estresse causados por trauma, dor e infecção.¹² Atualmente, vários tipos de citocinas são conhecidas, incluindo a interleucina (IL), o interferon (IFN), o fator estimulante de colônias (CSF), o fator de necrose tumoral (TNF), o fator de crescimento neural (NGF) e o fator de crescimento transformador (TGF). Elas estão envolvidas na regulação da homeostase no sistema imunológico e, se houver estresse excessivo, reações patológicas ocorrerão. Estudos anteriores mostraram que as citocinas podem ser categorizadas como pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias.¹³ As primeiras incluem IL-6, IL-1, IL-8 e TNF, enquanto as últimas incluem IL-4, IL-10, antagonista do receptor de IL-2 solúvel e TNF. Em condições fisiológicas normais, esses dois tipos de citocinas mantêm bom equilíbrio com a ajuda de regulações neuroendócrinas e humorais.¹⁴ Vale ressaltar que a IL-6 é uma citocina multi-efetora produzida por células Th2, macrófagos-monócitos e células endoteliais. É uma molécula crucial na resposta imune, resposta de fase aguda e regulação hematopoética. Além disso, como fator de diferenciação e crescimento de células B, células T e células endoteliais, a IL-6 pode ativar genes-alvo, participar da imunidade humoral, induzir a maturação de megacariócitos e atuar no crescimento, na diferenciação, regeneração e degradação de células nervosas nos sistemas nervosos periférico e central. Em condições fisiológicas normais, o conteúdo de IL-6 secretado por macrófagos, mastócitos, linfócitos, neurônios e células gliais está em nível baixo, o que facilita o desenvolvimento normal e o reparo do sistema nervoso, enquanto alto nível de IL-6 pode causar danos ao sistema nervoso. Os estudiosos também descobriram que o nível de IL-6 em pacientes com NPH ou neuralgia posterior foi positivamente correlacionado com perda sensorial e perda de sensação de frio na área da dor.¹⁵⁻¹⁹

Com a lesão do nervo periférico, a expressão de IL-6 e receptores da IL-6 na medula espinhal é regulada positivamente. Em experimentos com animais, injeções de IL-6 em ratos normais podem inibir suas respostas à estimulação térmica e mecânica. Mesmo quando as respostas à dor causadas pela estimulação mecânica foram preservadas, as injeções de IL-6 ainda foram capazes de inibir as respostas à dor causadas pela estimulação térmica. Portanto, verificou-se que a IL-6 desempenha papel importante na dor persistente resultante da lesão de nervos periféricos e centrais.^{20,21} Além disso, Arruda et al.²² realizaram vários experimentos em animais, nos quais anticorpos IL-6 ou IgG alogênica foram aplicados para tratar ratos com hiperalgesia persistente devido a lesão de nervo periférico.

No presente estudo, verificou-se que o nível sérico de IL-6 correlacionou-se positivamente com o escore da escala Likert, sugerindo o papel da IL-6 na progressão patológica da NPH. Algumas citocinas, como IFN- γ , IL-6 e IL-8, estavam

levemente aumentadas no grupo zóster em comparação com um grupo de indivíduos saudáveis normais de distribuição etária semelhante; essas diferenças apenas se aproximaram da significância.²³ Foi parcialmente consistente com o presente estudo, mas esse estudo confirmou ainda que a IL-6 estava intimamente relacionada à NPH por meio de agrupamento estratificado. No presente estudo, o nível sérico de IL-6 em pacientes com NPH grave foi significativamente mais alto do que em pacientes com NPH leve ou no grupo controle saudável, e foi maior em pacientes com NPH grave do que em pacientes com NPH leve, sugerindo que pacientes com NPH e altos níveis de IL-6 eram mais propensos a desenvolver NPH grave.

No presente estudo, o nível sérico de IL-6 mostrou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com NPH antes e após o tratamento. No estudo de Saxena AK et al., o tratamento da neuralgia do herpes-zóster incluiu terapia cognitivo-comportamental (TCC) juntamente com pregabalina. O efeito de alívio da dor foi notável, e uma regulação negativa significativa da expressão de mRNA da IL-6 foi observada.²⁴ Resultados consistentes foram confirmados em populações do Leste e do Oeste Asiáticos. No entanto, não foi demonstrado que o nível de IL-6 esteja intimamente relacionado ao prognóstico da NPH. O presente estudo constatou que os níveis séricos de IL-6 em pacientes com NPH na hospitalização estão correlacionados com o escore na escala Likert no 14º dia após o diagnóstico. É sugerido que os níveis séricos de IL-6 em pacientes com NPH na hospitalização possam ser fator preditivo para o prognóstico de curto prazo.

A IL-6 sérica pode ser indicador diagnóstico de NPH com sensibilidade de 85% e especificidade de 87,5%. A possibilidade do herpes-zóster evoluir para neuralgia do herpes-zóster pode ser considerada precocemente pelo nível de IL-6. Intervenção precoce e tratamento regular para pacientes com níveis elevados de IL-6 podem ajudar a aliviar a dor e melhorar sua qualidade de vida.

Conclusões

O nível sérico de IL-6 está relacionado com o grau de neuralgia herpética e pode ser um biomarcador para o diagnóstico de NPH.

