

不同离子通道调节剂治疗丘脑卒中后中枢神经病理性疼痛的疗效研究

张明¹, 张兆波¹, 马丽丽¹, 孙兴良¹, 范文国²

(1. 山东省淄博市中心医院 康复医学科, 山东 淄博 255000; 2. 中山大学附属口腔医院 麻醉科, 广州 510055)

【摘要】目的: 比较不同离子通道调节剂治疗丘脑卒中后中枢神经病理性疼痛的疗效和安全性。**方法:** 选择丘脑卒中后中枢神经病理性疼痛患者, 随机分为 A、B、C 3 组, 分别接受加巴喷丁、普瑞巴林、拉莫三嗪治疗。采用疼痛数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 和汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD) 17 项版对患者进行疼痛和心理情况评定, 比较各组患者不良反应的发生情况。**结果:** A、B、C 3 组患者治疗后第 1、2、4 和 6 周的 NRS 评分和 HAMD 评分比治疗前均明显下降 ($P < 0.01$)。各时间点治疗前后 NRS 评分降低幅度: B 组明显高于 A 组和 C 组, A 组和 C 组之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组患者的头晕、嗜睡、周围性水肿, 以及皮疹等不良反应的发生率无明显差异 ($P > 0.05$)。**结论:** 加巴喷丁、普瑞巴林和拉莫三嗪等治疗丘脑卒中后中枢神经病理性疼痛疗效确切, 普瑞巴林在疗效上更具优势。

【关键词】 神经病理性疼痛; 脑卒中; 疗效

【中图分类号】 R971.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)10-0061-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.10.014

Therapeutic effect of different ion channel modulators on patients with central neuropathic pain after thalamic stroke

ZHANG Ming¹, ZHANG Zhao-bo¹, MA Li-li¹, SUN Xing-liang¹, FAN Wen-guo²

(1. Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Zibo Central Hospital, Shandong Zibo 255000, China; 2. Department of Anesthesiology, Affiliated Oral Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510055, China)

【Abstract】 Objective: To compare the effects and safety of ion channel modulators in patients with central neuropathic pain after thalamus stroke. **Methods:** Patients with central neuropathic pain after thalamus stroke were selected, and randomly divided into Group A, Group B and Group C. The patients in the 3 groups were treated with gabapentin, pregabalin and lamotrigine, respectively. Pain and psychological status was evaluated by the Numerical Rating Scale (NRS) and the Hamilton Depression Scale (HAMD), 17 items, respectively. The adverse events were evaluated and compared among the three groups. **Results:** At the point of 1, 2, 4 and 6 weeks of post treatment, the NRS scores and the HAMD scores of the 3 group were significantly lower than pretreatment ($P < 0.01$). The reduction degree of the NRS scores and the HAMD scores: group B was significantly higher than that in group A and group C, and there was no significant difference between group A and group C ($P > 0.05$). There was no significant difference in the incidence of dizziness, sleepiness, peripheral edema and rash among the 3 groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Gabapentin, pregabalin and lamotrigine, are effective in the treatment of patients with central neuropathic pain with thalamus stroke. Pregabalin is superior among them in therapeutic effect.

【Key words】 neuropathic pain; stroke; therapeutic effect

神经病理性疼痛是由躯体感觉系统的疾病或损害引发的疼痛^[1]。如果病变累及脑或脊髓的疼痛信号传导通路, 则可能导致中枢神经病理性疼痛。严

重的疼痛还可引起一系列的神经生理反应, 如血压心率改变、氧耗增加, 甚至焦虑/抑郁等^[2-4], 严重影响患者功能训练和生存质量^[5], 给临床带来极大

[收稿日期] 2019-02-25

[基金项目] 国家自然科学基金 (81771098)

[作者简介] 张明, 女, 博士, 主治医师; 研究方向: 康复医学; E-mail: signname@163.com

的挑战。目前,离子通道调节剂被推荐用于神经病理性疼痛的治疗,钙离子通道调节剂如加巴喷丁和普瑞巴林是专家共识推荐的一线治疗药物,拉莫三嗪在也常用于临床治疗^[1,6-8],本研究对这3种药物的疗效和安全性进行了比较分析。

