

脊髓损伤后中枢性疼痛的临床药物治疗研究进展

唐元章¹ 倪家骧^{1,2}

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是指由于外界直接或间接因素导致的相应脊髓节段出现各种运动、感觉、括约肌功能障碍、肌张力异常及病理反射等相应改变。过去的研究大多集中于运动和感觉的恢复;但是部分患者在脊髓损伤后会发生顽固性神经痛,并且常面临疼痛治疗困难。近年来,随着研究的深入,脊髓损伤后中枢性疼痛对患者生存质量的影响,越来越受到重视。Onnely 等报道^[1]:脊髓损伤后疼痛的发生率高达77%—86%。

脊髓损伤中枢性疼痛的发生,不仅局限于损伤脊髓的局部,更累及到整个神经通路及上位中枢系统,因此脊髓损伤之后的疼痛发生机制是复杂的,现在临床上虽然治疗方法多

种多样,但疗效多不确切,药物镇痛多是经验性用药。根据文献荟萃分析,尽管采用多种药物进行治疗,最好的治疗结果也只是减轻疼痛的20%—30%^[2]。在报道的文献中,对于脊髓损伤慢性疼痛治疗的分型及评价标准亦多种多样,过多关注于神经病理性疼痛而忽视其他如骨骼肌肉疼痛;或者过多关注于疼痛,而忽视其他伴随症状如焦虑、肌痉挛等。本文将目前脊髓损伤继发中枢性疼痛临床药物治疗综述如下,并展望将来临床药物治疗脊髓损伤的靶点。

目前临床用药(表1)的作用靶点主要为神经传导通路及上位神经系统的各种受体,抑制神经传导和中枢神经元过度兴奋。

表1 临床常用治疗脊髓损伤后中枢性疼痛的药物、作用靶点及应用文献报道

常用药物	作用靶点/机制	文献来源	临床应用效果
抗惊厥药物			
普瑞巴林	1.与N型电压门控钙离子通道相互作用	Siddall P ^[4] , 2006 Vranken ^[5] , 2008	治疗效果确切
加巴喷丁	2.间接作用于NMDA受体 3.抑制脊髓背角兴奋性谷氨酸释放	Levendoglu ^[6] , 2004 Tai ^[7] , 2002 Rintala ^[8] , 2007 Putzke ^[9] , 2002	治疗效果确切
拉莫三嗪	抑制电压门控钠离子通道	Finnerup ^[10] , 2009	不完全损伤有效
抗抑郁药			
阿米替林	抑制突触再摄取5-HT及去甲肾上腺素	Rintala ^[8] , 2007 肖登 ^[11] , 2011	治疗效果确切
曲唑酮	选择地抑5-羟色胺再摄取,加速脑内多巴胺更新	Davidoff ^[12] , 1987	疼痛治疗无效
镇痛药物			
氯胺酮	NMDA受体拮抗剂	Amr ^[14] , 2010	短期的疼痛缓解效果
吗啡	μ受体	Siddall ^[15] , 2000	联合应用效果确切
可乐定	抑制背角的初级传入神经纤维,并减少P物质在背角的释放		
曲马多	弱阿片受体激动剂及单胺摄取抑制剂	Norrbrink ^[16] , 2009 于棉荣 ^[17] , 2003	治疗效果确切
骨骼肌松弛药及其他药物			
巴氯芬	激活GABA受体	Loubser ^[19] , 1996 胡爱玲 ^[20] , 2003 刘根林 ^[21] , 2008	明显缓解骨骼肌肉痛,对神经病理性疼痛的缓解有争议
肉毒毒素	拮抗钙离子,干扰乙酰胆碱释放	Marciniak ^[22] , 2008	明显缓解肌肉痉挛及慢性疼痛
利多卡因	抑制电压门控钠离子通道	Finnerup ^[23] , 2005	短时间内缓解损伤平面以下的神经病理性疼痛及爆发痛

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.09.024

1 首都医科大学宣武医院疼痛诊疗中心,北京,100053; 2 通讯作者
作者简介:唐元章,男,博士研究生,主治医师; 收稿日期:2012-08-04

1 抗惊厥药物

抗惊厥药是最常用的治疗神经病理性疼痛的药物,其中加巴喷丁类药物是目前临床疼痛治疗的一线用药。加巴喷丁类药物是神经递质(Gamma-amino-butyric acid, GABA)的类似物,该类物质不直接作用于GABA受体,而是通过与N型电压门控钙离子通道的相互作用及间接作用于(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体而增加抑制性神经元的活性,抑制伤害性信息的传导。加巴喷丁类药物被证实具有预防和治疗癫痫的作用,在痉挛、疼痛和肌萎缩性侧索硬化动物模型中也显示出治疗作用。

