

# 老年带状疱疹发病特点与防治策略

北京大学第一医院

李若瑜 教授

北京大学人民医院

李厚敏 教授



1

**带状疱疹病因及流行病学**

2

**带状疱疹临床表现**

3

**带状疱疹诊断与鉴别诊断**

4

**带状疱疹及并发症治疗**

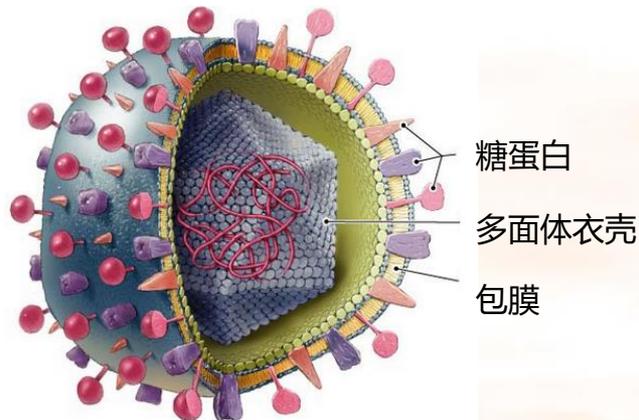
5

**带状疱疹的预防**



# 带状疱疹病原体：水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV)

- 水痘-带状疱疹病毒 (VZV) 属于人类疱疹病毒 $\alpha$ 科，为**人类疱疹病毒3型**
- VZV是一种DNA病毒，基因组中包含70多种开放读码框，编码多种蛋白质
- 目前研究较多的为糖蛋白gE，是制备**疫苗的主要候选抗原**



# 带状疱疹 (herpes zoster, HZ) : 由潜伏的水痘-带状疱疹病毒 (VZV) 再激活所致

初次感染:  
形成水痘<sup>1</sup>

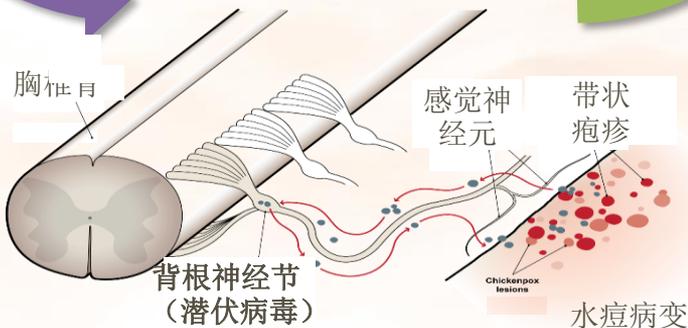


© ioflo69, Depositphotos, Inc.



\*see footnote

水痘-带状疱疹病毒(VZV)  
潜伏在感觉神经节中



感染再激活:  
HZ (带状疱疹)<sup>1</sup>



Image source Shutterstock



Image source Shutterstock

约99.5%的50岁以上成人表现出VZV感染的血清学证据,  
约1/3的人在一生中会发展成HZ

1. Kimberlin DW, et al. *New Engl J Med* 2007;356:1338-43; 2. Harpaz R, et al. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30

\*From American Academy of Pediatrics. *Varicella-Zoster Virus Infections*. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book®: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:845-850. Copyright © 2015. Reproduced with permission. HZ, herpes zoster; VZV, varicella-zoster virus.

# 带状疱疹：50岁以上成人常见感染性疾病

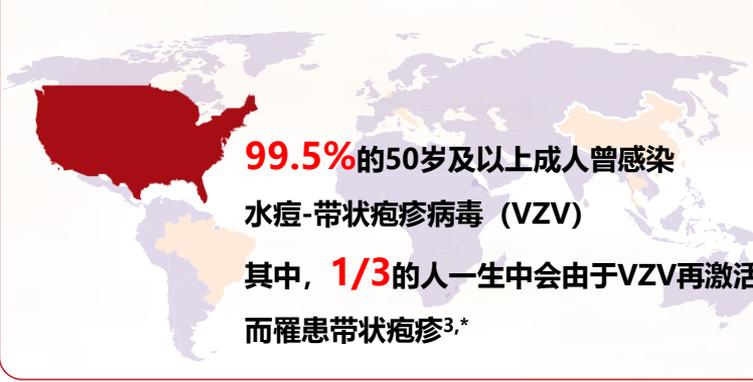
- 带状疱疹（HZ）是由水痘-带状疱疹病毒（VZV）经再激活引起的感染性疾病，是**皮肤科常见病**<sup>1</sup>
- 带状疱疹在全球范围内普遍存在，发病率为（3~5）/1000人年，**50岁后高发**<sup>1</sup>

## 中国



50岁及以上人群每年新发带状疱疹病例约为**156万**<sup>2</sup>

## 美国



**99.5%**的50岁及以上成人曾感染水痘-带状疱疹病毒（VZV）  
其中，**1/3**的人一生中会由于VZV再激活而罹患带状疱疹<sup>3,\*</sup>

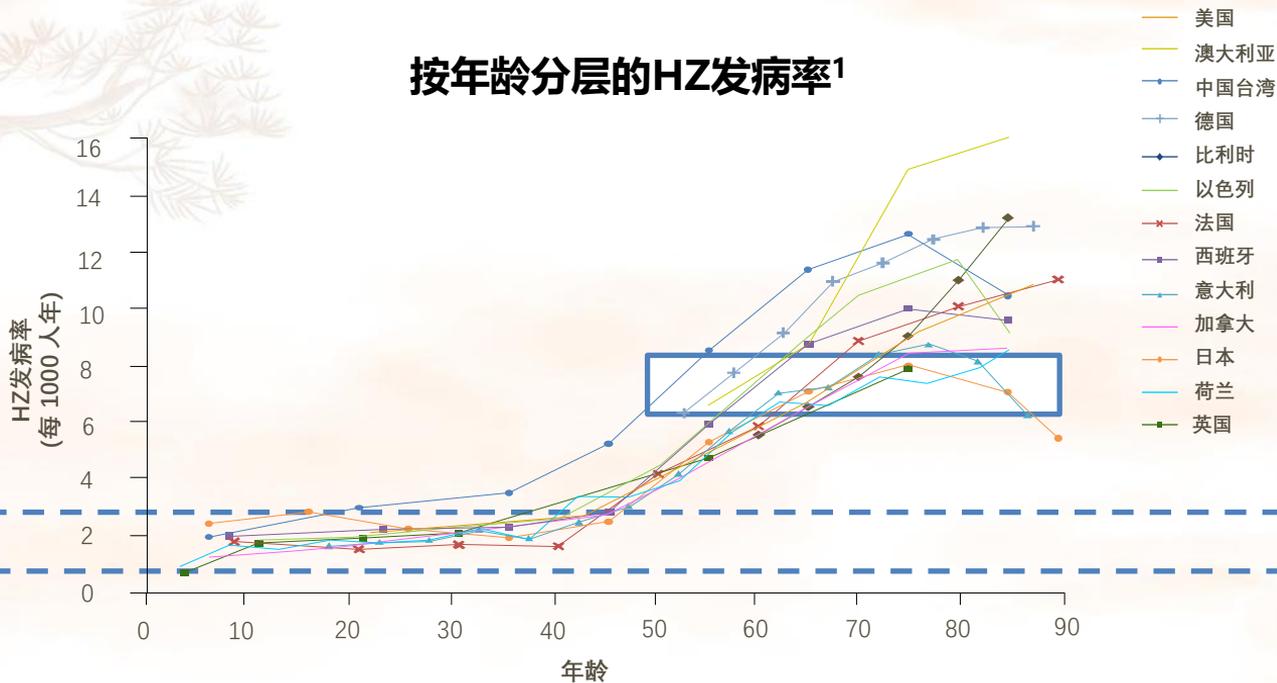
1. 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组.带状疱疹中国专家共识.中华皮肤科杂志.2018,51(6):403-408.  
2. LiY,AnZ,YinD,etal.PLoSOne,2016,11(4):e0152660.  
3. HarpazR,etal.MMWRRecommRep.June6,2008/57(05);1-30