1 资料与方法

1.1 资料

选择2014年9月至2018年9月山东省淄博市中心医院(以下简称我院)康复医学科收治的丘脑卒中后中枢神经病理性疼痛患者为观察对象。纳入标准:①经颅脑CT或MRI影像学检查证实有丘脑卒中,存在病灶对侧的肢体疼痛。且符合《神经病理性疼痛诊治专家共识》中枢性神经病理性疼痛诊断标准^[1];②疼痛数字评分法(numerical rating scale, NRS) ≥ 5 分;③疼痛部位未合并其他类型的疼痛。排除标准:①不能准确表达自己感受的,如意识障碍、明显认知障碍等;②过敏体质,存在药物禁忌证;③肝肾功能损害或合并其他严重的躯体疾病;④发病前存在抑郁症或其他精神疾病。研究经淄博市中心医院伦理委员会批准,所有患者于治疗前均已签署治疗知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 将观察期间内符合条件的患者全部纳入,按照随机数字表法分为A、B、C3组。

1.2.2 药物治疗 A组给予加巴喷丁口服,起始剂量 $300\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,每日可递增 300 mg ,最大剂量 $3600\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,每日3次。B组给予普瑞巴林口服,起始剂量 $150\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,每次可增加 $150\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,最大剂量 $600\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,每日3次。C组给予拉莫三嗪口服,起始剂量 $50\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,每日1次,每周可增加 50 mg ,最大剂量 $300\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,每日2次。各组均连续用药6周。用药剂量逐渐增加,直到患者疼痛明显缓解或者出现不能耐受的不良反应。

1.2.3 评价指标 采用疼痛数字评分法进行疼痛评估。该量表0~10分,0分代表无痛,分数越高表示疼痛越剧烈。分别于治疗前,治疗后第1、2、4、6周进行疼痛分值记录。采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)17项版对患者进行心理情况测评。评价内容包括焦虑抑郁状态、睡眠情况、体重改变、自知力等多个方面,0~6分为无抑郁;7~17分为可能存在抑郁;17~24分为

轻中度抑郁; >24 分为严重抑郁症。

1.3 统计分析

所有数据均采用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,分析数据前均进行正态分布性检验,符合正态分布的数据描述以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;非正态分布的数据描述以中位数(四分位数间距)表示。性别、诊断、不良反应发生情况等计数资料采用卡方检验。组间年龄、发病时间、治疗前NRS评分的差异采用单因素方差分析和Kruskal-Wallis检验。组内治疗后各时间点与治疗前NRS评分的差异采用配对 t 检验。3组之间两两比较采用LSD法(最小显著性差异法)检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究纳入患者共90例,每组各30例。3组患者的年龄、性别、治疗前NRS评分及HAMD评分等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1,具有可比性。

2.2 不同治疗时间3组患者NRS和HAMD得分情况

治疗后第1、2、4和6周,3组患者的NRS评分与治疗前NRS评分差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表2。治疗后第1、2、4和6周,3组患者的HAMD评分与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表2。

2.3 不同治疗时间3组患者NRS和HAMD得分差值比较

3组患者各时间点的治疗前后NRS得分差值比较,见图1。治疗后第1、2、4和6周,B组NRS评分差值明显高于A组和C组($P < 0.05$),见表3;A组和C组之间NRS评分差值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。3组患者各时间点的治疗前后HAMD评分差值比较,见图2。治疗后第1、2、4和6周,B组HAMD评分差值明显高于A组和C组($P < 0.05$);A组和C组之间HAMD评分差值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

2.4 3组患者不良反应发生情况

治疗过程中,3组患者出现的主要不良反应有头晕、嗜睡、周围性水肿,以及皮疹等(见表5)。3组患者上述不良反应的发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 3 组患者一般资料比较($n=30$)

项目	A 组	B 组	C 组	P 值
年龄(岁)	56.03 ± 13.11	54.20 ± 12.74	55.47 ± 11.29	0.842
性别(n ,男/女)	21/9	22/8	20/10	0.853
治疗前 NRS 评分(分)	7.57 ± 1.19	7.77 ± 1.19	7.67 ± 1.35	0.825
治疗前 HAMD 评分(分)	19.60 ± 2.08	19.40 ± 2.01	19.63 ± 1.83	0.885

表 2 不同治疗时间 3 组患者 NRS 和 HAMD 得分情况(分, $\bar{x} \pm s$)

