

• 科研简报 •

5% 利多卡因凝胶贴膏联合普瑞巴林及抗病毒药
治疗急性期带状疱疹临床观察 *姜 媛¹ 陈文琦¹ 徐雨婷² 戴 洁^{1△}(¹ 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; ² 南京市职业病防治院, 南京 210009)

带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 是常见的皮肤疾病之一, 好发于中老年病人和免疫抑制或免疫缺陷的人群。亚太地区 HZ 发病率为 3~10/1000 人/年^[1]。HZ 是由潜伏的水痘-带状疱疹病毒在颅神经或背根神经节重新激活引起的。急性 HZ 的临床特征表现为单侧疼痛的水疱或大疱, 沿神经分布^[2]。HZ 的疼痛对病人身体、情绪和社会功能造成严重影响^[3]。有关 HZ 急性期疼痛的相关研究表明, 9%~34% 的 HZ 病人发生带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN)。因此, 重视缓解急性期的疼痛、预防并减少 PHN 的发生非常重要。另外有研究表明, 早期镇痛 (特别是疱疹发生后 7 天内) 可明显减少 PHN 的发生率^[4]。急性 HZ 的治疗包括抗病毒药物、糖皮质激素、非甾体抗炎药、阿片类药物和钙离子通道调节剂^[2]。目前还没有理想的完全消除 HZ 相关性疼痛的药物, 一些治疗药物可能会产生无法忍受的不良反应。因此, 有必要继续寻找更有效、耐受性更好的治疗疼痛方法。

5% 利多卡因凝胶贴膏是一种靶向外周镇痛药, 因其有效、安全、易于给药, 且全身不良反应和药物相互作用小, 已被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准和带状疱疹中国专家共识推荐作为治疗 PHN 的一线药物^[2,5,6]。Lin 等^[7]对单用 5% 利多卡因凝胶贴膏治疗急性期 HZ 的镇痛作用研究发现利多卡因凝胶贴膏组不良反应少且镇痛效果佳, 但研究缺乏对 PHN 发生率的研究。在使用 5% 利多卡因凝胶贴膏治疗 HZ 和 PHN 的研究中, Bianchi 等^[8]采用 5% 利多卡因凝胶贴膏治疗急性期 HZ, 部分病人采用以对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药、阿片类药物或抗精神病药为基础的补救治疗, 该研究发现早期使用 5% 利多卡因凝胶贴膏治疗急性期 HZ 耐受性好, 可快速缓

解疼痛, 如果早期使用, 几乎可以预防所有病人的 PHN, 但研究缺乏对照组。目前国内尚无关于 5% 利多卡因凝胶贴膏治疗急性期 HZ 的疗效、安全性和减少 PHN 发生率的研究报道。在急性 HZ 期间, 水痘-带状疱疹病毒可永久性损伤感觉神经纤维, 在神经元损伤部位, 由于钠通道异常而产生自发性异位神经冲动, 导致神经病理性疼痛。而 5% 利多卡因凝胶贴膏可通过电压门控钠离子通道的阻断来减少初级传入神经被损伤后的异位冲动, 进而抑制外周敏化^[9]。

在前期临床实践过程中, 发现早期使用 5% 利多卡因凝胶贴膏联合普瑞巴林及抗病毒药介入急性期 HZ 的治疗可有效降低急性期 HZ 相关疼痛, 降低 PHN 的发生率。因此, 本研究回顾性分析采用 5% 利多卡因凝胶贴膏早期介入 HZ 疼痛管理的病人, 以观察该方法减轻急性期 HZ 相关疼痛, 降低 PHN 发生率的效果。

方 法

1. 一般资料

本研究通过南京医科大学附属南京医院伦理委员会审核 (伦理批号 KY20181102-02)。选取南京医科大学附属南京医院皮肤科门诊 2021 年 1 月至 2022 年 9 月诊断为 HZ 的 82 例病人临床资料进行回顾性分析。根据是否加用 5% 利多卡因凝胶贴膏分为观察组和对照组。观察组 43 例, 男性 23 人, 女性 20 人, 年龄范围 22~86 岁。对照组 39 例, 男性 14 人, 女性 25 人, 年龄范围 44~69 岁。两组病人性别、年龄和病程比较差异无统计学意义 (见表 1)。

