

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2022.07.006

草乌甲素片治疗带状疱疹急性期疼痛的疗效分析

金建慧 罗芳[△]

(首都医科大学附属北京天坛医院疼痛科, 北京 100070)

摘要 目的: 观察口服草乌甲素 (bulleyacinitine A, BLA) 片治疗带状疱疹急性期疼痛的疗效。**方法:** 将带状疱疹急性期疼痛病人 100 例按照就诊先后顺序分为对照组和治疗组 (每组 50 例), 两组病人均给予相同的常规治疗, 治疗组在常规治疗的基础上给予口服 BLA。观察和记录两组病人治疗前、治疗后第 1 周、2 周、3 周、4 周的疼痛视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分、睡眠质量 (quality of sleep, QS) 评分、治疗有效率以及带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 的发生率。**结果:** 与治疗前比较, 两组病人治疗后各时间点的 VAS 评分和 QS 评分均显著降低 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 治疗组 VAS 评分和 QS 评分变化更为显著 ($P < 0.05$); 治疗组在治疗后第 1 周、2 周的有效率显著高于对照组, 同时 PHN 的发生率与对照组相比显著降低 ($P < 0.05$)。**结论:** 早期口服 BLA 对带状疱疹急性期的疼痛具有显著缓解作用, 可以缩短疼痛时间, 提高病人睡眠质量, 降低 PHN 的发生率, 且无明显不良反应, 具有一定的临床应用价值。

关键词 草乌甲素; 带状疱疹; 疼痛; 带状疱疹后神经痛

Analysis of the efficacy of bulleyacinitine A on acute herpetic pain

JIN Jianhui, LUO Fang[△]

(Department of pain management, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

Abstract Objective: To observe the effect of oral bulleyacinitine A (BLA) on acute herpetic pain. **Methods:** A total of 100 patients with acute herpetic pain were divided into control group and treatment group (50 cases in each group) according to the order of treatment. Both groups were given the same conventional treatment, and the treatment group was given oral BLA on the basis of conventional treatment. Visual analogue scale (VAS) score and quality of sleep (QS) score of two groups were observed and recorded before treatment and at 1, 2, 3 and 4 weeks after treatment. The effective rate and the incidence of postherpetic neuralgia (PHN) in both groups was recorded. **Results:** Compared with before treatment, VAS score and QS score of two groups at each time point after treatment were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the changes of VAS score and QS score in the treatment group were more obvious ($P < 0.05$). The effective rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group at 1 and 2 weeks after treatment, and the incidence of PHN was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Oral BLA can significantly relieve the pain in the acute stage of herpes zoster, improve the sleep quality of patients and reduce the incidence of PHN, without obvious adverse reactions, which has certain clinical application value.

Keywords bulleyacinitine A; herpes zoster; pain; postherpetic neuralgia

带状疱疹 (herpeszoster, HZ) 是由水痘-带状疱疹病毒 (varicella zoster virus, VZV) 引起的急性炎症性疾病, 发病率呈显著上升趋势, 神经痛为 HZ 特征性临床表现之一。带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 是 HZ 最严重的并发症, 严重影响病人身心健康和生活质量, 甚至引发焦虑、抑郁和自

杀等。临床上主要采用抗病毒、抗炎镇痛和促进神经修复等方法治疗急性期 HZ。虽然早期、足量、足疗程、联合治疗是 HZ 治疗的基本原则, 但流行病学调查显示仍有 9%~34% 的 HZ 病人会发展为 PHN^[1]。因此, 治疗 HZ 的重要环节就是早期干预并最大程度的控制急性期疼痛, 降低或预防 PHN 的发生。