\*数据来源：美国2008年ACIP建议



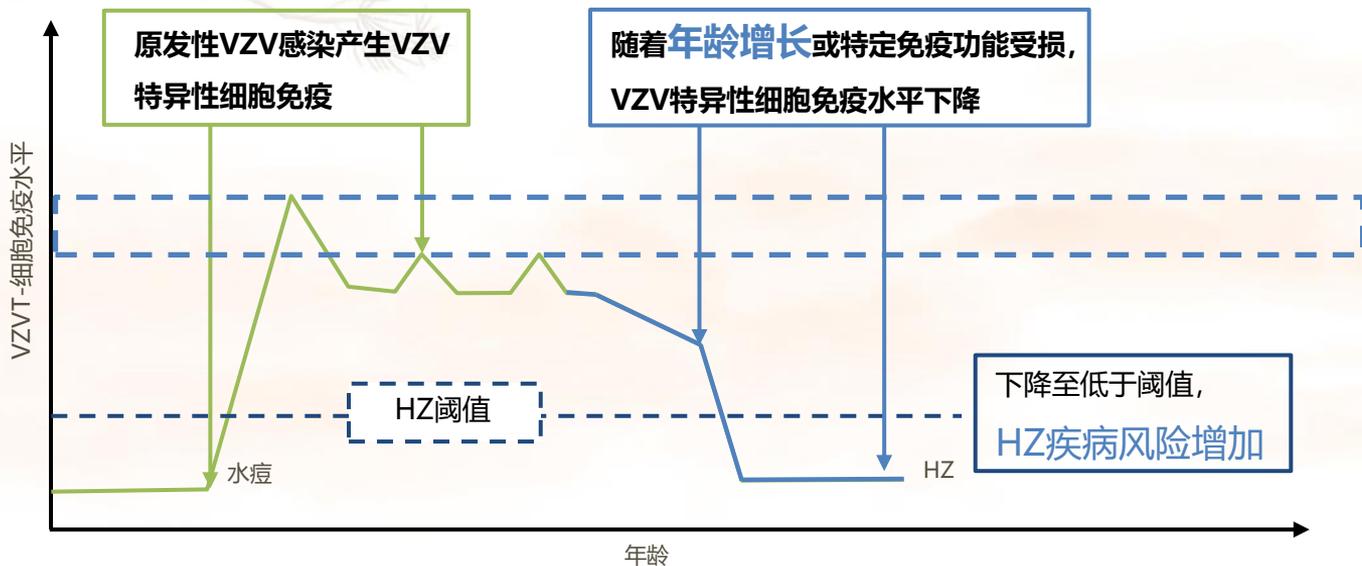
# 带状疱疹 (HZ) 发病率随年龄增加而增加

## 按年龄分层的HZ发病率<sup>1</sup>



# 年龄增加导致的免疫功能下降是引起带状疱疹的主要诱因

## 水痘-带状疱疹病毒 (VZV) 感染和再激活总过程<sup>1</sup>



## 带状疱疹中国专家共识<sup>2</sup>

50岁后随年龄增长, VZV特异性细胞免疫功能逐渐降低, HZ发病率、住院率和病死率均逐渐升高

1. Kimberlin DW, et al. N Eng J Med. 2007 Mar;356(13):1338-43.

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. 中华皮肤科杂志. 2022, 55(12):1033-1040.



1

**带状疱疹病因及流行病学**

2

**带状疱疹临床表现**

3

**带状疱疹诊断与鉴别诊断**

4

**带状疱疹及并发症治疗**

5

**带状疱疹的预防**



# 带状疱疹的临床表现

## 前驱 症状

- 轻度乏力、低热、食欲不振等全身症状
- 患处皮肤自觉灼热感或神经痛，触之有明显的痛觉敏感

## 皮 疹

潮红  
斑



小丘疹  
簇状分布  
而不融合



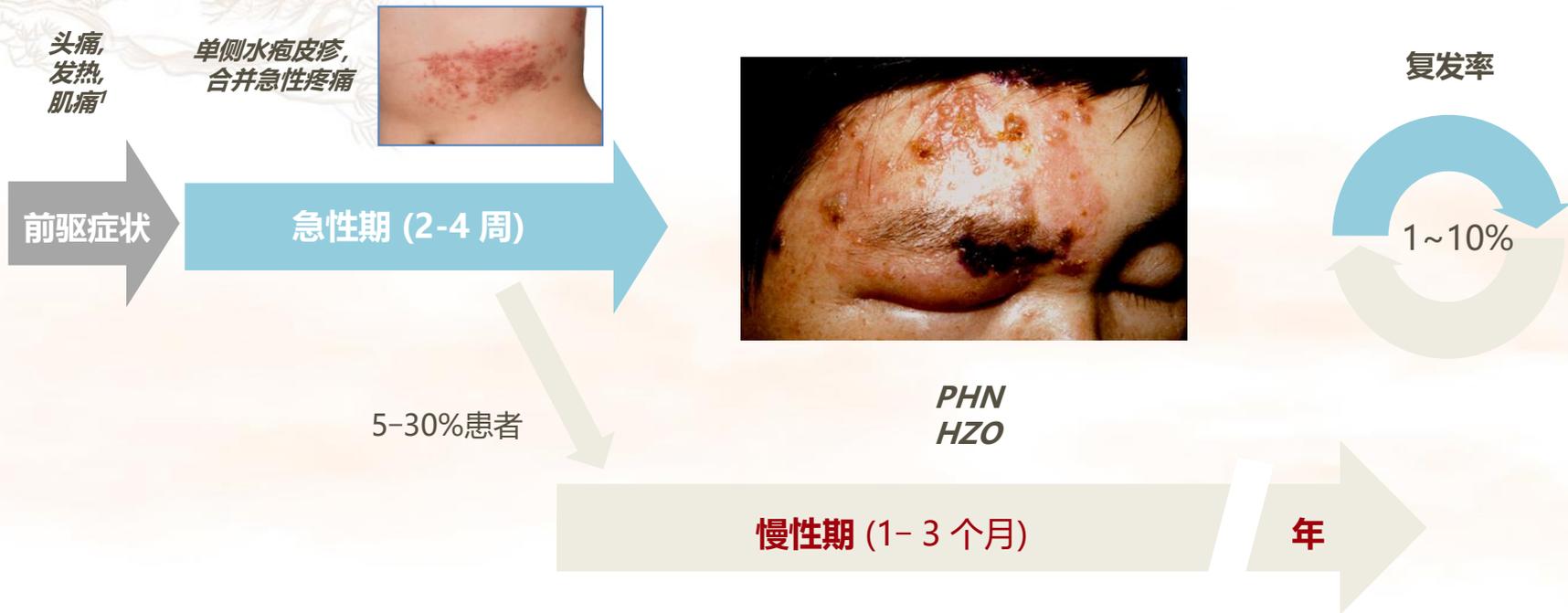
水疱  
疱壁紧张发亮，疱液  
澄清，外周绕以红晕

## 神 经 痛

- **神经痛为主要症状**，可在发疹前、发疹时以及皮损痊愈后
- 疼痛可为**钝痛、抽搦痛或跳痛**，常伴有烧灼感
- 多为阵发性，也可为持续性
- 老年、体弱者患者疼痛较为剧烈



