



利多卡因凝胶贴膏联合加巴喷丁治疗 带状疱疹后神经痛

刘奎玲^{1,2} 李晓强² 孙雪华^{3△}

(¹ 滨州医学院, 烟台 264000; ² 中国人民解放军联勤保障部队第970医院疼痛科, 烟台 264000; ³ 滨州医学院烟台附属医院康复疼痛科, 烟台 264000)

带状疱疹后神经痛 (post herpetic neuralgia, PHN) 定义为带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 皮疹愈合后持续 1 个月及以上的疼痛, 是带状疱疹最常见的并发症^[1]。PHN 为剧烈疼痛, 疼痛性质多样, 如烧灼、刀割、电击、紧束感等, 多伴有痛觉过敏和疼痛异常。好发于中老年人, 常进展为难治性神经病理性疼痛。50 岁以上的带状疱疹神经痛病人发生 PHN 的概率为 40%, 而 70 岁以上的发生率高达 75%^[2]。PHN 的疼痛剧烈、病程长, 而各种治疗的不良反应及长期沉重的经济负担更使病人苦不堪言^[3]。目前国内外针对 PHN 的治疗方法主要有药物治疗、物理治疗 (常用经皮神经电刺激和超激光治疗)、神经阻滞术、神经脉冲射频调节、脊髓电刺激、鞘内给药等^[4]。目前临床常采用神经脉冲射频调节治疗 PHN, 发现有些病人短期疗效可, 但易复发。脊髓电刺激、鞘内给药对顽固性疼痛治疗好, 但是创伤大、费用高, 可能会发生脑脊液漏、感染等并发症。尤其对于老年病人自身身体机能退化, 且多合并其他基础性疾病, 对有创治疗的耐受性差。为此, 我科采用利多卡因凝胶贴膏联合口服加巴喷丁用于治疗 PHN 取得了较好地效果。

方 法

1. 一般资料

本研究经解放军第 970 医院伦理委员会批准, 选择 2018 年 12 月至 2019 年 5 月我科就诊的带状疱疹后神经痛 50 岁以上病人 80 例, 采用数字表法随机分为试验组 (T 组) 和对照组 (C 组), 每组 40 例。T 组男性 22 人, 女性 18 人。C 组男性 16 人, 女性 24 人, 两组病人一般资料比较差异无统计学意义 (见表 1)。

纳入标准: ①入院前视觉模拟评分法 (visual

analogue scale, VAS) 评分 ≥ 5 ; ②出现神经痛时间超过 1 月; ③年龄 50~80 岁, 可按时复诊, 保持联系; ④疱疹发生部位位于胸背部、腹部区域; ⑤无其他器质性疾病; ⑥无药物过敏史; ⑦入组病人持续观察 60 天。

排除标准: ①发热体温 $\geq 37.2^{\circ}\text{C}$; ②既往有精神病史; ③既往有阿片类或安定类药物滥用史; ④既往有皮肤瘙痒病史或过敏体质; ⑤皮肤有破损或疱疹未消除; ⑥既往有酰胺类局麻药过敏史。

2. 治疗方法

对照组 (C 组): 采用加巴喷丁胶囊 (剂量每粒 0.1 g, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20030662), 第 1 日: 晚上口服 0.3 g, 如耐受, 第 2 日早晚各口服 0.3 g, 第 3 日早午晚各口服 0.3 g, 若疼痛缓解 (疼痛不影响夜间睡眠, VAS ≤ 3 分, 可视为疼痛缓解), 此后以此剂量维持, 若疼痛不缓解 (疼痛影响夜间睡眠, VAS ≥ 4 分, 可视为疼痛不缓解), 根据病人的临床疼痛缓解程度及耐受情况适当调整用药量, 可将每日 3 次剂量逐渐增加 0.1~0.3 g, 最大剂量为每日 1.8 g。若加量过程中病人疼痛明显缓解, 则以此量维持。

试验组 (T 组): 在对照组基础上加利多卡因凝胶贴膏 (北京泰德制药有限公司, 国药准字 H20180007), 初始为 1 贴 (含利多卡因 700 mg 面积 14.0 cm $\times$ 10.0 cm), 12 h 后撕掉, 间歇 12 h 后可再次局部贴敷 (若疼痛面积较大可将贴膏剪成小块, 重点疼痛部位局部贴敷), 连续使用 14 天。

若治疗及观察中以上两组病人出现爆发痛或疼痛缓解不明显可临时加服氨酚曲马多镇痛, 用药 1 周, 若仍不缓解, 则该病人被剔除试验, 改换其他治疗方法。若在 60 天后病人疼痛稳定且减轻基础上, 可逐渐减少加巴喷丁使用量直至停药。若 60 天后病人疼痛仍不缓解或疼痛仍影响病人日常生活

