



正清风痛宁缓释片联合加巴喷丁胶囊治疗亚急性期带状疱疹后神经痛的临床观察 *

王 萌^{1,2} 许 刚^{1,2} 朱梦叶¹ 邱觅真¹ 鄢 毅^{1,2△} 张达颖^{1△}

(¹ 南昌大学第一附属医院疼痛科, 南昌 330006; ² 南昌大学江西医学院研究生院, 南昌 330006)

Dworkin 和 Portenoy^[1] 在 1996 年提出将带状疱疹分为急性期、亚急性期和慢性期 3 个阶段, 其中病程 1~3 月的亚急性期以及病程超过 3 月的慢性期, 合称为带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN)。PHN 是神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 的常见类型, 也是带状疱疹最常见的并发症, 有 65%~75% 的中老年带状疱疹病人会发展为 PHN^[2]。PHN 具有自发性疼痛、痛觉过敏和痛觉超敏等特点, 多呈烧灼样、针刺样或电击样疼痛, 程度剧烈而持久^[1]。长期疼痛的病人常伴随焦虑、抑郁、睡眠障碍等症状, 严重影响病人身心健康及生活质量^[3]。临床上及早有效的治疗亚急性期 PHN, 对阻止其发展为慢性期 PHN 及提高病人生活质量意义重大。目前主要推荐抗抑郁药、抗惊厥药与阿片类镇痛药联合治疗 PHN^[4], 但存在药物耐受、不良反应大或治疗效果不佳等问题^[5], 往往导致病情迁延不愈。因此, 探索安全有效的治疗药物控制病人 PHN 症状、提高病人生活质量是临床工作的迫切需求。正清风痛宁主要成分是从植物青风藤中提取的青藤碱, 具有镇痛、抗炎、免疫抑制等药理作用, 具有毒性低、不良反应小、无成瘾性等优点, 在炎性关节病等领域治疗得到普遍应用^[6]。近年来多项动物研究发现青藤碱有治疗神经病理性疼痛作用^[7,8]。然而, 目前青藤碱对神经病理性疼痛的临床研究甚少, 其疗效和安全性尚未十分明确。本研究将正清风痛宁缓释片联合加巴喷丁胶囊用于亚急性期 PHN, 观察其临床疗效及安全性, 为临床治疗 PHN 及传统中药的应用发展提供新思路。

方 法

1. 一般资料

本研究经南昌大学第一附属医院医学伦理委

员会批准, 通过中国临床试验注册中心注册 (ChiCTR-IPR-17012328)。选取 2017 年 12 月至 2018 年 12 月疼痛科住院确诊的 60 例亚急性期 PHN 病人, 按照随机数字表法分为对照组和试验组, 每组 30 例。

纳入标准: ①符合国际疼痛学会的亚急性期 PHN 诊断标准; ②年龄 > 50 岁; ③视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分 ≥ 5 分; ④无恶心、呕吐、头晕、便秘、尿潴留等情况; ⑤筛选期前 2 周末服用过其他作用于中枢及外周的镇痛药物。

排除标准: ①诊断不明的疼痛性疾病; ②有哮喘病史及对正清风痛宁过敏、对加巴喷丁中任意成份过敏、急性胰腺炎、对神经妥乐平有过敏反应史者; ③有严重心、肺、肝、肾等重要脏器的器质性疾病, 有凝血功能、认知功能障碍, 服用其他镇痛药物者。

2. 治疗方法

(1) 对照组 (基础治疗): 静脉点滴牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物 (神经妥乐平, 日本脏器制药株式会社) 每次 3.6 IU, 每日 1 次, 共 1 周, 口服加巴喷丁胶囊 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 第 1 天每次 0.3 g, 每日 1 次; 第 2 天每次 0.3 g, 每日 2 次; 第 3 天每次 0.3 g, 每日 3 次, 此后据效果及耐受情况可逐渐增加剂量, 最大日剂量不超过 2400 mg, 维持治疗不超过 8 周。

(2) 试验组: 在对照组基础上, 加服正清风痛宁缓释片 (湖南正清制药集团) 每次 120 mg, 每日 2 次, 维持治疗不超过 8 周。

病人住院时间统一为 2 周, 出院时告知病人出院后继续执行住院治疗方案, 每 2 周门诊复诊随访评估, 在随访中若病人认为疼痛缓解程度不满意, 则可对其进行神经阻滞或微创介入治疗, 并纳入到效果评价分析。

* 基金项目: 国家自然科学基金 (81560189); 江西省卫生计生委中医药科研课题 (2017A017); 国家卫生计生委重大疾病防治科技行动计划 (2017ZX-03E-001S1)

