

## 利多卡因凝胶贴膏联合普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛临床疗效 \*

姜援<sup>1</sup> 陈文琦<sup>1</sup> 徐雨婷<sup>2</sup> 潘敏<sup>1</sup> 张晓荣<sup>1</sup> 戴洁<sup>1△</sup>(<sup>1</sup>南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)皮肤科,南京210006; <sup>2</sup>南京市职业病防治院,南京210009)

带状疱疹由水痘-带状疱疹病毒感染引起,其典型的临床表现为神经病理性疼痛且沿神经单侧带状分布的簇集性红斑水疱。而该病最常见的并发症就是带状疱疹后神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)<sup>[1]</sup>。PHN是在带状疱疹皮损好转消退1个月后仍有疼痛,其发病率随着年龄的增加而增加。在中国人群中,有29.8%的带状疱疹病人可能会出现带状疱疹后神经痛<sup>[2]</sup>,国外有研究报道带状疱疹发生PHN的平均概率为10%~20%<sup>[3]</sup>。PHN不仅会使病人遭受巨大的痛苦,生活质量下降,且需要更多的社会关怀<sup>[3]</sup>。

目前,针对该病指南推荐对病人采用分级治疗,一线药物为钙离子通道阻滞剂(加巴喷丁和普瑞巴林)、三环类抗抑郁药(去甲替林、阿米替林或去西帕明)、局部利多卡因贴剂<sup>[4]</sup>。长期系统用药会带来一系列不良反应,例如钙通道阻滞剂会引起嗜睡、共济失调、眼球震颤、出血性胰腺炎、外周水肿等不良反应;三环类抗抑郁药可导致抗胆碱能、心血管事件等不良反应<sup>[5]</sup>。5%利多卡因凝胶贴膏是一种新型的局部治疗药物,也是治疗PHN的一线选择<sup>[6]</sup>,特别适合用于老年PHN病人群体。其可能的药理机制是:利多卡因通过阻断电压门控钠通道产生镇痛作用,而钠通道被阻塞后会导致异位放电减少,进而抑制外周敏化<sup>[7]</sup>。另外,利多卡因可抑制损伤神经纤维的异位放电、抑制交感神经活动、抑制脊髓C纤维的活性,进而预防中枢敏化<sup>[8]</sup>。普瑞巴林是通过拮抗结合到电压依赖性钙通道的α2-δ亚基上,阻断神经递质如去甲肾上腺素、谷氨酸和P物质的释放而发挥抑制中枢敏化作用<sup>[9]</sup>。两者联合治疗可同时有效减轻PHN的外周和中枢敏化,减少系统用药使用量及不良反应。刘奎玲等<sup>[10]</sup>报道5%利多卡因凝胶联合加巴喷丁治疗PHN,该文献中采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分评估PHN。本研究采用5%利多卡因凝胶贴膏联

合普瑞巴林治疗PHN,且采用了专家共识<sup>[11]</sup>推荐使用的PHN评估工具McGill疼痛问卷简表(Short-form McGill pain questionnaire, SF-MPQ),该评估方法具有良好的信度和效度,主要用于评估PHN治疗后疼痛程度的变化或疼痛性质,可对疼痛进行多维度的测量<sup>[12]</sup>。

### 方 法

#### 1. 一般资料

本研究经南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)伦理委员会批准(KY20181102-02),选择2019年1月至2021年3月我科门诊符合纳入标准的PHN病人104例,按治疗方案分为联合治疗组(5%利多卡因凝胶贴膏联合普瑞巴林)和对照组(单用普瑞巴林),联合治疗组54人,其中男性22人,女性32人,年龄51~87岁,平均年龄(64.5±9.4)岁。对照组50人,其中男性15人,女性35人,年龄54~84岁,平均年龄(65.0±8.3)岁,两组病人一般资料比较差异无统计学意义(见表1)。治疗前所有病人都签署知情同意书。

纳入标准:①符合PHN诊断标准<sup>[11]</sup>,在皮损消退后仍疼痛>1个月;②数字评分法(numerical rating scale, NRS)评分>4;③年龄>50岁且能接受正常随访,所有病人都观察8周。

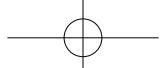
排除标准:①既往病史对利多卡因或酰胺类过敏;②PHN部位仍有疱疹或皮炎;③已采用神经阻滞或神经外科干预来控制疼痛;④具有以下疾病:患有其他严重疼痛疾病、有肝肾疾病、正在使用免疫抑制剂、HIV病人或癌症病人。

