

利多卡因外用贴剂在疼痛治疗中的应用 *

邹海娟^{1,2} 李朋梅¹ 樊碧发³ 覃旺军^{1△}

(中日友好医院¹ 药学部; ³ 疼痛科, 北京 100029; ² 中山大学附属第七医院药学部, 深圳 518107)

摘 要 利多卡因外用贴剂可直接作用于疼痛部位, 具有不良反应少、耐受性好、药物相互作用小等特点, 已被多个指南列为缓解带状疱疹后神经痛的推荐治疗用药。利多卡因外用贴剂也被广泛用于其他疼痛疾病的治疗, 但疗效与安全性尚有待进一步研究。本文就利多卡因外用贴剂特点、药代动力学、研究进展及在特殊人群中应用等方面进行综述, 以期疼痛疾病的治疗提供参考。

关键词 利多卡因; 外用贴剂; 疼痛

疼痛已被列为人体“第五大生命指征”, 然而疼痛的治疗在临床上仍然面临极大的挑战。其中, 神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 是临床常见的躯体感觉系统损伤或疾病导致的疼痛。长期疼痛不但会影响病人的睡眠、工作和生活能力, 还会增加抑郁、焦虑等情感障碍的发病率, 严重影响人类健康和生活质量。因此对慢性神经病理性疼痛及早、充分、积极的治疗可有效缓解疼痛及其伴随症状, 恢复身体机能, 提高生活质量^[1]。尽管目前有诸多药物 (如抗惊厥药、抗抑郁药、阿片类药物等) 可供选择, 但全身给药方式往往会受到药物不良反应的限制, 尤其是对于老年体弱群体。而局部给药的全身暴露量低, 安全性高, 因此可供局部给药的外用剂型 (如凝胶剂、软膏剂、贴剂等) 越来越受到临床医师的重视。

利多卡因是一种局部麻醉药, 具有麻醉和镇痛作用, 静脉注射利多卡因可导致血药浓度升高而增加心律失常风险。经皮局部给药则可避免肝脏首过效应, 提高疼痛部位局部药物浓度, 降低利多卡因全身血浆浓度, 减少全身不良反应的同时也能提高病人用药安全性和顺应性。局部利多卡因制剂已被证明可通过阻断电压门控钠离子通道 (voltage-gated sodium channels, Nav), 有效减少周围神经异常放电, 降低外周敏化而发挥镇痛作用。利多卡因凝胶/软膏可直接作用于疼痛皮肤部位, 为保持凝胶与皮肤接触并增强渗透性, 常需联合封闭敷料使用, 然而封闭敷料由于缺乏透气性, 易引起局部烧灼感且使用麻烦, 导致耐受性较差, 因此具有保护背衬层的利多卡因贴剂应运而生。其不仅用药方便, 还可保护痛觉过敏病人免受机械刺激。

1999 年 3 月美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准 5% 利多卡因贴剂 (lidocaine patch 5%, 商品名 Lidoderm[®]) 上市, 用于带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 的治疗^[2]。2007 年在欧洲, 该产品以 5% 利多卡因贴膏命名 (Versatis[®]) 被欧盟批准上市, 随后利多卡因外用贴剂仿制药也不断涌入市场^[3]。至 2018 年 2 月, 1.8% 利多卡因局部透皮系统 (ZTlido[®]) 也被美国 FDA 批准用于 PHN^[4]。同年, 利多卡因凝胶贴膏 (得百宁) 在我国上市, 填补了国内该领域的治疗空白。

