

• 学术动态 •

疱疹早期应用度洛西汀预防带状疱疹后神经痛的疗效：一项随机对照研究

摘要 经典抗焦虑抑郁药物-度洛西汀为带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 的一线治疗药物。本研究首次提出在带状疱疹出疱急性期预防性口服度洛西汀有望预防 PHN 的发生, 纳入疼痛 VAS 评分 ≥ 4 、带状疱疹出疱 72 h 内的 750 例病人, 随机分为对照组和度洛西汀组。对照组接受常规临床治疗, 度洛西汀组在常规治疗基础上口服度洛西汀。主要结局指标为 12 周时 PHN 的发生率。次要结局指标包括 3、4、8 周 VAS 评分 > 0 的人数, 以及 4、8、12 周 VAS 评分 ≥ 3 的人数、生活质量评分、病人总体变化评分、睡眠质量评分等。结果表明, 度洛西汀组的 PHN 发生率与对照组相比无显著差异, 度洛西汀组第 3、4、8 周 VAS 评分 > 0 的人数, 以及 4、8 和 12 周 VAS 评分 ≥ 3 的人数显著少于对照组。度洛西汀组病人的生活质量评分、病人总体变化评分、睡眠质量评分均显著优于对照组。虽然本研究为阴性结果, 但预防性口服度洛西汀仍可以避免 5.9% 的带状疱疹病人发展成为 PHN, 因此具有一定的临床意义。

一、主要研究背景

带状疱疹是由感觉神经元中潜伏的水痘-带状疱疹病毒感染引起。据报道, 我国带状疱疹的发生率约为 7.7%。带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN) 为带状疱疹出疱后 90 天仍然存在疼痛, 约 30% 的带状疱疹病人最终发生 PHN。PHN 不仅伴有严重的疼痛, 还会引起病人睡眠障碍、情绪紊乱、焦虑抑郁等, 这种情况可持续数月甚至数年。PHN 具有多样性、顽固性、难治性等特点, 因此迫切需要有效的预防手段避免从急性/亚急性带状疱疹最终转变为 PHN。接种水痘带状疱疹疫苗可有效降低 50 岁及以上人群患带状疱疹的风险, 但目前尚无有力的证据证明接种疫苗可以降低 PHN 的发生率或严重程度。荟萃分析表明, 椎旁阻滞、硬膜外阻滞等干预手段可以预防 PHN 的发生, 但操作相对复杂; 抗惊厥药物加巴喷丁预防 PHN 的效果也并未得到一致的研究结论。目前尚未有有效的干预措施防止带状疱疹进展为 PHN。

中枢敏化在 PHN 的发生和发展过程中起着重要作用。抗焦虑抑郁药物度洛西汀是一种选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 通过增强或强化中枢神经系统的下行抑制镇痛通路产生镇痛作用, 目前度洛西汀为 PHN 的一线治疗药物。预防性使用低剂量阿米替林可将老年病人的 PHN 发病率降低 50% 以上。度洛西汀与阿米替林的作用机

制相似, 并且在老年病人中应用更加安全。本研究首次提出在带状疱疹出疱急性期预防性口服度洛西汀有望预防 PHN 的发生, 旨在评估带状疱疹出疱 72 h 内使用度洛西汀预防出疱后 12 周发生 PHN 的有效性和安全性。

二、研究方法

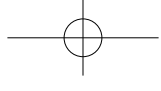
1. 研究人群

本研究是一项多中心、随机、开放标签、结局评价者盲法的试验。纳入带状疱疹出疱 72 h 内、视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分 ≥ 4 、年龄 > 50 岁的病人。排除标准: Zung 抑郁自评量表评分超过 50 分; 累及头部、颈部、眼部、黏膜、颅神经或中枢神经系统或全身带状疱疹; 肝肾功能或免疫功能障碍; 怀孕或哺乳; 既往接种带状疱疹疫苗; 研究药物过敏; 在急性带状疱疹发作前接受免疫抑制治疗或使用任何三环类抗抑郁药、伐昔洛韦、度洛西汀或细胞毒性药物等治疗。

符合纳排标准的病人被随机分配 (1:1) 到度洛西汀组或对照组。按随机采样随机区组的方法, 由一名独立的不涉及本研究其他方面的研究助理使用中央随机化系统进行。

2. 治疗方法

所有受试者均常规接受抗病毒治疗。根据 WHO 三步镇痛阶梯原则给予镇痛药。允许病人口服 1000 mg 对乙酰氨基酚治疗轻度疼痛, 每日最大



剂量为 4000 mg。中重度疼痛病人使用氨酚羟考酮（每片含 5 mg 盐酸羟考酮和 325 mg 对乙酰氨基酚，每日最多 4 次）。在整个随访期间，不应用鞘内、硬膜外阻滞或神经阻滞及电刺激等治疗。