#### 2. 治疗方法

联合治疗组采用5%利多卡因凝胶贴膏(北京泰德制药股份有限公司,国药准字H20180007)联合普瑞巴林胶囊(辉瑞制药有限公司,国药准

\*基金项目:国家自然科学基金(81402619);南京市医学科技发展项目(YKK18109)

△通信作者 戴洁 karry\_dj@126.com



字 J20100102) 治疗, 5% 利多卡因凝胶贴膏用法如下: 贴膏剪块, 贴于疼痛最剧烈部位 (单次同时最多使用 3 贴), 24 h 内累计贴敷时间不超过 12 h, 共贴 4 周。普瑞巴林胶囊 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 J20100102) 用法如下: 在治疗的第 1 周每日 150 mg, 治疗的第 2 周每日 300 mg, 每日 2 次, 口服。治疗期间, 疼痛好转且 NRS 评分 < 3, 以此剂量维持。如疼痛不缓解且 NRS 评分 > 4, 逐渐增加剂量, 直至增加到最大剂量每日 600 mg。在加量过程中, 若病人疼痛缓解可耐受, 则采用此剂量维持。根据病人疼痛缓解及耐受情况调整普瑞巴林使用剂量。

对照组只单纯采用普瑞巴林治疗, 使用方法同上。两组病人在治疗前、治疗后 4 周、8 周均做肝肾功能和血常规检查, 结果均正常。

在治疗观察期间, 可临时加用氨酚曲马多用于疼痛缓解不佳的病人, 使用 1 周, 如果不能缓解, 将被剔除本研究, 建议病人到疼痛科进行神经介入或其他治疗。

### 3. 临床评估和疗效观察

分别于治疗前、1 周、2 周、3 周、4 周、8 周评估病人 NRS 评分和皮肤病生活质量评分 (dermatology life quality index, DLQI), 于治疗前、8 周采用 McGill 疼痛问卷简表 (Short-form McGill pain questionnaire, SF-MPQ)<sup>[12]</sup> 进行评估。NRS 评分评估病人疼痛程度: 无痛: 0 分, 轻度疼痛: 1~3 分, 中度疼痛: 4~6 分, 重度疼痛: 7~9, 剧烈疼痛: 10 分, 病人通过选择一个数字来描述当前的疼痛程度<sup>[13]</sup>。DLQI 评分<sup>[14]</sup> 包括症状、社交体育、日常生活、工作学习、个人生活、治疗感受等 6 个维度 10 个条目, 采用 Likert 4 级评分法, 每个条目 0 分、1 分、2 分、3 分, 分别表示无、少许、严重、非常严重, 该评分值越高说明该病人的疾病对生活质量影响越高, 生活质量越差。SF-MPQ 评分<sup>[15]</sup> 是由 MPO 简化而来, 包括由 11 个词或项的感觉分量表和 4 个词或项的情感分量表组成 PPI、当前疼痛强度 (present pain intensity, PRI) 和视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分, PRI 在强度表上分为 0 (无)、1 (轻度)、2 (中度)、3 (重度)。当前疼痛强度的评分范围为 0~5, VAS 评分范围为 0~10 (0 为无痛, 10 为剧痛), 总得分是三者之和。

安全性评价包括实验室检查 (肝肾功能, 血常规)、生命体征、药物相关不良反应。

### 4. 统计学分析

采用 graphpad prism 8.0 软件进行统计学分析, 计量资料符合正态分布, 用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm SD$ )

表示。组间比较采用独立样本的 *t* 检验, 组内比较采用重复测量的方差分析。计数资料使用  $\chi^2$  检验, 检验水准  $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。对于临时加用氨酚曲马多或被剔除的病人, 均采用意向性分析方法分析数据。

## 结 果

### 1. 两组病人 NRS 评分比较

两组病人 NRS 评分比较发现, 基线水平两者评分差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 在 1~8 周联合治疗组评分明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 两组病人组内不同随访时间比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 2)。

### 2. 两组病人 DLQI 评分比较

两组病人 DLQI 评分比较发现, 治疗前 1 周及治疗后 1 周两组病人相差不大 ( $P > 0.05$ ), > 1 周后两组病人 DLQI 评分联合治疗组评分低于对照组 ( $P > 0.05$ ), 两组病人组内不同随访时间比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 3)。

### 3. 两组病人 SF-MPQ 评分比较

联合治疗组 SF-MPQ、PPI 和 VAS 评分及感觉情感评分在随访终点 8 周与基线差值绝对值均大于对照组, 随访终点 8 周与基线的差值比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 4)。