[△] 通信作者 孙雪华 sunxuehua006@163.com

(VAS ≥ 4)可重复给予病人利多卡因凝胶贴膏治疗,或给予病人脉冲射频、脊髓电刺激等有创治疗进行干预。

3. 观察指标

随访记录病人疼痛程度、用药剂量、不良反应、合并用药情况及病人满意度。记录病人入组前、治疗7天后、14天后、21天后、30天后、60天后的VAS、睡眠质量评分(quality of sleep, QS)、加巴喷丁使用量、病人总体满意度及药物的不良反应(局麻药中毒、头晕、嗜睡、胃肠道反应、皮肤反应等)。根据病人VAS来评判病人疼痛程度变化(0代表无痛,10表示最痛)。根据睡眠质量评分来评判病人睡眠质量变化,采用向病人提问“昨晚睡得如何?”的方式来进行评定,0分表示非常好,1分表示好,2分表示一般,3分表示差,4分表示很差。病人总体满意度来评判病人对治疗的满意度情况,由病人及家属做出综合评定分为:很满意、满意、一般、不满意。

4. 统计分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析,计量数据均采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm SD$)表示,组间比较采用 t 检验,组内比较采用重复测量的方差分析;计数资料用率(%)来表示,采用 χ^2 进行检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组病人疼痛治疗情况比较

所有参与治疗的病人C组1例因失去联系退出试验,对照组中有3人使用氨酚曲马多来缓解疼痛

共13次,疼痛可缓解。79名病人均可以配合完成治疗。T组病人在30天前疼痛缓解程度明显优于C组($P < 0.05$),在30~60天病人疼痛缓解程度结果无明显差异;两组病人在治疗后7天、14天、21天、30天及60天,VAS均明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表2)。治疗后,T组病人睡眠质量明显高于C组病人($P < 0.05$,见表3)。同时T组加巴喷丁用量明显低于C组($P < 0.05$,见表4)。C组病人中有3例发生头晕,1例发生嗜睡;T组病人中有1例发生头晕,1例发生皮肤反应,两组差异具有统计学意义($P < 0.05$,见表5)。

2. 病人满意度

C组病人治疗后总体满意率为82.1%,T组病人治疗后总体满意率为92.5%,参与试验病人治疗总体满意率达87.3%,两组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

PHN是临床上常见的一种难治性神经病理性疼痛。PHN的发病机制目前尚不清楚,从神经病理学方面研究发现带状疱疹急性炎症对神经系统的破坏,导致外周及中枢的神经发生病变、皮损区的感受器变性导致中枢异常的突触再生及痛觉过敏^[5]。PHN的发生机制可能与外周敏化、中枢敏化、炎症反应、去传入等有关^[6-9]。感觉神经损伤诱导初级感觉神经元发生生理学、神经化学等的变化,引起外周伤害性感受器敏化,放大其传入的神经信号,并可影响邻近未损伤的神经元,这些生理病理改变引起外周敏化。脊髓及脊髓以上痛觉相关神经元的

表1 两组病人一般情况比较($\bar{x} \pm SD$, $n = 40$)

组别	年龄(岁)	体重(kg)	疼痛时间(月)	治疗前VAS
对照组(C组)	66.4 $\pm$ 11.3	63.6 $\pm$ 7.8	2.6 $\pm$ 0.7	6.9 $\pm$ 1.6
试验组(T组)	67.6 $\pm$ 11.5	64.2 $\pm$ 8.5	2.5 $\pm$ 0.6	7.0 $\pm$ 1.5

表2 两组病人各时段疼痛程度VAS评分比较($\bar{x} \pm SD$)

组别	治疗前	7天	14天	21天	30天	60天
对照组(C组)($n = 39$)	6.9 $\pm$ 1.6	6.8 $\pm$ 1.10 [#]	5.3 $\pm$ 1.0 [#]	4.4 $\pm$ 0.9 [#]	3.4 $\pm$ 0.4 [△]	3.0 $\pm$ 0.2 [△]
试验组(T组)($n = 40$)	7.0 $\pm$ 1.5	4.5 $\pm$ 1.17 ^{*#}	3.4 $\pm$ 1.1 ^{*#}	3.2 $\pm$ 1.0 ^{*#}	3.1 $\pm$ 1.1 ^{*△}	2.9 $\pm$ 0.3 ^{*△}

