

局部镇痛药和局部麻醉药用于治疗慢性下肢溃疡相关性疼痛：一项系统综述

摘要

目的 检查与外用镇痛药和外用局部麻醉药减少慢性下肢溃疡相关性疼痛的有效性的相关的证据。

方法 使用关键检索词（如leg ulcers、topical anesthetics、topical analgesics和pain）进行了系统性文献检索和综述。电子检索了6个数据库中在1990年1月至2019年8月期间发表的文章。

结果 共确定了23篇符合纳入标准的文章。采用内容分析法提取数据。大多数纳入的研究为随机对照试验；然而，大多数研究报告的方法学都不佳，因此证据的效度和信度尚不确定。利多卡因/丙胺卡因乳膏、布洛芬泡沫和吗啡凝胶是最常检查到的外用药物。与所有其他研究药物相比，利多卡因/丙胺卡因乳膏显著改善了伤口相关疼痛。在外用镇痛药中，布洛芬泡沫也显著减少了慢性下肢溃疡疼痛，而吗啡凝胶无效。

结论 利多卡因/丙胺卡因乳膏和布洛芬泡沫是减少慢性下肢溃疡导致的伤口相关性疼痛的有效药物。有效使用外用药物可减少全身性疼痛缓解药物的需求，减轻潜在不良反应，同时为临床医生提供另一种治疗选择来治疗慢性下肢溃疡导致的伤口相关性疼痛。

关键词 镇痛，慢性溃疡，布洛芬泡沫，利多卡因/丙胺卡因乳膏，下肢溃疡，局部麻醉药，吗啡凝胶，疼痛，外用

文献引用 Purcell A et al. Topical analgesic and local anesthetic agents for pain associated with chronic leg ulcers:

A systematic review. WCET® Journal 2020;40(2):22-34.

DOI <https://doi.org/10.33235/wcet.40.2.22-34>

Anne Purcell*

PhD, NP, RN,
伤口管理执业护士，中央海岸地方卫生区社区护理服务，怀昂，新南威尔士州，澳大利亚
电子邮箱：anne.purcell@health.nsw.gov.au

Thomas Buckley

PhD, RN,
副教授，苏珊·瓦基尔护理和助产学院，医学与健康学院，悉尼大学，悉尼，新南威尔士州，澳大利亚

Jennie King

PhD, RN,
护理和助产研究顾问，护理和助产理事会，中央海岸地方卫生区，戈斯福德，新南威尔士州，澳大利亚，临床高级讲师，苏珊·瓦基尔护理和助产学院，医学与健康学院，悉尼大学，悉尼，新南威尔士州，澳大利亚

Wendy Moyle

PhD, RN,
教授，项目主任，医疗实践和生存，孟席斯健康研究所，南港，昆士兰州，澳大利亚

Andrea P. Marshall

PhD, RN,
急症和综合保健护理教授，黄金海岸医疗与卫生中心护理和助产教育与研究组织，南港，昆士兰州，澳大利亚

* 通信作者

引言

与慢性下肢溃疡相关的疼痛可能很严重，并影响伤口愈合和健康相关生活质量。虽然可以使用口服的缓解疼痛策略，但这些策略有时无效。持续或复发超过3个月的疼痛可认为是慢性疼痛，可能会导致口服阿片类药物和其他止痛药的大量消耗，而这可能造成误用和发生不良反应，突出了替代疼痛管理策略的必要性。外用疼痛缓解药物可能是管理慢性疼痛性下肢溃疡的一种有前景的替代方法。

之前的2篇综述^{1,2}报告了使用外用药物和敷料管理慢性下肢溃疡清创相关疼痛的情况。他们的结果表明，外用利多卡因/丙胺卡因乳膏可能有助于减少下肢溃疡清创中的急性疼痛，布洛芬可有效减少慢性下肢溃疡疼痛。Briggs等人建议，¹关于外用疼痛缓解药物对下肢溃疡愈合的作用及其长期使用，数据相当缺乏，因此推荐在该领域进行进一步的研究。

自Briggs等人2012年的综述¹以来，有关使用外用镇痛药和麻醉药管理慢性下肢溃疡导致的伤口相关性疼痛的一系列证据持续增长。本综述的目的是评估外用麻醉药或局部镇痛药是否对这些患者有任何获益。

方法

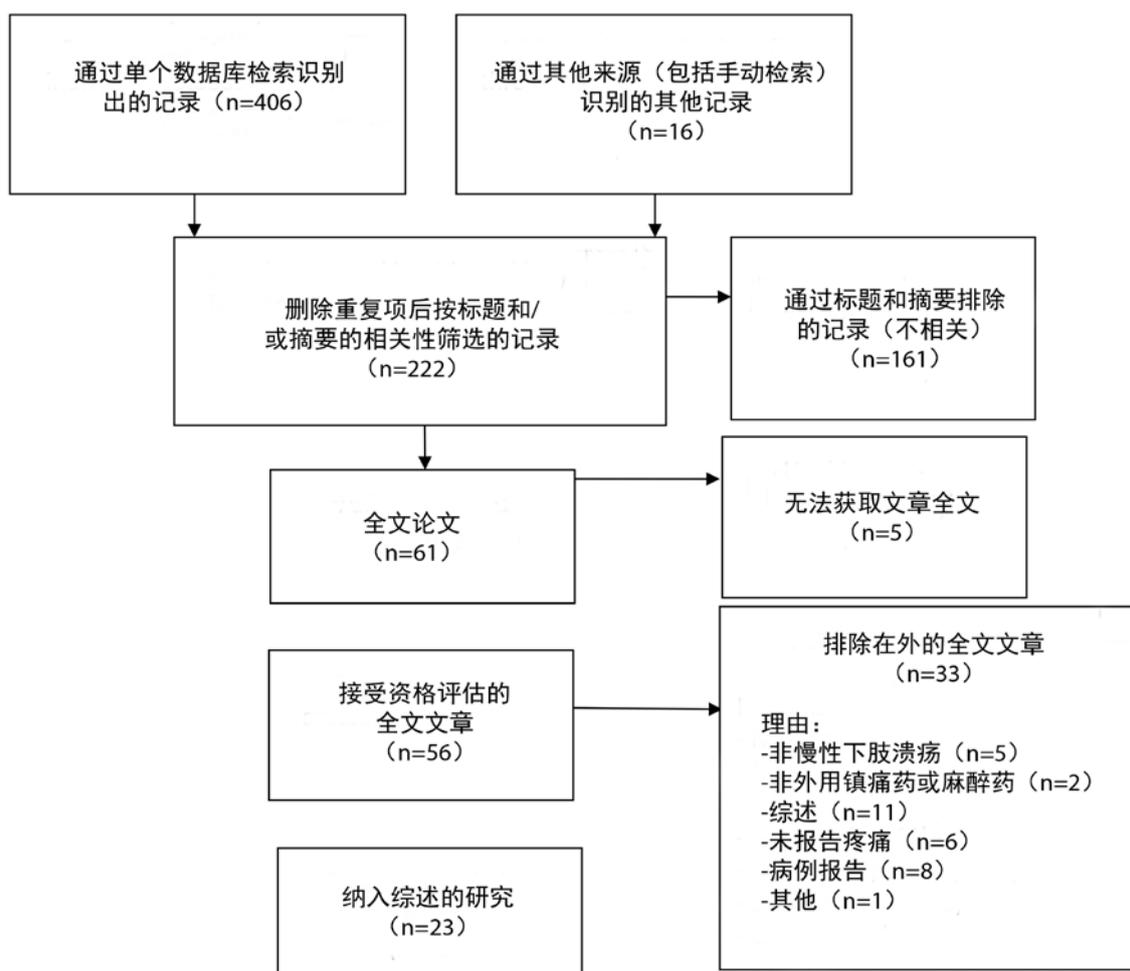
本综述使用了Pare和Kitsiou³提供的系统方法，以确保识别出相关文献。指导文献综述的临床问题如下：（1）慢性下肢溃疡很疼；（2）治疗慢性下肢溃疡导致的伤口相关性疼痛的口服药物策略并不总是有效；和（3）外用药物和敷料可有效用于管理慢性下肢溃疡相关疼痛。这些临床问题导致了以下研究问题：在慢性下肢溃疡患者中，涂抹外用局部麻醉药或镇痛药是否能有效减轻疼痛？