### 4. 两组病人普瑞巴林使用量比较

联合治疗组在 3~8 周普瑞巴林使用量明显少于对照组 ( $P < 0.05$ , 见表 5)。

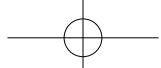
### 5. 安全性评价

联合治疗组病人在 5% 利多卡因凝胶贴膏处出现皮肤刺激 1 例 (1.8%) 和红斑症状 2 例 (3.7%), 总不良反应发生率为 5.5%。上述不良反应均为轻度且均在去除贴膏后缓解; 出现头晕、嗜睡症状 3 例 (5.56%)。对照组出现头晕、嗜睡症状 7 例 (14%)、呕吐 2 例 (4%)、便秘症状 1 例 (2%), 总不良反应发生率为 20%。对两组病人使用普瑞巴林不良反应进行统计学分析, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 6)。使用 5% 利多卡因凝胶贴膏上述不良反应均为轻微不良反应, 未发生其他严重不良反应, 未经特殊处理自行缓解。

整个观察过程中尚未发现使用 5% 利多卡因凝胶贴膏治疗对实验室参数或生命体征有影响, 两组病人肝肾功能血常规检测未见异常。

### 6. 对临时加用氨酚曲马多或剔除病人分析

对临时加用氨酚曲马多或剔除病人, 所有数据



均采用意向性分析方法分析, 对不能缓解的病人将被剔除出本研究, 剔除者年龄>75岁, 且有基础疾病, 初诊时NRS评分>7, 经过敏感性分析发现与主要分析结果相一致, 说明以上分析结论稳健。

表1 两组病人一般资料比较

组别	例数	男	女	年龄(岁)
对照组	50	15	35	68.8±8.0
联合治疗组	54	22	32	64.2±9.7
$\chi^2/t$		1.3		1.6
P		0.253		0.120

表2 两组病人NRS评分比较

组别	例数	治疗前	1周	2周	3周	4周	8周
对照组	50	6.6±1.4	5.2±1.4*	4.2±1.0*	3.2±1.1*	2.8±1.0*	1.9±0.9*
联合治疗组	54	6.1±1.5	4.1±1.7*	3.1±1.6*	2.3±1.4*	1.6±1.4*	1.3±0.9*
$t$		1.3	2.4	2.5	2.1	3.0	2.2
P		0.212	0.024	0.016	0.045	0.005	0.034

\*P<0.05, 与治疗前相比

表3 两组病人DLQI评分比较

组别	例数	治疗前	1周	2周	3周	4周	8周
对照组	50	16.2±3.6	13.7±3.9*	11.5±3.2*	7.8±2.9*	6.4±2.9*	3.6±2.2*
联合治疗组	54	15.1±2.9	11.5±3.7*	8.4±3.9*	5.5±3.0*	3.6±3.4*	2.2±1.5*
$t$		1.1	2.5	2.7	2.3	2.7	2.4
P		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

\*P<0.05, 与治疗前相比

表4 两组病人简化McGill疼痛评分比较

疼痛评分	对照组(n=50)			联合治疗组(n=54)			P
	治疗前	8周	差值	治疗前	8周	差值	
SF-MPO	20.1±3.7	8.8±2.8	-11.3±2.1	20±2.6	5.4±1.8	-14.6±2.7	<0.05
PPI	4.0±0.8	2.5±1.4	-2.1±1.0	4.0±0.7	1.2±0.7	-2.8±0.9	<0.05
VAS	6.8±1.2	2.5±1.4	-4.4±1.4	6.6±1.1	1.3±0.6	-5.2±1.2	<0.05
感觉评分	7.1±1.2	3.1±0.9	-3.9±1.1	7.3±1.3	2.3±0.8	-5.1±0.9	<0.05
情感评分	2.2±1.1	1.3±0.9	-0.9±0.6	2.2±0.8	0.7±0.7	-1.5±1.0	<0.05
总分	9.3±2.1	4.4±1.5	-4.9±1.3	9.4±1.5	2.9±1.0	-6.5±1.4	<0.05

表5 两组病人普瑞巴林使用量情况(mg/d,  $\bar{x} \pm SD$ )

组别	1周	2周	3周	4周	8周
对照组(n=50)	141.2±24.9	277.9±63.7*	421.9±63.7*	476.5±137.6*	204.4±173.7*
联合治疗组(n=54)	138.8±27.5	277.5±49.3*	371.3±92.6*	285.0±115.7*	97.5±88.1*
$t$	0.3	0.0	2.1	4.6	2.4
P	0.782	0.981	0.040	<0.0001	0.021