纳入标准: ①符合 HZ 的诊断标准^[2]; ②疼痛

* 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 carry_dj@126.com



数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分 > 4 分; ③年龄 ≥ 18 岁, 病程 < 7 天; ④能清楚描述主观症状, 无精神类和意识障碍等疾病。

排除标准: ①诊断不能确定或存在有异议; ②有急、慢性疼痛性疾病; ③临床病例资料缺失; ④原发性皮损已经愈合 (如红斑、水疱), 不能确定为急性期 HZ 者; ⑤怀孕或哺乳期; ⑥使用抗抑郁药、可乐定、氯胺酮或局部麻醉药等; ⑦对利多卡因凝胶贴膏过敏; ⑧面部皮肤病变 (包括口、眼、舌或外耳道)。

2. 治疗方法

对照组: 普瑞巴林、腺苷钴胺、泛昔洛韦和外用重组人干扰素 α -2b 凝胶药膏联合治疗: 普瑞巴林胶囊 (齐鲁制药 (海南) 有限公司, 国药准字 H20203040) 用法如下: 口服, 在治疗过程中根据病人疼痛改善情况和对药物的耐受情况, 适时调整普瑞巴林使用剂量。第 1 周: 早晚各 75 mg; 第 2 周: 早晚各 150 mg。在治疗过程中, 疼痛症状好转且 NRS 评分 < 3 分, 继续该治疗剂量维持服用。如疼痛不缓解且 NRS 评分 > 4 分, 则增加口服剂量, 直至早晚各 300 mg。在药物加量服用过程中, 如果病人疼痛改善, 则继续以该治疗剂量维持服用。泛昔洛韦 (浙江永宁药公司, 国药准字 H20090007) 用法如下: 口服, 每日 3 次, 每次 250 mg, 连续 7 日。腺苷钴胺 (华北制药股份有限公司, 国药准字 H13020514) 用法如下: 口服, 每次 1 mg, 每日 3 次, 连续服用至治疗终止。重组人干扰素 α -2b 凝胶药膏 (兆科药业公司, 国药准字 S20020079) 用法如下: 外用, 每日 4 次, 连续用药至皮损结痂。

观察组: 在对照组基础上加用 5% 利多卡因凝胶贴膏 (北京泰德制药公司, 国药准字 H20180007)。用法如下: 贴膏剪块, 于疼痛无皮疹区域、剪块敷贴 (见图 1), 待皮损愈合后敷贴于疼痛最明显部位 (24 h 最多使用 3 贴), 贴敷时长需低于 12 h, 使用疗程为 4 周。其他药物使用方法同对照组。

3. 观察指标

记录两组病人的性别、年龄、病程、结痂开始时间、脱落时间、普瑞巴林使用量、皮肤病生活质量指数 (dermatology life quality index, DLQI)、PHN 发生率以及相关疼痛评分指标, 包括 NRS 评分和 McGill 疼痛问卷简表 (Short-form McGill pain questionnaire, SF-MPQ), SF-MPQ 在 0 周和 4 周记录。SF-MPQ 是 MPQ 简化的版本^[10], 包括由词或项的感觉分量表 (11 个)、词或项的情感分量表 (4 个) 组成疼痛分级指数 (pain rating index, PRI)、现时疼



图 1 急性期带状疱疹病人 5% 利多卡因凝胶贴膏敷贴部位示意图

痛强度 (present pain intensity, PPI) 和视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分组成。PRI 在强度表上分为 0 (无痛)、1 (轻度痛)、2 (中度痛)、3 (重度痛)。PPI 评分为 0 (无痛)、1 (轻度不适)、2 (不适)、3 (难受)、4 (可怕的疼痛)、5 (极为痛苦); VAS 评分范围为 0~10, 总得分为三者相加^[11]。NRS 评分在 0、1、2、3、4 周记录, NRS 评分采用十一点李克特量表, 0 为无痛, 1~3 为轻度疼痛, 4~6 为中度疼痛, 7~9 为重度疼痛, 10 为剧烈疼痛^[11]。DLQI 评分^[12]是皮肤病病人对生活质量的问卷调查, 通过该调查可了解皮肤病对该病人的日常生活影响究竟有多大。该评分表包括 10 个问题, 评分范围从 0~30 分, 得分越高, 代表生活质量越差。