[△] 通信作者 罗芳 13611326978@163.com

草乌甲素 (bulleyacinitine A, BLA) 是 Na 通道拮抗剂, 可有效抑制 $\text{Na}_v1.7$ 和 $\text{Na}_v1.8$ 电流的传导, 具有显著的抗炎、镇痛和免疫调节作用, 临床上广泛用于治疗类风湿关节炎、膝骨关节炎、颈肩腰腿痛和癌性疼痛等^[2-4]。HZ 急性期应用 BLA 是否可以有效缓解带状疱疹神经痛和有效降低 PHN 的发生, 国内文献报道相对较少。黄媛馨等^[5]的研究初步发现, HZ 急性期口服 BLA 有助于缓解疼痛, 但病例数相对较少。在此研究背景下, 本研究选取我科 100 例具有显著神经痛的 HZ 急性期病人, 在常规治疗基础上联合早期口服 BLA, 分析 BLA 对 HZ 的临床疗效和安全性, 以期达到规范化使用 BLA, 并改善国内 HZ 和 PHN 的治疗现状, 惠及更多的病人。

方 法

1. 一般资料

本研究通过首都医科大学附属北京天坛医院医学伦理委员会审核 (KY 2020-044-02), 选取疼痛科 2019 年 3 月至 2021 年 10 月收治的具有显著神经痛的带状疱疹急性期疼痛病人 100 例, 按照就诊先后顺序分为对照组 (常规治疗) 和治疗组 (常规治疗 + 口服草乌甲素片), 每组 50 例。两组病人性别、年龄、病程、疼痛视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分、睡眠质量 (quality of sleep, QS) 评分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1)。

纳入标准: ①发病 4~10 天内; ②有带状疱疹的典型皮损和神经痛 (VAS 评分 ≥ 5); ③首次就诊前未采用其他治疗方法; ④均签署治疗知情同意书并能配合完成复诊周期。

排除标准: ①严重肝胆脾肺肾等脏器病变或全身衰竭者; ②有系统性疾病或恶性肿瘤者; ③长期应用激素或免疫抑制剂者; ④对草乌甲素、泛昔洛韦、普瑞巴林和甲钴胺等药物过敏者。

2. 治疗

所有入选病人均给予相同的基础治疗, 包括

抗病毒、营养神经、镇痛、神经阻滞等常规治疗。具体如下: 泛昔洛韦 (丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字 H19991075), 每次 0.25 g, 每日 3 次, 服用 1 周; 甲钴胺片 (卫材中国药业有限公司, 国药准字 H20030812), 每次 0.5 mg, 每日 3 次, 疗程为 4 周; 普瑞巴林胶囊 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 J20160021), 第 1 天每次 75 mg, 每日 1 次, 第 2 天每次 75 mg, 每日 2 次, 疗程为 4 周; 2% 利多卡因 1 ml (双鹤药业有限责任公司, 国药准字 H11022295) + 弥可保 0.5 mg (卫材中国药业有限公司, 国药准字 J20170016) + 复方倍他米松注射液 0.5 ml (MSD Merck Sharp & Dohme AG, 国药准字 J20140160), 用生理盐水稀释成 5~10 ml 的消炎镇痛液, 对疱疹侵犯区域的神经 (如三叉神经、枕神经、肋间神经、坐骨神经、椎旁神经等) 及疱疹周围行局部注射, 每周 1 次, 3 次 1 个疗程。

治疗组在此基础上给予口服草乌甲素片 (赛福美, 云南昊邦制药有限公司, 国药准字 H20057421), 每次 0.4 mg, 每日 3 次, 疗程为 4 周。

两组病人试验期间均不使用与本疾病相关的其他中西医治疗措施, 包括针灸、拔罐、放血等。

3. 随访和数据采集

使用 PASS 15.0 软件计算样本量, 根据文献对照组的 4 周有效率为 52.9%, 试验组的 4 周有效率为 68.3%, 设双侧 $\alpha = 0.10$, 把握度 70%, 根据公式计算得到对照组和试验组各需要 50 例, 总计纳入 100 例病人, 无失访病例。

对所有病人随访至入组后 8 周, 均采用标准随访表格记录研究信息, 入组时采集信息包括年龄、病程 (发疱至入组的时间)、发病部位、VAS 评分和 QS 评分。第 1、2、3、4 周时采集 VAS 评分、QS 评分及不良反应, 第 8 周时采集 PHN 的发生情况。