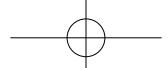
\*P<0.05, 与治疗前相比

表6 两组病人系统用药不良反应情况

组别	例数	头晕/嗜睡	呕吐	便秘	合计	P
对照组	50	7(14%)	2(4%)	1(2%)	20%	
联合治疗组	54	3(5.5%)	0	0	5.56%	0.037

## 讨 论

带状疱疹后神经痛(PHN)是由带状疱疹引起的神经病理性疼痛, 是一种持续的疼痛状态, 通常表现为持续数月或数年的深度疼痛或灼痛、阵发性刺痛、痛觉过敏(疼痛刺激比预期更痛)、异位性疼痛<sup>[16]</sup>。该疼痛会产生生理、社会和心理负担, 疼痛经常会干扰睡眠和认知。由于疼痛难忍, 甚至有些病人会与社会脱节, 产生抑郁和焦虑情绪<sup>[17]</sup>。



PHN 发病机制目前尚不明确, 可能是由中枢和外周神经系统的紊乱引起。在带状疱疹病毒复苏后, 会导致周围神经发生炎症反应和受损。外周神经损伤后引起炎症介质释放(包括花生四烯酸、脂质代谢物、缓激肽等), 进而激活钠通道, 导致神经兴奋性增加。另外, 外周神经损伤时背根神经节(dorsal root ganglion, DRG) 神经元钠通道也发生改变, 参与痛觉过敏, 导致外周敏化。外周敏化可导致神经末端释放炎症介质增加进而导致脊髓节段及脊髓上的中枢敏化。而在痛觉敏化中  $\text{Na}^+$  通道可同时作用于中枢和外周, 具体机制如下: 电压门控钠离子通道表达上调有关, 导致对刺激感受的敏感性增强(包括阈值降低和钠离子过度流入)从而导致外周敏化; 神经结构和功能的改变发生于脊髓及脊髓以上水平, 从而导致电压门控钠离子通道钙离子通道失调, 以上病理和生理改变导致了中枢敏化<sup>[7,18]</sup>。

对于治疗 PHN 的一线治疗药物有钙离子通道调节剂(加巴喷丁和普瑞巴林)、三环类抗抑郁药(阿米替林)和 5% 利多卡因贴剂<sup>[4]</sup>。通常系统治疗病人可出现头晕、嗜睡、恶心、便秘、镇静和认知功能障碍等不良反应; 而 PHN 病人通常多为老年人, 往往伴随基础疾病。老年 PHN 病人更需要联合用药降低系统用药的不良反应<sup>[19,20]</sup>。本研究中联合治疗组不良反应明显少于对照组, 可见联合用药可明显降低系统用药的不良反应。本研究采用 5% 利多卡因贴剂联合普瑞巴林方法对 PHN 进行治疗, 减少了系统用药的使用总量, 从而减少了全身用药不良反应。

刘奎玲等<sup>[10]</sup> 报道利多卡因凝胶贴膏联合加巴喷丁治疗 PHN 发现连续使用利多卡因凝胶贴膏 14 天联合加巴喷丁, 联合治疗组病人在 30 天前 VAS 评分有统计学差异( $P < 0.05$ ), 在 30~60 天病人疼痛缓解程度无明显差异。这与本研究的 NRS 评分并不一致。这可能与本研究中 5% 利多卡因凝胶贴膏使用时间长, 能更持久抑制外周敏化进而抑制中枢敏化有关, 由此可见 5% 利多卡因凝胶贴膏联合普瑞巴林可明显改善 PHN 病人疼痛。

本研究中, 联合治疗组简化 McGill 疼痛评分、PPI 和 VAS 评分及感觉情感评分在治疗终点与治疗前差值进行比较具有明显的统计学差异, 表明 5% 利多卡因凝胶贴剂联合普瑞巴林治疗 PHN 可明显改善病人疼痛及缓解病人心理负担。这也提示我们不仅要关注 PHN 的疼痛, 还要关注病人心理健康。

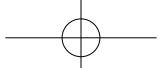
本研究两组病人的生活质量评分显示两组在 2~8 周差异具有明显统计学意义, 由此可见外用 5%

利多卡因凝胶贴膏联合普瑞巴林治疗 PHN 可更明显改善病人的生活质量。联合治疗组在 3~8 周普瑞巴林使用量与对照组比较差异具有统计学意义, 由此可见外用 5% 利多卡因凝胶贴膏联合普瑞巴林治疗 PHN 可减少系统用药的总量。这与 Rehm 等<sup>[21]</sup> 的报道结果一致。本研究中, 两组病人的不良反应均为轻中度且均能缓解。皮肤不良反应均为轻微症状。观察过程中未出现使用 5% 利多卡因凝胶贴膏治疗对实验室检查或生命体征的影响, 由此可见 5% 利多卡因凝胶贴膏联合普瑞巴林的治疗是安全的, 无明显严重不良反应。

