

正清风痛宁缓释片联合普瑞巴林治疗带状疱疹后遗神经痛的临床研究

王静¹, 王耀堂²

1. 河南科技大学第一附属医院景华院区 疼痛科, 河南 洛阳 471000

2. 河南科技大学第一附属医院开元院区 麻醉科, 河南 洛阳 471003

摘要: **目的** 探讨正清风痛宁缓释片联合普瑞巴林治疗带状疱疹后遗神经痛的临床效果。**方法** 选取2019年1月—2020年12月河南科技大学第一附属医院收治的130例带状疱疹后遗神经痛患者,按随机数字表法分成对照组和治疗组,每组各65例。对照组口服普瑞巴林胶囊,起始剂量75 mg/次,2次/d,连用1周后增至150 mg/次,2次/d。治疗组在对照组基础上口服正清风痛宁缓释片,2片/次,2次/d。连续治疗4周后评价两组疗效。比较治疗前后两组疼痛视觉模拟量表(VAS)评分、失眠严重程度指数(ISI)总分、36项健康调查简表(SF-36)总分及血清白细胞介素(IL)-17、C反应蛋白(CRP)、前列腺素E₂(PGE₂)水平。**结果** 治疗后,治疗组总有效率为95.4%,显著高于对照组的84.6% ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组止痛起效时间和疼痛缓解时间均较对照组显著缩短 ($P < 0.05$)。治疗后,两组疼痛VAS评分、ISI总分均显著低于治疗前, SF-36总分均显著高于治疗前 ($P < 0.05$);且治疗后,治疗组疼痛VAS评分、ISI总分和SF-36总分改善均显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后,两组血清IL-17、CRP和PGE₂水平均显著下降 ($P < 0.05$);且治疗后,治疗组血清IL-17、CRP和PGE₂水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 正清风痛宁缓释片联合普瑞巴林对带状疱疹后遗神经痛患者具有确切的临床疗效,能安全有效地缓解患者疼痛、改善睡眠与生活质量,并可进一步抑制血清IL-17、CRP和PGE₂水平。

关键词: 正清风痛宁缓释片;普瑞巴林胶囊;带状疱疹后遗神经痛;炎症因子;前列腺素E₂

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)10-2263-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.10.015

Clinical study of Zhengqing Fengtongning Sustained-release Tablet combined with pregabalin in treatment of postherpetic neuralgia

WANG Jing¹, WANG Yao-tang²

1. Department of Pain, Jinghua District, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

2. Department of Anesthesiology, Kaiyuan District, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, 471003

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Zhengqing Fengtongning Sustained-release Tablet combined with pregabalin in treatment of postherpetic neuralgia. **Methods** A total of 130 patients with postherpetic neuralgia who were admitted to The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from January 2019 to December 2020 were selected and divided into control group ($n = 65$) and treatment group ($n = 65$) according to the random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Pregabalin Capsule, the initial dose was 75 mg/time, twice daily, and then increased to 150 mg/time, twice daily after continuous use for 1 week. Patients in the treatment group were *po* administered with Zhengqing Fengtongning Sustained-release Tablet on the basis of the control group, 2 tablet/time, twice daily. The analgesic efficacy of the two groups was evaluated after 4 weeks of continuous treatment. The pain visual analog scale (VAS) score, insomnia severity index (ISI) total score, 36-item short form of health survey (SF-36) total score, serum interleukin (IL)-17, C-reactive protein (CRP), prostaglandin E₂ (PGE₂) levels were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.4%, which was significantly higher than 84.6% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the analgesic onset time and pain relief time in the treatment group were significantly shorter than those in the control group ($P <$

收稿日期: 2022-04-01

基金项目: 河南科技大学青年科学基金资助项目(2020QN035)

作者简介: 王静, 研究方向是疼痛科疾病的诊疗。E-mail: wangjing00387@163.com

0.05)。After treatment, the VAS score and ISI total score of pain in the two groups were significantly lower than before treatment, but the SF-36 total score was significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the VAS score, ISI total score, and SF-36 total score of the treatment group were significantly improved than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-17, CRP, and PGE₂ in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum IL-17, CRP, and PGE₂ in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhengqing Fengtongning Sustained-release Tablet combined with pregabalin has definite clinical effect in treatment of postherpetic neuralgia, and can safely and effectively relieve pain, improve sleep and life quality, which can inhibit the levels of serum IL-17, CRP, and PGE₂.