# 带状疱疹：自然病程



\* HZO,眼部带状疱疹; PHN,带状疱疹后神经痛

1. Harpaz R, et al. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30; 2. Kawai K, et al. *BMJ Open* 2014;4:e004883; 3. Opstelten W, et al. *Fam Pract* 2002;19:471-5; 4. Dworkin RH, et al. *J Pain* 2008;9:S37-4; 5. Dworkin RH, et al. *Clin Infect Dis* 2007;44:S1-26; 6. Nagel MA and Gildea D. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:16; 7. Yawn BP, et al. *Mayo Clin Proc* 2011;86:88-93



# 带状疱疹-典型临床表现



# 带状疱疹有哪些临床表现?



新发病变 (小水疱)



脓疱性病变



干涸、结痂



疤痕和色素沉着可在病变愈合后长期存在<sup>3</sup>



第1周

第2周

第3周

第4周

皮疹出现后的时间

前三幅图转载自Weinberg JM. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:S130-135, 经 Elsevier 许可。最后一幅图(最右边)转载自 from Hayderi L et al. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:893-897, 经 Springer Nature 许可。

1. Weinberg JM. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:S130-135; 2. Dworkin RH et al. *Clin Infect Dis* 2007;44:S1-26; 3. Harpaz R et al. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30; 4. Hayderi L et al. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:893-897

# 带状疱疹的特殊临床类型

特殊临床类型	特点
眼带状疱疹	多见于老年人，单侧眼睑肿胀，结膜充血；疼痛较为剧烈，常伴同侧头痛，可累及角膜形成溃疡
耳带状疱疹	病毒侵犯面神经及听神经，表现为外耳道疱疹及疼痛。膝状神经节受累同时侵犯面神经时，可出现面瘫、耳痛及外耳道疱疹三联征，称为Ramsay-Hunt综合征
顿挫型带状疱疹	仅出现红斑、丘疹而不发生水疱
无疹性带状疱疹	仅有皮区疼痛，而无皮疹
侵犯中枢神经系统	侵犯中枢神经系统脑实质和脑膜时，发生病毒性脑炎和脑膜炎
侵犯内脏神经纤维	侵犯内脏神经纤维时，引起急性胃肠炎、膀胱炎，表现为腹部绞痛、排尿困难、尿潴留等
播散性带状疱疹	恶性肿瘤或年老体弱患者，病毒经血液播散导致广泛性水痘样疹并侵犯肺和脑等器官，可致死
其他	大疱性、出血性、坏疽性带状疱疹

中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(6):403-7.



# 免疫功能低下带状疱疹患者的皮疹可呈非典型分布<sup>1</sup>

## 多发性皮肤病变<sup>2</sup>

面积广泛



## 双侧发病<sup>3</sup>

累及**双侧皮区**



## 播散性皮疹<sup>1,4</sup>

皮疹发生**一周内**，全身出现**20个以上**  
**水疱**



## 坏死性皮疹<sup>5</sup>

受累区坏死，**常见于头颈部**



## 带状疱疹皮疹可能增加皮肤感染风险<sup>6,7</sup>

最左侧图片转载自Sundriyal D et al. *BMJ Case Rep* 2014; doi:10.1136/bcr-2014-205024，经BMJ出版集团许可；左2图片转载自Kantaria SM et al. *Indian Dermatol Online J* 2015;6:236，经Wolters Kluwer Medknow 出版社许可；左3图片转载自Dworkin RH et al. *Clin Infect Dis* 2007;44:S1-26，经牛津大学出版社许可；最右侧图片转载自Wollina U. *Indian J Med Res* 2017;145:294-298，经Wolters Kluwer Medknow 出版社许可。

1: Dworkin RH et al. *Clin Infect Dis* 2007;44:S1-26; 2: Beutner K, Strowd L. *Derm Online J* 2019;25:15; 3: Kantaria SM et al. *Indian Dermatol Online J* 2015;6:236; 4: Yoon KJ et al. *Korean J Pain* 2013;26:195-198; 5: Wollina U. *Indian J Med Res* 2017;145:294-298; 6: Somayaji R et al. Dermatologic manifestations of 带状疱疹. In: Watson CP et al. (eds). *带状疱疹: Postherpetic Neuralgia and Other Complications*. Cham, Switzerland: Adis, 2017; 7: Galil K et al. *Arch Intern Med* 1997;157:1209-1213

# 播散性带状疱疹



# 带状疱疹：特殊类型

## • 眼部带状疱疹

- 累及约25%的带状疱疹患者
- 50%至 90%的患者发生眼部并发症
- 溃疡性角膜炎或角膜穿孔，视力下降甚至失明，继发性青光眼



1. 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.中国疼痛医学杂志, 2016

## • 耳带状疱疹

- 病毒侵犯面神经及听神经，表现为外耳道疱疹及疼痛。
- 膝状神经节受累同时侵犯面神经时，可出现面瘫、耳痛及外耳道疱疹三联征，称为Ramsay-Hunt综合征



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.中华皮肤科杂志.2022,55(12):1033-1040.

# 淋巴瘤化疗患者眼带状疱疹



# 带状疱疹的各个阶段都伴随着疼痛

## 急性期疼痛<sup>2</sup>

- 急性期疼痛如灼烧、电击、刀刺般<sup>2</sup>，可能更甚于分娩阵痛、类风湿关节炎、慢性癌痛等<sup>3</sup>，急性期疼痛可能持续数日到1个月<sup>4</sup>
- 在出现疼痛的患者中，69.6%的患者为中至重度疼痛<sup>5</sup>



## 慢性期疼痛

- 带状疱疹皮疹出现后超过90天的疼痛为带状疱疹后神经痛<sup>6</sup>
- 疼痛部位通常比疱疹区域有所扩大，可能以一种疼痛为主，或多样疼痛并存；疼痛如灼烧、电击、刀割、针刺、撕裂般<sup>7</sup>

## 皮疹出现前的疼痛 (前驱期疼痛)

- 70%-80%的患者会出现前驱疼痛，疼痛发生于皮疹出现前的部位<sup>1</sup>
- 如灼烧、刺痛、抽痛般，可能会影响睡眠，通常持续2-3天，也可能持续1周及以上<sup>1</sup>

1. SHARP D W, et al. Medical Clinics of North America, 2007, 81(1): S1-S26

2. HARPAZ R, et al. 2008, 57(5): 1-30

3. KATZ J, MELZACK R. The McGill Pain Questionnaire: Development, psychometric properties, and usefulness of a long form, short form, and short form-2 [J]. 2011, 7. 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. 中华皮肤科杂志. 2018, 51(6): 403-408.

4. TSAI T F, et al. International journal of dermatology, 2015, 54(5): 529-36

5. LU L, et al. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(11): 2632-5.

6. MICK G, HANS G. Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics, 2013, 4(4): 102-8.

7. 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. 中华皮肤科杂志. 2018, 51(6): 403-408.



# 带状疱疹的并发症



约10%皮肤播散性带状疱疹合并内脏受累，病死率高达55%<sup>2</sup>

1.带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 中国疼痛医学杂志, 2016,22(30):161-167.

2. Stratman E. J Am Acad Dermatol, 2002, 46(5):771-774.



# PHN定义尚未统一

## 国外PHN定义<sup>1</sup>

带状疱疹皮疹出现  
后持续疼痛.....

至少1个月

至少3个月

至少6个月

国外最常用的  
定义

## 我国PHN定义<sup>2</sup>

带状疱疹皮疹后持续  
超过90天的疼痛

出疹

皮疹愈合

30天

带状疱疹急性  
期疼痛<sup>3</sup>

亚急性疼痛<sup>3</sup>

PHN

1. Emmanuelle Préaud, et al. Hum Vaccin Immunother. 2015 Apr; 11(4): 884–896.

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.中华皮肤科杂志.2022,55(12):1033-8.

3. 黄宇光,等.《神经病理性疼痛临床诊疗学》.北京.人民卫生出版社.2010,309.