检索策略

使用以下电子数据库进行了广泛的文献综述：联机医学文献分析和检索系统（MEDLINE）、荷兰医学文摘数据库（EMBASE）、护理及相关专业文献累积索引（CINAHL）、乔安娜·布里格斯研究所数据库、PubMed和Cochrane Library。为了确保在电子检索的过程中没有遗漏相关文献，作者手动检索了与伤口管理相关的国际共识文件和立场声明及其参考文献列表。

检索日期范围为1990年1月至2019年8月。该时间段旨在早于1991年8月“将利多卡因/丙胺卡因乳膏纳入澳大利亚医疗用品登记表及其于1992年”获得美国FDA批准。此外，外用阿片类药物的使用在20世纪90年代早期被首次报告。⁶

图1.检索结果的Prisma流程图



检索词及其组合如下:

1. exp Foot Ulcer/ 或 Leg Ulcer/ 或 Varicose Ulcer/
2. (venous ulcer\$或varicose ulcer\$或arterial ulcer\$或mixed ulcer\$或leg ulcer\$或foot ulcer\$或stasis ulcer\$或(feet adj ulcer\$)).mp.[mp=标题、摘要、原标题、物质名称词、主标题词、浮动副标题词、关键词标题词、有机体补充概念词、方案补充概念词、罕见病补充概念词、唯一标识符、同义词]
3. 1 或 2
4. exp Anesthetics, Local/
5. Lidocaine/
6. Prilocaine/
7. topical local an?esthetics\$.mp.
8. lidocaine.mp.
9. prilocaine.mp.
10. EMLA.mp.
11. eutectic mixture local an?esthetic\$.mp.
12. 4 或 5 或 6 或 7 或 8 或 9 或 10 或 11
13. Analgesics, Opioid/
14. exp Analgesics/
15. Administration, Topical/
16. 14 与 15
17. Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/
18. morphine.mp.
19. amitriptyline.mp.
20. capsaicin.mp.
21. ketamine.mp.

表1.纳入的外用镇痛药相关文章的特征

文章	设计	样本量和医疗环境	CLU类型	结局(主要;次要)	干预和剂量	结果
Fogh 等人, 2012 ²⁰	多中心双盲RCT	n=120; 医院、伤口护理诊所和社区医疗机构	静脉性	通过NRS衡量的疼痛;愈合率、溃疡周围情况、局部和不良反应	布洛芬泡沫敷料 15×15; 剂量0.5 mg/cm ² vs 安慰剂泡沫	干预组的疼痛缓解率显著更高 (P = .04)
Arapoglou 等人, ^a 2011 ²²	对多中心、平行组RCT的数据的二次分析	n=688; 12个国家, 184个中心的住院和门诊部	静脉性、动脉性、混合性、血管炎和创伤	通过NRS和5分量表(疼痛缓解)衡量的疼痛;无	布洛芬泡沫敷料 15×15; 剂量0.5 mg/cm ² vs 标准治疗	与标准治疗相比,所有伤口病因亚组的疼痛缓解情况均出现具有统计学意义的改善 (P < .0001)
Romanelli 等人, 2009 ¹⁶	多中心、开放、比较、平行组RCT的子分析	n=185; 34个门诊诊所	静脉性、动脉性、混合性、血管炎	通过NRS和VAS衡量的疼痛; QOL、安全性	布洛芬泡沫敷料 15×15 vs 标准治疗; 剂量: NR	干预降低了所有常见下肢溃疡病因的疼痛强度
Domenech 等人, 2008 ¹⁹	多中心、比较、平行组RCT	n=853; 12个国家, 184个中心的住院和门诊部	静脉性、动脉性、混合性和糖尿病性	通过VAS衡量的疼痛; QOL、局部和不良反应、口服药物、渗出液、愈合率、伤口周围情况	布洛芬泡沫敷料 15×15; 剂量0.5 mg/cm ² vs 标准治疗	治疗组总疼痛缓解评分显著更优 (P < .0001); 治疗组的平均疼痛强度降低显著更大 (P < .0001)。
Gottrup 等人, 2008 ²¹	多中心、双盲、并行组RCT	n=122; 医疗环境: NR	静脉性	通过VRS和NBS衡量的疼痛; QOL、局部和不良反应	布洛芬泡沫敷料 15×15; 剂量0.5 mg/cm ² vs 安慰剂泡沫	干预组在疼痛缓解 (P < .05) 和疼痛强度 (P = < .001) 方面发生具有统计学意义的持续改善
Sibbald 等人, 2007 ¹⁸	开放性、比较和回顾性、区组随机研究	n=24; 门诊患者伤口护理诊所	疼痛性CLU	通过VAS和NBS衡量的疼痛;愈合率、伤口周围情况、无活性组织	布洛芬泡沫敷料 15×15; 剂量0.5 mg/cm ² vs 标准治疗	与标准治疗相比,干预显著降低了急性 (P = .0405) 和慢性伤口疼痛 (P = .0217)