Key words: Zhengqing Fengtongning Sustained-release Tablets; Pregabalin Capsule; postherpetic neuralgia; inflammatory factors; prostaglandin E₂

带状疱疹后遗神经痛是常见的神经病理性疼痛,系指带状疱疹皮疹愈合后持续 ≥ 1 个月的疼痛,其人群年发病率为(0.39~4.20)/万,我国总体发生率约 2.3%,患病人数将近 400 万,男性略高于女性^[1-2]。该病常累及胸段肋间神经、面部三叉神经分布区等,疼痛部位往往大于皮损区域,疼痛具有复杂性(性质多样、特征复杂、发作频率不一)、顽固性和难治性,病程可达数月甚至数十年,不但影响患者工作、生活和睡眠,还会增加焦虑、抑郁等情感障碍的发生,给患者带来了巨大痛苦^[3]。因此,临床中针对带状疱疹后遗神经痛应尽早采取药物治疗、微创介入、物理康复及心理干预等规范措施,以达到有效控制疼痛、减少伴随症状、提高患者生活质量的目的。其中合理选择离子通道阻滞剂、利多卡因贴、三环类抗抑郁药、中药等组合药物治疗是目前主要治疗手段,也是贯穿该神经病理性疼痛整个治疗过程的基础措施^[4]。普瑞巴林属于钙离子通道调节剂,具有镇痛、抗焦虑等作用,是带状疱疹后遗神经痛的一线治疗用药^[5]。正清风痛宁缓释片是中药制剂,有祛风除湿、活血通络之功效,适用于湿邪瘀阻、气滞血瘀所致的带状疱疹后遗神经痛^[6]。因此,本研究对带状疱疹后遗神经痛采取正清风痛宁缓释片联合普瑞巴林进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月—2020 年 12 月河南科技大学第一附属医院收治的 130 例带状疱疹后遗神经痛患者,其中男 72 例,女 58 例;年龄 42~74 岁,平均年龄(60.3 \pm 7.1)岁;病程 2~22 个月,平均病程(8.2 \pm 2.3)个月;疼痛部位:胸部 59 例,三叉神经分布区 38 例,腰骶部 33 例。

纳入标准:(1)符合带状疱疹后遗神经痛的诊断标准^[7];(2)病程 ≥ 1 个月;(3)疼痛视觉模拟量

表(VAS)评分 ≥ 4 分;(4)年龄 40~75 岁;(5)无正清风痛宁缓释片和普瑞巴林使用禁忌证;(6)自愿签订知情同意书;(7)入组前 1 个月内无相关镇痛治疗史。

排除标准:(1)伴有原发性三叉神经痛、根性神经病变、创伤后神经痛等其他周围性神经病理性疼痛;(2)合并严重心脑血管疾病、糖尿病或肝肾功能障碍者;(3)伴有内脏、眼、泛发性等特殊类型带状疱疹后遗神经痛;(4)伴有恶性肿瘤或精神疾病;(5)既往有哮喘病史;(6)近期有免疫抑制剂或皮质类固醇激素使用史。

1.2 药物

普瑞巴林胶囊由重庆赛维药业有限公司生产,规格 75 mg/粒,产品批号 20181115、20200113;正清风痛宁缓释片由湖南正清制药集团股份有限公司生产,每片含盐酸青藤碱 60 mg,产品批号 1811032、2001147。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将 130 例患者分成对照组和治疗组,每组各 65 例。其中对照组男 37 例,女 28 例;年龄 42~71 岁,平均年龄(59.1 \pm 7.2)岁;病程 3~22 个月,平均病程(8.4 \pm 2.4)个月;疼痛部位:胸部 28 例,三叉神经分布区 18 例,腰骶部 19 例。治疗组男 35 例,女 30 例;年龄 46~74 岁,平均年龄(60.9 \pm 6.8)岁;病程 2~22 个月,平均病程(8.1 \pm 1.9)个月;疼痛部位:胸部 31 例,三叉神经分布区 20 例,腰骶部 14 例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均采用健康宣教、心理治疗及行为调节等相同的基础治疗。对照组患者口服普瑞巴林胶囊,起始剂量 75 mg/次,2 次/d,连用 1 周后增至 150 mg/次,2 次/d。治疗组在对照组基础上口服正清风痛宁缓释片,2 片/次,2 次/d。两组均连续治疗 4 周。