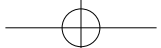
利多卡因外用贴剂 (以上剂型统称) 用于 PHN 的治疗已得到国内外临床实践指南共识的支持, 但尚未获批用于其他适应证。基于其在 PHN 治疗中的有效性和安全性, 利多卡因外用贴剂还被广泛用于其他周围神经病理性疼痛, 如糖尿病性周围神经病理性疼痛 (diabetic peripheral neuropathic pain, DPNP)、术后或创伤后神经病理性疼痛等疼痛疾病, 甚至有报道其对局部伤害感受性疼痛也有效果^[5]。但是, 在其他类型疼痛疾病治疗中的安全性和有效性尚不明确, 且国内的相关研究甚少。本文拟结合国内外最新进展, 就目前上市利多卡因外用贴剂的剂型特点、药代动力学、安全性与有效性及其在疼痛治疗领域的应用方面作一综述, 为其进一步深入研究应用提供参考依据。

一、结构与剂型特点

利多卡因化学名称为 N-(2,6-二甲苯基)-2-(二乙氨基)乙酰胺, 属酰胺类局部麻醉药, 是一种稳定的无色结晶固体。利多卡因含有胺基, pKa 为 7.9, 在弱碱性条件下可促进游离碱形成, 渗透性增加;

* 基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金 (3332020075)

△ 通信作者 覃旺军 qwj2004wang@163.com



在 pH 7.4 时的正辛醇/水系数为 43/1, 具有一定的亲脂性, 利于在组织中分布^[6]。利多卡因经皮局部给药时, 可渗透进入皮肤发挥局部镇痛作用, 从而避免肝脏首过效应, 减少全身不良反应。因此在神经病理性疼痛治疗领域, 利多卡因外用贴剂是方便且有效的剂型。目前国内外上市的利多卡因外用贴剂各有特点, 本文仅列举 Lidoderm®、ZTlido®、Mylan 仿制药贴和得百宁进行比较(见表 1)^[7]。虽然 ZTlido 的浓度较低, 但在相同表面积下(10 cm×14 cm), 每贴当量提供了等效的利多卡因暴露量。由于 ZTlido 1.8% 载药量减少 19 倍(36 mg 对 700 mg), 使用后废贴的药物残留量明显减少(20 mg 对 665 mg), 儿童或宠物的意外暴露风险也大大降低, 且 ZTlido 1.8% 在粘附性方面优于传统的 5% 利多卡因贴剂, 但二者在疗效上无明显差异, 具有生物等效性^[8]。

二、药代动力学特点

目前关于利多卡因外用贴剂的药代动力学数据主要来源于健康志愿者或 PHN 病人使用每天最大剂量(3 贴)用药 12 h 或更长时间, 连续 3 天给药的研究。

1. 吸收

局部利多卡因吸收量与覆盖的皮肤表面积和使用时间相关。以 5% 利多卡因外用贴剂为例, 当使用 3 贴利多卡因外用贴剂 12 h 后, 仅有(3±2%) 吸收进入血液循环, 至少 95% (665 mg) 的利多卡因残

留在废贴中, 且利多卡因在体内不蓄积, 4 天内达到稳态血药浓度, 也表明利多卡因浓度不会随着每日使用而增加。其吸收缓慢, 给药后 14 h 血药浓度达到峰值, 血药浓度平均峰值为 0.13 μg/ml, 该浓度远低于抗心律失常浓度(2~5 μg/ml)和中毒浓度(> 6 μg/ml) (Garnock-Jones 等, 2009)。此外, 利多卡因贴剂的吸收也受使用部位角质层的厚度、局部血管分布等因素的影响 (Baron 等, 2016)。

2. 分布

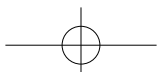
利多卡因分布容积约为 1.3 L/kg, 在低血浆浓度时 (< 1 mg/L) 约 70% 会与血浆蛋白结合 (主要是 α-1-酸性糖蛋白), 在高血药浓度(1~4 μg/ml 游离碱)下, 其血浆蛋白结合率呈浓度依赖型, 利多卡因可能通过被动扩散作用透过胎盘和血脑屏障。

