

临床研究

DOI: 10.11699/cyxb20130321

早期足量抗病毒治疗带状疱疹临床疗效观察

彭光玲, 李 惠

(重庆医科大学附属第一医院皮肤性病科, 重庆 400016)

【摘要】目的:对比在治疗带状疱疹时早期足量使用阿昔洛韦类抗病毒药物与常规剂量治疗的病例在临床上的疗效。**方法:**以我科从 2011 年 6 月至 2012 年 2 月收治的带状疱疹患者为研究来源。以患者自愿为原则,对比分析观察组患者与对照组患者治疗结束后的临床疗效与带状疱疹后遗神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)的发生率。**结果:**对比观察治疗带状疱疹在疼痛缓解时间、止疱时间、皮损开始结痂时间、50%皮损结痂时间、皮损消失时间等各方面上,观察组明显短于两组对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),但带状疱疹 PHN 的发生率及疼痛程度治疗后 1、2、3、6 月观察组与对照组其结果并无差异。对照组 A 与对照组 B 因无可比性,故未做对比。**结论:**对带状疱疹治疗,早期足量使用抗病毒药物其治疗效果显著,应当在临床上提倡,但对于是否可以减少带状疱疹 PHN 的发生及减缓其疼痛程度需要更进一步的临床研究。

【关键词】抗病毒药物;临床疗效;带状疱疹后遗神经痛

【中国图书分类法分类号】R752.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-08-16

Clinical observation on treatment of herpes zoster with high-dose antiviral therapy at early stage

PENG Guangling, LI Hui

(Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To compare the clinical effect of herpes zoster(HZ) treated by routine dose and high-dose valacyclovir(VCV) classical antiviral drugs. **Methods:** Research source comes from the patients with herpes zoster admitted to our department from June

作者介绍:彭光玲, Email: chris3371@126.com,

研究方向:皮肤病毒感染。

通信作者:李 惠, Email: lihui131128@vip.163.com。

值得提出的是,本试验中对照组受试者中无 HBeAg 血清学转换,这可能与本试验入组病例少、疗程短有关,故尚需临床大样本研究,以进一步监测克来夫定胶囊的有效性及安全性。

参 考 文 献

- [1] Chu C K, Ma T, Shanmuganathan K, et al. Use of 2'-fluoro-methyl- β -L-arabinofuranosyluracil as a novel antiviral agent for hepatitis B virus and Epstein-Barr virus[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(4): 979-981.
- [2] Yao G Q, Liu S H, Chou E, et al. Inhibition of Epstein-Barr virus replication by a novel L-nucleoside, 2'-fluoro- β -L-arabinofuranosyluracil[J]. Biochem Pharmacol, 1996, 51: 941-947.
- [3] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(12): 881-891.
- Chinese Society of Hepatology and Chinese Society of Infectious Disease, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B[J]. Chin J Hepatol, 2005, 13(12): 881-

891.

- [4] Zeng M, Mao Y, Yao G, et al. A double-blind randomized trial of adefovir dipivoxil in Chinese subjects with HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2006, 44(1): 108-116.
- [5] 蔺小红, 斯崇文, 于岩岩, 等. 阿德福韦酯治疗乙型肝炎 e 抗原阳性慢性乙型肝炎患者的临床研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(12): 898-901.
- Lin X H, Si C W, Yu Y Y, et al. A clinical study of adefovir dipivoxil, made in China, for treatment of hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B[J]. Chin J Hepatol, 2006, 14(12): 898-901.
- [6] Yoo B C, Kim J H, Chung Y H, et al. Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBeAg-positive chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2007, 45(5): 1172-1178.
- [7] Yoo B C, Kim J H, Kim T H, et al. Clevudine is high efficacious in Hepatitis B antigen negative chronic hepatitis B with durable off-therapy viral suppression[J]. Hepatology, 2007, 46(4): 1041-1048.
- [8] Kim I H, Lee S, Kim S H, et al. Treatment outcomes of clevudine versus lamivudine at week in naive patients with HBeAg positive chronic hepatitis B[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(5): 738-745.