VAS 评分标准: 0 分: 无痛; 1~3 分: 轻度疼痛 (可以忍受且不影响睡眠); 4~6 分: 中度疼痛 (疼痛明显, 影响睡眠); 7~9 分: 重度疼痛 (疼

表 1 两组病人一般资料比较

Table 1 Comparison of the general data of two groups of patients

分组 Group	对照组 Control group	治疗组 Therapy group	统计量 Statistics	P 值 P-value
例数 <i>n</i>	50	50	/	/
年龄 (岁) Age (Years)	64.8 ± 11.7	62.5 ± 10.7	1.1*	0.3
病程 (天) Duration (Days)	6.0 ± 1.4	5.9 ± 1.7	0.4 ⁺	0.7
VAS 评分 VAS score	7.2 ± 0.9	7.3 ± 0.9	-0.5 ⁺	0.6
QS 评分 QS score	4.4 ± 0.6	4.4 ± 0.5	-0.3 ⁺	0.7

* 统计量为 *t* 值, ⁺ 统计量为 *W* 值

痛难忍，难以入睡）；10分：剧烈疼痛。

QS评分标准：0分：睡眠没有受影响，5分：完全不能入睡。分值越高，睡眠质量越差。

4. 疗效指标

本研究主要疗效指标为治疗第1、2、3、4周的VAS评分和QS评分的有效率，治疗有效定义为：（治疗前评分-治疗后评分）/治疗前评分 $\geq 50\%$ 。次要疗效指标为治疗第1、2、3、4周的VAS评分和QS评分。

5. 统计学分析

本研究数据分析采用R 4.0.5 (<http://www.R-project.org>, The R Foundation)，所有统计推断均采用双侧检验。数据分析采用全分析集 (full analysis set, FAS)，数值变量采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm SD$) 表示，分类变量采用例数/百分比表示，正态分布的数值变量、偏态分布的数值变量、分类变量进行组间比较分别采用独立 t 检验、Mann-Whitney U检验和卡方检验。本研究设计多个时间点的组间比较，属于重复测量数据，因此本研究针对次要结局的组间比较使用了混合效应模型。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 两组治疗前后VAS评分和QS评分有效率比较

在第1周和第2周时，治疗组VAS评分有效率显著高于对照组 ($\chi^2=21.8, P<0.001$; $\chi^2=24.9, P<0.001$)，在第3周和第4周时两组病人接近或达到全部治愈，组间比较无显著性差异（见表2）。表

明急性期HZ疼痛的病人在常规治疗的基础上增加BLA治疗可迅速缓解治疗早期（BLA治疗2周内）的疼痛程度，对于治疗后3、4周时疼痛的缓解程度并无进一步的增加。

在第1周和第2周时，治疗组QS评分有效率显著高于对照组 ($\chi^2=7.3, P=0.007$; $\chi^2=5.1, P=0.024$)，在第3周和第4周时两组病人接近或达到全部治愈，第3周时两组间比较无显著性差异，在第4周时治疗组QS评分有效率高于对照组（见表3）。表明在BLA联合常规治疗的多模式镇痛治疗下，病人的睡眠质量可得到显著的改善，治疗后1、2、4周更为显著。

2. 两组治疗前后VAS评分和QS评分比较

在第1、2、3、4周时，治疗组VAS评分和QS评分均低于对照组 ($P<0.05$ ，见表4、5)。表明口服BLA联合常规治疗可显著缓解急性期HZ病人的疼痛程度，且改善睡眠质量。

3. VAS和QS混合效应模型结果

从治疗开始到第4周，对照组VAS评分每周减少1.3分，治疗组相比对照组VAS评分每周多减少0.3分 ($P<0.001$)。从治疗开始到第4周，对照组QS评分每周减少0.8分，治疗组相比对照组QS评分每周多减少0.2分 ($P<0.001$ ，见表6、7)。