PHN 定义为 HZ 破损皮肤愈合后持续 1 个月及以上的疼痛^[13], HZ 急性发作 1 个月采用电话随访, 调查病人病情恢复情况、确定是否发生 PHN。

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 软件进行统计学分析; 当计量资料符合正态分布, 采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示。用独立样本 t 检验进行组间评分比较; 采用方差分析进行组内数据比较。计数资料使用 χ^2 检验, 当检验水平 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组病人皮损结痂与脱落时间比较

两组病人结痂开始的时间和脱落的时间基本相近, 差异无统计学意义 (见表 2)。

2. 两组病人普瑞巴林使用量比较

在为期 4 周的随访过程中, 观察组 4 周及 4 周



与 0 周差值均小于对照组 ($P < 0.05$, 见表 3)。

3. 两组病人 DLQI 评分比较

两组病人 DLQI 评分进行比较发现, 随访 4 周时观察组评分低于对照组 ($P < 0.05$), 4 周与 0 周的差值比较两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

4. 两组病人 PHN 发生率比较

观察组中有 7 例病人出现 PHN, PHN 发生率为 16.2%, 对照组有 14 例病人出现 PHN, PHN 发生率为 35.9%; 对照组 PHN 发生率明显高于观察组 ($P < 0.05$, 见表 5)。

5. 两组病人 NRS 评分比较

NRS 评分基线水平两组病人评分差异无统计学意义, 在 1~4 周观察组评分明显低于治疗组 ($P < 0.05$, 见表 6), 两组病人组内比较, 在不同随访

时间比较有显著差异 ($P < 0.05$, 见表 6)。

6. 两组病人 McGill 疼痛评分比较

在为期 4 周的随访过程中, 观察组 McGill 疼痛评分中的所有指标均小于对照组对应指标; 对比治疗终点评分 (第 4 周) 与基线评分 (0 周) 的差值差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 7)。

7. 两组病人全身用药不良反应情况

观察组外贴 5% 利多卡因凝胶贴膏的总不良反应为 9.2%, 分别包括贴敷处 2 例 (4.6%) 病人出现红斑和 2 例 (4.6%) 病人出现刺激反应。以上不良反应均较轻微, 去除外用利多卡因凝胶贴膏后病人症状缓解。全身用药产生的不良反应包括头晕/嗜睡、呕吐、便秘。两组病人全身用药不良反应发生率比较差异无统计学意义 (见表 8)。

表 1 两组病人一般资料比较 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	例数	男/女	年龄 (岁)	病程 (天)
观察组	43	23/20	57.6±15.7	4.7±2.2
对照组	39	14/25	55.8±12.4	4.5±2.6
χ^2/t		2.556	0.539	0.269
P		0.109	0.151	0.789

表 2 两组病人结痂开始和脱落时间比较 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	例数	结痂开始时间	结痂脱落时间
观察组	43	5.5±1.0	14.7±1.5
对照组	39	5.6±1.0	14.1±1.5
t		0.4	1.6
P		0.7972	0.107

表 3 两组病人普瑞巴林使用量情况 (mg/d, $\bar{x} \pm SD$)

组别	例数	0 周	4 周	差值
观察组	43	137.7±36.3	163.9±140.0	26.1±144.4
对照组	39	128.8±45.3	234.6±184.1	105.7±197.9
t		0.78	2.16	2.17
P		0.440	0.037	0.036

表 4 两组病人 DLQI 评分比较 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	0 周	4 周	差值
观察组	14.9±4.0	3.3±3.0	-11.6±4.5
对照组	14.1±5.3	6.0±4.8	-8.1±5.2
t	0.87	3.66	3.97
P	0.391	0.0008	0.0003

表 5 两组病人 PHN 发生率比较

组别	例数	PHN 发生人数	未发生 PHN 人数	PHN 发生率 (%)
观察组	43	7	36	16.2
对照组	39	14	25	35.9
χ^2			4.132	
P			0.0421	

表 6 两组病人 NRS 评分比较 ($\bar{x} \pm SD$)

组别	例数	0 周	1 周	2 周	3 周	4 周
观察组	43	6.2±1.5	4.7±1.4	3.8±1.2	2.6±1.0	1.8±1.5
对照组	39	6.2±2.1	5.9±1.1	4.7±1.4	3.8±1.6	2.8±2.0
<i>t</i>		0.1	4.1	3.3	4.3	2.4
<i>P</i>		0.900	0.0001	0.0013	< 0.0001	0.0186

