

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.02.010

离子通道药物在带状疱疹神经痛中的临床应用*

金雨颖 马 柯[△]

(上海交通大学医学院附属新华医院疼痛科, 上海 200092)

摘 要 带状疱疹发病率在人群中呈现逐年上升趋势, 带状疱疹神经痛作为神经病理性疼痛的一种, 主要与外周、中枢敏化相关, 在外周敏化过程中, 神经元的异常放电的产生和传递是至关重要的, 主要涉及几个离子通道: 钠离子通道、钙离子通道和钾离子通道。钠离子内流是疼痛信号产生的关键, 同时突触前膜的钙离子内流又是触发囊泡释放神经递质启动突触后反应的关键, 而钾离子则通过稳定细胞膜电位, 抑制疼痛信号的产生。本文针对上述三类电压门控离子通道, 简要介绍其在带状疱疹神经痛中的药物治疗进展。

关键词 电压门控离子通道药物; 带状疱疹神经痛; 药物治疗

带状疱疹神经痛是由潜伏在背根神经节的水痘-带状疱疹病毒 (varicella zoster virus, VZV) 重新激活, 在感觉神经的相应节段引起疱疹, 导致感觉神经受损并伴严重的疼痛。带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 发病率在人群中呈现逐年上升趋势。在中国, 年龄 ≥ 50 岁的人群中的平均发病率为 3.43/1000 人年。在全球范围内, 美国、加拿大、南美、欧洲、亚洲和澳大利亚的人群中显示带状疱疹发病率为 4~4.5/1000 人年。带状疱疹神经痛及其并发症不仅影响病人情绪、睡眠和生活质量, 同时对社会也造成了严重的经济负担, 以美国为例, 其损失高达 24 亿美元/每年^[1]。

国际疼痛学会 (International Association for the Study of Pain, IASP) 在 2020 年 7 月更新了疼痛的定义, 中文定义为疼痛是一种与实际或潜在的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历^[2]。带状疱疹神经痛作为神经病理性疼痛的一种, 具有神经病理性疼痛发生机制的共性, Baron 等^[3]对大数据进行分析, 总结了神经病理性疼痛病人中的三种表型, 由此将诊疗思路推广到依照病理学机制进行治疗的模式。神经病理性疼痛的发病机制主要与外周敏化和中枢敏化相关。当神经受到损伤或炎症影响后, 局部感觉神经如无髓鞘的 C 纤维和有髓鞘的 A δ 纤维的伤害感受器敏感性增加, 异常放电使得传递至背根神经节的信号改变, 进一步造成背根神经节异常放电及一系列基因表达的改变, 从而影响中枢的胶质细胞激活、炎症介质释放、皮质重塑、下行抑制和易化失衡。从细胞和

分子角度来说, 疼痛信号的产生、传导和传递是细胞膜异常放电、兴奋的基础。

目前指南上^[4]所推荐的药物治疗均未能完全缓解带状疱疹病人疼痛症状, 同时伴有头晕、恶心、呕吐等不良反应显著, 部分老年病人因此错失黄金的治疗时间窗, 疾病随之进展为带状疱疹后神经痛 (post herpetic neuralgia, PHN), 此为带状疱疹神经痛常见并发症, 对病人身心健康产生极大的不良影响, 也被称之为“不死的癌症”。随着生活水平的提高, 人们对于生活品质的需求也随之上升, 使得新药开发、给药途径和给药模式的创新也日趋重要。而电压门控离子通道如上所述, 在带状疱疹神经痛的发病机制中起了至关重要的作用, 国内外研究者对电压门控离子通道调节剂的研究热点主要集中在离子亚通道的特异性结合及给药途径、给药模式的创新。本文旨在介绍目前电压门控离子通道药物在临床的应用情况和疗效, 同时补充最新的电压门控离子通道相关药物或产品的研究进展, 为临床治疗提供新方法和思路, 也为临床一线的同行提供有价值的用药参考。

一、钠离子通道调节剂

1. 利多卡因

钠离子通道调节剂主要通过阻滞细胞外钠离子内流, 干扰疼痛信号的产生。钠离子通道阻滞剂——中效局部麻醉剂利多卡因在给药途径和模式方面呈现的形式多样, 其用法用量也尚存争议。