4. 两组病人不良反应情况

治疗期间，治疗组有2例出现轻度恶心，见于开始用药1~3天内，经解释沟通后且能耐受继续服药，未作特殊处理，所有病人均未出现其他系统损害。对照组有3例出现短暂性头晕，未做特殊处理，随着治疗的进行逐渐消失。

表2 两组治疗前后VAS评分有效率比较
Table 2 Comparison of the VAS score effective rate between the two groups before and after treatment

VAS 评分 VAS score	对照组 Control group (<i>n</i> = 50)	治疗组 Therapy group (<i>n</i> = 50)	卡方值 Chi-square value	<i>P</i> 值 <i>P</i> -value
1 周 1 week				
无效 Ineffective	49 (98.0%)	30 (60.0%)	21.8	< 0.001
有效 Effective	1 (2.0%)	20 (40.0%)		
2 周 2 weeks				
无效 Ineffective	22 (44.0%)	1 (2.0%)	24.9	< 0.001
有效 Effective	28 (56.0%)	49 (98.0%)		
3 周 3 weeks				
无效 Ineffective	3 (6.0%)	0 (0.0%)	3.1	0.08
有效 Effective	47 (94.0%)	50 (100.0%)		
4 周 4 weeks				
无效 Ineffective	2 (4.0%)	0 (0.0%)	2.0	0.15
有效 Effective	48 (96.0%)	50 (100.0%)		



表 3 两组治疗前后 QS 评分有效率比较
Table 3 Comparison of the QS score effective rate between the two groups before and after treatment

QS 评分 QS score	对照组 Control group (n = 50)	治疗组 Therapy group (n = 50)	卡方值 Chi-square value	P 值 P-value
1 周 1 week				
无效 Ineffective	45 (90.0%)	34 (68.0%)	7.3	0.007
有效 Effective	5 (10.0%)	16 (32.0%)		
2 周 2 weeks				
无效 Ineffective	14 (28.0%)	25 (50.0%)	5.1	0.024
有效 Effective	36 (72.0%)	25 (50.0%)		
3 周 3 weeks				
无效 Ineffective	4 (8.0%)	1 (2.0%)	1.9	0.169
有效 Effective	46 (92.0%)	49 (98.0%)		
4 周 4 weeks				
无效 Ineffective	5 (10.0%)	0 (0.0%)	5.3	0.022
有效 Effective	45 (90.0%)	50 (100.0%)		

表 4 两组治疗前后 VAS 评分比较
Table 4 Comparison of the VAS score before and after treatment

VAS 评分 VAS score	对照组 Control group (n = 50)	治疗组 Therapy group (n = 50)	W 值 W-value	P 值 P-value
0 周 0 week	7.2±0.9	7.3±0.9	-0.5	0.6
1 周 1 week	5.3±1.1	4.1±0.8	6.5	< 0.001
2 周 2 weeks	3.8±0.9	2.3±0.8	8.1	< 0.001
3 周 3 weeks	2.5±1.2	1.2±0.8	6.6	< 0.001
4 周 4 weeks	1.9±1.3	0.7±0.9	5.6	< 0.001

表 5 两组治疗前后 QS 评分比较
Table 5 Comparison of the QS score before and after treatment

QS 评分 QS score	对照组 Control group (n = 50)	治疗组 Therapy group (n = 50)	W 值 W-value	P 值 P-value
0 周 0 week	4.4±0.6	4.4±0.5	-0.3	0.735
1 周 1 week	3.3±0.8	2.8±0.8	3.4	0.001
2 周 2 weeks	2.4±0.8	1.7±1.0	3.7	< 0.001
3 周 3 weeks	1.5±0.9	1.0±0.7	3.1	0.003
4 周 4 weeks	1.4±0.9	0.7±0.6	4.8	< 0.001