1.4 疗效判定标准^[8]

临床治愈：疼痛 VAS 的减分率 $\geq 75\%$ ；显效： $50\% \leq$ 疼痛 VAS 的减分率 $< 75\%$ ；有效： $25\% \leq$ 疼痛 VAS 的减分率 $< 50\%$ ；无效：疼痛 VAS 的减分率 $< 25\%$ 。

疼痛 VAS 减分率 = (治疗前疼痛 VAS 评分 - 治疗后疼痛 VAS 评分) / 治疗前疼痛 VAS 评分

总有效率 = (临床治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 镇痛效果 统计两组止痛起效时间，即自开始治疗至疼痛 VAS 评分首次下降 $\geq 25\%$ 所需的时间和疼痛缓解时间，即自开始治疗至疼痛 VAS 评分恒定（连续 3 次评估）下降 $\geq 25\%$ 所需的时间。

1.5.2 相关评分 VAS 评分：该评测工具由患者移动游动标尺（0~10 cm）至自己认定的主观疼痛位置，0 分（0 cm）表示无痛，分值越高则疼痛症状越严重^[8]。失眠严重程度指数（ISI）：共包含入睡困难、早醒、睡眠问题担忧程度等 7 个条目，每个条目计 0~4 分，满分为 28 分， > 7 分提示有睡眠障碍，分数越高则睡眠障碍越严重^[9]。36 项健康调查简表（SF-36）：包含生理和心理领域的 8 个维度，共 36 项条目，总分采用百分制，得分越高则患者生活质量越佳^[10]。

1.5.3 血清指标 治疗前后采集患者 3 mL 空腹肘静脉血，分离血清，分装冻存备用；运用美国伯腾公司 ELx808 型酶标仪及酶联免疫法（试剂盒均购自武汉赛培生物）测定血清白细胞介素（IL）-17 和

前列腺素 E₂（PGE₂）水平，以美国贝克曼库尔特公司 AU680 型生化分析仪及免疫比浊法（试剂盒均购自浙江东瓯诊断）测定血清 C 反应蛋白（CRP）水平，操作均按说明书进行。

1.6 不良反应观察

记录所有患者因治疗引起的不良反应情况。

1.7 统计学分析

使用统计软件 SPSS 24.0 处理数据，计数资料以百分比表示，行 χ^2 检验，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率为 95.4%，显著高于对照组的 84.6%（ $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组镇痛效果比较

治疗后，治疗组止痛起效时间和疼痛缓解时间均较对照组显著缩短（ $P < 0.05$ ），见表 2。

2.3 两组疼痛 VAS 评分、ISI 总分和 SF-36 总分比较

治疗后，两组疼痛 VAS 评分、ISI 总分均显著低于治疗前，SF-36 总分均显著高于治疗前（ $P < 0.05$ ）；且治疗后，治疗组疼痛 VAS 评分、ISI 总分和 SF-36 总分改善均显著优于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组血清 IL-17、CRP 和 PGE₂ 水平比较

治疗后，两组血清 IL-17、CRP 和 PGE₂ 水平均显著下降（ $P < 0.05$ ）；且治疗后，治疗组血清 IL-17、CRP 和 PGE₂ 水平均显著低于对照组（ $P < 0.05$ ），见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床治愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	65	23	16	16	10	84.6
治疗	65	30	18	14	3	95.4*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组镇痛效果比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

Table 2 Comparison on analgesic effects between two groups（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n/例	止痛起效时间/d	疼痛缓解时间/d
对照	65	3.61 \pm 1.09	9.44 \pm 2.07
治疗	65	2.34 \pm 0.72*	7.21 \pm 1.26*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组疼痛 VAS 评分、ISI 总分和 SF-36 总分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on pain VAS score, ISI total score and SF-36 total score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别 n/例	疼痛 VAS 评分		ISI 总分		SF-36 总分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照 65	7.55±1.71	1.96±0.63*	15.73±3.69	7.44±1.75*	52.01±10.36	64.18±8.43*
治疗 65	7.70±1.68	1.24±0.39* [▲]	16.02±3.51	5.20±1.84* [▲]	49.95±9.89	72.72±7.08* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组血清 IL-17、CRP 和 PGE₂ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serum IL-17, CRP, PGE₂ levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别 n/例	IL-17/(ng·L ⁻¹)		CRP/(mg·L ⁻¹)		PGE ₂ /(ng·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照 65	38.72±8.13	25.46±5.71*	11.25±2.31	5.40±1.05*	122.45±24.30	75.17±13.24*
治疗 65	40.02±7.79	18.56±3.60* [▲]	10.88±2.46	3.94±0.97* [▲]	119.97±21.33	58.26±10.08* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