(1) 利多卡因贴: 当以贴剂形式使用时, 利多卡因经稳定释放下引起镇痛, 通常不良反应仅为局

* 基金项目: 上海市科委科研计划项目 (17411965900)

[△] 通讯作者 马柯 marke72@163.com

部皮肤刺激。在 1999 年率先获得了美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 对 PHN 治疗的批准, 目前其已在欧洲和美国被批准用于治疗 PHN。Binder 等^[5] 纳入了 265 位受试者, 有 51.7% 至少获得了中度疼痛缓解, 利多卡因和安慰剂组的中位退出时间分别为 14.0 和 6.0 天, 利多卡因较安慰剂能有效缓解 PHN。Hans 等^[6] 对 249 位病人进行为期 12 个月的研究, 认为长期使用 5% 利多卡因药膏进行治疗可以显著缓解疼痛。而另一项双盲安慰剂对照试验显示, 尽管利多卡因和安慰剂之间因疼痛缓解不足而中止的时间没有显著性差异, 但利多卡因仍有一些潜在的益处^[7]。因此, 5% 利多卡因贴剂仍被认为是老年人群的一线疗法, 但只能用于完整皮肤, 以防全身血药浓度过高, 一般每日推荐 1~3 贴, 每贴持续 12 小时后需停用 12 小时。

(2) 利多卡因喷雾剂: Kanai 等^[8] 将 24 名 PHN 病人分配至利多卡因喷雾组和生理盐水组, 同时又用单队列、不设盲的方法纳入了 100 例 PHN 病人, 用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评估疼痛。两个研究中评估了与 PHN 相关的阵发性疼痛的快速起效时间, 结果发现都是有效的。

(3) 利多卡因静脉注射: 静脉注射治疗外周神经疼痛 (包括 PHN) 已引起关注。Tremont-Lukats 等^[9] 研究发现利多卡因 5 mg/(kg·h) 组与安慰剂组有显著性差异。这种效应在治疗后 4 小时开始生效, 一直持续到研究结束。Attal 等^[10] 研究发现利多卡因可在长达 6 小时的时间内显著减轻疼痛, 并在注射后 60~120 分钟达到峰值。与此结果相反, Liu 等^[11] 研究发现在 PHN 病人中, 5 mg/kg 利多卡因静脉输注的镇痛效果与安慰剂相当, 但可减少联合用药的剂量。以上实验均未报告严重不良反应, 提示利多卡因的安全性较高, 本文结合上述研究结果及临床实践经验, 推荐剂量为每次 2 mg/kg, 每日 1~2 次, 稀释至 150 ml 生理盐水于 20~30 分钟内静注完毕。

(4) 利多卡因硬膜外注射: Li 等^[12] 发现采用药物联合硬膜外注射 2% 利多卡因组的疼痛评分较仅药物治疗组显著降低, 值得注意的是, PHN 病人并没有在此方法中获益, 所以并不推荐用于 PHN 病人。

2. 丁哌卡因喷雾

钠离子通道阻滞剂——长效局部麻醉剂丁哌卡因在预防慢性疼痛方面具有潜在价值。Grace Therapeutics 将丁哌卡因结合薄膜形成系统, 改进

了传统的透皮和局部应用的给药方法, 可改善药物通过皮肤的渗透性, 并在角质层形成药物储存库, 药物可以缓慢地释放到循环中。Kottayil^[13] 对 12 名健康志愿者进行交叉研究, 评价不同剂量下的盐酸丁哌卡因喷雾剂和注射丁哌卡因的药动学和相对生物利用度。每名受试者均接受两种治疗方法, 结果表明丁哌卡因局部喷雾剂与丁哌卡因注射液同等有效。同时评估外用 100 mg 丁哌卡因的安全性和耐受性, 结果显示所有受试者的皮肤刺激性评估均无变化。

3. 罗哌卡因硬膜外注射

钠离子通道阻滞剂——罗哌卡因为长效局部麻醉剂, 较丁哌卡因安全性高, Seo 等^[14] 发现连续 14 天的硬膜外输注罗哌卡因联合标准药物治疗可有效减轻带状疱疹相关性疼痛 (包括 PHN), 在标准治疗后的病人中, 应用硬膜外组的疼痛减轻程度和完全缓解率较高。