表 6 VAS 混合效应模型结果
Table 6 Results of VAS mixed effect model

VAS 评分 VAS score	回归系数 Regression coefficient	标准误 Standard error	t 值 t value	P 值 P-value
对照组拟合直线截距 The straight intercept was fitted in the control group	6.82	0.14	49.38	< 0.001
对照组时间拟合斜率 Time fitting slope of control group	-1.33	0.04	-35.47	< 0.001
两组拟合直线截距差值 Difference between two groups of fitting straight line intercept	-0.47	0.20	-2.42	0.018
两组拟合直线斜率差值 Difference of slope between two groups of fitting straight line	-0.28	0.05	-5.19	< 0.001

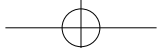


表 7 QS 混合效应模型结果

Table 7 Results of QS mixed effect model

QS 评分 QS scale	回归系数 Regression coefficient	标准误 Standard error	t 值 t value	P 值 P-value
对照组拟合直线截距 The straight intercept was fitted in the control group	4.145	0.10	40.54	< 0.001
对照组时间拟合斜率 Time fitting slope of control group	-0.78	0.03	-26.90	< 0.001
两组拟合直线截距差值 Difference between two groups of fitting straight line intercept	-0.17	0.14	-1.16	0.2485
两组拟合直线斜率差值 Difference of slope between two groups of fitting straight line	-0.15	0.04	-3.76	< 0.001

5. 两组病人 PHN 的发生率

所有病人随访 2 月时, 治疗组有 5 例发生 PHN, 发生比例为 10%, 对照组有 16 例发生 PHN, 发生比例为 32%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

讨 论

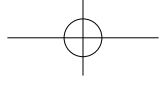
带状疱疹 (HZ) 是一种常见的病毒感染性皮肤病, 急性期最主要的临床表现之一是神经痛, 免疫力低下者、疱疹皮损严重者、急性期疼痛剧烈者易并发带状疱疹后神经痛 (PHN), 自发痛、触诱发痛、痛觉过敏和感觉超敏是 PHN 的主要临床表现^[6]。HZ 相关性疼痛是严重影响病人情绪、睡眠、工作与生活的重要因素。因此, 早期干预, 最大程度的减轻疼痛并缩短疼痛持续时间是有效治疗 HZ 的前提, 同时也是降低 PHN 的关键。

临床发现, 单一治疗并不能有效缓解 HZ 相关性疼痛。早期使用抗病毒药物在一定程度上可以抑制病毒复制扩散, 减轻皮疹严重程度。但抗病毒治疗不能减轻 HZ 急性疼痛, 而且能否有效预防 PHN 的发生目前尚无明确定论。口服或肌肉注射甲钴胺/维生素 B₁ 可以营养受损神经, 但需要与其他药物联用, 以提升整体临床效果。糖皮质激素在一定程度上可以抑制炎症因子释放, 降低神经元损伤, 减轻瘢痕和粘连。但专家共识强调必须在系统抗病毒治疗的基础上使用糖皮质激素^[7]。中重度镇痛药虽然可以短暂止痛, 但存在滥用和药物依赖风险, 因此不建议长期应用。荟萃分析显示, 即使 HZ 急性期给予积极有效的治疗, 仍有部分病人疼痛未能得到有效缓解, 并且还需要承担因大剂量使用药物所带来的不良反应^[8]。因此, 急性期倡导将多种不同作用机理的药物联合应用, 可以起到疗效相加而不良反应不叠加的效果, 同时达到有效镇痛的目的^[9]。

研究发现, 电压门控钠通道不仅参与疼痛信号

的传递和处理, 同时也是动作电位产生的基础, 脊髓 DRG 神经元内的 Na_v1.7 及 Na_v1.8 与疼痛关系密切^[10,11], 此外, 电压门控离子通道与 PHN 也有密切的关系。草乌甲素 (bulleyaconitine A, BLA) 是在云南特色中药滇西呋拉中提取的生物碱单体, 也是中国自主研发并广泛用于临床的 Na⁺ 通道型镇痛药物, 可以有效降低 Na_v1.7 和 Na_v1.8 通道活性, 具有显著的外周抗炎、中枢镇痛及免疫调节作用。BLA 可以状态依赖性的阻断开放状态的神经元 Na⁺ 通道, 与静息或失活状态的 Na⁺ 通道不发生相互作用, 因此不良反应少。口服 BLA 已广泛用于治疗各种骨关节炎、神经病理性疼痛以及骨癌和化疗药物引起的慢性疼痛^[2-4]。黄媛馨等^[5]初步发现, BLA 对 HZ 急性期疼痛有一定疗效并且有助于降低 PHN 的发生率, 但样本量相对较少。