△ 通讯作者 鄢毅 807789214@qq.com; 张达颖 zdysino@163.com

3. 疗效评价

(1) 视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分: 分别评估两组病人治疗前、治疗后 1 天、4 天、7 天、14 天、1 月、2 月时 VAS 评分。VAS 评分标准: 无痛为 0 分, 剧烈疼痛为 10 分, 1~3 分为轻度疼痛, 4~6 分为中度疼痛, 7~10 分为重度疼痛, 由病人自行选定。

(2) 匹兹堡睡眠质量指数评分 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI): 分别评估两组病人治疗前及治疗 1 月、2 月时 PSQI 评分, 从入睡时间、睡眠时长、睡眠效率、睡眠障碍、自评睡眠质量、催眠药物应用及日间功能 7 个维度, 问卷调查治疗前后睡眠质量, 计算 PSQI 评分。每个维度按 0~3 计分, 累计各维度得分即为 PSQI 总分 (0~21 分), PSQI 总分越高表示睡眠质量越差。所有病人在出院后进行电话随访。

(3) 治疗 2 个月后两组病人结局比较: 统计治疗 2 个月后两组病人分别仍有疼痛人数/率及进行微创治疗/微创手术的人数/率。其中仍有疼痛者定义为 VAS ≥ 1 分, 进行微创治疗/手术者 VAS ≥ 3 分。

(4) 记录治疗过程中出现的不良反应。

4. 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。两组一般资料比较时: 计数资料组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示, 符合正态分布的组间比较采用独立样本 t 检验。两组病人 VAS 及 PSQI 组内及组间比较采用一般线性模型中重复测量设计的多变量方差分析。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

两组病人治疗前基本情况 (性别、年龄、病程、入院 VAS 评分、疼痛部位) 比较无显著性差异 (见表 1)。两组所有病人均得到随访。

两组 VAS 评分均随治疗时间的推进而降低, 治疗后各时间点两组病人 VAS 评分较治疗前均有明显降低, 且从治疗后第 7 天开始各观察时间点试验组病人疼痛较对照组明显缓解, 试验组在治疗第 7 天始 VAS 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$, 见图 1)。

两组 PSQI 评分均随治疗时间的递进而降低, 治疗后两组病人 PSQI 评分较治疗前均明显降低, 且从治疗后 1 月时开始各观察时间点 PSQI 评分试验组较对照组明显降低, 睡眠质量均明显改善。试验组在治疗后 1 月、2 月时 PSQI 评分明显低于对照组 ($P < 0.05$, 见图 2)。

治疗 2 个月后试验组病人疼痛人数明显低于对照组 ($P < 0.05$, 见表 2), 而两组病人行微创治疗或手术比较上无显著性差异 ($P > 0.05$)。

两组各有 1 例病人在治疗开始的第 1 天出现轻度头晕, 在第 4 天逐渐适应, 继续按治疗方案进行服药上述不良反应消失, 余未见其他不良反应发生。

讨 论

目前 PHN 发病机制尚不清楚, 其机制主要涉及外周敏化、中枢敏化、炎症反应、去传入等^[9,10]。大多 PHN 病人年龄高、疼痛重、治疗困难。药物治疗是基础治疗, 抗惊厥药是治疗的一线用物, 临床上多联合三环类抗抑郁药及阿片类药物以提高临床疗

表 1 两组病人一般资料比较 ($n = 30$, $\bar{x} \pm SD$)

组别	年龄 (岁)	性别 (男/女)	病程 (天)	VAS	疼痛部位
					头面上肢/躯干/会阴下肢
对照组	62.9 $\pm$ 12.1	12/18	13.6 $\pm$ 7.9	6.2 $\pm$ 1.0	8/18/4
试验组	63.7 $\pm$ 12.5	16/14	10.7 $\pm$ 5.7	6.2 $\pm$ 0.7	7/20/3
<i>T/Chi</i> value	<i>T</i> = -0.25	<i>Chi</i> = 0.27	<i>T</i> = 1.60	<i>T</i> = -0.139	<i>Chi</i> = 0.315
<i>P</i>	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 2 治疗 2 个月后两组病人结局比较

组别	仍有疼痛人数/率 (VAS ≥ 1)	微创治疗或手术人数/率 (VAS ≥ 3)
对照组	26 (26/30)*	3 (3/30)
试验组	17 (17/30)	1 (1/30)
<i>Chi</i>	<i>Chi</i> = 6.648	<i>Chi</i> = 1.071
<i>P</i>	<i>P</i> = 0.01 < 0.05	<i>P</i> = 0.30 > 0.05