(责任编辑:冉明会)

2011 to February 2012. Based on the principle of voluntary, patients with onset time <5 d were treated by high-dose antiviral therapy (observation group) and those with onset time <5 d were treated by normal-dose antiviral therapy (control group A) and those with onset time >5 d were treated by high-dose antiviral therapy (control group B). Clinical effects and incidences of postherpetic neuralgia (PHN) of herpes zoster in the three groups at the end of treatment were compared and analyzed. **Results:** Pain relieving time, cessation time of new lesion, beginning time of skin lesion crusting, 50% lesion crusting time and subsiding time of skin lesions were significantly shorter in observation group than in control groups (A and B) during the treatment of herpes zoster, with statistical significances ($P < 0.05$). There was no significant difference in incidences and pain degrees of PHN of herpes zoster within the first six months after treatment between observation group and control groups. Above factors were not compared between two control groups because of no comparability. **Conclusions:** In the treatment of herpes zoster, high-dose antiviral therapy at early stage should be advocated in the clinical treatment as it has significant treatment effects. But how to make PHN of herpes zoster occur less and lighter needs further clinical study.

【Key words】antivirus drug; clinical effect; postherpetic neuralgia of herpes zoster

带状疱疹是皮肤科常见的由水痘-带状疱疹病毒感染引起的皮肤病,该病毒通常潜伏于机体,春秋季节好发,中老年人及免疫受抑者多见。近年来发病呈上升趋势,带状疱疹并发神经痛被认为是由于病毒侵犯损伤神经,导致周围和中枢神经系统一系列病理生理改变所致^[1],治疗原则为抗病毒、营养神经及对症治疗(如止痛、防治继发感染等)^[2]。由于临床治疗困难,已受到较多关注。以往国内常用常规剂量如泛昔洛韦 250 mg/次,3 次/d 或阿昔洛韦 200 mg, 5 次/d 治疗^[3],但近年来尤其国外皮肤病学界均指出治疗带状疱疹的剂量应比治疗单纯疱疹的剂量大才有效^[4-5]。为寻求更佳的治疗方案,缩短皮疹及疼痛时间,减少后遗神经痛(postherpetic neuralgia, PHN)发病率、减轻疼痛,我科以近期收治的带状疱疹患者为研究来源,进行了以下临床试验,了解早期足量使用阿昔洛韦类抗病毒药物在治疗带状疱疹患者中有无明显积极的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以我科 2011 年 6 月-2012 年 2 月收治的带状疱疹患者为研究来源,符合国家伦理委员会伦理学标准(2011 年伦审 9 号),入组时患者均要求签署自愿加入本研究的知情同意书。病例选择:(1)纳入标准:参照《临床皮肤病学》带状疱疹的临床诊断标准确定带状疱疹^[6];簇集性水疱、单侧分布、带状排列及伴有不同程度的神经痛,年龄在 18~80 岁之间。(2)排除标准:伴有严重高血压、糖尿病及严重肝肾功能不全、有精神类疾病、对阿昔洛韦类过敏或不能耐受者、妊娠和哺乳期妇女、免疫功能低下或全身衰竭者以及近 1 月使用免疫抑制剂类药物等患者。(3)脱落与中断标准:病情恶化,因严重

不良反应停止治疗或其他疾病退出试验者以及失访患者视为脱落病例。

1.1.1 观察组 发病时间(出现皮疹) <5 d,足量抗病毒治疗患者。共 33 例,其中男 16 例,女 17 例,年龄为 24~76 岁,平均年龄(53.50 ± 13.41)岁;发病时平均视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分(5.85 ± 2.08)分,肋间神经及颈神经受累者 20 例,余三叉神经、腰骶神经等受累者 13 例。

1.1.2 对照组 A 发病时间 <5 d,常规抗病毒治疗患者。共 21 例,其中男 11 例,女 10 例,年龄为 27~77 岁,平均年龄(51.00 ± 17.20)岁;发病时 VAS 评分(5.52 ± 2.14)分,肋间神经及颈神经受累者 11 例,余三叉神经、腰骶神经等受累者 10 例。