基于 HZ 的治疗现状及 BLA 的药理学特性和功效, 本研究旨在进一步分析其对 HZ 急性期疼痛的作用以及对降低 PHN 是否有预防作用。结果显示, 在第 1 周和第 2 周时, 治疗组 VAS 评分有效率显著高于对照组。治疗组在用药 1 周时, VAS 评分显著降低并且明显低于对照组, 提示 BLA 可以有效抑制 HZ 急性期疼痛并且起效迅速。治疗第 2~4 周, 治疗组的 VAS 评分依然显著低于对照组, 提示 BLA 具有持续的镇痛作用。其可能机制为: 首先, HZ 受损皮肤区存在大量的炎症因子和淋巴细胞浸润, 神经轴突的完整性遭到严重破坏, 这些可能是 HZ 产生疼痛的重要病理学因素。而 BLA 具有显著的抗炎作用, 能有效缓解炎症损伤与疼痛。刘延青等^[12]将 BLA 应用于慢性疼痛病人, 病人 VAS 评分显著降低, 生活质量显著改善, 总有效率高达 80.5%。申颖等^[13]将 BLA 加入重度膝关节治疗方案中, 效果显著, 不良反应少, 安全性高。这些数据有力支持了本研究 BLA 对 HZ 的抗炎作用。其次, HZ 病人免疫调节功能出现紊乱, 体液免疫和



细胞免疫被激活, $CD4^+/CD8^+$ 比值降低, 这是 HZ 发病的重要免疫学机制。此外, 细胞免疫功能的降低也是导致 PHN 发生率增长的主要原因之一^[14]。BLA 具有显著的免疫调节作用并因此而广泛用于类风湿关节炎的治疗。研究发现, 草乌甲素透皮贴剂通过抑制大鼠巨噬细胞的吞噬功能和分泌一氧化氮 (nitric oxide, NO) 能力从而治疗佐剂性关节炎^[15]。因此, 本研究结果也可能是 BLA 发挥了其对 HZ 病人机体的免疫调节作用。HZ 急性期疼痛具有神经病理性疼痛的特点, HZ 急性期脊髓 DRG 内电压门控 Na^+ 水平显著增加, 而 Na^+ 通道阻滞剂可以有效缓解 CFA 炎性痛, 减轻动物实验的神经病理性疼痛症状和痛觉敏化^[16,17]。最新研究显示, BLA 通过抑制 TRPV1 受体功能进而抑制脊髓神经元凋亡, 从而减轻大鼠神经病理性疼痛^[18]。BLA 还可以减轻奥沙利铂 (oxaliplatin, OXA) 诱导的大鼠神经病理性疼痛症状, 机制可能是通过调节 JAK2/STAT3 通路而抑制 $Na_v1.6$ 蛋白表达并降低神经元兴奋性^[19]。这些数据为本研究结果提供了有效的证据。此外, 《带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识》中也强调了 BLA 可以用于 PHN 的治疗^[1]。