4. 三环类抗抑郁药物 (tricyclic antidepressants, TCAs)

抗抑郁药物虽然有多种作用机制, 但抗抑郁药对情绪和疼痛的作用之间没有相关性, 无论病人是否伴有抑郁状态, 抗抑郁药均能对其产生镇痛作用, Watson 等^[15] 进一步发现抗抑郁药物阿米替林和去甲阿米替林在镇痛剂量下无抗抑郁作用。Dick 等^[16] 研究表明, 其可能并非由抑制去甲肾上腺素再摄取机制, 而是钠离子通道阻滞机制起了镇痛作用。

(1) 阿米替林 (amitriptyline, AT): 一项双盲交叉研究中, Watson 等^[17] 将 24 例 PHN 病人随机分配到阿米替林药物或安慰剂组, 其中 16 例显示有显著的镇痛效果。进一步比较阿米替林和去甲阿米替林 (noramitriptyline, NT) 对 PHN 的疗效, 结果显示两者在皮肤疼痛缓解和抑郁状态改善方面均无差异, 但阿米替林不良反应更普遍。Max 等^[18] 对 58 例 PHN 病人随机分配至安慰剂组、阿米替林组, 并进行了为期 6 周的治疗, 阿米替林组疼痛缓解高于安慰剂组。

(2) 地昔帕明: Rowbotham 等^[19] 在一项 RCT 中将三环类抗抑郁药物地昔帕明和阿米替林与氟西汀进行了比较, 结果发现 3 种药物均能缓解疼痛, 与阿米替林或氟西汀相比, 地昔帕明能更有效地缓解病人疼痛, 但地昔帕明可引起异常兴奋, 失眠病人不适合使用。

(3) 去甲阿米替林 (NT): 去甲阿米替林是三环类抗抑郁药, 是阿米替林的主要活性代谢产物, 通常用于治疗神经病理性疼痛。一项纳入 70 例 PHN

病人的随机、双盲、平行试验报告显示：去甲阿米替林和加巴喷丁两组的平均疼痛评分均明显降低，分别为 47.6% 和 42.8%^[20]。在对 56 例神经病理性疼痛病人进行双盲、双模拟、交叉实验，按 1:1:1 的比例随机分配至加巴喷丁、去甲阿米替林及联合用药组，去甲阿米替林组有 76% (38/50)，加巴喷丁组有 65% (30/46)，去甲阿米替林联合加巴喷丁组有 84% (42/50) 例病人的疼痛达到中度缓解^[21]。

与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs) 相比，TCAs 心肌梗死的风险增加。对于 40 岁以上的病人，在开始 TCAs 治疗前，建议进行心电图筛查。同时老年人因为代谢和排泄能力下降，故应从小剂量开始，酌情减量，例如阿米替林应从 12.5~25 mg 开始使用。

5. 特异性阻断 Nav 1.7 亚通道的钠离子抑制剂软膏制品 (TV45070)

VZV 分离株进行异源感染体外细胞系时能诱导 Nav 1.7 亚通道的钠离子电流明显增加。报道发现人类和动物中钠离子亚通道 Nav 1.7 (SCN9A) 的功能丧失导致无法感知疼痛，而 Nav 1.7 功能等位基因的获得，或导致慢性自发性疼痛，该基因的功能缺失是先天性无痛症和自发性疼痛发作综合征的基础。TV45070 是特异性阻断 Nav 1.7 亚通道的钠离子抑制剂软膏制品，目前仍处于临床试验阶段。一项临床 II 期试验中，评估了 TV-45070 软膏对 70 例 PHN 病人的安全性和有效性，结果显示治疗组疼痛评分比安慰剂组低，但无显著性差异^[22]。

二、钙离子通道调节剂

钙离子通道调节剂主要通过抑制突触前膜钙离子内流，使得其无法触发突触囊泡引起神经递质量子式释放，抑制突触后反应。

1. 加巴喷丁和普瑞巴林

加巴喷丁、普瑞巴林均是与初级伤害感受器中枢末梢的钙通道亚基 $\alpha 2\delta$ -1 和 $\alpha 2\delta$ -2 非特异性结合，导致神经递质释放减少。在 Wiffen 等进行的一项系统回顾中，每天服用 1200 mg 加巴喷丁对大多数病人有实质性的益处，这类药物的不良反应包括头晕和嗜睡，对于肾功能受损的病人，应监测肾功能并进行相应的剂量调整。目前普遍推荐抗惊厥药作为 PHN 的一线用药。