1.1.3 对照组 B 发病时间 ≥ 5 d,足量抗病毒治疗患者。共 22 例,其中男 12 例,女 10 例;年龄为 29~78 岁,平均年龄(55.95 ± 14.12)岁;发病时平均 VAS 评分(5.14 ± 1.88)分,肋间神经及颈神经受累者 12 例,余三叉神经、腰骶神经等受累者 10 例。观察组在性别、年龄、皮损分布、发病时疼痛评分 VAS 等各方面与两对照组均无明显统计学差异($P_1 > 0.05, P_2 > 0.05$,详见表 1)。

1.2 方法

1.2.1 观察组及对照组 B 予以足量抗病毒药物治疗 口服泛昔洛韦 500 mg/次,3 次/d,或伐昔洛韦 1 g/次,3 次/d,或静脉阿昔洛韦 800 mg/次,5 次/d,疗程 7 d;可适量辅以活血化瘀药物以及维生素 B₁₂ 以营养神经;对照组 A:同期予以常规剂量抗病毒药物患者:口服泛昔洛韦 250 mg/次,3 次/d,或阿昔洛韦 200~400 mg/次,5 次/d,辅以活血化瘀药物、营养神经药物,必要时酌情局部激光治疗、止痛治疗等。

1.2.2 疗效观察指标 (1)PHN.采用国际通用的 VAS 判定疼痛程度,视觉模拟尺为 0~10 cm 的标尺^[7],1 cm 代表 1 分,0 端为无痛,10 端为最重的疼痛。(2)疼痛缓解时间,指用药开始至疼痛开始缓解的时间。(3)止疱时间,即无新发红斑、丘疹的时间。(4)50%皮损结痂时间,指用药开始至 50%皮损结痂时的时间。(5)皮损消退时间,即水疱或血疱全部结痂脱

落,仅留淡红斑或色素沉着的时间。(6)治疗后 1、2、3、6 月 PHN 发生率,PHN 以全部皮疹消失 1 月后仍有疼痛为标准^[9]。(7)使用辅助药物及治疗情况及效果,即对比观察组与对照组辅助药物及治疗使用种类、疗程以及效果。(8)治疗期间不良反应(指胃肠反应、过敏反应等)以及严重度及持续时间。

1.2.3 结果判定 对比观察组与两组对照组病例在上述各观察指标方面有无明显差异,从而了解早期足量使用阿昔洛韦类抗病毒药物在治疗带状疱疹患者中有无明显临床意义(两对照组因无可比性,故不做对照)。

1.3 统计学处理

所得数据经 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料以构成比表示。两组间比较采用两样本 t 检验;率的比较均采用 χ^2 检验(本文中 χ^2_1 、 t_1 、 P_1 为实验组与对照组 A 比较所得结果, χ^2_2 、 t_2 、 P_2 为实验组与对照组 B 比较所得结果)。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧),以 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

3 组治疗结果:表 2 显示观察组在止疱时间、疼痛缓解时间、皮损开始结痂时间、50%皮损结痂时间、皮损消退时间方面与对照组 A、B 比较均明显缩短,有统计学意义($P_1 < 0.05$, $P_2 < 0.05$, 详见表 2)。表 3 显示皮损消退后 1、2、3、6 月 PHN 的发生率观察组与对照组 A、B 比较差异无统计学意义($P_1 > 0.05$, $P_2 > 0.05$, 详见表 3)。表 4 显示 PHN 严重程度的比较:皮损消退后 1、2、3、6 月 PHN 的 VAS 疼痛评分 > 3 分发生率观察组与两对照组相比亦无显著性差异,无明显统计学意义($P_1 > 0.05$, $P_2 > 0.05$, 详见表 4),因皮损消退 6 月后 3 组中 PHN 均无 VAS 评分大于 3 分患者,故未做比较。表 5 显示观察组所用辅助药物及治疗使用人数及百分比明显少于对照组,差异有统计学意义($P_1 < 0.05$, $P_2 < 0.05$, 详见表 5)。3 组均未见不良反应的发生,观察组 $n=33$,1 月后 1 人因胆石症退出后 $n=32$;对照组 A $n=21$,因 1 人无法回访退出后 $n=20$ 。