3. 代谢与排泄

利多卡因主要在肝脏代谢后经肾脏排出(少于 10% 以原形排出), 尚不清楚利多卡因是否在皮肤中代谢。利多卡因被肝脏迅速代谢为多种代谢物, 包括单乙基甘氨酸二甲代苯胺 (MEGX) 和甘氨酸二甲代苯胺 (GX), 这两种药物的药理活性均与利多卡因相似, 但有效性低于利多卡因。少量代谢物二甲苯胺, 药理活性未知, 但在大鼠中发现有致癌性。此外, 局部利多卡因全身吸收少, 其潜在药物相互作用也较少, 但在同时与 I 型抗心律失常药(如美西律)或其他局部麻醉药联用时仍需注意可能发生药物相互作用。

表 1 已上市利多卡因外用贴剂特点

	Lidoderm®	ZTlido®	Mylan 仿制药贴	得百宁
剂型	贴剂	局部透皮给药系统	贴剂	凝胶贴膏
衬层制剂成分	水凝胶	非水聚合物	非水聚合物	水凝胶
衬层利多卡因浓度	5%	1.8%	5%	5%
利多卡因含量/贴	700 mg (每 g 膏含 50 mg)	36 mg (每 g 膏含 18 mg)	140 mg (每 g 膏含 50 mg)	700 mg (每 g 膏含 50 mg)
释放衬层	不穿孔的	穿孔的	不穿孔的	不穿孔的
尺寸	14.0 cm×10.0 cm	14.0 cm×10.0 cm	14.0 cm×10.0 cm	14.0 cm×10.0 cm
厚度	0.16 cm	0.08 cm	0.02 cm	0.16 cm
重量	14 g	2 g	2.8 g	14 g
粘附性	++	+++	+	++
生物利用度	~3%±2%	~45%	~11%±4%	~3%±2%
药物残留量	≥ 665 mg	~20 mg	~115 mg	≥ 665 mg
最大日剂量	3 贴	3 贴	3 贴	3 贴
24 h 内最长使用时间	12 h	12 h	12 h	12 h
批准适应证	PHN	PHN	PHN	PHN





三、作用机制

利多卡因在局部使用时,需要渗透到皮肤中发挥作用。皮肤外层主要由角质形成细胞及之间的脂质基质构成,形成渗透屏障。具有极性和水溶性的化合物无法穿透该屏障,但是利多卡因具有脂溶性,可渗透作用于皮肤周围神经纤维的区域。此外,据报道目前使用的贴剂可渗透皮肤约 8~10 mm,所渗入皮肤的利多卡因剂量足以产生镇痛作用,但不会引起麻醉^[7]。利多卡因局部给药的确切机制尚不明确,目前研究普遍认为利多卡因贴剂的镇痛作用可能是通过利多卡因局部扩散作用及药贴的屏障作用共同实现的。

1. 局部扩散作用

经皮的利多卡因作用机制主要是通过阻滞钠通道而抑制损伤神经纤维异常放电,阻断小的受损或功能异常的无髓鞘 C 纤维和小髓鞘 A δ 纤维的 Na_v1.7 和 Na_v1.8 钠通道,减少痛觉神经纤维异位放电而起局部镇痛作用,但不足以阻断大的有髓 A β 感觉纤维上的钠通道,因此利多卡因贴剂不会引起局部麻醉作用。同时,其还可通过稳定神经细胞膜,降低受损的传入神经活性,抑制角质形成细胞释放相关炎性介质,激活刺激性瞬时受体电位离子通道蛋白 (transient receptor potential channels, TRP) 受体 (TRPV1 和 TRPA1),诱导伤害性神经元脱敏,减少痛觉信号的产生而发挥镇痛作用^[9]。

2. 药贴屏障作用

利多卡因药贴具有一定的屏障作用。其可作为一种封闭的输送系统,通过防止水分流失促进皮肤的水合作用,继而增强了皮肤对药物的吸收,同时可提供机械保护,防止皮肤区域免受异常刺激(衣服摩擦或无意触碰),以免引发疼痛感觉。水凝胶辅料剂型还可有皮肤冷却作用。