* $P < 0.05$,与对照组相比;[#] $P < 0.05$,与治疗前相比;[△] $P > 0.05$,与对照组相比

表3 两组病人睡眠质量QS评分比较($\bar{x} \pm SD$)

组别	治疗前	7天	14天	21天	30天	60天
对照组(C组)($n = 39$)	3.2 $\pm$ 0.3	2.2 $\pm$ 0.2 [#]	2.0 $\pm$ 0.1 [#]	1.6 $\pm$ 0.1 [#]	1.0 $\pm$ 0.1 [#]	0.9 $\pm$ 0.1 [#]
试验组(T组)($n = 40$)	2.3 $\pm$ 0.2	1.9 $\pm$ 0.1 ^{*#}	1.5 $\pm$ 0.2 ^{*#}	0.9 $\pm$ 0.1 ^{*#}	0.4 $\pm$ 0.1 ^{*#}	0.2 $\pm$ 0.1 ^{*#}

* $P < 0.05$,与对照组相比;[#] $P < 0.05$,与治疗前相比

表 4 两组病人加巴喷丁使用量情况 (g/d, $\bar{x} \pm SD$)

组别	7 天	14 天	21 天	30 天	60 天
对照组 (C 组) ($n=39$)	1.44 $\pm$ 0.32	1.41 $\pm$ 0.27	1.32 $\pm$ 0.29	1.28 $\pm$ 0.23	1.23 $\pm$ 0.17
试验组 (T 组) ($n=40$)	1.27 $\pm$ 0.21*	1.08 $\pm$ 0.23*	0.93 $\pm$ 0.21*	0.85 $\pm$ 0.12*	0.63 $\pm$ 0.11*

* $P < 0.05$, 与对照组相比表 5 不良反应比较 (n , %)

组别	头晕	嗜睡	皮肤反应	局麻药中毒	合计
对照组 (C 组) ($n=39$)	3 (7.7%)	1 (2.6%)	0 (0%)	0 (0%)	10.3%
试验组 (T 组) ($n=40$)	1 (2.5%)	0 (0%)	1 (2.5%)	0 (0%)	5%*

* $P < 0.05$, 与对照组相比

兴奋性异常升高或突触传递增强, 从而放大疼痛信号的传递, 包括神经元的自发性放电活动增多, 感受域扩大、对外界刺激阈值降低、对阈上刺激反应性增强等病理生理过程。脊髓及脊髓以上水平神经结构和功能改变, 包括电压门控钙离子通道 $\alpha_2\text{-}\delta$ 亚基及钠离子通道表达上调、抑制性神经元功能下降、支持细胞坏死等, 这些生理病理改变引起中枢敏化。

PHN 的病人往往伴有情感、睡眠及生活质量的损害。研究发现大于 40% 的病人伴有中重度抑郁、睡眠障碍及其他日常生活的中重度干扰^[1], 约 45% 的病人生活及情感受到中重度干扰, 表现为焦虑、抑郁、烦躁等, 疼痛严重时约 60% 病人有自杀想法^[10]。PHN 病人的疼痛改善后, 睡眠质量及精神状态均得到改善, 抑郁状态也可减轻, 对疼痛的耐受性更好, 病人生活质量也得到了一定提高。

PHN 治疗应尽早、足量、足疗程及联合治疗。临床上治疗医师一直在探索不同技术来缓解病人疼痛, 许多病人的治疗可能是一个长期的过程^[11], 需要为病人提供一个简单易于接受的方式来缓解病人的疼痛, 因此药物治疗仍为缓解 PHN 的重要手段。本研究选取年龄为 50~80 岁, 带状疱疹后疼痛超过 1 月, 发病部位位于胸背部或腹部的病人, 这些病人迫切需要一种简单易于接受的镇痛方式来缓解疼痛。利多卡因凝胶贴膏仅需在病人疼痛区域局部贴敷即可, 无痛苦、无损伤、大部分病人可接受。

本研究中采用利多卡因凝胶贴膏联合加巴喷丁治疗 PHN, 主要与两种药物作用机制有关。临床试验发现疼痛的产生与钠通道及钙通道的改变有关^[12,13]。利多卡因可结合钠通道受体 α 亚单位特定区域而阻断电压门控钠通道开放, 减少钠离子内流所引起的细胞膜去极化, 使钠通道发生可逆性构象变化, 从而抑制钠通道的活动, 进而减轻 PHN 病人的外周敏化。加巴喷丁则可与电压门控钙离子通道 (VGCC) 的 $\alpha_2\text{-}\delta$ 亚基结合, 抑制神经元细胞的钙离子内流, 减少兴奋性神经递质的过度释放, 进

