

抗抑郁药与加巴喷丁联合治疗丘脑性疼痛的临床观察

【作者】 刘豫霞 朱榆红 文梅

云南昆明医学院第二附属医院神经内科 (昆明 650101)

【摘要】 目的 探讨抗抑郁药与加巴喷丁联合治疗丘脑性疼痛的临床疗效。方法 将 40 例丘脑性疼痛患者随机分为 2 组,治疗组采用阿米替林联合加巴喷丁治疗 ($n=20$),对照组单独用卡马西平治疗 ($n=20$),观察临床疗效。结果 治疗组治愈率为 75%,对照组治愈率为 35%,治疗组对丘脑性疼痛疗效与对照组比较差异显著 ($P<0.01$)。结论 抗抑郁药与加巴喷丁联合治疗丘脑性疼痛的疗效优于单用卡马西平单药治疗。

【关键词】 抗抑郁药;加巴喷丁;丘脑性疼痛

【中图分类号】 R9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-03-0017-03

丘脑性疼痛又称为丘脑痛,可由脑卒中,颅内占位等病变损伤了丘脑外侧核群,尤其是腹后外侧核和腹后内侧核,引起对侧偏身自发性疼痛,疼痛

部位弥漫、不固定、性质多难以描述;可因各种情绪刺激而加剧,常伴自主神经功能障碍,如血压增高或血糖增高^[1]。丘脑性疼痛用止痛药无效,抗癫痫

[8] Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5: 1418-1423.

[9] Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102: 2047-2056.

[10] Dial MS. Proton pump inhibitor use and enteric infections[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(Suppl 2): S10-S16.

[11] Bajaj JS, Zadovnova Y, Heuman DM, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104: 1130-1134.

[12] Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia[J]. JAMA, 2009, 301: 2120-2128.

[13] McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(Suppl 2): S5-S9.

[14] Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(Suppl 2): S2-S4.

[15] Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia[J]. Am J Kidney Dis, 2010, 56: 112-116.

[16] Laine L. Proton pump inhibitors and bone fractures[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(Suppl 2): S21-S26.

[17] Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy[J]. Gastroenterology, 2009, 137: 80-87, 87. e1.

[18] Blume H, Donath F, Warneke A, et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors[J]. Drug Saf, 2006, 29: 769-784.

[19] Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome[J]. JAMA, 2009, 301: 937-944.

[20] Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel[J]. CMAJ, 2009, 180: 713-718.

[21] Nealis TB, Howden CW. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy[J]. Am J Ther, 2008, 15: 536-542.

[22] Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD: An overview of their pharmacology, efficacy and safety[J]. Pharmacol Res, 2009, 59: 135-153.

[23] van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransen GA, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H₂-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial[J]. Lancet, 2009, 373: 215-225.

药可能缓解^[2]。因此一直以来抗癫痫药物卡马西平被用作治疗丘脑性疼痛的最常用的药物,但疼痛缓解并不明显,且不良反应较大,易产生耐药性。故临床上丘脑疼痛也属于一种顽固性难治性疼痛,本研究旨在寻找一种新的、更为有效的治疗途径,探讨抗抑郁药联合抗惊厥药治疗丘脑性疼痛的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

40 例丘脑性患者均为 2007 年 1 月至 2010 年 6 月我科门诊及住院的患者,男性 21 例,女性 19 例,年龄 46-78 岁,平均(63±10.3)岁。40 例患者随机分为治疗组(阿米替林联合加巴喷丁)20 例和对照组(卡马西平)20 例,两组患者性别、年龄、疼痛严重程度无显著差异($P > 0.05$)具有可比性。

1.2 丘脑性疼痛的诊断标准

经 CT 或 MRI 证实有丘脑部位的脑血管病变及占位病变;患侧肢体弥漫性疼痛;患侧肢体肌电图及神经传导检查无肌肉、神经受损表现。

1.3 疗效判断标准^[3]

采用视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS),从 0 分到 10 分疼痛程度逐渐增强,治疗效果从治疗前后 VAS 下降程度来评定:VAS 下降率 $\geq 80\%$ 为显著有效,20%~80% 为有效, $\leq 20\%$ 为无效,VAS 上升者为恶化,临床治愈率为显著有效率与有效率之和。