综上所述, 5% 利多卡因凝胶贴膏联合普瑞巴林治疗 PHN 镇痛效果更好, 不良反应少, 未见明显严重不良反应, 可以减少系统用药使用总量, 增加病人治疗信心, 改善病人的生活质量, 是一种治疗 PHN 安全而有效的新方法。但本研究存在样本量较小, 随访时间较短等不足, 有待进一步完善, 以期为临床 PHN 治疗提供新的治疗方案。

## 参 考 文 献

- [1] Saguil A, Kane S, Mercado M, et al. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Prevention and management[J]. Am Fam Physician, 2017, 96(10):656-663.
- [2] Yang F, Yu S, Fan B, et al. The epidemiology of herpes zoster and postherpetic neuralgia in China: Results from a cross-sectional study[J]. Pain Ther, 2019, 8:249-259.
- [3] Johnson RW, Wasner G, Saddier P, et al. Postherpetic neuralgia: Epidemiology, pathophysiology and management[J]. Expert Rev Neurother, 2007, 7(11):1581-1595.
- [4] Lin CS, Lin YC, Lao HC, et al. Interventional treatments for postherpetic neuralgia: a systematic review[J]. Pain Physician, 2019, 22(3):209-228.
- [5] Saguil A, Kane S, Mercado M, et al. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Prevention and management[J]. Am Fam Physician, 2017, 96(10):656-663.
- [6] 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.
- [7] Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations[J]. Rev Neurol (Paris), 2020, 176(5):325-352.
- [8] Weinberg L, Peake B, Tan C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: a review[J]. World J Anesthesiol, 2015, 4:17-29.
- [9] Derry S, Bell RF, Straube S, et al. Pregabalin for neuropathic pain in adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 1(1):CD007076.



[10] 刘奎玲, 李晓强, 孙雪华. 利多卡因凝胶贴膏联合加巴喷丁治疗带状疱疹后神经痛 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(5):386-389.

[11] 《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.

[12] Melzack R. The short-form McGillPain questionnaire[J]. Pain, 1987, 30(2):191-197.

[13] Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales[J]. Clin Nurs, 2005, 14(7): 798-804.

[14] Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, et al. The pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: a systematic review and Meta-analysis[J]. Sleep Med Rev, 2016, 25:52-73.

[15] hawker GA, mian S, kendzerska T, et al. measures of adult pain: Visual analogue scale for pain (VAS Pain), Numeric rating scale for pain (NRS Pain), McGill pain questionnaire (MPQ), Short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ), Chronic pain grade scale (CPGS), Short form-36 bodily pain scale (SF-36 BPS), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP)[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011, 63 (Suppl 11):S240-S252.

[16] 朱谦, 樊碧发, 张达颖, 等. 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.

[17] Saguil A, Kane S, Mercado M, et al. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Prevention and management. am fam physician[J]. 2017, 96(10):656-663.

[18] Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: From mechanisms to treatment[J]. Physiol Rev, 2021, 101(1):259-301.

[19] Wu S, Yang S, Ou M, et al. Transcriptome analysis reveals the role of cellular calcium disorder in varicella zoster virus-induced post-herpetic neuralgia[J]. Front Mol Neurosci, 2021, 14:665931.

[20] Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations[J]. Rev Neurol (Paris), 2020, 176(5): 325-352.

[21] 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.

## • 消 息 •

### 中国中西医结合学会疼痛学专业委员会第六届年会成功举办

中国中西医结合学会疼痛学专业委员会第六届学术年会于2021年12月11日至12日举办, 本次大会由中国中西医结合学会疼痛学专业委员会主办, 浙江省人民医院、浙江省中西医结合学会承办; 大会主题为推进多学科交叉融合, 创建中国疼痛医学新范式。

中国中西医结合学会副会长兼秘书长吕文良教授, 中国中西医结合学会疼痛学专业委员会主任委员樊碧发教授, 中华医学会疼痛学分会主任委员张达颖教授等多名学会领导出席开幕式并致辞。数千位疼痛医学同仁通过网络相聚, 共同聚焦中西医疼痛医学前沿发展动态与科研成果, 本次大会以脊柱内镜、软组织疼痛、中医外治、中医微创、癌痛、疼痛护理等十五个专业委员会分别进行专题学术报告, 就中西医结合治疗疼痛新理论、新技术、新方法进行专题交流与分享, 为构建人类健康共同体贡献智慧和力量。

(李顺 供稿)