四、安全性与耐受性

总体而言,利多卡因外用贴剂的安全性与耐受性均较好。关于利多卡因贴剂最常报告的不良反应是药贴应用部位的轻中度局部皮肤红斑、皮疹、瘙痒或刺激、灼热感等反应,且通常是暂时性的。在仅用安慰剂贴剂治疗的病人中也有发现类似反应,这可能与利多卡因贴剂的敷贴相关,去除敷贴后常可缓解。全身不良反应发生可能性较低,包括头晕、嗜睡、肌肉抽搐、心动过缓等。其药代动力学研究表明即使每天连续使用 4 贴利多卡因贴剂持续 18 h 和 24 h,其全身不良事件和药物相互作用风险也相对较低,且在短期和长期均显示出良好的耐受性 (Navoz 等, 2015)。虽然局部吸收全身性药

物的风险相对较低,但过度使用、或在破损皮肤上使用高剂量利多卡因也可能导致利多卡因过度暴露,因此在使用上应注意贴于完整、干燥、不易刺激的皮肤。

五、临床应用

尽管目前利多卡因贴剂仅获批用于 PHN,但在其他疼痛疾病治疗中也可能带来获益。由于伤害性感受器钠离子通道上调是其中一种重要的疼痛机制,钠离子通道阻滞剂利多卡因外用贴剂可能有助于缓解伤害感受器兴奋的异常性疼痛感觉。Demant 等^[10]进行了一项随机双盲实验探究不同疼痛表型组间的效果差异,发现利多卡因贴剂对伤害感受器兴奋型的神经病理性疼痛疗效更加显著。Amato 等^[5]进行了一项观察性的真实世界研究,观察利多卡因外用贴剂在局限性神经病理性和/或炎性疼痛(如 PHN、创伤/手术后或肌肉骨骼疼痛)中的疗效和安全性,结果显示用药后所有类型疼痛病人的疼痛强度和疼痛区域均较前降低。以下将对利多卡因外用贴剂常见临床应用进行综述。

1. 带状疱疹后神经痛

PHN 作为带状疱疹并发症之一,严重影响病人的生活质量,利多卡因外用贴剂作为单一或联合方案可有助于缓解 PHN 疼痛、提高生活质量和睡眠水平^[11]。在疗效上,利多卡因外用贴剂的全面临床评估数据证实其在 PHN 中缓解疼痛的效果与普瑞巴林相当,但耐受性更好,不良反应更少,在长期使用的安全性上(≤ 7 年)也可持续获益^[12]。与其他推荐用于 PHN 治疗的局部用药(如辣椒素)相比,利多卡因外用贴剂也是疗效和耐受性最好的药物^[13]。在医疗费用上,对于使用常规镇痛药疼痛缓解不满意或无法耐受三环抗抑郁药或存在禁忌的 PHN 病人,利多卡因外用贴剂与加巴喷丁、普瑞巴林相比更具成本效益^[14]。对于单药治疗(口服或局部用药)治疗效果不佳的病人,利多卡因外用贴剂还可与口服药物联合进一步缓解疼痛,尤其对于老年人群,可减少其他药物不良反应的同时提高镇痛疗效^[15]。对于顽固性 PHN 病人还可考虑行神经阻滞治疗联合利多卡因外用贴剂提高治疗效果^[16]。

2. 糖尿病性周围神经病理性疼痛

DPNP 病人常表现为感觉异常相关的疼痛,利多卡因贴剂局部应用已被证实可有效减轻 DPNP 病人的神经病理性疼痛症状。网络荟萃分析比较了 5% 利多卡因贴剂与其他相关药物包括阿米替林、普瑞巴林、辣椒素乳膏、加巴喷丁和安慰剂用于 DPNP 的缓解疗效,结果表明 5% 利多卡因贴剂疼痛减轻