表 1 3 组性别、年龄、皮损分布及发病时疼痛评分情况

Tab.1 Information of gender, age, lesion distribution and pain scores at onset of disease of three groups

组别	性别 (n)		部位 (n)		组别	平均年龄 (岁)	发病时 VAS
	男	女	颈胸部	其他			
观察组 (n=33)	16	17	20	13	观察组 (n=33)	53.50 $\pm$ 13.41	5.85 $\pm$ 2.08
对照组 A (n=21)	11	10	11	10	对照组 A (n=21)	51.00 $\pm$ 17.20	5.52 $\pm$ 2.14
对照组 B (n=22)	12	10	12	10	对照组 B (n=22)	55.95 $\pm$ 14.12	5.14 $\pm$ 1.88
χ^2_1 值	0.78		0.36		t_1 值	0.59	0.55
χ^2_2 值	0.19		0.20		t_2 值	0.65	1.29
P_1 值	1.00		0.58		P_1 值	0.56	0.58
P_2 值	0.79		0.78		P_2 值	0.52	0.20

表 2 3 组带状疱疹患者治疗结果 ($\bar{x} \pm s, d$)

Tab.2 Treatment effects in three groups of herpes zoster ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	止疱时间	疼痛缓解时间	开始结痂时间	50%皮损结痂时间	皮损消退时间
观察组 (n=32)	2.78 $\pm$ 1.58	4.38 $\pm$ 2.30	4.25 $\pm$ 1.78	6.63 $\pm$ 2.30	15.34 $\pm$ 4.84
对照组 A (n=20)	5.86 $\pm$ 1.93	7.09 $\pm$ 2.31	6.90 $\pm$ 1.21	10.40 $\pm$ 1.93	19.80 $\pm$ 3.78
对照组 B (n=22)	6.41 $\pm$ 2.59	8.77 $\pm$ 3.50	7.73 $\pm$ 2.05	11.68 $\pm$ 2.59	19.86 $\pm$ 6.14
t_1 值	-6.07	-4.26	-5.86	-6.24	-3.50
t_2 值	-6.39	-5.58	-6.63	-7.55	-3.02
P_1 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
P_2 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04

表 3 皮损消退 1、2、3、6 月后 PHN 的发病率

Tab.3 PHN incidences within the first six months after lesion subsidies

组别	1月	2月	3月	6月
观察组 (n=32)	11 (33.30%)	6 (18.80%)	4 (12.50%)	2 (6.30%)
对照组 A (n=20)	11 (52.40%)	9 (45.00%)	10 (30.00%)	17 (25.00%)
对照组 B (n=22)	11 (50.00%)	10 (45.50%)	7 (31.70%)	5 (22.70%)
χ^2_1 值	2.15	4.13	2.43	3.71
χ^2_2 值	1.32	4.46	3.00	3.14
P_1 值	0.16	0.06	0.12	0.09
P_2 值	0.28	0.07	0.10	0.11

注:观察组 $n=33$,1 月后 1 人因胆石症退出后 $n=32$;对照组 A $n=21$,1 月后 1 人因无法回访退出后 $n=20$

表 4 皮损消退 1、2、3 月后 PHN 的 VAS 评分大于 3 分患者的比率

Tab.4 Percentages of patients with PHN VAS score more than 3 points within the first six months after lesion subsidies

组别	1月	2月	3月
观察组 (n=32)	0 (0.00%)	1 (3.20%)	0 (0.00%)
对照组 A (n=20)	2 (10.00%)	2 (10.00%)	1 (5.00%)
对照组 B (n=22)	3 (13.50%)	2 (9.00%)	2 (9.00%)
χ^2_1 值	3.33	1.07	1.63
χ^2_2 值	4.62	0.88	3.02
P_1 值	0.14	0.55	0.39
P_2 值	0.06	0.56	0.16