对照组发生 2 例头晕, 1 例嗜睡, 不良反应发生率是 4.6%; 治疗组出现头晕 2 例, 嗜睡、皮肤潮红各 1 例, 不良反应发生率是 6.2%。两组不良反应发生率比较差异没有统计学意义。

3 讨论

带状疱疹后遗神经痛是皮肤科和疼痛科常见病, 与年老、急性发作期疼痛程度、疱疹发作面积、疱疹前后患严重器质性疾病等因素有关。带状疱疹患者中 9%~34% 会出现后遗神经痛, 此类疼痛属于较为剧烈的顽固性疼痛, 可呈持续性或阵发性刀割样、电击样、烧灼样等疼痛或感觉异常、痛觉过敏和超敏, 给患者造成严重的心理负担。带状疱疹后遗神经痛发病机制复杂, 常由外周敏化与中枢敏化、离子通道异常改变、下行抑制系统失能、炎症反应、细胞免疫功能紊乱等多种机制引起, 可能涉及交感神经系统和末梢神经兴奋性异常、神经源性炎症、神经损伤和神经可塑性等病理变化^[11]。目前西医治疗主要从镇静、止痛、抗焦虑、改善神经功能等方面入手, 取得了一定效果。普瑞巴林是治疗带状疱疹后遗神经痛的常用镇痛药物, 其作为第 2 代钙离子通道阻滞剂, 通过与中枢神经系统组织中 $\alpha 2\text{-}\delta$ 亚基 (电压门控钙通道辅助性亚基) 的高度亲和, 抑制其在脊髓后角钙离子通道上的高表达, 从而减少钙依赖兴奋性神经递质释放, 达到减轻痛觉过敏和超敏的效果; 还可与下行 5-羟色胺 (5-HT) 能和去甲肾上腺素能通路相互作用而发挥调节疼痛传递的

作用, 并能同时改善睡眠和情感障碍^[12]。然而临床中部分患者对常用西药缺乏敏感性, 疗效不甚理想, 且长期使用不良反应增加, 故仍需整合、优化治疗方案。

中医理论认为, 湿邪瘀阻、毒邪未清而阻遏经络, 气血凝滞, 脉络不通, 不通则痛, 是为带状疱疹后遗神经痛的主因。治疗上应以“祛除湿邪、行气通络、活血化瘀”为宜。正清风痛宁缓释片是从我国传统中草药青风藤中提取的有效成分青藤碱作为原料, 经现代制药工艺精制而成的中药制剂, 具有祛风湿、止疼痛、舒经通脉、理气活血等功效, 正契合带状疱疹后遗神经痛之中医病机要点。现代药理研究表明, 正清风痛宁缓释片有良好的抗炎、抗组胺、镇痛、镇静、改善微循环及免疫调节等多重药理作用, 且具备疗效稳定、用药次数减少、无成瘾性、耐受性好等优点^[13]。王萌等^[14]报道表明, 带状疱疹后遗神经痛采用正清风痛宁缓释片联合加巴喷丁 (钙通道调节剂) 治疗在疼痛缓解和睡眠改善方面可取得确切效果。本研究显示, 治疗组将正清风痛宁缓释片与普瑞巴林二者联用后总有效率达 95.4%, 较单用普瑞巴林的对照组显著升高; 且治疗组止痛起效时间和疼痛缓解时间均较对照组显著缩短, 治疗后对患者疼痛 VAS 评分、ISI 总分的降低作用及对 SF-36 总分的提高作用均显著优于对照组。同时两组药物不良反应均少而轻微。提示联合应用正清风痛宁缓释片与普瑞巴林治疗带状疱疹后遗神经痛是安全有效的。