Suporte financeiro

Zhejiang Provincial Health Science and Technology Project 2022KY977.

Contribuição dos autores

Ding Lin: Obtenção, análise e interpretação de dados

Changyang Zhong: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Quanlong Jiang: Participação efetiva na orientação da pesquisa;

Aihua Huang: Participação intelectual em conduta propeidética e/ou terapêutica de casos estudados;

Yuan Liu: Elaboração e redação do manuscrito; análise estatística.

Yan Zhang: Concepção e planejamento do estudo.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Davison AJ. Varicella-zoster virus. The Fourteenth Fleming lecture. *J Gen Virol.* 1991;72:475–86.
2. Oaklander AL. The pathology of shingles: Head and Campbell's 1900 monograph. *Arch Neurol.* 1999;56:1292–4.
3. Ghanavatian S, Wie CS, Low RS, Zhang N, Montoya JM, Dhaliwal GS, et al. Premedication With Gabapentin Significantly Reduces the Risk of Postherpetic Neuralgia in Patients With Neuropathy Mayo Clinic Proceedings. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:484–9.
4. van Wijck AJM, Aerssens YR. Pain, itch, quality of life, and costs after herpes zoster. *Pain Pract.* 2017;17:738–46.
5. Sun X, Wei Z, Lin H, Jit M, Li Z, Fu C. Incidence and disease burden of herpes zoster in the population aged ≥ 50 years in China: data from an integrated health care network. *J Infect.* 2021;82:253–60.
6. Johnson RW, Rice ASC. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med.* 2014;371:1526–33.
7. Wu CL, Marsh A, Dworkin RH. The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain.* 2000;87:121–9.
8. Mizukami A, Sato K, Adachi K, Matthews S, Holl K, Matsuki T, et al. Impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on health-related quality of life in Japanese adults aged 60 years or older: results from a prospective, observational cohort study. *Clin Drug Investig.* 2018;38:29–37.
9. Wang JY, Bao Jia-jin, Wei Xing, et al. Clinical investigation and analysis of postherpetic neuralgia. *Chin J Pain Med.* 2011;17:198–200.
10. Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *J Pain.* 2005;6:356–63.
11. Marra F, Ruckenstein J, Richardson K. A meta-analysis of stroke risk following herpes zoster infection. *BMC Infect Dis.* 2017;17:1–198.
12. Ramesh G, MacLean AG, Philipp MT. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:480739.
13. Rothwell NJ, Relton JK. Involvement of cytokines in acute neurodegeneration in the CNS. *Neurosci Biobehav Rev.* 1993;17:217–27.
14. Li T, Wang J, Xie H, Hao P, Qing C, Zhang Y, et al. Study on the related factors of post-herpetic neuralgia in hospitalized patients with herpes zoster in Sichuan Hospital of Traditional Chinese Medicine based on big data analysis. *Dermatol Ther.* 2020;33:e14410.
15. Chucair-Elliott AJ, Jinkins J, Carr MM, Carr DJJ. IL-6 contributes to corneal nerve degeneration after herpes simplex virus type I infection. *Am J Pathol.* 2016;186:2665–78.
16. Liang H, Coyle ME, Wang K, Zhang AL, Guo X, Li H. Oral Chinese herbal medicine for post-herpetic neuralgia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Integrative Medicine.* 2017;10:46–56.
17. Lin CS, Lin YC, Lao HC, Chen CC. Interventional treatments for postherpetic neuralgia: a systematic review. *Pain Physician.* 2019;22:209–28.
18. Forstenpointner J, Rice ASC, Finnerup NB, Baron R. Up-date on clinical management of postherpetic neuralgia and mechanism-based treatment: new options in therapy. *J Infect Dis.* 2018;218 suppl.2:S120–6.
19. Chen D, Xie P, Zou D, et al. The Relationship between the Level of Serum IL-6 and the Injury of Nerve System in Patients with Postherpetic Neuralgia. *Chin J Neuroimmunol Neurol.* 2005.
20. Xu X, Liu Z, Liu H, Yang X, Li Z. The effects of galanin on neuropathic pain in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2012;680:28–33.
21. Yang XM, He RG. Effect of extracts from rabbit skin inflamed by vaccinia virus in the management of postherpetic neuralgia and on serum interleukin-6 level in aged patients. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2007;27:1941–3.
22. Arruda JL, Sweitzer S, Rutkowski MD, DeLeo JA. Intrathecal anti-IL-6 antibody and IgG attenuates peripheral nerve injury-induced mechanical allodynia in the rat: possible immune modulation in neuropathic pain. *Brain Res.* 2000;879:216–25.
23. Zak-Prelich M, McKenzie RC, Sysa-Jedrzejowska A, Norval M. Local immune responses and systemic cytokine responses in zoster: relationship to the development of postherpetic neuralgia. *Clin Exp Immunol.* 2003;131:318–23.
24. Saxena AK, Bhardwaj N, Chilkoti GT, Malik A, Thakur GK, Bajaj M, et al. Modulation of mRNA Expression of IL-6 and mTORC1 and Efficacy and Feasibility of an Integrated Approach Encompassing Cognitive Behavioral Therapy Along with Pregabalin for Management of Neuropathic Pain in Postherpetic Neuralgia: A Pilot Study. *Pain Med.* 2021;22:2276–82.