# PHN临床表现

1

PHN多见于高龄、免疫功能低下患者

2

疼痛部位通常比疱疹区域有所扩大，常见于单侧胸部、三叉神经或颈部

3

明显扰乱患者睡眠、情绪，影响工作和日常生活，严重可致精神障碍和抑郁

4

一种疼痛为主，或多样疼痛并存



烧灼样痛



电击样痛



针刺样痛



刀割样痛



撕裂样痛



1

**带状疱疹病因及流行病学**

2

**带状疱疹临床表现**

3

**带状疱疹诊断与鉴别诊断**

4

**带状疱疹及并发症治疗**

5

**带状疱疹的预防**



# 带状疱疹的诊断原则

## 带状疱疹 诊断

### 体格 检查

根据患者疱疹的典型临床表现症状即可诊断

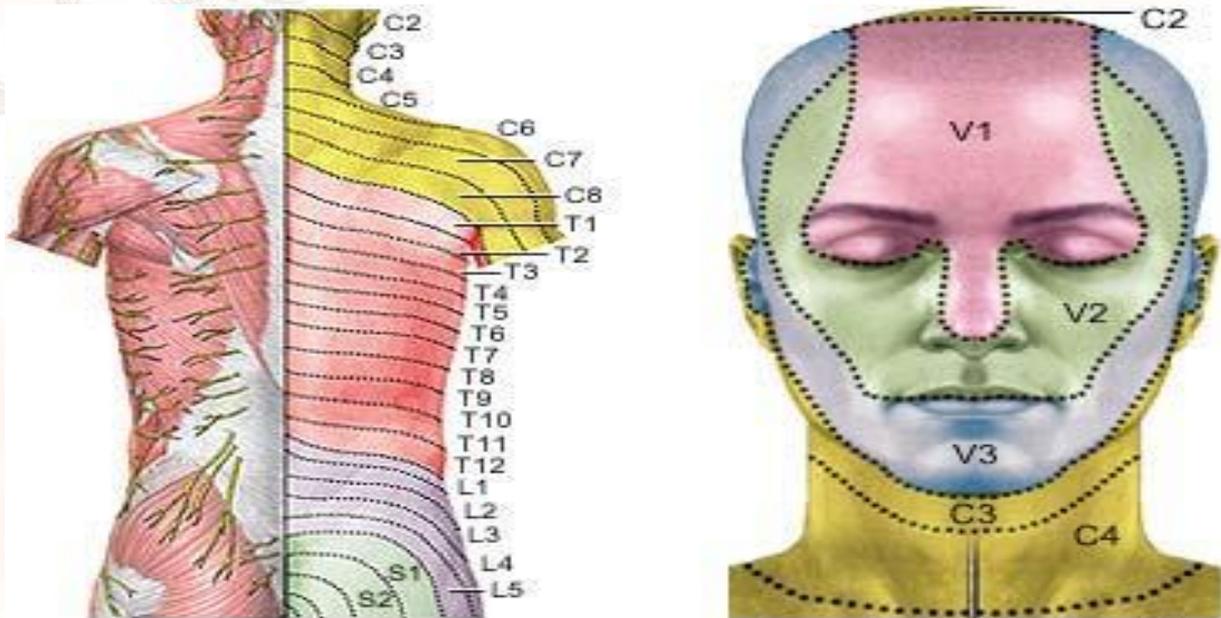
### 实验室 检查

- 疱液VZV PCR检测
- 培养鉴定VZV
- VZV特异性抗体检测

### 特殊类型 的诊断

- 神经痛严重或眼、耳部带状疱疹，建议请专业科室会诊
- 播散性、出血性或坏疽性重症皮损，病程较长且愈合较差，反复发作者，进行抗HIV抗体或肿瘤筛查，明确基础疾病

# 掌握神经节段分布诊断带状疱疹



Dermatomes are areas on the skin supplied by sensory fibers of the spinal nerves



# 带状疱疹的鉴别诊断

## 前驱期无皮损 仅有疼痛<sup>1</sup>

- 排除相关部位疾病
  - ✓ 胸部带状疱疹疼痛容易误诊为心绞痛、肋间神经痛
  - ✓ 腹部带状疱疹疼痛易误诊为胆结石、胆囊炎、阑尾炎

## 皮损不典型<sup>1</sup>

- 与其他皮肤病相鉴别
  - ✓ 单纯疱疹变异型虽与带状疱疹类似，但皮损会在同一部位反复发作，疼痛不明显

## 其他<sup>2,3</sup>

- 接触性皮炎、丹毒、虫咬皮炎、脓疱疮、大疱性类天疱疮

1.带状疱疹中国专家共识2018

2.朱学骏,等.博氏皮肤病学(第二版)[M].北京:北京大学医学出版社,2011,1483-1494.

3.张建中.中外皮肤病诊疗指南[M].北京:中华医学电子音像出版社,2014,86-94.



1

带状疱疹病因及流行病学

2

带状疱疹临床表现

3

带状疱疹诊断与鉴别诊断

4

带状疱疹及并发症治疗

5

带状疱疹的预防



# 带状疱疹的治疗

治疗目标：缓解急性期疼痛，缩短持续时间，防止扩散，预防或减轻PHN等并发症。

抗病毒药：阿昔洛韦、伐昔洛韦、泛昔洛韦、溴夫定和膦甲酸钠，发疹后24~72 h内开始

糖皮质激素治疗：仍存争议

镇痛治疗：对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药、钙离子通道调节剂，神经营养类药物

中医治疗，局部治疗

老年人易出现皮肤、内脏播散及合并症，高效低毒的抗病毒药积极治疗

预防：>50岁，接种带状疱疹疫苗



# 患者易错过抗病毒药物治疗带状疱疹的最佳时期

抗病毒药物应在发疹后**24-72小时内**开始使用<sup>1-3</sup>，获得最佳效果，但往往**临床上无法实现**



PHN\*概率为9.09%<sup>4</sup>

**84.1%** 患者超过72小时就诊，发生PHN\*概率为**41.38%**<sup>4</sup>

\*文献中PHN指的是带状疱疹皮损消退后，局部疼痛、瘙痒、感觉异常持续超过3个月以上<sup>4</sup>

1. Harpaz R, et al. MMWR Recomm Rep. June 6, 2008 / 57(05);1-30
2. Dworkin RH, et al. Clin Infect Dis. 2007;44 Suppl 1:S1-26
3. 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. 中华皮肤科杂志. 2018;51(6):403-408.
4. 岳国红. 带状疱疹后遗神经痛的诱因及与疾病发生的相关性分析[D]. 大连医科大学. 2013.



# 带状疱疹的治疗目标

01

缓解急性期疼痛

02

缩短皮损持续时间  
防止皮损扩散

03

预防或减轻  
PHN等并发症



# 带状疱疹的治疗选择有哪些？

糖皮质激素  
疗法

镇痛  
治疗

抗病毒  
治疗

中医药  
治疗

局部  
治疗



# 抗病毒药物是带状疱疹临床治疗的常用药物<sup>1</sup>

有效缩短病程<sup>2</sup>

加速皮疹愈合  
减少新皮疹形成<sup>2</sup>

减少病毒播散到内脏<sup>2</sup>

发疹后24-72h内开始，以  
迅速达到并维持有效浓度，  
获得最佳治疗效果<sup>3,4</sup>

1. Jeon YH. Korean J Pain, 2015,28(3):177-184.

2. Chen N, et al. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 6(2):CD006866.

3. Gershon AA, et al. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1:15016.

4. Werner RN, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31(1):20-29.



# 带状疱疹合并肾功能不全

**肾功能持续下降者，**  
立即**停用阿昔洛韦**，  
改用**泛昔洛韦**或其他  
抗**病毒药物**继续治疗，  
可逐渐**逆转肾损伤**

**肾功能不全患者，**  
**要相应下调使用剂量**

怀疑存在肾功能  
不全的患者初始  
给药前应**检测肌  
酐水平**，但**溴夫  
定**无需检测肌酐  
水平

- 1.Werner RN, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol,2017,31（1）:20-29. doi: 10.1111/jdv.13957.
- 2.Yoon H, Rhew KY. Int J Clin Pharm, 2013,35（2）:173 -175. doi: 10.1007/s11096-012-9737-9.