效果与阿米替林、辣椒素、加巴喷丁和普瑞巴林相当,并且与全身给药相比,局部给药不良反应更少^[17]。Yang 等^[18]综述评估了 5 篇文献,证实利多卡因外用贴剂可显著改善 DPNP 病人疼痛强度,提高生活质量。

3. 术后或创伤后神经病理性疼痛

手术(如开胸手术、膝关节/髋关节置换术、乳房切除术等)或创伤后可导致慢性神经病理性疼痛。一项随机对照试验评估连续使用利多卡因外用贴剂 8 周对开胸术后神经病理性疼痛病人的疗效,结果表明 5% 利多卡因外用贴剂组疼痛评分改善程度优于安慰剂组,证实了其在睡眠、生活质量的提高上有积极作用^[19]。另一项纳入 36 名膝关节术后神经病理性疼痛病人的随机双盲对照临床试验显示使用利多卡因贴剂 3 个月疼痛可逐渐减轻,并显著改善了痛觉过敏、冷热刺激等感觉异常情况^[20]。总体而言,鉴于术后慢性疼痛的高发生率,利多卡因贴剂在该领域的应用可能具有一定的临床价值。

4. 腰痛

慢性腰痛 (low back pain, LBP) 是一种复杂的疾病,可能涉及伤害感受性和神经病理性疼痛机制。Santana 等^[21]纳入了 7 项研究评估利多卡因贴剂对慢性腰痛的有效性和安全性,结果显示经利多卡因外用贴剂干预后,病人疼痛强度有所减轻,短期(< 6 周)内耐受性良好,但仍需高质量更长时间的研究证实。一项回顾性病例分析报道了患有颈胸腰椎相关神经病理性疼痛病人在使用利多卡因外用贴剂进行长达 24 个月(平均治疗时间 7.6 个月)治疗后,疼痛强度明显降低,且耐受性良好^[22]。利多卡因外用贴剂或可为腰痛病人提供一种有效的治疗选择。

5. 骨性关节炎疼痛

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 疼痛并不是利多卡因的适应证,但有研究表明利多卡因外用贴剂可有效辅助 OA 中的治疗,这可能与炎性疼痛中 Na_v 的功能受到多种炎性介质如前列腺素 (PGE₂)、白介素 1 β (IL-1 β) 的调节相关^[9]。几项小型研究探究了利多卡因外用贴剂在 OA 病人中的应用效果,结果显示联用利多卡因外用贴剂可降低对传统镇痛药反应不佳 OA 病人的疼痛强度,缓解 OA 僵硬程度,改善身体机能,提高睡眠质量,为临床医师提供了一种有效的 OA 局部镇痛选择,但仍需进一步高质量随机对照试验证实^[6]。

六、在特殊人群中应用

在不同的人群中,利多卡因外用贴剂药动学与

药效学各有差异。对于充血性心力衰竭病人,利多卡因分布容积有所减小,清除减少;肝功能不全病人则不能正常代谢利多卡因,应慎用利多卡因贴剂。在妊娠、哺乳期病人中应用尚无相关研究。以下就利多卡因外用贴剂在老年、儿童和肾功能不全病人中应用进行介绍。

1. 老年病人

老年人中慢性疼痛的患病率较高,且常合并多种基础疾病,用药依从性较差,因此老年病人的镇痛治疗具有独特的挑战。药代动力学数据显示,随着年龄的增长,局部利多卡因吸收的总体趋势会降低,进入全身循环的利多卡因剂量在老年病人中似乎更低。对于年老和/或体弱的病人或合并多重用药的病人,利多卡因外用贴剂具有良好的耐受性和较少的药物相互作用,且药物不良反应低。一项针对老年 PHN 病人(平均年龄 70 岁)的横断面研究发现,5% 利多卡因贴剂治疗的病人可在减轻疼痛的同时保持病人认知完整性,而全身治疗特别是经抗抑郁药治疗的病人在警惕性、决策力和记忆力方面均显著受损^[23]。因此利多卡因局部给药在缓解疼痛的同时可能有利于逆转与疼痛和抗抑郁药物相关的认知障碍。