表1 (续) .纳入的外用镇痛药相关文章的特征

文章	设计	样本量和医疗环境	CLU类型	结局 (主要; 次要)	干预和剂量	结果
Jorgensen 等人, 2006 ¹⁷	单盲交叉研究	n=10+2; 伤口愈合门诊中心	静脉性	主要结局: 通过VRS和NBS衡量的疼痛; 次要结局: 安全性、局部和不良反应	布洛芬泡沫敷料 15×15; 每个第2或第3天的剂量为 0.5 mg/cm ² vs 不含布洛芬的泡沫敷料	布洛芬泡沫治疗期间疼痛水平显著好于布洛芬泡沫治疗前/后 (P ≤ .0001; P ≤ .005)
Bastami 等人, 2012 ²⁶	单中心、双盲、安慰剂对照、交叉、初步RCT	n=21; 皮肤科和初级护理中心	静脉性; 两个CLU未明确	主要结局: 通过VAS衡量的疼痛; 次要结局: 局部和不良反应	吗啡凝胶, 针对CLU<1 cm ² 的情况为 0.5 mg/cm ² , 1-3 mg/mL vs 安慰剂凝胶	两组之间疼痛没有差异 (P = .172)
Jansen 等人, 2009 ²⁵	双盲、安慰剂对照、三向交叉、初步RCT	n=10; 两个皮肤科门诊部	动脉性	通过NRS衡量的疼痛; 局部和不良反应	吗啡凝胶 (0.5% 1 g/水凝胶) 相比于 (1) 吗啡s/c输注 (5 mg) 和安慰剂凝胶 (水凝胶) (2) 安慰剂凝胶和s/c吗啡输注5 mg (3) 安慰剂凝胶和s/c安慰剂输注	动脉性CLU受试者疼痛无缓解
Vernassiere 等人, 2005 ²⁷	前瞻性、双中心、对照、双盲RCT	n=24; 两个皮肤科门诊部	静脉性、动脉性和混合性	通过NRS衡量的疼痛; 全身耐受性、吗啡混合物的均匀性、CLU特征	吗啡凝胶 (10 mg吗啡/凝胶) vs 安慰剂凝胶	外用吗啡对疼痛的疗效无统计学意义

缩略词: CLU, 慢性下肢溃疡; NBS, 数字方框量表; NR, 未报告; NRS, 数字评定量表; QOL, 生活质量; RCT, 随机对照试验; s/c, 皮下; VAS, 视觉模拟量表; VRS, 口头评定量表。

^a Arapoglou等人²²的研究是对Domenech等人¹⁹先前研究的二次分析。

22. NSAIDs.mp.

23. non-steroidal anti-inflammatory\$.mp.

24. topical anti-inflammatory\$.mp.

25. 13 或 16 或 17 或 18 或 19 或 20 或 21 或 22 或 23 或 24

26. 12 或 25

27. exp Pain/

28. pain\$.mp.

29. 27 或 28

30. 3 与 26 与 29

31. 将30限制为 yr="2018 - Current"

资格及质量评估

根据以下纳入标准筛选标题、摘要和文章:

- 探讨外用局部麻醉药利多卡因或丙胺卡因和外用镇痛药如氯胺酮、非甾体抗炎药、阿片类药物、三环类抗抑郁药 (阿米替林) 或辣椒素对慢性下肢溃疡受试者的效果的研究

- 慢性下肢溃疡导致的伤口相关性疼痛是主要或次要结局
- 外用局部麻醉药或外用镇痛药作为干预或对照方法的研究
- 至少三分之一的受试者患有慢性下肢溃疡的研究
- 以英语发表的人类、成人、同行评审研究

排除病例系列和病例报告。此外, 尽管0.5%丁卡因/0.05%肾上腺素/11.8%可卡因和0.1%利多卡因/肾上腺素/0.1%丁卡因也可对非完整皮肤提供麻醉作用, 但证据报告了关于其毒性和费用的问题,⁷因此未纳入评价这些产品的研究。

方法学评估以CONSORT (临床试验报告统一标准) 指南、⁸关键评估技能方案检查表⁹和Cochrane偏倚风险工具的伤口部分为指导。¹⁰

结果

文献综述共识别出406篇文章。每个数据库中识别的文献数量如下: MEDLINE, 69; EMBASE, 91; CINAHL, 35; 乔安娜·布里格斯研究所数据库, 7; Cochrane, 6; 以及

表2.纳入的与外用局部麻醉药有关研究的分类

文章	设计	样本量和医疗环境	CLU类型	结局（主要；次要）	干预和剂量	结果
Purcell 等人, 2017 ²⁸	RCT	N=60; 一个社区中的6个诊所	静脉性、动脉性、混合性、足溃疡	通过NRS衡量的疼痛; 伤口愈合、QOL	利多卡因/丙胺卡因乳膏, 每10 cm ² 伤口1-2 g vs 常规伤口护理	在敷料更换期间, 干预组 (平均值 3.39 [SD, 2.16]) 与对照组 (平均值 4.82 [SD, 2.27]; $P = .02$) 相比, 4周干预期内的平均疼痛评分显著较低。
Traber 等人, 2017 ³⁶	前瞻性、对照、单中心、交叉设计研究	N=21; 专科静脉护理诊所门诊部	静脉性、足溃疡	通过VAS衡量的疼痛; 清创后的疼痛、治疗时间	利多卡因/丙胺卡因乳膏, 剂量: NR, 30分钟 vs 50% N ₂ O/O ₂ 视需要而定	利多卡因/丙胺卡因乳膏在CLU锐器清创时比吸入气体更能有效减轻疼痛 ($P = .001$)
Effendy 等人, 2015 ³⁰	准实验研究	N=25; 5个门诊部	静脉性、混合性、血管性溃疡, 至少50 cm ²	血药浓度; 通过VAS衡量的疼痛	利多卡因/丙胺卡因乳膏每日10 g	在第1天和第10天, 利多卡因、丙胺卡因以及二者的血药浓度相似; 溃疡大小对峰值有显著影响 ($P < .01$); 第10天疼痛显著减轻 ($P < .01$)。
Cuomo 等人, 2014 ³¹	RCT	N=50; 医疗环境: NR	静脉性	通过VAS衡量的疼痛; 无	利多卡因/丙胺卡因乳膏 (剂量: NR) 涂抹10分钟 vs 局部使用10%利多卡因喷雾剂 (每3 cm ² 喷1次; 每次喷10 mg)	喷雾剂有更直的麻醉效果 (不过是浅表性的); 利多卡因/丙胺卡因乳膏在涂抹后用薄膜遮盖时能渗透到更深部的组织, 但需要的等待时间较长
Claeys 等人, 2011 ³⁷	多中心、前瞻性开放标签、初步RCT	N=4; 医疗环境: NR	静脉性、动脉性、混合性	通过VAS和VRS衡量的疼痛; 愈合率和清创质量	吸入N ₂ O/O ₂ 混合物, 剂量: 9-12 L, 清创前15分钟吸入 vs 利多卡因/丙胺卡因乳膏, 剂量: 最大10 g, 持续30分钟	利多卡因/丙胺卡因乳膏减轻疼痛的效果优于吸入N ₂ O/O ₂ ($P < .001$)
Blanke 等人, 2003 ³⁹	回顾性观察性研究	N=1084, 包括CLU和糖尿病性溃疡 (n=360); CLU溃疡大小介于5到360 cm ² 之间	CLU、糖尿病性溃疡、褥疮性溃疡、脓肿修复、肛瘘和尾骨瘘、术后伤口、烧伤	疼痛 (测量方法: NR); 副作用、剂量、涂抹时间	利多卡因/丙胺卡因乳膏 剂量: 每次涂抹3-150 g; 涂抹时间: 45-60分钟	对于除3例受试者 (动脉性CLU) 外的其他所有受试者, 镇痛均足以进行清创; 不需要过早去除利多卡因/丙胺卡因乳膏