时间	NRS			HAMD		
	得分	t 值	P 值	得分	t 值	P 值
A 组						
治疗前	7.57 ± 1.19			19.60 ± 2.08		
治疗 1 周	5.70 ± 1.53	7.68	0.000	17.37 ± 2.28	8.41	0.000
治疗 2 周	4.87 ± 1.68	9.64	0.000	15.70 ± 2.47	12.50	0.000
治疗 4 周	4.10 ± 1.67	11.93	0.000	14.03 ± 2.70	12.85	0.000
治疗 6 周	3.63 ± 2.03	11.17	0.000	12.57 ± 3.18	12.99	0.000
B 组						
治疗前	7.77 ± 1.19			19.40 ± 2.01		
治疗 1 周	5.13 ± 1.31	11.10	0.000	15.80 ± 1.79	9.89	0.000
治疗 2 周	3.97 ± 1.71	11.64	0.000	12.47 ± 2.80	10.87	0.000
治疗 4 周	3.40 ± 1.48	14.88	0.000	10.33 ± 2.34	15.44	0.000
治疗 6 周	2.60 ± 1.50	18.19	0.000	8.70 ± 2.17	18.59	0.000
C 组						
治疗前	7.67 ± 1.35			19.63 ± 1.83		
治疗 1 周	5.83 ± 1.78	7.49	0.000	17.27 ± 2.00	9.78	0.000
治疗 2 周	5.07 ± 1.93	9.65	0.000	15.43 ± 2.45	12.10	0.000
治疗 4 周	4.37 ± 2.11	10.13	0.000	13.57 ± 2.76	13.20	0.000
治疗 6 周	3.93 ± 2.23	10.41	0.000	12.17 ± 3.01	13.78	0.000

注: t 值和 P 值为与组内治疗前比较

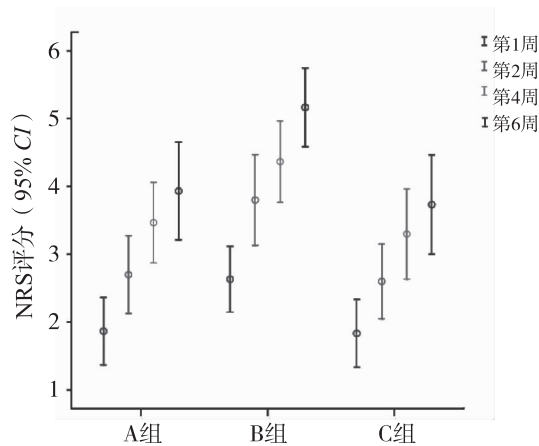


图 1 3 组患者各时间点 NRS 评分差值比较

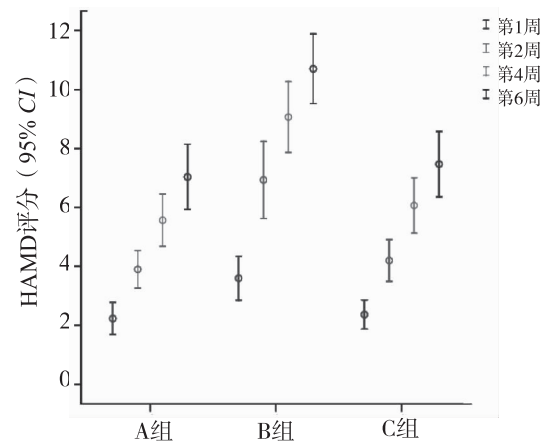


图 2 3 组患者各时间点 HAMD 评分差值比较

表3 不同治疗时间3组患者NRS评分差值比较

组别	第1周		第2周		第4周		第6周	
	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值
A组 vs. B组	-2.242	0.028	-2.653	0.009	-2.095	0.039	-2.617	0.010
A组 vs. C组	0.097	0.923	0.241	0.810	0.388	0.699	0.424	0.672
B组 vs. C组	2.339	0.022	2.894	0.005	2.484	0.015	3.041	0.003

表4 不同治疗时间3组患者HAMD评分差值比较

差值比较	第1周		第2周		第4周		第6周	
	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值
A组 vs. B组	-3.273	0.002	-4.701	0.000	-4.970	0.000	-4.687	0.000
A组 vs. C组	-0.319	0.750	-0.465	0.643	-0.710	0.480	-0.554	0.581
B组 vs. C组	2.954	0.004	4.236	0.000	4.260	0.000	4.133	0.000

表5 3组患者不良反应比较[n=30, n(%)]