2. 儿童病人

局部给药方式可极大提高患儿的顺应性,降低全身不良反应,对儿童治疗而言优势更为明显。有病例报道表明利多卡因贴剂对患有局部神经病理性疼痛的儿童和青少年有效,具有一定的临床实用性,对于存在神经病理性疼痛的癌症患儿经验用利多卡因贴剂可能是获益的,但尚无大型临床研究明确其在该人群中安全性和有效性^[24]。在有限的儿童数据中表明,局部利多卡因的血浆水平比毒性水平低很多倍,与成人数据保持一致^[25]。一项前瞻性服务评估研究显示在 115 名儿童和青少年中有 69% 获得疼痛改善,且无严重不良反应,支持 5% 利多卡因贴剂在患有局部神经病理性疼痛的儿童和青少年中的疗效,并证实了其耐受性和安全性^[26]。由于缺乏明确的安全性和有效性数据,且儿童在使用利多卡因外用贴剂过程中可能存在意外黏膜吸收(经眼睛或口鼻)而产生严重毒性作用,因此在儿童病人中使用需谨慎。

3. 肾功能不全的病人

尚无专门针对利多卡因外用贴剂对肾功能不全病人的疗效和安全性研究。一项研究将肾功能不全(肌酐清除率 30~60 ml/min)或不耐受普瑞巴林的病人单独使用 5% 利多卡因贴剂进行为期 12 周的治疗,其中 30 名肾功能不全病人中有 9 名(30%)



发生了药物不良反应, 大多数是轻度或中度的应用部位反应, 四名病人 (13.3%) 由于与皮肤相关不良反应而提前停药, 但无严重的不良反应报告^[27]。这也提示对于肾功能不全或不耐受全身给药的病人, 试验性地选择将局部利多卡因应用于镇痛治疗或许是一种有效且耐受良好的替代方法。

七、指南推荐意见

目前利多卡因外用贴剂的说明书推荐适应证均为 PHN。2010 欧洲神经科学协会联盟 (EFNS) 神经病理性疼痛药物治疗指南将三环类抗抑郁药或加巴喷丁/普瑞巴林和局部利多卡因作为治疗 PHN 的一线药物 (A 级证据)^[28]。2015 年一项国际疼痛学会 (IASP) 的关于成人神经病理性疼痛药物治疗的系统评价和荟萃分析提出, 由于证据质量较差, 不再推荐利多卡因贴剂作为一线药物。但是, 基于其良好的安全性和实用价值, 仍建议利多卡因贴剂作为周围神经病理性疼痛的二线治疗, 尤其可考虑倾向于在老年体弱病人中应用^[29]。2017 年加拿大疼痛学会 (CPS) 慢性神经病理性疼痛的药物治疗共识推荐局部用利多卡因作为 PHN 的二线治疗方案, 但其在术后周围神经痛或混合性神经痛病人的治疗存在疗效矛盾的证据, 因此被列为了神经病理性疼痛治疗的四线药物^[30]。尽管如此, 我国 2020 年版周围神经病理性疼痛诊疗专家共识则仍推荐 5% 利多卡因贴剂及凝胶剂用于 PHN 和术后或创伤后 NP 的一线治疗药物^[1]。从以上指南意见可看出, 利多卡因外用贴剂在神经病理性疼痛治疗领域仍占据重要的地位。