对照组病人接受常规治疗，度洛西汀组病人在常规治疗基础上口服度洛西汀。度洛西汀的剂量滴定方案：初始为每日早餐后口服 20 mg。根据 VAS 评分是否降为 0 来调整剂量。如果病人的 VAS 评分在第 1 周内降为 0，则停用度洛西汀；否则，第 2 周将增加到每日 40 mg。如果 VAS 评分在第 2 周内降为 0，度洛西汀将逐渐降至每日 20 mg，持续 1 周并停药；否则，将增加至每日 60 mg，并维持至 VAS 评分为 0，或直至第 10 周结束。度洛西汀将逐渐减少到每日 40 mg，持续 1 周，再减少到每日 20 mg，持续 1 周，直至停药。对于出现不良反应的病人，剂量将调整到病人最高的耐受水平。如果出现无法忍受的不良反应，则停用度洛西汀。

3. 结局指标

主要结局指标为第 12 周时 PHN 的发生率。PHN 定义为出现疱疹后第 12 周的 VAS 评分 > 0。

次要结局指标包括每周平均 VAS 评分；每周镇痛药物种类及使用量；4、8 和 12 周的生活质量评分 (12-item short-form health survey, SF-12)；4、8 和 12 周的病人总体变化情况评分 (patient global impression of change scale, PGIC)，PGIC 反应者被定义为改善和显著改善；4、8 和 12 周的匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI)，PSQI 得分范围从 0~21，得分越高表示睡眠质量越差，PSQI 得分 > 5 被定义为睡眠不良。安全性指标也被密切监测和详细的记录。

4. 统计学分析

根据一项横断面研究，本研究假设对照组约 30% 的带状疱疹病人最终发展为 PHN。假设两组之间的 PHN 发生率差异为 10%， $\beta = 90\%$ ， $\alpha = 0.05$ ，失访率 15%，本研究预计共纳入 750 例病人。

主要结局分析采用改良意向治疗 (modified intention to treatment, mITT) 原则和符合方案集原则 (per-protocol principle, PP)，最终结论将根据 mITT 原则结果确定。主要结局指标采用卡方检验比较。治疗效应采用风险比和 95% 置信区间。此外，基于预先设定的年龄、性别和是否患有糖尿病进行亚组分析。Kolmogorov-Smirnov 用于检验连续性变量的正态性。偏态分布的连续变量以中位数 (IQR) 表示，正态分布的连续变量以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示。采用 Mann-Whitney U 检验或 Student's *t* 检验进

行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

三、研究结果

共筛选 2021 年 3 月 1 日至 2023 年 2 月 17 日期间的 851 例病人。其中 86 例病人不符合纳入标准，15 例病人拒绝参加本研究。375 例病人被随机分配到度洛西汀组，375 例病人被随机分配到对照组。最终，度洛西汀组 312 例 (83.2%) 病人和对照组 303 例 (80.8%) 病人完成了 12 周的研究随访。mITT 人群和 PP 人群的基线特征在两组之间均衡。

1. 主要结局指标

mITT 结果分析显示，度洛西汀组的 PHN 发生率与对照组相比无显著差异 (86 [22.9%] of 375 vs. 108 [28.8%] of 375; $P = 0.067$)。3 个亚组分析结果趋势一致，PP 分析结果与 mITT 分析结果一致。

2. 次要结局指标

疼痛程度：度洛西汀组每周平均 VAS 评分低于对照组；度洛西汀组第 3、4 和 8 周 VAS 评分 > 0 的人数，以及 4、8 和 12 周 VAS 评分 ≥ 3 的人数显著少于对照组 ($P < 0.05$)。镇痛药物使用情况：度洛西汀组第 4、8 和 12 周对乙酰氨基酚的使用量显著低于对照组 ($P < 0.05$)。度洛西汀组第 4 和 8 周泰来宁使用量也显著低于对照组 ($P < 0.001$)。总体改善情况：度洛西汀组第 4、8 和 12 周 PGIC 反应者人数显著高于对照组 ($P < 0.05$)。生活质量：度洛西汀组第 4、8 和 12 周的整体健康状况优于对照组 ($P < 0.001$)。睡眠情况：度洛西汀组第 4、8 和 12 周的 PSQI 评分及睡眠不良病人比例显著低于对照组 ($P < 0.001$)。

3. 安全性指标

本研究中发生的不良反应包括头晕、食欲不振、恶心、嗜睡、疲劳、失眠、口干。度洛西汀组中 95 例 (25.3%) 和对照组 25 例 (6.7%) 出现不良反应。度洛西汀组最常见的不良反应是疲劳 20 例 (5.3%)、失眠 18 例 (4.8%) 和头晕 17 例 (4.5%)。度洛西汀组有 13 例 (3.5%)、对照组有 4 例 (1.1%) 病人因无法忍受不良反应退出研究。

四、研究总结

虽然该研究为阴性结果，但是预防性口服度洛西汀仍可以避免 5.9% 的带状疱疹病人发展成为 PHN，因此具有一定的临床意义。

(Zhao C, Zhang T, Zhu Q, *et al.* PROCESS Trial: effect of duloxetine premedication for postherpetic neuralgia within 72 hours of herpes zoster reactivation-a randomized controlled trial. Clin Infect Dis, 2024, 78(4):880-888. 首都医科大学附属北京天坛医院疼痛科，赵春美 译，罗芳 校)