# 带状疱疹合并脑膜炎/脑炎



美国感染病学会指南推荐

阿昔洛韦治疗VZV所致脑膜炎/脑炎

## • 轻中度病例

静脉滴注, 10  
mg/kg, 每8h一次,  
连续治疗10-14天

## • 严重病例

持续治疗  
14-21天

Tunkel AR, et al. Clin Infect Dis, 2008, 47(3):303-327.



# 带状疱疹合并艾滋病

## HIV合并VZV感染，均推荐使用阿昔洛韦或膦甲酸钠治疗

- 由于严重危害视力且组织病理学显示有炎症浸润，考虑**初始给予静脉滴注阿昔洛韦及糖皮质激素治疗**
  - **较为罕见**，几乎只出现在HIV血清反应阳性的艾滋病患者中，同时可伴或不伴皮损
  - 目前并无明确有效的治疗方案
  - 对于阿昔洛韦治疗抵抗(耐药)患者，**推荐静脉使用膦甲酸钠**
- 
- VZV引起的球后视神经炎**

Duda JF, Gastro JG. Br J Med Res, 2015, 5(11):1381-1386.



# 糖皮质激素的应用

## 是否用于预防PHN仍存争议

- 可在带状疱疹急性发作早期治疗，抑制炎症，缩短急性疼痛持续时间和皮损愈合时间，预防PHN发生<sup>1,2</sup>
- **对已发生PHN的疼痛无效**
- 推荐剂量泼尼松初始量30-40 mg/日口服，逐渐减量，疗程1~2周



- 年龄大于50岁、出现大面积皮疹及重度疼痛、累及头面部的带状疱疹、疱疹性脑膜炎及内脏播散性带状疱疹**可使用糖皮质激素**
- 推荐使用**泼尼松**治疗带状疱疹引起的**Ramsay Hunt综合征**<sup>3</sup>和中枢神经系统并发症，如脑炎或Bell麻痹<sup>4</sup>

高血压、糖尿病、消化性溃疡及骨质疏松患者  
谨慎使用，**禁用于**免疫抑制或有禁忌症的患者

1. Whitley RJ, et al. Ann Intern Med, 1996,125(5):376-383.  
2. Han Y, et al. Cochrane Database Syst Rev, 2013, (3):CD005582.  
3. Gershon AA, et al. Nat Rev Dis Primers, 2015, 1:15016.  
4. Cohen JI. N Engl J Med, 2013, 369(3):255-263.



# 带状疱疹期的镇痛治疗

## 轻中度

轻中度疼痛，考虑处方  
对乙酰氨基酚、非甾体  
类抗炎药或曲马多

## 中重度

中重度疼痛使用阿片类药物，  
如吗啡或羟考酮，或  
治疗神经病理性疼痛药物，  
如钙离子通道调节剂普瑞  
巴林、加巴喷丁等<sup>1</sup>

**带状疱疹期间重度急性疼痛是发生PHN的危险因素，联合钙离子通道调节剂不仅有效缓解疼痛而且减少PHN发生<sup>2</sup>**

1.Gan EY. Am J Clin Dermato., 2013,14(2):77-85.

2.Lapolla W, et al. Arch Dermatol, 2011,147(8):901-907.



# 特殊人群带状疱疹的临床特点与治疗

## 婴幼儿

- 婴幼儿期、母孕期患水痘的儿童较易发生带状疱疹，但**发病较成人轻**
  - 可口服阿昔洛韦20 mg/kg，4次/d
  - 或权衡利弊，与患儿家属充分沟通后，慎重口服泛昔洛韦，体重 < 40 kg，每次12.5 mg/kg每8 h 1次，体重≥40 kg，250 ~ 500 mg每8 h 1次<sup>1,2</sup>
  - 重症患者可静脉滴注阿昔洛韦，≤ 500 mg/m<sup>2</sup>或≤15 mg/kg，每8 h 1次<sup>3</sup>

## 老年人

- 老年**易出现皮肤、内脏播散，以及合并症**，宜采用高效低毒的抗病毒药物积极治疗
- 排除禁忌症也可使用糖皮质激素治疗

## 妊娠、哺乳期

- **妊娠晚期**患者可口服阿昔洛韦或伐昔洛韦，严重者静脉滴注阿昔洛韦，但妊娠20周前应慎用
- **哺乳期**口服阿昔洛韦未见乳儿异常<sup>4</sup>，但口服泛昔洛韦，需停止哺乳

1. Sáez-Llorens X, et al. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(5):1912-1920.

2. Kimberlin DW, et al. Clin Infect Dis, 2010, 50(2):221-228.

3. Rao S, et al. J Pediatr, 2015, 166(6):1462-1468.

4. De Paschale M, Clerici P. World J Virol, 2016, 5(3):97-124.



# PHN的治疗时机和选择

## 时机

- 患者**发生PHN时即进行止痛治疗**
- 早期治疗可缩短疼痛持续时间，降低治疗难度



## 药物治疗

- **一线治疗药物包括钙离子通道调节剂（普瑞巴林和加巴喷丁）、三环类抗抑郁药（阿米替林）和5%利多卡因贴剂**
- 疗程视病情和药物性质而定



## 介入治疗

- 与疼痛科和神经科等相关科室合作，采用神经介入及物理治疗等手段，缓解患者症状



# 目前批准使用的系统抗病毒药物

药物	特点	用法用量
阿昔洛韦 <sup>a</sup>	感染细胞内经病毒胸苷激酶磷酸化，生成阿昔洛韦三磷酸盐，抑制病毒DNA聚合酶，中止病毒DNA链的延伸	口服：400-800 mg /次， 5次/d，服用7d 静脉滴注：免疫受损或伴严重神经系统疾病住院患者，每次5-10 mg/kg，每8h一次，疗程7d
伐昔洛韦	阿昔洛韦前体药物，口服吸收快，胃肠道和肝脏内迅速转化为阿昔洛韦，生物利用度是阿昔洛韦3-5倍	口服：300-1000mg/d， 3次/d，服用7d
泛昔洛韦	喷昔洛韦前体药物，口服后迅速转化为喷昔洛韦，细胞内维持较长半衰期。作用机制同阿昔洛韦，生物利用度高于阿昔洛韦，给药频率和剂量低于阿昔洛韦	口服：250-500 mg/d， 3次/d，服用7d
溴夫定	抗病毒作用具有高度选择性，抑制病毒复制的过程只在病毒感染的细胞中进行	口服：125mg/d， 1次/d，服用7d
膦甲酸钠	通过非竞争性方式阻断病毒DNA聚合酶的磷酸盐结合部位，防止DNA病毒链的延伸	静脉滴注：每次40 mg/kg，每8h一次

注：<sup>a</sup>阿昔洛韦给药期间患者应充足饮水，防止阿昔洛韦在肾小管内沉淀，损害肾功能

Jeon YH. Korean J Pain, 2015,28(3):177-184.