八、总结与展望

综上所述, 经皮给药的利多卡因外用贴剂具有全身不良反应低、药物相互作用小、耐受性良好等特点, 已被证实治疗 PHN、DPNP 等慢性神经病理性疼痛中具有良好的镇痛效果, 是合并多种基础疾病老年体弱病人的适宜选择。临床医师可考虑将利多卡因贴剂以单一或联合疗法作为急性和慢性疼痛多模式治疗的一部分。在某些情况下, 利多卡因外用贴剂对其他神经病理性或伤害感受性疼痛也表现出一定的镇痛效果, 但仍需更多高质量随机对照试验进一步提高其证据质量, 同时期待生物利用度更高、粘附力和舒适性更佳、不良反应更小的局部利多卡因透皮给药系统的进一步研发。

参 考 文 献

[1] 周围神经病理性疼痛诊疗中国专家共识 [J]. 中国疼

痛医学杂志, 2020, 26(5):321-328.

- [2] Comer AM, Lamb HM. Lidocaine patch 5%[J]. *Drugs*, 2000, 59(2):245-249, 250-251.
- [3] Garnock-Jones KP, Keating GM. Lidocaine 5% medicated plaster: a review of its use in postherpetic neuralgia[J]. *Drugs*, 2009, 69(15):2149-2165.
- [4] ZTlido-a new lidocaine patch for postherpetic neuralgia[J]. *Med Lett Drugs Ther*, 2019, 61(1568):41-43.
- [5] Amato F, Duse G, Consoletti L, *et al*. Efficacy and safety of 5% lidocaine-medicated plasters in localized pain with neuropathic and/or inflammatory characteristics: an observational, real-world study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(18):4228-4235.
- [6] Gudín J, Nalamachu S. Utility of lidocaine as a topical analgesic and improvements in patch delivery systems[J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(1):28-36.
- [7] Gudín J, Webster L R, Greuber E, *et al*. Open-label adhesion performance studies of a new lidocaine topical system 1.8% versus lidocaine patches 5% and lidocaine medicated plaster 5% in healthy subjects[J]. *J Pain Res*, 2021, 14:513-526.
- [8] Gudín J, Argoff C, Fudin J, *et al*. A randomized, open-label, bioequivalence study of lidocaine topical system 1.8% and lidocaine patch 5% in healthy subjects[J]. *J Pain Res*, 2020, 13:1485-1496.
- [9] Kocot-Kepska M, Zajackowska R, Mika J, *et al*. Topical treatments and their molecular/cellular mechanisms in patients with peripheral neuropathic pain-narrative review[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(4):450.
- [10] Demant DT, 周萌萌. 5% 的利多卡因贴剂治疗外周神经病理性疼痛与疼痛的表现型相关——一种随机、双盲、以安慰剂为对照的研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(10):763.
- [11] Binder A, Rogers P, Hans G, *et al*. Impact of topical 5% lidocaine-medicated plasters on sleep and quality of life in patients with postherpetic neuralgia[J]. *Pain Manag*, 2016, 6(3):229-239.
- [12] de Leon-Casasola OA, Mayoral V. The topical 5% lidocaine medicated plaster in localized neuropathic pain: a reappraisal of the clinical evidence[J]. *J Pain Res*, 2016, 9:67-79.
- [13] Liu X, Wei L, Zeng Q, *et al*. The treatment of topical drugs for postherpetic neuralgia: a network Meta-analysis[J]. *Pain Physician*, 2020, 23(6):541-551.
- [14] Liedgens H, Obradovic M, Nuijten M. Health economic evidence of 5% lidocaine medicated plaster in post-herpetic neuralgia[J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2013, 5:597-609.
- [15] 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(7):1677-1687.
- [16] 米俊, 郝利军, 宋丽萍, 等. 神经阻滞联合利多卡因凝胶贴治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(1):66-68.
- [17] Wolff RF, Bala MM, Westwood M, *et al.* 5% lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): a systematic review[J]. Swiss Med Wkly, 2010, 140(21-22):297-306.
- [18] Yang XD, Fang PF, Xiang DX, *et al.* Topical treatments for diabetic neuropathic pain[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(3):1963-1976.
- [19] Sansone P, Passavanti MB, Fiorelli A, *et al.* Efficacy of the topical 5% lidocaine medicated plaster in the treatment of chronic post-thoracotomy neuropathic pain[J]. Pain Manag, 2017, 7(3):189-196.
- [20] Pickering G, Voute M, Macian N, *et al.* Effectiveness and safety of 5% lidocaine-medicated plaster on localized neuropathic pain after knee surgery: a randomized, double-blind controlled trial[J]. Pain, 2019, 160(5):1186-1195.
- [21] Santana JA, Klass S, Felix ER. The Efficacy, Effectiveness and safety of 5% transdermal lidocaine patch for chronic low back pain: a narrative review[J]. PM R, 2020, 12(12):1260-1267.
- [22] Likar R, Kager I, Obmann M, *et al.* Treatment of localized neuropathic pain after disk herniation with 5% lidocaine medicated plaster[J]. Int J Gen Med, 2012, 5:689-692.
- [23] Pickering G, Pereira B, Clere F, *et al.* Cognitive function in older patients with postherpetic neuralgia[J]. Pain Pract, 2014, 14(1):E1-E7.
- [24] Friedrichsdorf SJ, Nugent AP. Management of neuropathic pain in children with cancer[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2013, 7(2):131-138.
- [25] Orellana SM, Yanez V, Hidalgo G, *et al.* 5% lidocaine medicated plaster use in children with neuropathic pain from burn sequelae[J]. Pain Med, 2013, 14(3):422-429.
- [26] Goddard JM, Reaney L. Lidocaine 5%-medicated plaster (Versatis) for localised neuropathic pain: Results of a multicentre evaluation of use in children and adolescents[J]. Br J Pain, 2018, 12(3):189-193.
- [27] Rehm S, Binder A, Baron R. Post-herpetic neuralgia: 5% lidocaine medicated plaster, pregabalin, or a combination of both? A randomized, open, clinical effectiveness study[J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(7):1607-1619.
- [28] Attal N, Cruccu G, Baron R, *et al.* EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(9):1113-1188.
- [29] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(2):162-173.
- [30] Mu A, Weinberg E, Moulin DE, *et al.* Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian pain society consensus statement[J]. Can Fam Physician, 2017, 63(11):844-852.