组别	头晕	周围性水肿	嗜睡	皮疹
A组	9(30.0)	5(16.7)	3(10.0)	2(6.7)
B组	3(10.0)	2(6.7)	1(3.3)	0(0.0)
C组	8(26.7)	7(23.3)	5(15.6)	4(13.3)
χ^2	4.152	3.223	2.567	4.086
P 值	0.149	0.073	0.291	0.159

3 讨论

丘脑卒中是中枢神经病理性疼痛的主要发病原因之一。机体外周感受器将感觉信号传入脊髓后继续向上传导，丘脑核将接收到的感觉信号投射至大脑皮层进行感觉整合^[9]。研究表明，脊髓-丘脑-皮质通路的任何部位受损，都可能导致神经病理性疼痛。兴奋性和抑制性躯体感觉信号之间的不平衡、离子通道的改变以及中枢神经系统中疼痛信息调节方式的变化，都与神经病理性疼痛有关^[9]。丘脑卒中后，疼痛相关神经元异常兴奋，自发性放电增加，将疼痛信号放大，产生痛觉超敏，可表现为卒中病灶相关的偏侧躯体烧灼样、电击样、麻胀样、针刺样、撕裂样痛，以及其他感觉异常等。患者进行康复训练时，常因疼痛而拒绝偏瘫侧肢体的触碰及活动，慢性病程患者常常并发焦虑、抑郁和睡眠障碍等，生活质量到严重损害。因此，加强对丘脑卒中后中枢神经病理性疼痛的管理有十分重要的意义。

目前，离子通道调节剂如加巴喷丁、普瑞巴林和拉莫三嗪^[1,6-8,10]在临床上常被用于中枢神经病理性疼痛的治疗，该类物质抑制中枢神经系统异常活

动的过程可能与其抑制神经元的异常异位放电有关。本研究发现，3组患者在治疗后第1、2、4和6周，NRS评分及HAMD评分比治疗前的评分均明显降低，提示加巴喷丁、普瑞巴林和拉莫三嗪治疗丘脑卒中后中枢神经病理性疼痛有效，而且能改善患者的焦虑抑郁状态。另外，结果发现：接受普瑞巴林的患者在治疗后第1、2、4和6周的NRS评分下降幅度明显高于接受加巴喷丁和拉莫三嗪的患者；接受加巴喷丁和拉莫三嗪治疗的患者在上述时间点的NRS评分下降幅度未见明显区别。同样，接受普瑞巴林的患者在治疗后第1、2、4和6周的HAMD评分下降幅度也明显高于接受加巴喷丁和拉莫三嗪的患者；接受加巴喷丁和拉莫三嗪治疗的患者在上述时间点的HAMD评分下降幅度未见明显区别。提示普瑞巴林在缓解丘脑卒中后中枢神经病理性疼痛及改善焦虑抑郁状态方面，效果最佳。加巴喷丁^[11-12]与普瑞巴林^[13-14]属于钙离子通道调节剂，与钙通道上的 $\alpha 2-\delta$ 位点有高度的亲和力，可抑制突触前膜钙离子内流，继而减少兴奋性神经递质如P物质、去甲肾上腺素、谷氨酸盐等的释放，从而有效治疗神经病理性疼痛。此外，普瑞巴林还有抗焦虑及改善睡眠的作用^[15]。国外有报道指出普瑞巴林可用于那些对加巴喷丁反应较差或者不能耐受的神经病理性疼痛患者^[16]。拉莫三嗪是电压敏感性钠通道拮抗剂，它不仅能阻断钠通道，而且对神经递质的释放也有重要影响^[17]。国内学者贺桂文等^[18]研究发现，在治疗脑卒中后中枢性疼痛过程中，普瑞巴林与拉莫三嗪相比，前者更能提高临床疼痛控制效

果,且并发症低。

本研究在应用加巴喷丁、普瑞巴林和拉莫三嗪治疗丘脑卒中后中枢神经病理性疼痛的过程中,观察到主要的不良反应有头晕、嗜睡、周围性水肿,以及皮疹等,上述不良反应均为轻中度,患者均可耐受,未发现有患者由于上述不良反应而退出治疗。研究发现3种药物各项不良反应的发生率比较,差异无统计学意义,与多项既往研究结果一致^[18-19]。然而,一项随机开放交叉试验将拉莫三嗪与普瑞巴林应用在难治性三叉神经痛的治疗中,研究发现与拉莫三嗪相比,普瑞巴林的不良反应(如恶心、失眠和注意力丧失)很小,耐受性水平更高,患者的依从性更强^[20]。本研究结果虽然发现3种药物不良反应发生率差异无统计学意义,但从数字上看,拉莫三嗪的不良反应似乎更常见,而普瑞巴林的不良反应发生情况似乎最低。这需要在未来的研究中加大样本量进一步观察。