# PHN一线治疗药物的特点与用法用量

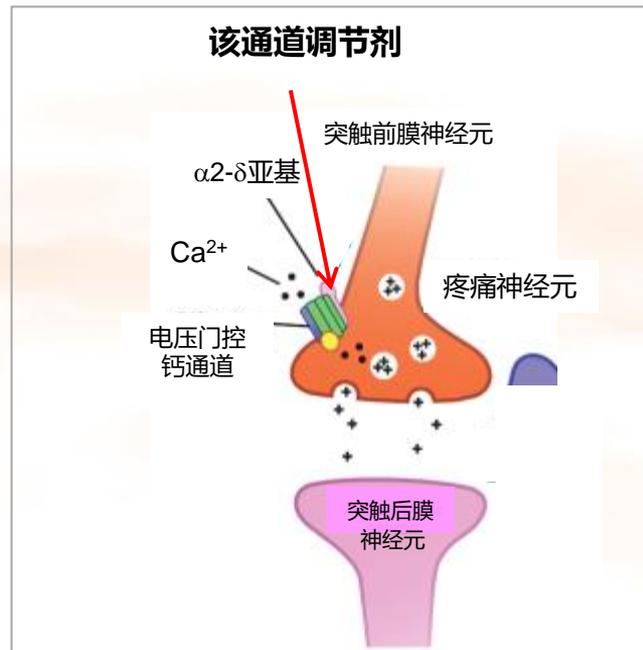
药物名称	药物特点	用法/用量	注意事项
普瑞巴林	<ul style="list-style-type: none"> <li>第二代钙离子通道调节剂，与<math>\alpha 2-\delta</math>亚基亲和力强，通过调节钙离子涌入、减少兴奋性神经递质的过度释放，抑制痛觉过敏和中枢敏化而达到镇痛效果</li> <li><b>起效快，呈线性药代动力学特征，疗效无封顶效应</b></li> </ul>	口服：起始剂量为每日150mg，可在一周内增加至每日300mg。肾功能减退的患者应调整剂量。最大剂量每日600mg	不良反应同加巴喷丁
加巴喷丁	<ul style="list-style-type: none"> <li>第一代钙离子通道调节剂</li> <li>呈非线性药代动力学特征，疗效存在封顶效应</li> </ul>	口服：起始剂量为每日300mg，逐渐增加至最适剂量，常用有效剂量为每日900~1800mg	肾功能不全患者应减量。主要不良反应为头晕、嗜睡
阿米替林	可作用于疼痛传导通路的多个环节：阻断多种离子通道，抑制5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取，主要在疼痛传导下行通路发挥作用	口服：起始剂量为每日25mg，最大剂量为每日150mg	应注意其心脏毒性，青光眼、尿潴留、自杀等高风险患者慎用
5%利多卡因贴剂	阻断电压门控钠离子通道，减少损伤后初级传入神经的异位冲动，从而减少痛觉	疼痛区域1-3贴，1贴最多12h。联合普瑞巴林疗效更佳	使用部位皮肤反应，如瘙痒、红斑和皮炎

带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 中国疼痛医学杂志, 2016,22(30):161-167.



# 钙通道调节剂与钙通道 $\alpha 2-\delta$ 亚基结合可抑制中枢敏化

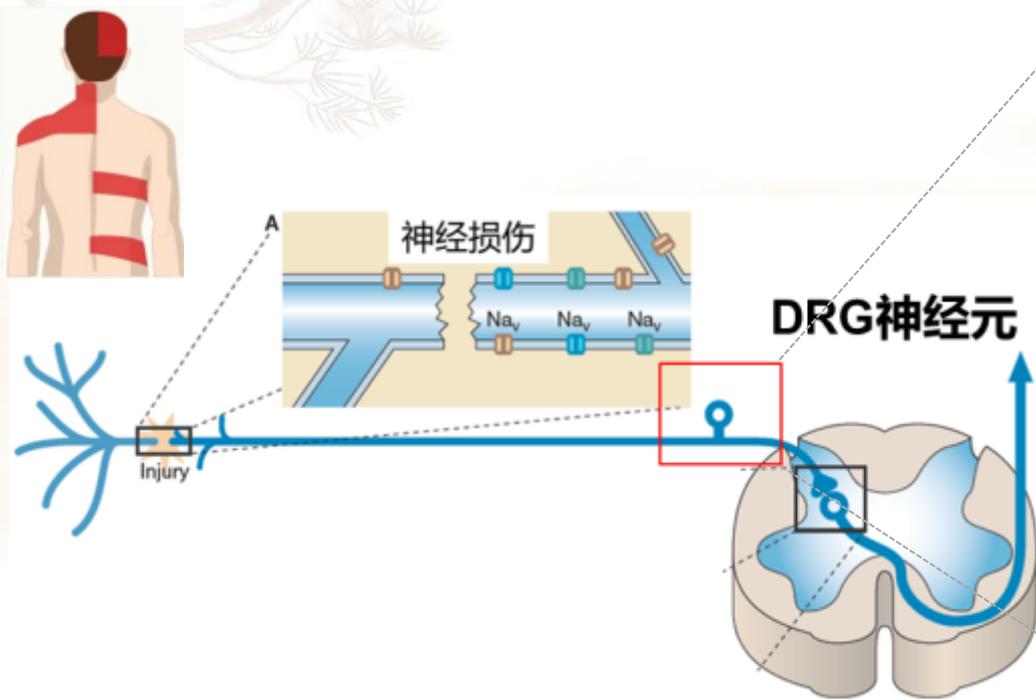
- 普瑞巴林与加巴喷丁属于钙通道调节剂
- 与电压门控钙离子通道的 $\alpha 2-\delta$ 亚基结合，减少兴奋性神经递质的过度释放，抑制痛觉过敏和中枢敏化



带状疱疹后神经痛诊疗共识编写专家组. 中国疼痛医学杂志. 2016;22(3):161-167.



## 外周神经损伤，脊髓背根神经节 (DRG) 神经元钠通道改变参与痛觉过敏



- 外周神经损伤，DRG神经元上Na<sub>v</sub>1.3表达明显上调，动作电位产生速度加快。与其他亚型共同作用产生阈下电压振荡，引起DRG神经元自发放电甚至高频放电
- 外周神经损伤，DRG神经元中Na<sub>v</sub>1.8出现持续下调并发生重新分布，在损伤神经末端异常堆积。Na<sub>v</sub>1.8能延长去极化时间并增加动作电位的产生频率，提示其这种改变与异位放电直接相关



1

带状疱疹病因及流行病学

2

带状疱疹临床表现

3

带状疱疹诊断与鉴别诊断

4

带状疱疹及并发症治疗

5

带状疱疹的预防



# 带状疱疹需要有效的预防策略

## 急性HZ的治疗<sup>2</sup>

- 皮疹发病72小时内开始抗病毒治疗
- 然而，在此时间窗内的治疗通常无法实现

## HZ的疼痛管理<sup>2</sup>

- 单纯止痛药
- 神经性疼痛药物
- 联合疗法

## HZ的预防<sup>1</sup>

- PHN目前的治疗方案并不理想，往往伴随着无法忍受的副作用
- 因疾病源于潜伏感染，所以公共卫生的预防措施作用有限
  - 亟需有效的预防策略(疫苗接种)

PHN,带状疱疹后神经痛

1. Johnson RW, et al. *BMC Med* 2010;8:37; 2. Harpaz R, et al. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1–30; 3. Massengill JS, Kittredge JL. *J Pain Res* 2014;7:125–32; 4. Kimberlin DW, et al. *New Engl J Med* 2007;356:1338–43



# PHN的预防措施



- **早期积极抗病毒**治疗对减少从带状疱疹发展为PHN疼痛的严重程度和持续时间有重要的作用
- 尤其50岁以上有中重度疼痛,严重皮疹,或累及非躯体部位皮疹患者

## 抗病毒治疗

针对老年患者适当延长抗病毒疗程可减少PHN的发生率

## 镇痛治疗

早期积极镇痛治疗可有效预防PHN发生

## 疫苗

带状疱疹疫苗预防60岁以上人群发生PHN



# 带状疱疹防治，预防大于治疗<sup>1</sup>



ACIP\*和NACI#权威推荐:

接种重组带状疱疹疫苗，有效预防带状疱疹<sup>5,6</sup>

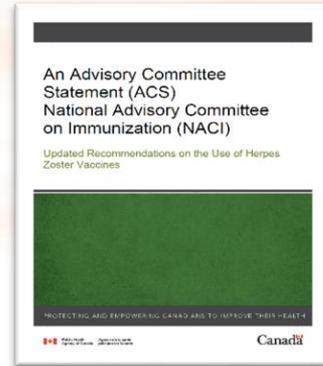
## ACIP<sup>5</sup>

\*美国免疫实施咨询委员会



## NACI<sup>6</sup>

#加拿大国家免疫咨询委员会



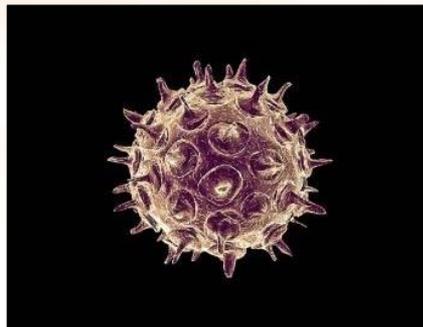
1. Plotkin S, et al. Plotkin's Vaccines 7<sup>th</sup> edition. Elsevier, 2017
2. 詹思延主编. 流行病学 (第7版). 人民卫生出版社. 2015年出版: p181-182
3. 中国医师协会皮肤科医师分会带状疱疹专家共识工作组. 带状疱疹中国专家共识. 中华皮肤科杂志. 2018, 51(6):403-408.
4. Dooling KL, et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Jan 26;67(3):103-108
5. Available in <https://www.canada.ca/en/services/health/publications/healthy-living/updated-recommendations-use-herpes-zoster-vaccines.html>
- 6.



# 重组带状疱疹疫苗研发的科学原理

- **解决特定人群的挑战<sup>2</sup>:**
  - 提高老年人的免疫应答，预防带状疱疹<sup>3</sup>
  - 免疫功能低下人群<sup>2</sup>
- **维持对VZV的持久免疫应答<sup>4-5</sup>:**
  - 对VZV产生强而持久的免疫反应<sup>3,4</sup>
  - 针对VZV特异性细胞免疫功能下降<sup>1,5</sup>

VZV: 水痘-带状疱疹病毒

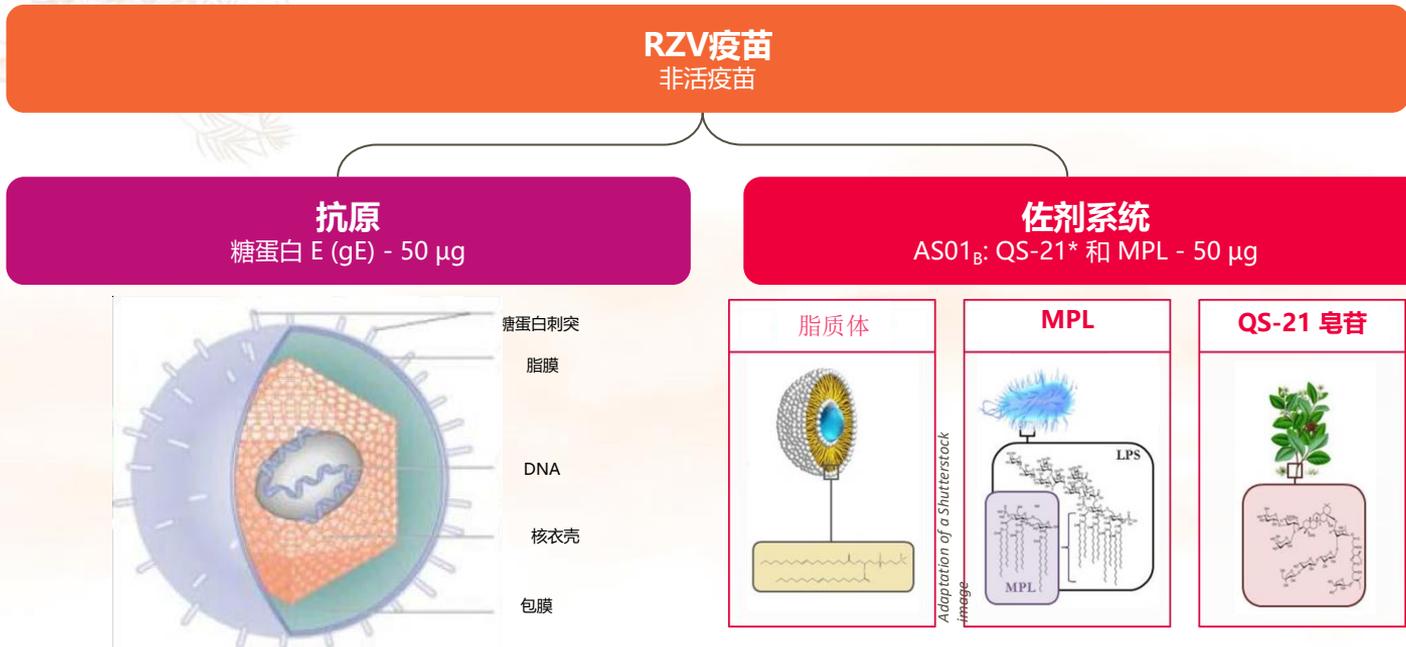


1. Bharucha T, et al. Hum Vacc Immunother. 2017.
2. Garçon N, et al. In: Understanding modern vaccines: perspectives in vaccinology. 2011.
3. SHINGRIX (prescribing information). Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, 2017.
4. Chittler B, et al. Vaccine. 2014.
5. Lal H. N Engl J Med. 2015.



# RZV疫苗成分

RZV: 预防HZ和相关并发症, 如PHN( $\geq 50$ 岁)



\*QS-21 佐剂从Antigenics Inc获得, 是美国Agenus Inc全资子公司; gE, 糖蛋白E; MPL, 3-脱氧基-4'-单磷酸基脂质A; QS-21, 皂树提取组分21

# 重组带状疱疹疫苗，用于50岁及以上成人预防带状疱疹<sup>1</sup>



重组带状疱疹疫苗分为**两剂**接种：

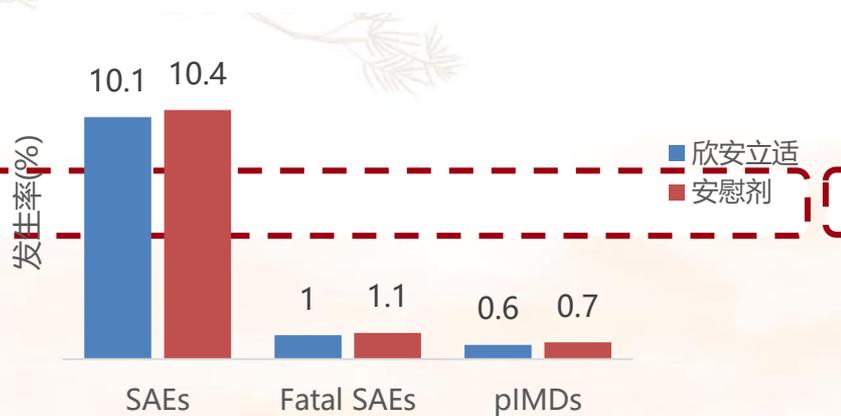
**第二剂与第一剂间隔2个月接种** (如需改变免疫程序，第二剂在第一剂后2-6个月之间接种)<sup>1</sup>

1. 重组带状疱疹疫苗 (CHO细胞) 说明书
2. Dendouga N, et al. Vaccine. 2012 Apr;30(20):3126-35.
3. Leroux-Roels G, et al. Clin Immunol. 2016 Aug;169:16-27.