表2 (续) .纳入的与外用局部麻醉药有关研究的分类

文章	设计	样本量和医疗环境	CLU类型	结局 (主要; 次要)	干预和剂量	结果
Rosenthal 等人, 2001 ³⁴	多中心、双盲、安慰剂对照、平行RCT	n=101; 4个皮肤科门诊中心	静脉性、动脉性、混合性	通过VAS衡量的疼痛; 局部和不良反应	利多卡因/丙胺卡因乳膏 vs 安慰剂乳膏; 两种乳膏的剂量均约2 g/10 cm ² , 最大剂量10 g, 涂抹30分钟 (范围: 25-37)	利多卡因/丙胺卡因乳膏与安慰剂相比显著降低疼痛评分 (P<.0001)
Agrifoglio 等人, 2000 ³⁵	一项双盲、安慰剂对照RCT	n=110; 7个血管科和血管外科门诊中心	静脉性	通过VAS衡量的疼痛; 临床医生对清创难度的判断	利多卡因/丙胺卡因乳膏 vs 安慰剂乳膏; 两种乳膏的剂量均约2.5 g/10 cm ² , 最大剂量10 g, 涂抹时间30-45分钟	利多卡因/丙胺卡因乳膏组的疼痛评分发生具有统计学意义的改善 (P<.00001); 临床医生发现清创因此更容易实施 (P<.01)
Lok 等人, 1999 ²⁹	多中心、双盲、安慰剂对照RCT	N=69; 门诊皮肤科或静脉科	静脉性	清洁CLU所需的清创次数; 通过VAS衡量的疼痛和清创持续时间、局部和不良反应、利多卡因/丙胺卡因乳膏与安慰剂乳膏相比的血药浓度;	二者的剂量均为1-2 g/10 cm ² , 最大剂量10 g, 清创前30-45分钟涂抹于CLU	与安慰剂相比, 利多卡因/丙胺卡因乳膏使清创的疼痛评分显著降低, 达50% (P=.003)
Holst 等人, 1998 ⁴⁰	单盲、三组、平行组RCT	n=59; 住院部	静脉性、动脉性、糖尿病性	通过VAS衡量的疼痛; 手术持续时间	不同治疗时间点 (治疗10、20、60分钟) 比较的利多卡因/丙胺卡因乳膏涂抹次数; 剂量: 2 g/10 cm ² , 最大10 g	疼痛强度随利多卡因/丙胺卡因乳膏涂抹时间的增加而显著降低 (P=.001)
Hansson 等人, 1993 ³⁸	开放性、重复给药、平行组RCT	n=43; 门诊部, 多中心皮肤科和外科	静脉性	通过VAS衡量的疼痛; 细菌负荷、清创效果、愈合率、局部和不良反应	5%利多卡因/丙胺卡因乳膏; 剂量: 厚层, 最大5 g, 涂抹30分钟 vs未知	与对照组相比, 利多卡因/丙胺卡因乳膏显著降低了清创的疼痛评分 (P=.0008) 以及减轻了清创后疼痛 (P=.021)
Enander 等人, 1990 ³²	第1部分: 血药浓度观察性研究; 第2部分: 镇痛作用的双盲、四期交叉研究	第1部分: n=8; 第2部分: n=10; 单中心, 医疗环境: NR	静脉性、免疫起源	两个主要结局: 血浆浓度和通过VAS衡量的疼痛; 不良反应	第1部分: 8-10 g 2%利多卡因/丙胺卡因乳膏涂抹60分钟 第2部分: 2%利多卡因/丙胺卡因乳膏 vs 5%利多卡因/丙胺卡因乳膏-每例受试者在第一次和第二次治疗期间接受一次两种浓度的治疗, 在第三次和第四次治疗期间接受一次两种浓度的治疗; 剂量: 清创前厚层涂抹30分钟	第1部分: 最大单个血药浓度值 - 利多卡因: 205 ng/mL 丙胺卡因: 79 ng/mL, 比导致毒性的浓度低20倍 第2部分: 2%和5%利多卡因/丙胺卡因乳膏的镇痛效果之间无差异; 第三次和第四次清创时的疼痛强度比第一次和第二次清创时低 (P=.039)。

表2 (续) .纳入的与外用局部麻醉药有关研究的分类

文章	设计	样本量和医疗环境	CLU类型	结局 (主要; 次要)	干预和剂量	结果
Holm 等人, 1990 ³³	两个连续部分: (1) 开放性、非随机研究和 (2) 双盲、安慰剂对照RCT	(1) n=50 (2) n=30; 门诊部	静脉性、动脉性	通过VAS衡量的疼痛; 血药浓度、局部和不良反应	所有受试者使用利多卡因/丙胺卡因乳膏; 剂量: 5-10 g; 涂抹时间: 10、20、30分钟	(1) 50例受试者中, 41例报告无疼痛或轻微疼痛; (2) 利多卡因/丙胺卡因乳膏组较安慰剂组显著降低疼痛评分 ($P < .01$)

缩略词: CLU, 慢性下肢溃疡; LMX-4, 脂质体利多卡因乳膏; N2O/O2, 一氧化二氮/氧气混合物; NR, 未报告; NRS, 数字评定量表; QOL, 生活质量; RCT, 随机对照试验; VAS, 视觉模拟量表; VRS, 口头评定量表。

PubMed, 198。通过手动检索国际共识文件和立场声明, 识别了另外16篇文章。5个研究¹¹⁻¹⁵的全文经多次尝试均无法获得, 因此未被纳入在内。

共有23篇文章符合纳入标准, 并被包括在全文综述中 (图1)。这些研究分为两大类; 外用镇痛药 (表1) 和外用局部麻醉药 (表2)。有19项随机对照试验 (RCT)、1项准实验研究、2项交叉研究和1项回顾性、观察性病历审查 (图2)。纳入的文章中有一篇¹⁶报告了既往研究的亚组分析。在10篇文章中评价了外用镇痛药: 在7篇文章中布洛芬泡沫作为干预方法, 在3篇文章中评价了啡啡凝胶。局部麻醉药是13项研究中使用的干预方法。

大多数研究 (n=20) 在欧洲进行, 最常见的是在瑞典 (n=5)。结局的测量时间点从10分钟到12周不等。目前有关外用局部麻醉药或镇痛药治疗疼痛性慢性下肢溃疡的研究有限; 大多数文献的发表时间都超过5年以上 (83%)。

类别1: 外用镇痛药

在有关外用镇痛药的所有研究中, 疼痛都是报告的主要结局, 使用各种疼痛评估工具来评估疼痛, 其中包括数字评定量表、视觉模拟量表、视觉评定量表和数字方框量表。溃疡类型以下肢静脉性溃疡为主, 下肢溃疡表面积均小于54 cm²。除一项研究¹⁷外, 所有其他研究的入选标准均反映了伤口大小。