综上所述,离子通道调节剂如加巴喷丁、普瑞巴林和拉莫三嗪治疗丘脑卒中后中枢神经病理性疼痛疗效确切,普瑞巴林在疗效上更具优势,值得临床推广。

【参考文献】

- [1] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志,2013,19(12):705-709.
- [2] Moulin D, Boulanger A, Clark A J, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society [J]. Pain Res Manag, 2014, 19(6):328-335.
- [3] 顾翠, 胡嘉云, 杨美丽, 等. 普瑞巴林联合加巴喷丁治疗脑梗死后中枢性疼痛的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(8): 1117-1120.
- [4] 贺永进, 吕丹, 王淮, 等. 慢性疼痛治疗现状[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(10): 703-704.
- [5] Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, et al. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey [J]. Pain, 2011, 152(12): 2836-2843.
- [6] 张静泽, 王宇飞, 武剑. 神经病理性疼痛药物治疗史[J]. 临床药物治疗杂志, 2017(12): 70-75.
- [7] 侯宇, 宋梅, 张婷, 等. 普瑞巴林联合舍曲林治疗难治性神经病理性疼痛的对照研究[J]. 中国医师进修杂志, 2014(7): 31-33.
- [8] Alcantara Montero A, Sanchez Carnerero C I. Updated guideline of the Canadian Pain Society for the pharmacological management of chronic neuropathic pain: does it bring something new? [J]. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 2018, 65(6): 356-358.
- [9] Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17002.
- [10] 夏焱志, 查俊, 陈洁梅, 等. 带状疱疹后神经痛三种治疗方法对比分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(9): 674-677.
- [11] Maneuf Y P, Luo Z D, Lee K. Alpha2delta and the mechanism of action of gabapentin in the treatment of pain [J]. Semin Cell Dev Biol, 2006, 17(5): 565-570.
- [12] 郑旭, 姜薇. 加巴喷丁联合伐昔洛韦治疗带状疱疹神经痛的效果观察及对视觉模拟评分的影响[J]. 中国医刊, 2018, 53(8): 915-918.
- [13] Nymdelger S, Nieber K. Pregabalin—a neuromodulator for the treatment of neuropathic pain, generalized anxiety disorders and fibromyalgia syndrome [J]. Med Monatsschr Pharm, 2007, 30(11): 396-400.
- [14] Catie T, Jusufovic R, Tabakovic V. Pharmacoeconomic analysis of antiepileptic reimbursement for neuropathic pain in bosnia and herzegovina-budget impact analysis of pregabalin [J]. Mater Sociomed, 2018, 30(2): 89-94.
- [15] 祝海燕, 王晋荣, 王宇林. 普瑞巴林辅助治疗脑卒中后丘脑痛32例[J]. Herald of Medicine, 2013, 32(4): 478-481.
- [16] Markman J D, Jensen T S, Semel D, et al. Effects of pregabalin in patients with neuropathic pain previously treated with gabapentin: a pooled analysis of parallel-group, randomized, placebo-controlled clinical trials [J]. Pain Pract, 2017, 17(6): 718-728.
- [17] Coderre T J, Kumar N, Lefebvre C D, et al. A comparison of the glutamate release inhibition and anti-allodynic effects of gabapentin, lamotrigine, and riluzole in a model of neuropathic pain [J]. J Neurochem, 2007, 100(5): 1289-1299.
- [18] 贺桂文. 不同药物治疗脑卒中后中枢性疼痛的疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, (22): 75-77.
- [19] Kwan P, Brodie M J, Kalviainen R, et al. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial [J]. Lancet Neurol, 2011, 10(10): 881-890.
- [20] Rustagi A, Roychoudhury A, Bhutia O, et al. Lamotrigine versus pregabalin in the management of refractory trigeminal neuralgia: a randomized open label crossover trial [J]. J Maxillofac Oral Surg, 2014, 13(4): 409-418.

(本文编辑:杨昕)