* $P < 0.05$, 与对照组相比

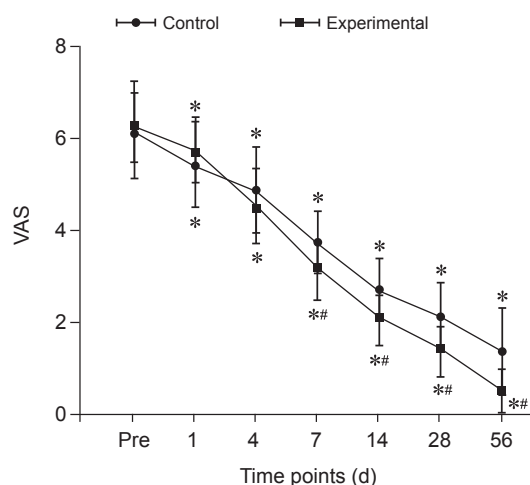


图1 两组病人 VAS 评分在治疗前后变化的总体趋势
* $P < 0.05$, 与治疗前相比; # $P < 0.05$, 与对照组相比

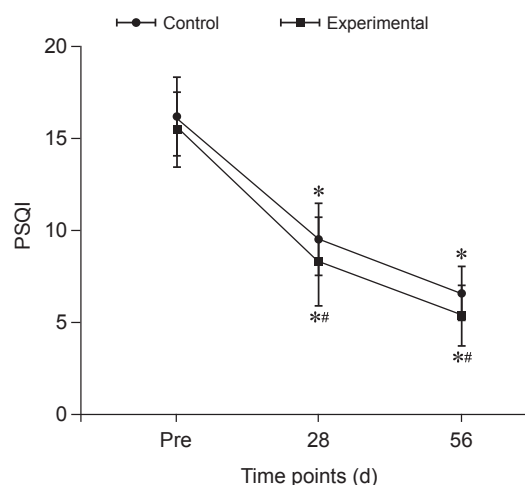


图2 两组病人 PSQI 评分在治疗前后变化的总体趋势
* $P < 0.05$, 与治疗前相比; # $P < 0.05$, 与对照组相比

效,但病人常不能耐受头晕、口干、便秘等不良反应,限制其在临床的应用^[11],因此探索安全有效的药物是迫切需要的。研究表明青藤碱在结构上与阿片类药物相似,既往研究表明青藤碱能对神经病理性疼痛实验动物产生明显的镇痛作用,且重复大剂量给药无耐受及其他不良反应^[12],还有研究者认为青藤碱具有抗抑郁作用^[13]。因此,本研究对加巴喷丁联合正清风痛宁缓释片与单独使用加巴喷丁治疗亚急性期 PHN 病人的临床疗效及安全性进行比较分析。

本研究发现,两组病人经治疗后疼痛程度及睡眠情况均明显改善,且没有发生明显不良反应。另外加巴喷丁联合正清风痛宁缓释片治疗亚急性期 PHN 从第 7 天开始疼痛缓解明显优于单独使用加巴喷丁,且随着治疗周期的延长,镇痛效果稳定;睡眠改善也明显优于单独使用加巴喷丁;联合用药后无明显不良反应发生,但是其联合镇痛作用增强机制尚不清楚,可能涉及相关神经递质(纹状体细胞外液中单胺类神经递质)、受体(P2X₃、GABA、NMDA 受体)、离子通道(酸敏感离子通道、L 型钙通道)、信号通路(Nrf2 通路)等^[7,8]。Gao 等^[14]在动物实验研究发现,青藤碱能够增强加巴喷丁或盐酸川芎嗪在神经病理性疼痛动物中的外周及中枢镇痛作用,同时减少不良反应,增强加巴喷丁的镇痛作用且不是由阿片类受体介导的。重复给予有效剂量的青藤碱和加巴喷丁产生持续镇痛作用,而不会出现耐受现象。但其联合疗效的机制同样不清楚,同时该研究认为青藤碱联合加巴喷丁可作为治疗神经病理性疼痛的潜在镇痛药。Gao 等的研究与本研究分别从基础及临床的角度证实了青藤碱能够增强加巴喷丁治疗神经病理性疼痛作用,但其机制有待于进一步研究。

两个月后两组病人的结局比较发现,试验组仍有疼痛的人数明显低于对照组,而在进行微创治疗或手术人数比较上两组无明显差异。这表明对于亚急性期 PHN 病人应用加巴喷丁联合正清风痛宁缓释片相较于单纯使用加巴喷丁疗效更优($P < 0.05$)。

本研究对于病人疗效观察仅持续到 2 个月时,并未进行远期疗效观察,根据既往研究^[15]镇痛药及神经阻滞在预防 PHN 发生上均无强有力证据,因此,对于联合用药是否能阻止亚急性期 PHN 发展为慢性期 PHN 尚不能定论,仍需进一步研究。