注:因皮损消退 6 月后 3 组中 PHN 均无 VAS 评分大于 3 分患者,故未做比较

表 5 辅助药物及治疗使用人数及百分比

Tab.5 Percentages and numbers of patients receiving auxiliary drug and treatment

组别	止痛药	激光	免疫调节剂	营养神经药物
观察组 (n=32)	6 (18.80%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	11 (34.30%)
对照组 A (n=20)	18 (90.00%)	15 (75.00%)	10 (50.00%)	17 (85.00%)
对照组 B (n=22)	19 (86.40%)	18 (81.80%)	10 (45.50%)	18 (81.80%)
χ^2_1 值	25.14	30.21	19.81	12.69
χ^2_2 值	23.97	39.27	17.85	11.80
P_1 值	0.00	0.00	0.00	0.01
P_2 值	0.00	0.00	0.00	0.01

3 结 论

综上,临床观察表明,观察组早期足量使用抗病毒药物,在止庖时间、疼痛缓解时间、皮损开始结痂时间、50%皮损结痂时间、皮损消退时间方面与对照组 A、B 比较明显缩短,即可明显缩短病程,减少患者痛苦,还明显减少了带状疱疹治疗的辅助用药,且未发生明显的药物不良事件,是经济有效的治疗方案,应当在治疗带状疱疹中成为常规用药方法。但观察组 PHN 的发生率及疼痛程度与对照组 A、B 比较无明显的改观,可能与本组临床观察样本量较小有关,有待做更进一步的临床研究。

参 考 文 献

- [1] 陈 扬,郑茂荣.疱疹后遗神经痛发病机理与治疗的研究进展[J].国外医学·皮肤性病学分册,2002,28(1):49.
- Chen Y,Zheng M R.Research of pathogenesis and treatment in herpes zoster postherpetic neuralgia[J].Foreign Medical Sciences·Section of Dermatology and Venereology,2002,28(1):49.
- [2] 张 勇,刘爱英,张玲玲.198 例带状疱疹临床分析[J].中国医药导报,2006,3(23):74.

Zhang Y,Liu A Y,Zhang L L.Clinical analysis of 198 cases of herpes zoster[J].China Medical Herald,2006,3(23):74.

[3] Sweetman S C.马丁代尔药物大典[M].35 版.北京:化学工业出版社,2009:679-680,687.

Sweetman S C.Martindale;the completedrug reference[M].35th ed.Beijing:Chemical Industry Press,2009:679-680,687.

[4] Burns T,Breathnach S,Griffiths C,et al.Rook's textbook of dermatology[M].7th ed.UK:Blackwell Publishing,2004:1124.

[5] Mandell G L,Bennett J E,Dolin R.曼德尔-道格拉斯-贝内特感染病学[M].影印版.5 版.北京:科学出版社,2001:1575,1580-1586.

Mandell G L,Bennett J E,Dolin R,et al.Mandell-Douglas-Bennett's principles and practice of infectious diseases[M].Photocopy.5th ed.Beijing:Science Press,2001:1575,1580-1586.

[6] 赵 辨.临床皮肤病学[M].3 版.南京:江苏科技出版社,2001:302.

Zhao B.Clinical dermatology[M].3rd ed.Nanjing:Jiangsu Science and Technology Press,2001:302.

[7] 朱月萍.顽固性眼带状疱疹后神经痛临床治疗及随访观察[J].中国疼痛医学杂志,2003,9(3):134-137.

Zhu Y P.Clinical treatment and follow up of intractable pain induced by postherpetic neuralgia of eye branch of trigeminal nerve[J].Chinese Journal of Pain Medicine,2003,9(3):134-137.

[8] Sampath K P,Drage L A,Martin D P.Herpes zoster(shingles)and postherpetic neuralgia[J].Mayo Clinic Proc,2009,84(3):274-280.

(责任编辑:冉明会)