2. 米罗巴林

米罗巴林 (mirogabalin) 在 2019 年于日本获得批准用于治疗 PHN，并且正在亚洲其他地区进行临床试验。Domon 等^[23]发现米罗巴林类似普瑞巴林，与 $\alpha 2\delta$ -1 与 $\alpha 2\delta$ -2 亚型非特异性结合。研究发

现，电压门控钙通道 $\alpha 2\delta$ -1 亚基是起镇痛作用的关键，而 $\alpha 2\delta$ -2 亚基可能是引起中枢神经系统不良反应的主要原因^[23,24]，对比普瑞巴林，米罗巴林在人类 $\alpha 2\delta$ -1 亚型表现出更大的亲和力，以及拥有更慢的解离速率。普瑞巴林和加巴喷丁虽作为一线用药，其临床效用受到中枢神经系统 (CNS) 不良反应如头晕和嗜睡的限制，米罗巴林在神经病理性疼痛的大鼠模型中显示出强效而持久的镇痛作用，同时安全性指标高于加巴喷丁和普瑞巴林。

3. Z944

Z944 是一种新型的状态依赖性的选择性 T 型钙通道阻滞剂。慢性疼痛的情况下，大脑区域的电生理会发生异常改变。Z944 是一种已知的能抑制丘脑神经元爆发放电的高亲和性 T 型钙通道调节剂，研究发现使用 Z944 可抑制 CCI 大鼠的丘脑局部场电位 (LFP) 爆发。I 期临床研究表明，该药物安全且耐受性良好。一项 I b 期临床研究测量了暴露于紫外线或辣椒素后皮肤因受到刺激而产生的 LEP，结果表明 Z944 降低了皮肤的 LEP 峰值，并降低了 VAS 评分^[25]。目前 Z944 正在进行临床 II 期实验。

三、钾离子通道调节剂

电压门控钾 (Kv) 通道，在建立静息膜电位和抑制神经元过度兴奋过程中至关重要，其结构和功能状态与疼痛密切相关。

在动物实验中发现敲除 DRG Kv 通道可导致异常的机械性疼痛，Kv 1.2 亚基参与大多数 DRG 神经元中 Kv 通道四聚体的形成。外周神经损伤后，可在转录和翻译水平上下调背根神经节的 Kv 1.2，同时，研究者发现在 DRG 注射 Kv 1.2 RNA 诱导 Kv 1.2 上调，可减轻疼痛^[26]。而 Kv 7 亚家族是由 KCNQ 基因家族编码的电压门控钾离子亚通道，其中 Kv 7.2 和 Kv 7.3 主要在伤害感受性背根神经节和半月神经节神经元中表达。研究发现，化学药物奥沙利铂诱导的周围神经病变后，感觉神经元中 Kv 7.2 通道的表达随之下调，随后进一步表明，钾离子通道增敏剂可有效缓解大鼠三叉神经损伤引起的痛觉过敏^[27]。以上动物实验均提示钾离子通道可能在预防和治疗神经病理性疼痛具有潜在价值。

综合上述文献，电压门控离子通道调节已在治疗疼痛领域发挥了重要作用。然而，当前的临床所用药物通常缺乏特异性，不良反应较大。未来研究的重点将着重于提供更安全，更有效的治疗方法。将包括对亚型离子通道的结构进一步认知，以提高离子通道亚型的特异性筛选、加强镇痛效果、减轻中枢神经系统和心血管系统等不良反应。