本研究发现青藤碱联合用药镇痛效果从第 7 天开始明显优于对照组,且随着治疗时间的延长,疼痛缓解更趋稳定。结合既往研究结果,我们做出如下猜测:青藤碱与加巴喷丁联合用药后,青藤碱可能通过抑制或者激活某些通路或者相关受体、酶等抑制外周神经炎症反应,从而表现出明显的疼痛缓解作用,随着时间的延长,周围神经及中枢神经内环境中炎症因子得到稳定,神经结构得到保护,降低了外周及中枢神经元异常兴奋性,减少甚至逆转了外周及中枢敏化,使疼痛得到稳定缓解,但涉及哪些通路、受体、酶及具体的作用机制需要后续更深入的基础及临床研究。

根据本研究及既往相关基础研究结果,我们认为正清风痛宁缓释片联合加巴喷丁对于亚急性期 PHN 具短期疗效好、安全性高的优点,是治疗 PHN 的一个有效方案。本研究不足之处在于样本量有限,随访时间较短,具体作用机制、个体化用药及对慢性期 PHN 的发生发展疗效不明,这些问题有待今后更为深入的基础研究及多中心、大样本的临床研究来解决。



参 考 文 献

- [1] Robert H, Dworkin, Russell K, *et al.* Pain and its persistence in herpes zoster[J]. *Pain*, 1996, 67(2-3):241-251.
- [2] Opstelten W, Van Wijck AJM, Van Essen GA, *et al.* The PINE study: Rationale and design of a randomised comparison of epidural injection of local anaesthetics and steroids versus care-as-usual to prevent postherpetic neuralgia in the elderly[J]. *BMC Anesthesiol*, 2004, 4(1):2.
- [3] Wim O, Janet M. The impact of varicella zoster virus: Chronic pain[J]. *J Clin Virol*, 2010, 48(5):8-13.
- [4] 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):163-165.
- [5] Gilron I, Jensen TS, Dickenson AH. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: From bench to bedside[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(11):1084-1095.
- [6] 张华秀, 鄢毅, 曾秀娟. 正清风痛宁联合塞来昔布治疗盘源性腰痛的临床观察[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(7):558-560.
- [7] Rao S, Liu S, Zou L, *et al.* The effect of sinomenine in diabetic neuropathic pain mediated by the P2X3 receptor in dorsal root ganglia[J]. *Purinergic Signal*, 2017, 13(2):227-235.
- [8] Zhang L, Zhang W, Zheng B, *et al.* Sinomenine attenuates traumatic spinal cord injury by suppressing oxidative stress and inflammation via Nrf2 pathway[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(4):763-775.
- [9] Vukmanovic-Stejić M, Sandhu D, Seidel JA, *et al.* The characterization of varicella zoster virus-specific T cells in skin and blood during aging[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(7):1752-1762.
- [10] Steain M, Sutherland JP, Rodriguez M, *et al.* Analysis of T cell responses during active varicella-zoster virus reactivation in human ganglia[J]. *J Virol*, 2014, 88(5):2704-2716.
- [11] Von Korff MR. Long-term use of opioids for complex chronic pain[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2013, 27(5):663-672.
- [12] Yamasaki H. Pharmacology of sinomenine, an anti-rheumatic alkaloid from *Sinomenium acutum*[J]. *Acta Med Okayama*, 1976, 30(1):1-20.
- [13] Liu S, Xu S, Wang Z, *et al.* Anti-depressant-like effect of sinomenine on chronic unpredictable mild stress-induced depression in a mouse model[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:7646-7653.
- [14] Gao T, Shi T, Weisenfeld-Hallin Z, *et al.* Sinomenine facilitates the efficacy of gabapentin or ligustrazine hydrochloride in animal models of neuropathic pain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 854:101-108.
- [15] Koshy E, Mengting L, Kumar H, *et al.* Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review[J]. *Indian J Dermatol Ve*, 2018, 84(3):251-262.

· 消 息 ·

2021 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。报道有关疼痛临床、基础研究和临床诊疗的综合性学术刊物。现为中国中文核心期刊（北京大学核心期刊）、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）来源期刊收录。《中国疼痛医学杂志》诚邀您投稿、订阅。

投稿：来稿可直接网上投稿 <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）。投稿时请注明通讯作者及基金资助信息，并提供详细的通讯地址、邮编、联系电话、E-mail 等。衷心希望《中国疼痛医学杂志》成为了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汇款至编辑部订阅。

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

投稿网址：<http://casp.ijournals.cn>

联系电话：010-82801712；010-82801705

电子邮箱：pain1712@126.com

联系人：赵磊

QQ 群：222950859 微信公众平台：pain1712