目前加巴喷丁类药物最常用的是普瑞巴林和加巴喷丁。动物实验报道普瑞巴林可明显减轻神经病理性疼痛的机械痛觉过敏和冷痛觉过敏,并通过抑制脊髓背角兴奋性谷氨酸释放,减轻中枢敏化而发挥镇痛作用^[9]。Siddle等^[10]在一项多中心、随机对照临床研究中证实,普瑞巴林组(n=70)相比于对照组(n=67)能有效的缓解完全和不完全脊髓损伤患者的慢性疼痛,并改善睡眠质量,同时普瑞巴林可出现轻度至中度的副作用,以嗜睡和眩晕最常见;Vranken等^[5]的研究结果也支持Siddle的结论,普瑞巴林剂量递增的降低脊髓损伤慢性疼痛患者的VAS评分。

Levendoglu等^[6]在实验中研究了时间超过6个月的神经理论性疼痛的SCI患者,证实加巴喷丁能有效缓解完全性SCI截瘫患者损伤平面疼痛和损伤平面以下疼痛,Tai等^[7]的研究中发现加巴喷丁能明显的缓解患者“不舒服的感觉”,但是疼痛只是趋向于缓解,无显著性差异。Rintala等^[8]在随机对照实验中证实加巴喷丁与阿米替林、苯海拉明(对照组)比较,未能证实加巴喷丁有明显的缓解疼痛作用。Putzke等^[9]报道21例患者问卷调查,加巴喷丁能明显缓解疼痛,但伴随镇静、遗忘等副作用。虽然Rintala等的实验未能证实加巴喷丁的镇痛作用,但Rintala的实验结果可能与脊髓损伤不同亚型的机制不同有关。

拉莫三嗪是作用于电压门控钠离子通道的抗惊厥药。Finnerup等^[10]研究报道,在一组22例患者的随机对照实验中,拉莫三嗪能缓解不完全脊髓损伤患者的脊髓损伤平面及损伤平面以下的自发性疼痛和爆发痛,但对完全脊髓损伤患者的疼痛缓解无显著性意义,提示脊髓损伤分型诊断在临床治疗中的必要性。

2 抗抑郁药物

抗抑郁药作用于肾上腺素受体及(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体,而导致(central nervous system, CNS)中去甲肾上腺素及5-HT浓度增加,抑制疼痛信号的传导,来发挥镇痛作用。有研究报道了阿米替林和曲唑酮临床应用。

阿米替林是最常用的三环类抗抑郁药,通过抑制突触再

摄取5-HT及去甲肾上腺素来发挥镇痛作用。Rintala等^[8]在随机对照实验中证实加巴喷丁与阿米替林、苯海拉明(对照组)比较,对于流行病学研究中心抑郁量表(center for epidemiologic studies depression scale-short form)抑郁评分>10分的患者,阿米替林组比苯海拉明组和加巴喷丁组明显减轻脊髓损伤患者慢性疼痛;但对于评分<10分,效果不佳,用药后并无明显情绪改善;口干、便秘等药物副作用在阿米替林组的发生率比其他两组高。肖登等^[11]联合应用阿米替林及(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)等物理治疗方法治疗31例脊髓损伤后中枢痛,证实能显著缓解疼痛并提高日常生活活动能力,但有5例患者分别出现尿潴留和嗜睡,应引起重视。阿米替林对于合并有抑郁症状的脊髓损伤患者疗效佳,但在应用时应注意副作用,特别是在老年人应用时。曲唑酮是选择性的抑制5-HT的药物,因此理论上具有更好的镇痛作用,并且副作用少。但是,Davidoff等^[12]在一组双盲对照实验研究中证实,曲唑酮对于缓解脊髓损伤慢性神经病理性疼痛无效,慢性疼痛的同时多伴有抑郁症状,新的选择性更高的抗抑郁药在临床应用有更广阔的前景,但遗憾的是曲唑酮未能证实有治疗效果,尚需进一步研究。

3 镇痛药物

氯胺酮、吗啡及曲马多是目前临床疼痛疾病常用的镇痛药物,这几种药物也成为脊髓损伤后中枢性疼痛治疗的研究热点。

氯胺酮是一种NMDA受体拮抗剂,在临床中被用于治疗神经病理性疼痛。文献报道氯胺酮可通过抑制TLR-3而抑制小胶质细胞(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径激活来发挥镇痛作用^[13]。在脊髓损伤慢性疼痛的研究中,Amr YM 报道^[14]小剂量静脉应用氯胺酮联合加巴喷丁口服可安全、有效的治疗脊髓损伤中枢性疼痛。