# 重组带状疱疹疫苗耐受性良好

重组带状疱疹疫苗接种后严重不良反应发生率与

安慰剂相似<sup>1</sup>



SAEs: 严重不良事件; Fatal SAEs: 致死性严重不良事件; pIMDs: 潜在的免疫介导疾病

不良反应多为轻至中度中位持续时间为1-3天<sup>1</sup>

	50-69岁 所有等级/3级 <sup>a,d</sup>		≥70岁 所有等级/3级 <sup>a,d</sup>	
	欣安立适% n=2626	安慰剂% n=2617	欣安立适% n=2258	安慰剂% n=2263
<b>局部不良事件</b>				
疼痛	85.6 / 8.6	12.8 / 0.5	69.2 / 4.0	8.8 / 0.2
发红	38.5 / 2.7	1.4 / 0.0	37.7 / 3.1	1.2 / 0.0
肿胀	28.5 / 0.8	0.9 / 0.0	23.0 / 1.3	1.1 / 0.0
<b>全身不良事件</b>	n=2624	n=2617	n=2252	n=2264
肌痛	53.0 / 7.1	13.2 / 0.9	35.1 / 2.8	9.9 / 0.4
疲乏	51.3 / 6.8	18.3 / 1.3	36.6 / 3.5	14.4 / 0.8
头疼	45.2 / 4.9	18.6 / 0.9	29.0 / 1.5	11.8 / 0.4
寒颤	33.1 / 5.7	6.5 / 0.3	19.5 / 2.2	4.9 / 0.3
发热	25.9 / 0.4	3.2 / 0.2	14.3 / 0.1	2.7 / 0.1

a. 3级疼痛定义为休息时的显著疼痛; 阻碍正常的日常活动

b. 3级发红、肿胀定义为≥100mm。

c. 3级肌痛、疲乏、头痛、寒颤、胃肠道症状: 定义为阻碍正常活动;

d. 发热定义为口温度、腋下温度或鼓膜温度≥37.5 °C/99.5 °F, 以及直肠温度≥38.5 °C/100.4 °F; 3级发热定义为温度≥39.0 °C/102.2 °F

研究设计: 对本品的安全性评价主要来源于两项安慰剂对照临床研究 (ZOSTER-006和ZOSTER-022), 这两项研究在北美、拉丁美洲、欧洲、亚洲和澳大利亚开展, 涉及按照0、2月程序接种了至少一剂本品 (n=14,645) 或生理盐水 (n=14,660) 的29,305例50岁及以上受试者。受试者首剂接种时的平均年龄为69岁; 7,286例 (24.9%) 受试者的年龄为50至59岁, 4,488例 (15.3%) 受试者的年龄为60至69岁, 17,531例 (59.8%) 受试者的年龄为70岁及以上。在总人群中, 大多数受试者为白人 (74.3%), 其次为亚洲人 (18.3%)、黑人 (1.4%) 和其他种族/族裔群体 (6.0%); 58%为女性。

1. 重组带状疱疹疫苗 (CHO细胞) 说明书



# 近10年长期随访研究中，重组带状疱疹疫苗提供89%保护效力

调整总接种人群 (mTVC; N=7277)

截至第4年中期分析的数据锁定点（2021年8月），RZV对带状疱疹的疫苗效力<sup>1</sup>



主要终点：ZOSTER-049研究中≥4年的随访期间对带状疱疹的疫苗效力 (N=7,277)

81.6% (95% CI: 75.2–86.6%)  
接种疫苗后平均5.6 (p0.3) 至9.6 (p0.3) 年

次要终点：ZOE-50/ZOE-70研究第二剂接种后1个月开始至ZOSTER-049研究第4年中期分析的数据锁定点，对带状疱疹的疫苗效力 (N=13,881)

89.0% (95% CI: 85.6–91.3%)  
接种疫苗后平均随访9.6p0.3年

CI, 置信区间; mTVC, 调整总接种人群; RZV, 重组带状疱疹疫苗

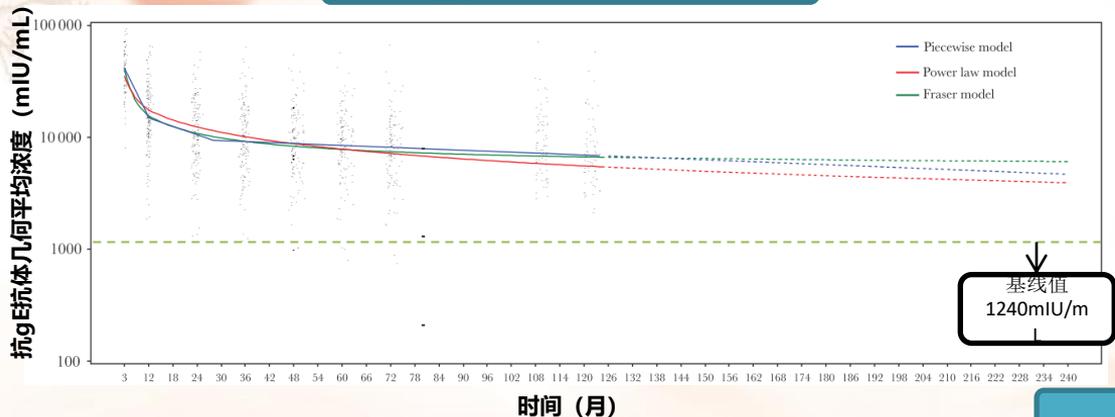
1. Strezova A et al. *Open Forum Infect Dis* 2022; ofac485, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac485>; 2. ClinicalTrials.gov. NCT02723773. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02723773> (accessed August 2022)

# 模型预测：疫苗接种后细胞与体液免疫应答可持续20年

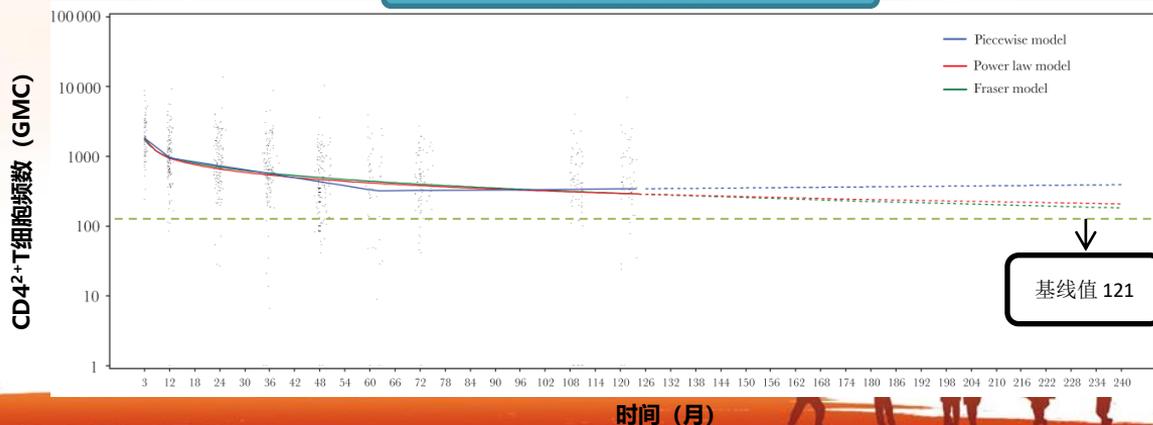
助力健康中国行动

— 老年健康促进公益项目 —

## 体液免疫应答



## 细胞免疫应答



## 小 结

- 带状疱疹严重危害老年人及免疫低下患者的健康；
- 早期诊断、早期（72小时内）抗病毒治疗是成功治疗的关键；
- 特殊部位及特殊人群的带状疱疹及肝肾功能不全患者的治疗应注意抗病毒药物的选择及剂量调整；
- 带状疱疹后遗神经痛严重影响患者的生活质量，应积极预防及治疗；
- 带状疱疹疫苗的接种对于降低老年患者的发病、减轻后遗神经痛具有重要作用。