(上接第 844 页)

- in a rat model of bone cancer pain[J]. Neurosci Bull, 2012, 28(2):165-172.
- [31] Li Y, Cai J, Han Y, *et al.* Enhanced function of TRPV1 via up-regulation by insulin-like growth factor-1 in a rat model of bone cancer pain[J]. Eur J Pain, 2014, 18(6):774-784.
- [32] Ghilardi JR, Rohrich H, Lindsay TH, *et al.* Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain[J]. J Neurosci, 2005, 25(12):3126-3131.
- [33] Wakabayashi H, Wakisaka S, Hiraga T, *et al.* Decreased sensory nerve excitation and bone pain associated with mouse Lewis lung cancer in TRPV1-deficient mice[J]. J Bone Miner Metab, 2018, 36(3):274-285.
- [34] Niiyama Y, Kawamata T, Yamamoto J, *et al.* SB366791, a TRPV1 antagonist, potentiates analgesic effects of systemic morphine in a murine model of bone cancer pain[J]. Br J Anaesth, 2009, 102(2):251-258.
- [35] Garami A, Shimansky YP, Rumbus Z, *et al.* Hyperthermia induced by transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) antagonists in human clinical trials: Insights from mathematical modeling and Meta-analysis[J]. Pharmacol Ther, 2020, 208:107474.
- [36] Sapio MR, Neubert JK, LaPaglia DM, *et al.* Pain control through selective chemo-axotomy of centrally projecting TRPV1+ sensory neurons[J]. J Clin Invest, 2018, 128(4):1657-1670.