机体免疫功能低下与带状疱疹的发生、发展密切相关,且后遗神经痛患者多伴有机体免疫功能失调。IL-17是由CD⁴⁺T细胞分泌的致炎细胞因子,可通过诱导IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、PGE₂等介质分泌介导机体炎症反应,提高神经元兴奋性,参与外周和中枢敏化机制,从而引发痛觉过敏和机械性痛觉异常,促进神经损伤后神经病理性疼痛发生与维持^[15]。CRP是较易检测获得的急性蛋白,在机体存在炎症反应时急剧上升,而血清炎症因子可提高神经兴奋性、诱发神经疼痛,在带状疱疹后遗神经痛发生和发展过程中起着至关重要的作用,其中CRP可间接体现带状疱疹后遗神经痛患者机体的炎症水平^[16]。PGE₂作为重要的疼痛介质,一方面能促进炎症反应而加重病情,另一方面通过增强5-HT、缓激肽、组胺等致痛因子对神经末梢的致痛作用及降低痛觉阈值,导致痛觉过敏,在神经病理性疼痛的产生及发展中扮演重要角色^[17]。本研究显示治疗后,治疗组对血清IL-17、CRP和PGE₂水平的改善作用均较对照组更显著;表明在普瑞巴林基础上加用正清风痛宁缓释片治疗带状疱疹后遗神经痛能进一步抑制患者血中IL-17、CRP和PGE₂的水平,从而实现增效作用。

综上所述,正清风痛宁缓释片联合普瑞巴林对带状疱疹后遗神经痛患者具有确切的临床疗效,能安全有效地缓解患者疼痛及改善睡眠和生活质量,并能进一步下调血清IL-17、CRP和PGE₂水平,值得临床推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hecke O V, Austin S K, Khan R A, et al. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies [J]. *Pain*, 2014, 155(4): 654-662.
- [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(2): 249-259.
- [3] 王埃胜. 230例带状疱疹后遗神经痛临床分析 [J]. 华

中科技大学学报: 医学版, 2015, 44(2): 232-234.

- [4] 皇甫佳欣, 沈德新. 带状疱疹后遗神经痛的中西医结合治疗进展 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(12): 65-68.
- [5] 张秀双, 倪家骧. 普瑞巴林在慢性疼痛治疗中的应用 [J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(16): 1452-1456.
- [6] 张国恩. 青藤碱正清风痛宁制剂药效毒理和临床应用研究 [A]// 中国中西医结合学会风湿病专业委员会编. 全国第十二届中西医结合风湿病学术会议论文集 [C]. 天津: 中国中西医结合学会风湿病专业委员会, 2014: 226.
- [7] 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.
- [8] 王玉龙. 康复功能评定学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 414-416.
- [9] 白春杰, 纪代红, 陈丽霞, 等. 失眠严重程度指数量表在临床失眠患者评估中的信效度研究 [J]. *中国实用护理杂志*, 2018, 34(28): 2182-2186.
- [10] 王素华, 李立明, 李俊. SF-36健康调查量表的应用 [J]. *中国社会医学杂志*, 2001, 18(1): 4-8.
- [11] 段苡文, 郭书萍. 带状疱疹后遗神经痛研究进展 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(7): 552-556.
- [12] 陈宝泉, 李彩文, 史艳萍, 等. 普瑞巴林的药理作用及临床评价 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2010, 29(1): 11-14.
- [13] 余建强, 黄宇明. 正清风痛宁的药理研究 [J]. *湖南中医杂志*, 1994, 10(3): 54-55.
- [14] 王萌, 许刚, 朱梦叶, 等. 正清风痛宁缓释片联合加巴喷丁胶囊治疗亚急性期带状疱疹后神经痛的临床观察 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(3): 225-228.
- [15] 宋铁军, 王亚斐, 徐海丰, 等. Th17/Treg细胞及相关细胞因子水平与带状疱疹患者疼痛程度及并发后遗神经痛的相关性 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(4): 535-538.
- [16] 田苗, 许济, 陈斌, 等. 带状疱疹患者血清中ESR、CRP、IL-1、免疫球蛋白与后遗神经痛的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(1): 173-176, 180.
- [17] 郭洪飞, 马学良, 史文平, 等. 带状疱疹后遗神经痛患者血清中PGE-2和COX-2的检测 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2018, 32(4): 473-474.

[责任编辑 金玉洁]