流行病学研究表明, 睡眠质量差是健康人群发生慢性疼痛的独立危险因素。睡眠质量下降可激发炎症因子的释放, 损伤疼痛下行抑制通路, 导致病人疼痛阈值降低, 增加疼痛敏感性^[20]。同时, 睡眠障碍在 PHN 形成机制中也发挥着重要作用, 改善睡眠质量有助于降低 PHN 的发生率。本研究在 BLA 联合常规治疗的多模式镇痛治疗下, 病人的睡眠质量得到显著的改善。在治疗第 1 周和第 2 周时, 治疗组 QS 评分有效率显著高于对照组, 第 3 周时两组间比较未见显著性差异, 但在第 4 周时治疗组 QS 评分有效率高于对照组, 且差异有统计学意义。本研究中病人在治疗 1 周后, 两组睡眠情况均较治疗前有缓解, 睡眠的改善与疼痛程度下降程度呈正相关。一般而言, VAS 评分 ≥ 4 时, 疼痛就会影响病人睡眠, 而且 VAS 评分越高, 睡眠质量越差, 所以疼痛成为影响病人睡眠质量的一个主要原因。本研究中的病人治疗前均为中重度疼痛 (VAS 评分 ≥ 5), 两组病人治疗后不同时间点的疼痛均得到不同程度的缓解, 故两组病人睡眠质量较治疗前均有改善, 且治疗组的睡眠质量明显优于对照组。既往研究发现, PGE_2 可以激活组胺能神经系统, 增加组胺的释放从而诱导觉醒。 PGE_2 表达增高可能降低睡眠质量, 而 BLA 可以降低 PGE_2 水平^[21], 故能进一步提高睡眠质量。本研究结果从机制上来说可能与 BLA 降

低 PGE_2 有关。

BLA 是新型的第三类镇痛药物, 极大的避免了 NSAIDs 和阿片类镇痛药可能导致的胃肠道和心血管及肾脏不良反应、药物依赖等潜在危险。此外, 本研究在加入 BLA 治疗后, 普瑞巴林的剂量设定为每次 75 mg, 每日 2 次, 从而减少了因大剂量使用普瑞巴林而出现的头晕、嗜睡、外周水肿等不良反应, 间接地增加了病人的依从性。

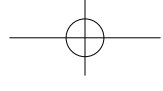
观察期内, 对照组有 16 例病人发生 PHN, 而治疗组仅有 5 例发生 PHN。提示 BLA 可能具有预防 PHN 发生的作用。HZ 急性期, 炎症反应可直接造成周围神经的破坏, 最终促进感觉异常和痛觉过敏的发生, 这也是 PHN 发生的初始原因。同时, HZ 急性期的疼痛表现多样, 可为烧灼样、针刺样、电击样或刀割样, 具有 NP 的特点。BLA 具有显著的抗炎作用在一定程度上预防了 PHN 的发生。睡眠对生活质量 and 疼痛有重要的影响, 睡眠障碍可以增加病人 C 反应蛋白水平。改善睡眠有利于缓解疼痛和预防 PHN 的发生, BLA 通过改善睡眠也起到预防 PHN 的作用。

综上所述, 早期使用 BLA 与常规药物联合这种多模式镇痛方法具有重要的价值, 为临床治疗 HZ 急性期疼痛可能提供一个新的治疗思路, 值得进一步研究与推广。本研究不足之处在于样本量相对偏少, 后续工作中将会进一步增加病例数, 以期为本研究提供更为充足的证据。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 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.
- [2] Wang CH, Gerner P, Wang GK, *et al.* Bulleyaconitine A isolated from aconitum plant displays long-acting local anesthetic properties in vitro and in vivo [J]. Anesthesiology, 2007, 107:8290.
- [3] Xie MX, Yang J, Pang RP, *et al.* Bulleyaconitine A attenuates hyperexcitability of dorsal root ganglion neurons induced by spared nerve injury: the role of preferably blocking $Na_v1.7$ and $Na_v1.3$ channels [J]. Mol Pain, 2018, 14:1-13.
- [4] 王薇, 李杰, 李萍萍, 等. 草乌甲素片治疗轻中度癌痛多中心、随机对照、非劣效性研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27 (3):188-195.
- [5] 黄媛馨, 张忠杰, 沃春新, 等. 草乌甲素对带状疱疹性疼痛的疗效观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(2):112-116.