在调查布洛芬泡沫的7项研究中, 有6项研究显示, 与安慰剂或标准治疗相比, 伤口相关性疼痛的减轻具有统计学意义; 剩下的一项研究显示, 与标准治疗相比, 伤口相关性疼痛有所减轻。所有研究中布洛芬的剂量均相同 (0.5 mg/cm² = 112.5 mg), 但有一项研究¹⁶未报告剂量。一半的研究比较了布洛芬泡沫与安慰剂, 另一半比较了标准治疗。尽管本综述中一半的研究样本量较大 (范围: 120-835), 但一些研究的受试者少于25例。^{17,18} 这些小型研究没有足够的功效显示差异, 可能导致第II类错误。仅4项有关布洛芬的研究报告了先验样本量计算。^{16,19,21}

总体而言, 由于未包含随机化方法、分配隐藏、失访、意向治疗分析、设盲和基线可比性等重要因素, 方法学的报告情况较差。Gotttrup等人²¹是唯一根据推荐标准⁸⁻¹⁰得当报告方法学的研究组, 因此可以更准确地确定其研究的偏倚水平。

布洛芬组7项研究中的5项报告了专门与干预药物相关的不良事件。^{16,17,19,21} 这些不良事件包括感染、湿疹、水疱、疼痛增加和伤口大小增大、红斑、出血和溃疡周围恶化等局部反

应。在一项研究中, 未报告研究期间与布洛芬泡沫相关的不良事件,¹⁸ 最终研究²²根本未报告不良反应。

由于三项相关研究的样本量较小, 因此尚不清楚外用啡啡凝胶是否能有效减轻与下肢静脉性、动脉性或混合性溃疡相关的疼痛。啡啡凝胶 (硫酸啡啡注射液与水凝胶混合物) 通常每日涂抹于疼痛的慢性或姑息性伤口以缓解疼痛,^{23,24} 但通常需要每日涂抹两次。²⁵ 所有有关啡啡凝胶的研究均使用安慰剂凝胶作为对照。²⁵⁻²⁷ 报告了一系列剂量, 包括0.5 mg/cm²、10 mg和0.5%/g。所有这些研究的受试者均少于25例 (表1), 因此可能存在第II类错误。无研究报告先验进行样本量计算, 方法学的报告情况较差。

所有三项有关啡啡凝胶的研究均报告了与干预相关的不良事件。²⁵⁻²⁷ 局部不良反应包括瘙痒、灼痛、刺痛、湿疹、止痛无效、感染。全身不良反应有头晕、恶心、呕吐、嗜睡等。

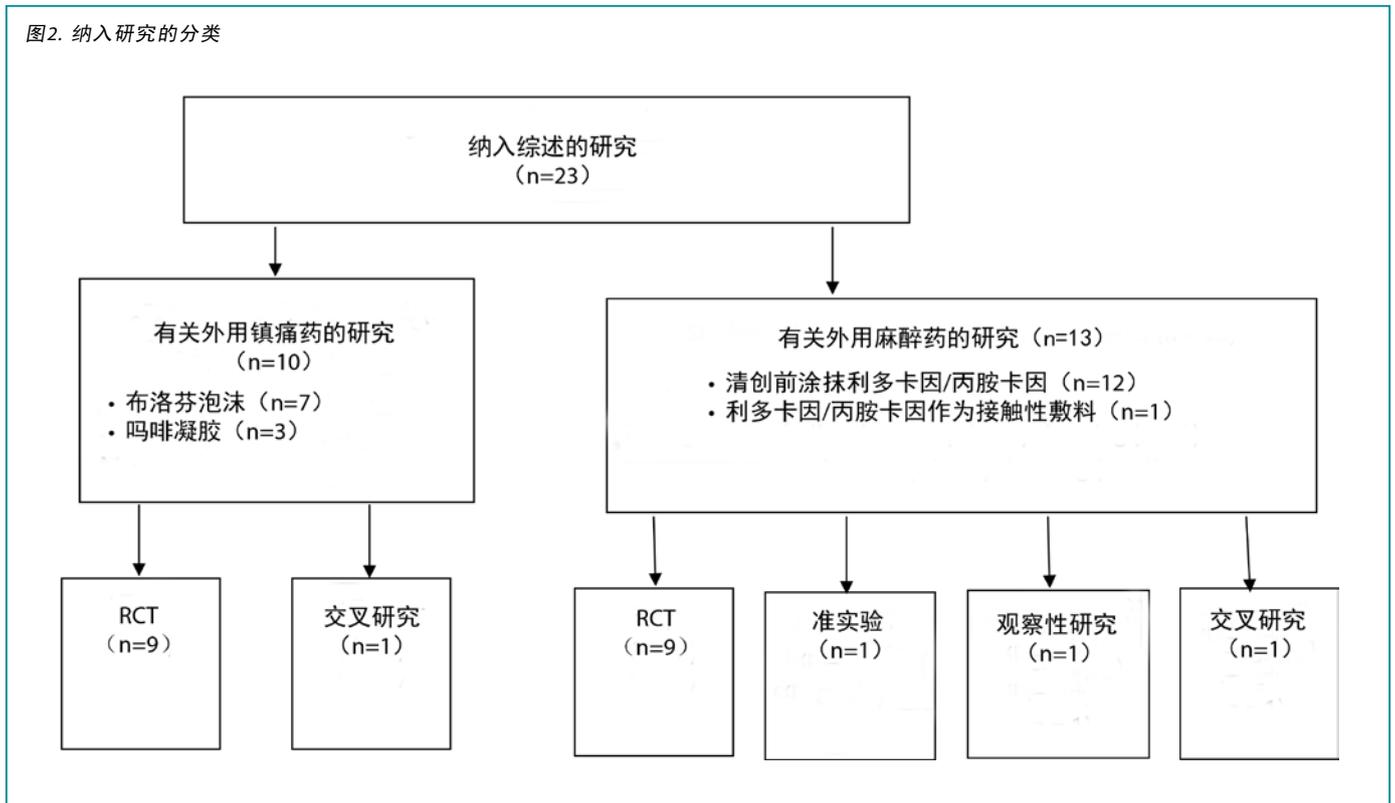
类别2: 外用局部麻醉药

12项研究调查了利多卡因/丙胺卡因乳膏 (EMLA 5%) 在慢性下肢溃疡清创中的作用 (表2), 1项研究²⁸调查了利多卡因/丙胺卡因乳膏治疗慢性下肢溃疡相关慢性疼痛的作用。除2项研究^{29,30}外, 疼痛是所有研究的主要结局, 视觉模拟量表是使用的疼痛评估工具。该组研究的结果表明, 除两项研究^{31,32}外, 在所有其他研究中, 利多卡因/丙胺卡因乳膏均能有效减轻慢性下肢溃疡清创导致的伤口相关性疼痛, 但除一项研究²⁸外, 所有其他研究中方法学的报告情况均较差。