参 考 文 献

- [1] Harvey M, Prosser LA, Rose AM, *et al.* Aggregate health and economic burden of herpes zoster in the United States: Illustrative example of a pain condition[J]. *Pain*, 2020, 161:361-368.
- [2] 宋学军, 樊碧发, 万有, 等. 国际疼痛学会新版疼痛定义修订简析[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(9): 641-644.
- [3] Baron R, Maier C, Attal N, *et al.* Peripheral neuropathic pain: A mechanism-related organizing principle based on sensory profiles[J]. *Pain*, 2017, 158:261-272.
- [4] De Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, *et al.* Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society[J]. *Pain Res Manag*, 2014, 19:328-335.
- [5] Binder A, Bruxelle J, Rogers P, *et al.* Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: Results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial[J]. *Clin Drug Investig*, 2009, 29:393-408.
- [6] Hans G, Sabatowski R, Binder A, *et al.* Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: Results of a long-term study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25: 1295-1305.
- [7] Baron R, Mayoral V, Leijon G, *et al.* Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy[J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25:1677-1687.
- [8] Kanai A, Kumaki C, Niki Y, *et al.* Efficacy of a metered-dose 8% lidocaine pump spray for patients with post-herpetic neuralgia[J]. *Pain Med*, 2009, 10: 902-909.
- [9] Tremont-Lukats IW, Hutson PR, Backonja MM. A randomized, double-masked, placebo-controlled pilot trial of extended IV lidocaine infusion for relief of ongoing neuropathic pain[J]. *Clin J Pain*, 2006, 22: 266-271.
- [10] Attal N, Rouaud J, Brasseur L, *et al.* Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response[J]. *Neurology*, 2004, 62:218-225.
- [11] Liu H, Lu F, Zhou D, *et al.* The analgesic and emotional response to intravenous lidocaine infusion in the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study[J]. *Clin J Pain*, 2018, 34:1025-1031.
- [12] Li SJ, Feng D. Effect of 2% lidocaine continuous epidural infusion for thoracic or lumbar herpes-zoster-related pain[J]. *Med (United States)*, 2018, 97:1-7.
- [13] Kottayil GS. Topical Film-Forming Spray[M]. 2017, 1-51.
- [14] Seo YG, Kim SH, Choi SS, *et al.* Effectiveness of continuous epidural analgesia on acute herpes zoster and postherpetic neuralgia[J]. *Med (United States)*, 2018, 97:1-6.
- [15] Watson CP, Vernich L, Chipman M, *et al.* Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: A randomized trial[J]. *Neurology*, 1998, 51:1166-1171.
- [16] Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, *et al.* Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants[J]. *J Pain*, 2020, 8:315-324.
- [17] Watson CP, Evans RJ, Reed K, *et al.* Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia[J]. *Neurology*, 1982, 32:671.
- [18] Max MB, Schafer SC, Culnane M, *et al.* Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia[J]. *Neurology*, 1988, 38:1427 LP -1427.
- [19] Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, *et al.* Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: Double-blind, randomized trial[J]. *J Pain*, 2005, 6:741-746.
- [20] Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, *et al.* Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: A randomized, double-blind clinical trial-the GONIP trial[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2006, 44:358-363.
- [21] Gilron I, Bailey JM, Tu D, *et al.* Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: A double-blind, randomised controlled crossover trial[J]. *Lancet*, 2009, 374:1252-1261.
- [22] Price N, Namdari R, Neville J, *et al.* Safety and efficacy of a topical sodium channel inhibitor (TV-45070) in patients with postherpetic neuralgia (PHN)[J]. *Clin J Pain*, 2017, 33:310-318.
- [23] Domon Y, Arakawa N, Inoue T, *et al.* Binding characteristics and analgesic effects of mirogabalin, a novel ligand for the $\alpha_2\delta$ subunit of voltage-gated calcium channels[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 365: 573-582.
- [24] Deeks ED. Mirogabalin: First Global Approval[J]. *Drugs*, 2019, 79:463-468.
- [25] Lee M. Z944: A first in class T-type calcium channel modulator for the treatment of pain[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2014, 19:S11-S12.
- [26] Fan L, Guan X, Wang W, *et al.* Impaired neuropathic pain and preserved acute pain in rats overexpressing voltage-gated potassium channel subunit Kv 1.2 in primary afferent neurons[J]. *Mol Pain*, 2014, 10:1-13.
- [27] Ling J, Erol F, Viatchenko-Karpinski V, *et al.* Orofacial neuropathic pain induced by oxaliplatin: Downregulation of KCNQ2 channels in V2 trigeminal ganglion neurons and treatment by the KCNQ2 channel potentiator retigabine[J]. *Mol Pain*, 2017, 13: 1744806917724715.