- [6] 周淼, 李祥, 杨旭东. 带状疱疹后遗神经痛的药物治疗及预防研究进展 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2020, 19(5):489-493.
- [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. 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, 54(10):841-846.
- [8] Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, *et al.* Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review[J]. PLoS Med, 2005, 2(7):e164.
- [9] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(12):705-710.
- [10] Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, *et al.* The Na_v1.7 sodium channel: from molecule to man[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14: 49-62.
- [11] Belkouch M, Dansereau MA, Tétreault P, *et al.* Functional up-regulation of Na_v1.8 sodium channel in A β afferent fibers subjected to chronic peripheral inflammation[J]. Neuroinflammation, 2014, 11(1):45.
- [12] 刘延青, 丁晓宁, 王应德. 草乌甲素片治疗常见慢性疼痛的临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(5):314-315.
- [13] 申颖, 王云珍, 金旭, 等. 不同综合疗法对老年性重度膝关节关节炎的临床观察 [J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(8):720-722.
- [14] 张春梅, 李宝强, 于立勒. 带状疱疹病人外周血 T 淋巴细胞亚群及迪赛片治疗的研究 [J]. 皮肤病与性病, 2014, 26(3):10-11.
- [15] 陆叶, 韩立, 力弘, 等. 草乌甲素对 Balb/c 小鼠的部分免疫功能的抑制作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(10):755-758.
- [16] Ghelardini C, Desaphy JF, Muraglia M, *et al.* Effects of a new potent analog of tocainide on Na_v1.7 sodium channels and in vivo neuropathic pain models[J]. Neuroscience, 2010, 169(2):863-873.
- [17] Jarvis MF, Honore P, Shieh C, *et al.* A-803467, a potent and selective Na_v1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(20):8520-8525.
- [18] 魏建忠, 王云, 寇士顺. 草乌甲素通过调节 TRPV1 受体功能减轻神经病理性疼痛大鼠疼痛的机制 [J]. 河北医学, 2020, 26(11):1765-1770.
- [19] 刘高丽, 刘静, 王江栓, 等. 草乌甲素通过 JAK2/STAT3 通路抑制 Na_v1.6 表达减轻奥沙利铂诱发的神经病理性疼痛 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(9): 1628-1635.
- [20] Choy EH. The role of sleep in pain and fibromyalgia[J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(9):513-520.
- [21] Rudolph EH, Woods JM. Chemokine expression and regulation of angiogenesis in rheumatoid arthritis[J]. Curr Pharm Des, 2005, 11(5):613-631.

• 消 息 •

2022 年《中国疼痛医学杂志》征稿与征订

《中国疼痛医学杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 北京大学和中华医学会疼痛学分会共同主办的专业性学术期刊。报道有关疼痛基础研究和临床诊疗的综合性学术刊物。现已被中文核心期刊(北京大学图书馆), 中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库 (CSCD) 来源期刊、世界期刊影响力指数 (WJCI) 报告 (2021 科技版) 等国内权威的文献检索系统收录。《中国疼痛医学杂志》诚邀您投稿、订阅。

投稿: 来稿可在杂志官网在线投稿 <http://casp.ijournals.cn>, 请署真实姓名、工作单位、职称, 附单位介绍信(信中须注明未“一稿两投”、署名无争议、对文章内容的真实性负责、无泄密内容)。投稿时请注明通信作者、提供伦理审查批号及证明、基金资助信息, 以及详细的通信地址、邮编、联系电话、E-mail 等。衷心希望《中国疼痛医学杂志》成为您了解疼痛医学发展和发表科研成果的平台之一。

订购: 邮发代号: 82-832, 本刊为月刊, 大 16 开本, 80 页, 每册定价 32.00 元, 全年 12 期, 共 384.00 元。欢迎在当地邮局订阅或直接联系编辑部订阅。

编辑部地址: 北京海淀区学院路 38 号, 北京大学医学部《中国疼痛医学杂志》编辑部

杂志官网: <http://casp.ijournals.cn>

联系电话: 010-82801712; 010-82801705

电子邮箱: pain1712@126.com

联系人: 赵磊