在该组纳入的研究中, 下肢静脉性溃疡也是主要的下肢溃疡类型。在大多数研究中, 每例慢性下肢溃疡的表面积均小于50 cm² (86%)。

9项研究比较了5%利多卡因/丙胺卡因乳膏与外用安慰剂、^{29,33-35} 10%利多卡因喷雾剂、³¹ 2%利多卡因/丙胺卡因乳膏、³² 或一氧化二氮-氧气混合物吸入;^{36,37} 一项研究中的对照未知。³⁸ 一项RCT比较了利多卡因/丙胺卡因乳膏与常规伤口护理。²⁸ 一项回顾性、观察性研究³⁹在1084例存在各种伤口类型 (包括慢性下肢溃疡) 的受试者样本中评价了5%利多卡因/丙胺卡因乳膏的有效性。乳膏的总涂抹次数范围为1至28次, 大多数研究在清创前30分钟涂抹。两项研究将涂抹时间延长至45分钟,^{29,35} 两项研究延长至60分钟。^{39,40} 一项研究涂抹利多卡因/丙胺卡因乳膏仅10分钟³¹, 另一项研究重复4周每日给予24小时的剂量。²⁸ 在69%的研究中, 最大剂量为10 g。^{28,30,32-35,37,40} 然而, 在Blanke和Hallern进行的病历审查³⁹中, 一些受试者接受了高达150 g的利多卡因/丙胺卡因乳膏外用给药。

图2. 纳入研究的分类



测量5%和2%乳膏中利多卡因和丙胺卡因血药浓度的3项研究结果表明，为清创而进行重复涂抹后未达到毒性水平。^{30,32,33}在Enander等人的研究³²中，下肢动脉性溃疡患者的血药浓度高于下肢静脉性溃疡患者。然而，Effendy等人³⁰更近期的一项研究不支持这一结果，他们的研究表明溃疡类型对血药浓度没有任何影响，但下肢溃疡大小确实有显著影响。

超过一半的研究报告了轻微不良反应，主要是局部皮肤反应，如灼热、苍白、红斑、瘙痒、刺痛和水肿。^{28,29,32-34,37-39}未报告利多卡因/丙胺卡因乳膏的重大不良反应。

在大多数研究中，样本量较小（范围：10-110），该组13项研究中有9项研究的受试者少于70例。只有两项研究报告了先验进行样本量计算。^{35,37}然而，在关于清创的研究中，除了两项外，清创期间的疼痛均出现具有统计学意义的减轻，^{31,32}而一项研究则观察到在敷料更换期间和之后，慢性伤口相关性疼痛出现具有统计学意义的减轻。²⁸

方法学质量评估

本综述纳入的23项研究中有19项是RCT。有关外用镇痛药和麻醉药的RCT的方法学质量分别见表3和表4。

两项研究（一项在外用镇痛药组¹⁷，一项在外用局部麻醉药组³⁶）是交叉研究。外用局部麻醉药组³⁰中的一项研究是准实验研究，这是唯一报告基线可比性的研究。³⁰一项研究采用交叉设计比较了布洛芬泡沫与安慰剂泡沫作为疼痛性慢性下肢溃疡的接触性敷料；¹⁷另一项研究比较了利多卡因/丙胺卡因乳膏和一氧化二氮-氧气混合物吸入³⁶作为清创前慢性下肢溃疡的治疗方法。两项RCT^{32,33}包括小型初步观察性研究的数据。一项研究调查了利多卡因/丙胺卡因乳膏的涂抹次数³³，另一项调查了血药浓度。³²

讨论

这些结果表明布洛芬泡沫可成功减轻慢性下肢溃疡疼痛；但是，没有足够的证据表明涂抹吗啡凝胶具有相似的有效性。利多卡因/丙胺卡因乳膏是外用麻醉药组所有研究中使用的局部麻醉药，在所有研究中，除一项研究外，其均涂抹于慢性下肢溃疡部位，以预防与清创相关的急性疼痛。这些结果均表明，利多卡因/丙胺卡因乳膏用于此目的时有效。一项研究表明，当作为接触性敷料每日使用时，利多卡因/丙胺卡因乳膏也可有效减轻慢性下肢溃疡相关的慢性疼痛。

本综述中的大多数研究不符合CONSORT报告要求⁸，因此通常无法确定选择偏倚、检出偏倚和实施偏倚的风险。大多数文章中提供的信息不足，导致得出试验质量较差的假设，但无法对其进行真正评估。⁴¹然而，只有43%的RCT对受试者和研究者设盲，12%报告了如何生成其分配序列，只有30%报告了分配隐藏。失访偏倚的风险也很高，不到30%的RCT报告了在意向治疗分析中是否纳入受试者，不到15%的RCT报告了受试者退出。该组中一项研究的脱落率为29%。此外，本综述纳入的大多数研究发表时间均超过5年，不过也认识到仅重视近期证据而非有力证据可能会误导实践。⁴²

为了提高临床试验的效度，适当的样本量很重要。小样本量增加了出现第II类错误的可能性，导致临床环境中结果的适用性和实用性降低。⁴³相反，样本量较大的临床试验可能导致资源浪费，由于低应答率和难以维持数据质量而降低效率或准确性。⁴³在本综述中，23项研究中有14项的样本量小于100。所有3项调查吗啡凝胶的研究样本量均小于25，7项调查布洛芬泡沫的研究中有2项、13项调查利多卡因/丙胺卡因乳膏中有9项也是如此。尽管本分析中纳入的回顾性、观察性病历³⁹审查的样本量非常大，但研究设计存在仅样本量无法克服的其他固有方法学局限性。

表3.随机对照试验的方法学质量评估：外用镇痛药

RCT	随机化（方法）	分配隐藏	失访	ITT分析	双盲	基线可比性
Fogh 等人, 2012 ²⁰	否	是（电话系统）	27	NR	是	是-年龄、性别、身高、体重、CLU大小、溃疡持续时间和压迫类型；基线时CLU大小有统计学差异（P=.0009）
Arapoglou 等人, 2011 ²²	否	NR	NR	NR	否	是-CLU类型
Romanelli 等人, 2009 ¹⁶	是（区组随机）	NR	22	是	否	是-年龄；性别；CLU大小、持续时间和类型
Domenech 等人, 2008 ¹⁹	否	是（密封信封）	87	是	否	是-年龄、性别、CLU持续时间和大小
Gottrup 等人, 2008 ²¹	是（区组随机）	是（密封信封）	29	是	是	是-年龄、性别、身高、体重、病史
Sibbald 等人, 2007 ¹⁸	是（区组随机）	NR	1	NR	否	是-年龄；CLU持续时间、大小和类型；止痛药和强度；伤口床；伤口周围皮肤
Bastami 等人, 2012 ²⁶	否	NR	4	NR	是	NR
Jansen 等人, 2009 ²⁵	否	NR	1；在基线前为17	NR	是	NR
Vernassiere 等人, 2005 ²⁷	否	NR	10	是	是	是-性别、年龄、CLU类型和持续时间、疼痛强度