而可减轻 PHN 病人的痛觉过敏及中枢敏化。因此, 本研究选用利多卡因凝胶贴膏联合加巴喷丁用于 PHN 病人的治疗, 两者联合应用既能抑制外周敏化, 又能抑制中枢敏化, 比单一使用效果更好。另外, 利多卡因还可以刺激抗炎细胞因子的分泌并阻断组织损伤部位的神经传递, 从而减轻神经源性炎症。利多卡因凝胶贴膏外用于带状疱疹后疼痛区域, 比局部涂抹利多卡因乳膏或皮下利多卡因注射, 临床释放稳定, 病人未见局麻药中毒情况, 且临床上疗效持续时间长, 皮肤不良反应发生率低, 临床应用较为方便^[14,15]。

本研究在观察 60 天后, 两组 PHN 病人的疼痛均可缓解, 联合使用利多卡因凝胶贴膏效果更好, 病人总体满意率更高, 同时加巴喷丁使用量相比对照组明显减少。其中两组病人疼痛 VAS 评分在 30~60 天无明显差异, 可能与 T 组中利多卡因凝胶贴膏抑制外周敏化并预防了中枢敏化使病人疼痛处于较低的水平有关。虽然两组病人 VAS 评分无差异在可耐受的范围内, 但 C 组加巴喷丁的使用剂量明显高于 T 组, 若适当增加 T 组加巴喷丁剂量, T 组病人 VAS 评分会进一步减低。

本研究中病人除 C 组 1 例因失去联系退出试验外, 其余病人均可配合完成试验。本研究中出现的不良反应主要以头晕、嗜睡、皮肤反应为主, 无病人因不良反应而停药。使用加巴喷丁时出现的头晕、嗜睡等不良反应主要表现在用药早期, 只要从小剂量开始, 缓慢增加用药剂量, 病人一般情况下都能耐受。T 组中有 1 例病人局部贴敷后出现皮肤瘙痒, 未见皮疹, 经给予局部涂抹炉甘石后病人症状缓解, 可继续参加临床试验。

本研究结果表明, 利多卡因凝胶贴膏联合加巴喷丁对于中重度带状疱疹后神经痛镇痛效果较好, 可显著降低病人加巴喷丁的使用量及不良反应的发生率、缩短病程、加速病人康复、提高病人生活质量、远期疗效好, 可在临床推广使用。



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共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3):161-167.
- [2] 施丽燕, 万燕杰, 徐静. 超声引导下脉冲射频治疗三叉神经第一支带状疱疹性神经痛临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(11):827-831.
- [3] Attal N. Neuropathic pain: Mechanisms, therapeutic approach, and interpretation of clinical trials [J]. Continuum, 2012, 18(1):161-175.
- [4] 张媛婧, 樊碧发, 刘星, 等. 细银质针导热松解联合臭氧注射与神经根脉冲射频治疗带状疱疹后神经痛的疗效比较 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(3):196-201.
- [5] 林志森, 杨勇, 李若瑜, 等. 带状疱疹及后遗神经痛 [J]. 临床皮肤科杂志, 2010, 39(6):393-395.
- [6] 黄宇光, 徐建国. 神经病理性疼痛临床诊疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010:309-324.
- [7] 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.
- [8] Johnson RW, Wasner G, Saddier P, et al. Postherpetic neuralgia: Epidemiology, pathophysiology and management [J]. Expert Rev Neurother, 2007, 7(11):1581-1595.
- [9] 赵志奇. 带状疱疹痛: 基础和临床概述 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 6(20):369-375.
- [10] Jeon YH. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: practical consideration for prevention and treatment [J]. Korean J Pain, 2015, 28(3):177-184.
- [11] 翟志超, 刘思同, 李慧莹, 等. 带状疱疹后神经痛治疗研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(1):55-58.
- [12] Cohen SP, 王宁. 神经病理性疼痛的发病机制及临床意义 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2014, 20(12):853-854.
- [13] 刘劲洲, 蒋宗滨. 电压门控离子通道与带状疱疹后神经痛 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(3):208-211.
- [14] 石英, 覃万翔, 陈尧华, 等. 利多卡因乳膏超前镇痛在带状疱疹后神经痛皮内阻滞的应用 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(5):396-400.
- [15] 金雨颖, 马柯. 离子通道药物在带状疱疹神经痛中的临床应用 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(2):140-143.

· 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。报道有关疼痛基础研究和临床诊疗的综合性学术刊物。现为中文核心期刊(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。《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及基金资助信息, 并提供详细的通信地址、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 微信公众平台号: pain1712