1.4 治疗方法

治疗组:给予阿米替林(25mg bid)+加巴喷丁(0.1g tid),连续治疗 20d,2 组患者均于疗程结束时评定疗效。

1.5 统计学处理

本组数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验, χ^2 检验,秩和检验分析,采用 SAS6.0 软件完成统计分析。以 $P < 0.05$ 为显著差异。

2 结果

2.1 治疗前后 VAS 变化

治疗前后(阿米替林+加巴喷丁)组 VAS 有非

常显著性差异($P < 0.01$),而卡马西平单药组治疗前后疗效差异无统计学意义($P > 0.01$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后 VAS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 治疗前 | 治疗后 | 差值 |
|-------|----|----------------------|----------------------|----------------------|
| 对照组 | 20 | 7.6±1.1 | 6.9±1.3 | 0.7±1.2 ^a |
| 联合治疗组 | 20 | 7.5±1.2 ^d | 4.7±0.8 ^f | 2.8±1.0 ^e |

经秩和检验 与治疗前相比,a $P > 0.05$,c $P < 0.01$;与对照组相比;d $P > 0.05$,f $P < 0.01$

2.2 临床疗效

治疗后,治疗组的治愈率显著高于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较

| 组别 | n | 显效 | 有效 | 无效 | 恶化 | 治愈率(%) |
|-------|----|----|----|----|----|--------|
| 对照组 | 20 | 3 | 4 | 10 | 3 | 35 |
| 联合治疗组 | 20 | 4 | 11 | 4 | 1 | 75 |

治愈率=显效率+有效率。与对照组比较, $P < 0.01$

3 讨论

丘脑性疼痛可能是中枢致敏及兴奋现象,中枢神经除了有疼痛冲动传递的上行通路外,还有疼痛的调制机制及抑制系统。丘脑痛就是与中枢性闸门功能的抑制解除、痛觉调制功能改变有关,而痛觉的调制是由中枢神经系统内多种神经递质参与的生理过程^[4]。谷氨酰胺能亚单位和神经激肽通过阻滞镁离子与 NMDA 受体结合,同时触发细胞内的钙离子释放,使得 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)NMDA 受体易激化而引起钙离子内流,钙离子作为第二信使启动蛋白激酶 C 活化,原癌基因表达和一氧化氮产生,因此 NMDA 受体活化增加了痛觉系统的兴奋性^[5],加巴喷丁是氨酪酸的衍生物,是新一代抗惊厥药,研究表明加巴喷丁不仅有中枢性抗痛感觉异常作用,同时也有抑制损伤后外周神经异位放电作用。加巴喷丁抗痛觉作用机制包括:①与 NMDA 受体结合,抑制 NMDA 受体的活性,从而起到抗痛作用。②提高脑内氨基丁酸(GABA)受体的效应水平,增加 GABA 的合成,减少 GABA 的降解。加巴喷丁是一种类似神经递质 GABA 的药物,可穿透血脑屏障产生 GABA 样的抑制效应,

产生镇静、镇痛作用。③加巴喷丁进入中枢神经系统后,当达到相当浓度时,与电压依赖性钙离子通道亚型蛋白($\alpha 2/\delta$)结合,通过调节钙离子通道及神经递质作用,阻断调节传入神经元与中枢胶质细胞神经元之间突触后膜钙离子通道,从而阻断信息的传递,抑制谷氨酸释放,最终阻断神经病理性疼痛的传递^[6]。近年研究证实,加巴喷丁对神经病理性疼痛具有较好的疗效^[7-9]。

而阿米替林则为三环类抗抑郁药,具有止痛、镇静、抗抑郁等作用;其作用机制是阻断去甲肾上腺素或 5-羟色胺重摄取,并延长其对传导疼痛的脊髓神经元的抑制作用;还能封闭 α -肾上腺素能受体和钙离子通道而提高内源性腺苷活性^[10]。还可以调节下丘脑及额叶前部,皮质边缘系统神经递质的作用,能够改善睡眠,降低患者对疼痛感觉刺激的高敏性^[11]。故对各种神经痛均有一定疗效。