缩写词：CLU，慢性下肢溃疡；ITT，意向治疗；NR，未报告；RCT，随机对照试验。

在本综述中，与外用镇痛药和外用局部麻醉药用于缓解慢性下肢溃疡疼痛相关的研究结果表明，外用药物（吗啡凝胶除外）是有效的。本综述对知识体系的贡献为，迄今为止，用作慢性下肢溃疡疼痛接触性敷料的唯一外用制剂是布洛芬泡沫和吗啡凝胶，很少是利多卡因/丙胺卡因乳膏。几十年来，利多卡因/丙胺卡因乳膏一直是最主要和使用时间最长的外用止痛药，用于缓解与慢性下肢溃疡清创相关的手术疼痛。直到最近，才对其作为缓解慢性伤口相关性疼痛的接触性敷料进行了研究。

局限性

语言偏倚是本综述的一个局限性，发表偏倚尚不清楚。此外，与试验研究者的访谈可能有助于更准确地评估研究质量；⁴¹但没有进行。

文献缺口

当口服镇痛无效或会导致严重不良反应时，外用镇痛药和麻醉药提供了一种重要的疼痛缓解替代方案。审视这些药物用于治疗慢性下肢溃疡疼痛的研究数量有限。现有研究主要受到样本量小和方法学质量不佳的限制。现有文献中概述的方法学报告信息不佳，不利于对方法学质量进行准确评估。

现有的最有力证据支持在清创之前间歇性、短期涂抹利多卡因/丙胺卡因乳膏来缓解手术疼痛，已证实其具有系统安全性，不会对伤口愈合产生负面影响。利多卡因/丙胺卡因乳膏在清创中具有有效性的证据，以及将其用作接触性敷料的一

项初步RCT，表明其可有效治疗慢性下肢溃疡患者的慢性疼痛。该策略将在更长时间内减轻伤口相关性疼痛，反过来可能对伤口愈合和健康相关生活质量产生积极影响。

结论

本综述识别出了使用外用镇痛药和外用局部麻醉药治疗疼痛性慢性下肢溃疡的有限、不一致的证据。尽管尚需要进一步研究使用外用药物缓解慢性伤口相关性疼痛的情况，但利多卡因/丙胺卡因乳膏和布洛芬泡沫似乎是减少慢性下肢溃疡导致的伤口相关性疼痛的有效药物。有效使用外用药物可减少对于全身性疼痛缓解药物的需求，减轻潜在不良反应。

实践提示

- 与慢性下肢溃疡相关的疼痛可能很严重，并影响伤口愈合和健康相关生活质量。
- 外用5%利多卡因/丙胺卡因乳膏可有效缓解慢性下肢溃疡清创过程中的疼痛。
- 外用5%利多卡因/丙胺卡因乳膏和布洛芬泡沫可能是用于替代口服止痛药来治疗慢性伤口相关性疼痛的有前景方案。
- 使用外用镇痛药和局部麻醉药治疗疼痛性慢性下肢溃疡的证据不一致。因此需要进一步研究。

表4.随机对照试验的方法学质量评估：外用局部麻醉药

RCT	随机化（方法）	分配隐藏	失访	ITT分析	双盲	基线可比性
Purcell 等人, 2017 ²⁸	是	是	是	是	否	是-年龄；CLU类型、持续时间和表面积；性别；患者是否进行了锐器清创和/或加压疗法；止痛药
Cuomo 等人, 2015 ³¹	NR	NR	NR	NR	否	NR
Claeys 等人, 2011 ³⁷	是（区组随机）	是（集中、随机过程）	12	是	否	是-年龄；性别；MMS、CLU类型、大小和持续时间；无活性组织类型；VAS；VRS
Rosenthal 等人, 2001 ³⁴	NR	NR	NR	不明	是	是-性别、年龄、体重、治疗持续时间、CLU大小和持续时间、糖尿病、镇痛药和抗生素
Agrifoglio 等人, 2000 ³⁵	NR	NR	NR	NR	是	是-年龄、性别、体重
Lok 等人, 1999 ²⁹	否	否	NR	否	是	是-年龄、性别、CLU类型和大小
Holst 等人, 1998 ⁴⁰	NR	是（密封信封）	NR	NR	单盲（评估人员对涂抹时间不知情）	是-CLU大小和持续时间
Hansson 等人, 1993 ³⁸	NR	是（密封信封）	3	NR	否	是-年龄、性别、CLU大小和位置、糖尿病、抗生素
Holm 等人, 1990 ³³	否（第二部分溃疡）	否	否	NR	是（第二部分）	是-CLU持续时间、位置和大小
Enander 等人, 1990 ³²	NR	NR	NR	NR	是-仅镇痛效果	是-年龄；CLU大小、类型和持续时间

缩略词：CLU，慢性下肢溃疡；NR，未报告；MMS，简明精神状态量表评分；RCT，随机对照试验；VAS，视觉模拟量表；VRS，口头评定量表。

利益冲突

作者声明没有利益冲突。

资助

作者未因该项研究收到任何资助。

参考文献

- Briggs M, Nelson EA, Martyn-St James M. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(11):CD001177.
- Vanscheidt W, Sadjadi Z, Lillieborg S. EMLA anesthetic cream for sharp leg ulcer debridement: a review of the clinical evidence for analgesia efficacy and tolerability. *Eur J Emerg Med* 2001;11:90-6.
- Pare G, Kitsiou S. Methods for literature reviews. In: Lau F, Kuziemyk C, eds. *Handbook of eHealth Evaluation: An Evidence-Based Approach*. Victoria, BC, Canada: University of Victoria; 2017:157-80.
- Australian Department of Health Therapeutic Goods Administration. Public Summary. 2018. www.ebs.tga.gov.au/servlet/xmlmillr6?dbid=ebs/PublicHTML/pdfStore.

- nsf&docid=FD3D09E3800470D2CA25821F003C9C0C&agid=(PrintDetailsPublic). Last accessed February 19, 2020.
- Food and Drug Administration. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 40th ed. 2020. www.fda.gov/media/71474/download. Last accessed February 19, 2020.
- Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: a review. *World J Anesthesiol* 2015;4(2):17-29.
- Kumar M, Chawla R, Goyal M. Topical anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015;31(4):450-6.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Br Med J* 2010;340:c332.
- Critical Appraisal Skills Programme. CASP Checklists. 2018. <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists>. Last accessed February 4, 2020.
- Cochrane Wounds. Table 8.5.d: criteria for judging risk of bias in the 'risk of bias' assessment tool. 2011. https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/table_8_5_d_criteria_for_judging_risk_of_bias_in_the_risk_of.htm. Last accessed February 4, 2020.
- Johns BA. EMLA cream for the debridement of venous leg ulcers. *J Fam Pract* 1999;48(5):332.