观察组组内相比 $F_{\text{时间}}=74.67$, $P<0.0001$, 对照组组内相比 $F_{\text{时间}}=27.95$, $P<0.0001$

表 7 两组病人简化 McGill 疼痛评分比较 ($\bar{x} \pm SD$)

疼痛评分	观察组 ($n=43$)			对照组 ($n=39$)			<i>P</i>
	0 周	4 周	差值	0 周	4 周	差值	
SF-MPQ	19.9±3.5	6.2±4.4	-13.6±5.0	20±4.4	10.7±4.4	-9.5±3.7	< 0.05
PPI	3.7±0.5	1.2±1.0	-2.5±1.0	3.5±0.9	2.1±0.8	-1.4±0.9	< 0.05
VAS	6.3±1.5	1.8±1.5	-4.4±1.9	6.2±2.1	2.8±2.0	-3.4±2.0	< 0.05
感觉评分	7.6±1.7	2.3±1.9	-5.3±1.9	8.0±1.4	4.2±2.1	-3.9±1.9	< 0.05
情感评分	2.3±1.0	0.9±0.7	-1.4±1.5	2.3±1.0	1.5±0.9	-0.7±1.5	< 0.05
总分	9.9±2.0	3.2±2.2	-6.7±0.2	10.3±2.0	5.7±2.6	-4.6±2.7	< 0.05

表 8 两组病人全身用药不良反应比较

组别	例数	头晕/嗜睡	呕吐	便秘	合计	<i>P</i>
观察组	43	3 (7%)	1 (2.3%)	2 (4.6%)	6 (14%)	0.764
对照组	39	5 (12.8%)	1 (2.56%)	2 (5.13%)	7 (18%)	

讨 论

HZ 是临床常见病, 与 HZ 相关的疼痛是最常见症状, 也是病人就医最主要的原因, 部分病人在急性期 HZ 消退后疼痛可长期持续存在, 对病人生活质量产生显著消极影响。研究表明, 对急性期疼痛进行早期干预, 可降低慢性疼痛的发生率^[14]。急性 HZ 水疱期的疼痛通常合并伤害性疼痛和神经病理性疼痛^[15]。有研究表明: 急性期 HZ 病人疼痛所占的比例较高, 可高达 95%, 同时其疼痛强度居于最高水平^[16]。急性期 HZ 出现重度疼痛是发生 PHN 的重要影响因素^[2]。在急性期对神经病理性疼痛进行治疗, 可有效降低 PHN 的发生率^[4,17]。因此, 进行早期镇痛治疗、减少皮损持续时长、阻止皮损进一步扩散, 可在一定程度上预防 PHN 等并发症的发生。HZ 和 PHN 的治疗仍然是一个挑战。5% 利多卡因凝胶贴膏是一种新型的局部治疗外用利多卡因相关制剂, 其主要适应证是治疗 PHN, 具有安全、有效、方便使用等优点。其机制是利多卡因可通过阻断真皮层中伤害性感受器 A-delta 和 c-纤维中功能异常的 Nav1.7 和 Nav1.8 钠通道, 减少含有瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) 的神经电活动, 调节 T 细胞活性并抑制其活性, 从而在神经病理性疼痛中发挥作用抑制外周疼痛敏化进而预防

中枢敏化^[18]; 另外 5% 利多卡因凝胶贴膏由白色水凝胶黏合剂组成, 背面是无纺布聚酯衬垫, 确保应用时利多卡因的持续释放, 为 5% 利多卡因凝胶贴膏的应用提供了机械保护的作用^[7]。

本研究采用 5% 利多卡因凝胶贴膏联合普瑞巴林和抗病毒药治疗早期介入用于急性期 HZ 相关疼痛的管理, 与仅使用普瑞巴林和抗病毒药治疗的对照组相比, 观察组 1~4 周的 NRS 评分均显著降低。通过电话随访发现, 观察组 PHN 的发生率为 16.2%, 对照组为 35.9%, 观察组 PHN 发生率显著低于对照组。由此可见急性 HZ 早期联合使用 5% 利多卡因凝胶贴膏可减少 PHN 的发生率, 明显改善急性期 HZ 病人的疼痛。