本资料也显示出加巴喷丁与阿米替林联合治疗卒中后及颅内占位病变所致的丘脑性疼痛的疗效较好,治愈率为 75%。

而传统的抗癫痫药卡马西平经常被用于卒中后的丘脑性疼痛,它作用于网状结构-丘脑系统,抑制三叉神经脊束核-丘脑系统病理性多神经元反射,治疗浓度能阻滞钠离子通道,抑制癫痫灶及其周围神经元放电^[12]。临床上用来治疗丘脑性疼痛。但临床效果并不理想。本组资料显示,它的治愈率仅为 35%。并且卡马西平的治疗窗狭窄($4 \sim 12 \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$),容易产生各种毒副作用,例如过敏反应、肝损伤、骨髓抑制等^[12]。

本组资料还显示出联合治疗优于单一用药,这与国外 De la O - Arciniega 等^[13]学者的研究相符;另外,何睿林等在临床中也多次联合应用加巴喷丁与阿米替林治疗各种原因造成的疼痛^[14-15],疗效较单一用药显著,与本研究结果相符。可能是中枢神经胶质细胞功能改变,离子通道表达水平变化以及胞内信号传导的改变等许多因素均参与神经病理性疼痛的发生、发展,单一用药很难达到较好疗效;联合用药则从不同通路,不同层次共

同治疗神经病理性疼痛,如丘脑性疼痛,可产生更佳的疗效^[16]。

综上所述,丘脑性疼痛是一种顽固性、难治性的神经病理性疼痛。我们的研究证实抗抑郁药与抗惊厥药:阿米替林与加巴喷丁联合治疗丘脑性疼痛疗效优于卡马西平的单一用药,为临床实际治疗中提供了一种治疗方法。

【参考文献】

- [1] 贾建平,崔丽英,王伟,等. 神经病学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2009:12.
- [2] 王维治,罗祖明. 神经病学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2006:31.
- [3] 王伟民. 视觉模拟评分(VAS)[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2004,8:483.
- [4] Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain [J]. Neuron, 2006, 52:77-92.
- [5] 李玲,李国良. 加巴喷丁在神经痛综合征中的治疗运用[J]. 卒中与神经疾病, 2005,12:62.
- [6] 陈秉学. 加巴喷丁治疗神经病理性疼痛的理论与临床应用[J]. 中国处方药, 2005,7:20-22.
- [7] Ross JR, Godler K, Hardy J. et al. Gabapentin is effective in the treatment of cancer-related neuropathic pain: a prospective open-label study [J]. J palliat med, 2005, 8:1118-1126
- [8] 冯姜武,杨建军,刘红军,等. 加巴喷丁治疗神经病理性疼痛的疗效分析[J]. 实用医学杂志, 2007,23:1970-1973.
- [9] Baillie JK, Power I. The mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain [J]. Curr Opin Invertig Drugs, 2006,7:33-39.
- [10] 王美娟. 阿米替林治疗糖尿病周围神经性疼痛 57 例[J]. 临床医药, 2010,19:82.
- [11] 唐黎明. 阿昔洛韦联合阿米替林治疗艾滋病患者带状疱疹 30 例[J]. 光明中医, 2009,24:911.
- [12] 陈宝,郑思嘉,吴传斌. 卡马西平制剂的研究进展[J]. 国际药理学研究杂志, 2008,35:46-47.
- [13] De la O - Arciniega M, Godínez - Chaparro B, Guevara - López U, et al. Anti-hyperalgesic effect of one combination of morphine and gabapentin in neuropathic pain induced by chronic constriction injury in rat [J]. Cir Cir, 2007,75:363-369.
- [14] 何睿林,谭宪湖,蒋宗滨,等. 口服加巴喷丁治疗带状疱疹后神经痛的临床观察[J]. 医学文选, 2005,24:663-665.
- [15] 姜传杰,谭远超,杨永军,等. 序贯法药物治疗脊髓损伤后中枢性疼痛[J]. 中国骨伤, 2009,22:458-459.
- [16] Uceyler N, Sommer C. Cytokine regulation in animal models of neuropathic pain and in human disease [J]. Neurosci Lett, 2008, 437:194-198.