12. Johnson C, Repper J. A double blind placebo controlled study of lidocaine/prilocaine cream (EMLA 5%) used as a topical analgesic for cleansing and redressing of leg ulcers. Astra Pain Control AB (Confidential Report); 1992.
13. Larsson-Stymne B, Rostein A, Widman M. An open clinical study on plasma concentrations of lidocaine and prilocaine after application of EMLA 5% cream to leg ulcers. *Clin Dermatol* 2000;1990(22-25 May).
14. Slawson D. How effective is an eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream in reducing the pain of repeated mechanical debridement of venous leg ulcers? *Evid Based Pract* 1999;2(5).
15. Wanger L, Eriksson G, Karlsson A. Analgesic effect and local reactions of repeated application of EMLA lidocaine prilocaine cream for the cleansing of leg ulcers. Paper presented at the Clinical Dermatology in the Year 2000; London, England.
16. Romanelli M, Dini V, Polignano R, Bonadeo P, Maggio G. Ibuprofen slow-release foam dressing reduces wound pain in painful exuding wounds: preliminary findings from an international real-life study. *J Dermatological Treat* 2009;20(1):19-26.
17. Jorgensen B, Friis GJ, Gottrup F. Pain and quality of life for patients with venous leg ulcers: proof of concept of the efficacy of Biatain-Ibu, a new pain reducing wound dressing. *Wound Repair Regen* 2006;14(3):233-9.
18. Sibbald RG, Coutts P, Fierheller M, Woo K. A pilot (real-life) randomized clinical evaluation of a pain-relieving foam dressing: (ibuprofen-foam versus local best practice). *Int Wound J* 2007;4 Suppl 1:16-23.
19. Domenech RPi, Romanelli M, Tsiftsis DD, et al. Effect of an ibuprofen-releasing foam dressing on wound pain: a real-life RCT. *J Wound Care* 2008;17(8):342-8.
20. Fogh K, Andersen MB, Bischoff-Mikkelsen M, et al. Clinically relevant pain relief with an ibuprofen-releasing foam dressing: results from a randomized, controlled, double-blind clinical trial in exuding, painful venous leg ulcers. *Wound Repair Regen* 2012;20(6):815-21.
21. Gottrup F, Jorgensen B, Karlsmark T, et al. Reducing wound pain in venous leg ulcers with Biatain Ibu: a randomized, controlled double-blind clinical investigation on the performance and safety. *Wound Repair Regen* 2008;16(5):615-25.
22. Arapoglou V, Katsenis K, Syrigos KN, et al. Analgesic efficacy of an ibuprofen-releasing foam dressing compared with local best practice for painful exuding wounds. *J Wound Care* 2011;20(7):319-20, 322-5.
23. Northamptonshire Healthcare. MMG029 Guidelines for the Use of Topical Morphine for Painful Skin Ulcers in Specialist Palliative Care. November 2019. www.nhft.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjm4n1573. Last accessed February 19, 2020.
24. Shanmugam VK, Couch KS, McNish S, Amdur RL. Relationship between opioid treatment and rate of healing in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2017;25(1):120-30.
25. Jansen MM, van der Horst JC, van der Valk PG, Kuks PF, Zylicz Z, van Sorge AA. Pain-relieving properties of topically applied morphine on arterial leg ulcers: a pilot study. *J Wound Care* 2009;18(7):306-11.
26. Bastami S, Frodin T, Ahlner J, Uppugunduri S. Topical morphine gel in the treatment of painful leg ulcers, a double-blind, placebo-controlled clinical trial: a pilot study. *Int Wound J* 2012;9(4):419-27.
27. Vernassiere C, Cornet C, Trechot P, et al. Study to determine the efficacy of topical morphine on painful chronic skin ulcers. *J Wound Care* 2005;14(6):289-93.
28. Purcell A, Buckley T, Fethney J, King J, Moyle W, Marshall AP. The effectiveness of EMLA as a primary dressing on painful chronic leg ulcers—a pilot randomized controlled trial. *Adv Skin Wound Care* 2017;30(8):354-63.
29. Lok C, Paul C, Amblard P, et al. EMLA cream as a topical anesthetic for the repeated mechanical debridement of venous leg ulcers: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(2 Pt 1):208-13.
30. Effendy I, Gelber A, Lehmann P, Huledal G, Lillieborg S. Plasma concentrations and analgesic efficacy of lidocaine and prilocaine in leg ulcer-related pain during daily application of lidocaine-prilocaine cream (EMLA) for 10 days. *Br J Dermatol* 2015;173(1):259-61.
31. Cuomo R, D'Aniello C, Grimaldi L, et al. EMLA and lidocaine spray: a comparison for surgical debridement in venous leg ulcers. *Adv Wound Care* 2015;4(6):358-61.
32. Enander M, Nilsen T, Lillieborg S. Plasma concentrations and analgesic effect of EMLA (lidocaine/prilocaine) cream for the cleansing of leg ulcers. *Acta Derm Venereol* 1990;70(3):227-30.
33. Holm J, Andren B, Gafford K. Pain control in the surgical debridement of leg ulcers by the use of a topical lidocaine-prilocaine cream, EMLA. *Acta Derm Venereol* 1990;70(2):132-6.
34. Rosenthal D, Murphy S, Gottschalk R, Baxter M, Lycka B, Nevin K. Using a topical anesthetic cream to reduce pain during sharp debridement of chronic leg ulcers. *J Wound Care* 2001;10(1):503-5.
35. Agrifoglio G, Domanin M, Baggio E, et al. EMLA anesthetic cream for sharp debridement of venous leg ulcers: a double masked placebo controlled study. *Phlebology* 2000;15(2):81-3.
36. Traber J, Held U, Signer M, Huebner T, Arndt S, Neff TA. Analgesic efficacy of equimolar 50% nitrous oxide/oxygen gas premix (Kalinox®) as compared with a 5% eutectic mixture of lidocaine/prilocaine (EMLA®) in chronic leg ulcer debridement. *Int Wound J* 2017;14(4):606-15.
37. Claeys A, Gaudy-Marqueste C, Pauly V, et al. Management of pain associated with debridement of leg ulcers: a randomized, multicentre, pilot study comparing nitrous oxide-oxygen mixture inhalation and lidocaine-prilocaine cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(2):138-44.
38. Hansson C, Holm J, Lillieborg S, Syren A. Repeated treatment with lidocaine/prilocaine cream (EMLA) as a topical anesthetic for the cleansing of venous leg ulcers. A controlled study. *Acta Derm Venereol* 1993;73(3):231-3.
39. Blanke W, Hallern B. Sharp wound debridement in local anaesthesia using EMLA cream: 6 years' experience in 1084 patients. *Eur J Emerg Med* 2003;10(3):229-31.
40. Holst RG, Kristofferson A. Lidocaine-prilocaine cream (EMLA cream) as a topical anesthetic for the cleansing of leg ulcers. The effect of length of application time. *Eur J Dermatol* 1998;8(4):245-7.
41. Soares HP, Daniels S, Kumar A, et al. Bad reporting does not mean bad methods for randomized trials: observational study of randomized controlled trials performed by the Radiation Therapy Oncology Group. *Br Med J* 2004;328(7430):22-4.
42. Shorten A. When is the evidence too old? *BMJ Blogs*. 2013. <https://blogs.bmj.com/ebn/2013/09/26/when-is-the-evidence-too-old>. Last accessed February 4, 2019.
43. Kumar GS. Importance of sample size in clinical trials. *Int J Clin Exp Physiol* 2014;1(1):10-2.