在为期 4 周的病人随访过程中, 观察组 McGill 疼痛评分中的所有指标均小于对照组对应指标; 对比治疗终点评分 (第 4 周) 与基线评分 (0 周) 的差值差异有统计学意义。两组病人 DLQI 评分随访 4 周及治疗终点 4 周与 0 周差值比较差异均具有统计学意义。由此可见早期采用 5% 利多卡因凝胶贴膏干预 HZ 疼痛可明显改善病人的生活质量, 显著缓解病人心理负担, 有利于 HZ 相关疼痛治疗。

治疗 HZ 相关疼痛的一线治疗药物钙离子通道拮抗剂可能会发生头晕、嗜睡、呕吐、便秘等不良反应^[13]。而局部 5% 利多卡因凝胶贴膏在完整皮

肤上几乎不会引起全身不良反应或任何药物相互作用,而且不需要剂量滴定^[5]。本研究采用5%利多卡因凝胶贴膏联合普瑞巴林及抗病毒药早期治疗急性期HZ,发现观察组普瑞巴林使用量更低,另外观察组的不良反应率相对较低,且外用5%利多卡因凝胶贴膏只产生轻微的不良反应,这与Lin等^[7]的研究相一致。由此可见5%利多卡因凝胶贴膏治疗HZ安全性高,可减少全身用药的使用量。

综上所述,5%利多卡因凝胶贴膏联合普瑞巴林及抗病毒药早期治疗急性期HZ可明显改善病人疼痛、减少PHN发生率、减少全身用药的使用量,不良反应少、改善病人生活质量、缓解病人心理负担。对于急性期HZ病人来说,早期联合治疗,通过不同靶点全方位镇痛,可显著改善生活质量,是临床上一种新的治疗手段,值得广泛推广使用。但本研究存在样本量较少,随访时间较短的不足,我们将在后续的临床研究中进一步完善,以期对急性期HZ相关疼痛的治疗提供更多的依据。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Chen LK, Arai H, Chen LY, *et al.* Looking back to move forward: a twenty year audit of herpes zoster in Asia Pacific[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1):213.
- [2] 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组. 带状疱疹中国专家共识 [J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(6):403-408.
- [3] Kaikai SM, Dowling Evans D. Presentation, management, and prevention of herpes zoster[J]. Adv Emerg Nurs J, 2022, 44(1):3-10.
- [4] Dworkin RH, Gnann JW Jr, Oaklander AL, *et al.* Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia[J]. J Pain, 2008, 9(1 Suppl 1):S37-S44.
- [5] 姜媛, 陈文琦, 徐雨婷, 等. 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 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(12):943-947.
- [6] Davies PS, Galer BS. Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia[J]. Drugs, 2004, 64(9):937-947.
- [7] Lin PL, Fan SZ, Huang CH, *et al.* Analgesic effect of lidocaine patch 5% in the treatment of acute herpes zoster: a double-blind and vehicle-controlled study[J]. Reg Anesth Pain Med, 2008, 33(4):320-325.
- [8] Bianchi L, Piergiovanni C, Marietti R, *et al.* Effectiveness and safety of lidocaine patch 5% to treat herpes zoster acute neuralgia and to prevent postherpetic neuralgia[J]. Dermatol Ther, 2021, 34(1):e14590.
- [9] Nair AS, Mantha SSP, Azharuddin M, *et al.* Lidocaine 5% patch in localized neuropathic pain[J]. Indian J Palliat Care, 2019, 25(4):594-595.
- [10] Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, *et al.* Measures of adult pain: visual analog 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.
- [11] Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales[J]. Clin Nurs, 2005, 14(7):798-804.
- [12] Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use[J]. Clin Exp Dermatol, 1994, 19(3):210-216.
- [13] 于生元, 万有, 万琪, 等. 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.
- [14] Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: a review of clinical manifestations and management[J]. Viruses, 2022, 14(2):192.
- [15] Gray P. Acute neuropathic pain: diagnosis and treatment[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2008, 21(5):590-595.
- [16] Drolet M, Oxman MN, Levin MJ, *et al.* Vaccination against herpes zoster in developed countries: state of the evidence[J]. Hum Vaccin Immunother, 2013, 9(5):1177-1184.
- [17] Martinez JA, Kasamatsu M, Rosales-Hernandez A, *et al.* Comparison of central versus peripheral delivery of pregabalin in neuropathic pain states[J]. Mol Pain, 2012, 8:3.
- [18] 努尔比亚·阿布拉, 杨旭, 吕亮亮, 等. 5%利多卡因凝胶贴膏治疗带状疱疹后神经痛研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(4):303-306.