吗啡通过直接作用于中枢神经系统μ受体来发挥镇痛作用;可乐定作用机制是通过抑制背角的初级传入神经纤维,并减少P物质在背角的释放来发挥镇痛作用。Siddall等^[15]报道20例脊髓损伤患者神经病理性疼痛的随机对照交叉实验,当单独应用吗啡或可乐定行鞘内置管注射时,都可以观察到疼痛缓解,但与对照组相比,无显著性意义;但是当给予吗啡可乐定混合液时可以观察到明显的疼痛缓解,与对照组相比,有显著性意义,显著缓解慢性疼痛,提示吗啡和可乐定有药物协同作用。

曲马多是一种弱阿片受体激动剂及单胺摄取抑制剂。Norrbrink等^[16]报道了在35例脊髓损伤和损伤平面以下神经病理性疼痛患者随机双盲对照实验,曲马多有明显的镇痛作用,而且能明显缓解焦虑,改善睡眠,但是对疼痛所致不愉快

感觉及抑郁无明显改善。国内于棉荣等^[17]应用盐酸曲马多缓释片治疗64例中重度脊髓损伤后疼痛患者,总有效率达89.1%,并且无一例患者出现药物所致不良反应。

氯胺酮有短期的缓解效果,但长期疗效不佳,可能与其静脉给药途径有关,改变给药途径临床研究有待于进一步探索。曲马多是近年来临床应用较多的药物,文献报道也证实可缓解脊髓损伤患者慢性疼痛,同时缓解焦虑,改善睡眠,是镇痛效果确切的药物。对于难治性疼痛,联合用药可提高疗效,同时避免药物不良反应,吗啡与可乐定联合鞘内给药明显缓解疼痛。我国姜传杰等^[18]应用COX-2抑制剂、阿米替林、卡马西平、加巴喷丁等药物序贯疗法治疗神经损伤后中枢性疼痛,取得了良好的效果,且不良反应少,为脊髓损伤慢性疼痛的治疗提供了一条可行的道路。

4 骨骼肌松弛药及其他药物

巴氯芬能激活GABA受体,降低脊髓单突触或多突触的反射电位,产生骨骼肌松弛作用。Loubser等^[19]在一组16例患者的研究中发现,持续给予巴氯芬6个月和12个月,可适度缓解神经病理性疼痛,无显著性意义,但是骨骼肌肉疼痛缓解明显,有显著性意义,提示对于脊髓损伤的不同疼痛类型分型治疗的意义。国内虽然没有观察巴氯芬控制脊髓损伤后疼痛的报道,但是在临床治疗中,发现巴氯芬可明显缓解脊髓损伤后患者的肌痉挛,目前已经成为常规用药^[20-21]。

肉毒毒素作用于胆碱能运动神经的末梢,拮抗钙离子的作用,干扰乙酰胆碱从运动神经末梢的释放,使肌纤维不能收缩致使肌肉松弛作用。最近有研究证实^[22],肉毒毒素能明显缓解肌肉痉挛及慢性疼痛,而且早期和晚期应用肉毒毒素都能产生良好的效果,但是仍需要进一步对照试验证实。

利多卡因是临床上常用的局部麻醉药,能通过抑制钠离子通道而降低神经元的兴奋性而发挥镇痛作用。Finnerup等^[23]在24例脊髓损伤患者中发现,静脉注射利多卡因可短时间内(45min)缓解脊髓损伤患者损伤平面以下的神经病理性疼痛及爆发痛。

5 小结

脊髓损伤导致的中枢性疼痛常表现为慢性、剧烈、难治的特点,常大致分类为损伤平面以上、损伤平面水平、损伤平面以下疼痛,不同损伤平面的疼痛有不同机制;而疼痛类型可有神经病理性疼痛、骨骼肌肉疼痛等。但是目前的治疗大多没有关注脊髓损伤中枢性疼痛的分类,根据疼痛性质、损伤水平分类的亚群治疗需要值得关注;同时脊髓损伤疼痛机制往往是多个平面,多个层次,既包括损伤平面的变化,又包括损伤平面以上的可塑性改变,因此多层次、多平面的联合治疗值得研究。近年来研究证实胶质细胞、细胞因子等^[24-27]

与脊髓损伤中枢性疼痛的发生有密切的关系,以胶质细胞、细胞因子等为作用靶点的新型药物的研究值得深入。我们期待随着脊髓损伤中枢性疼痛机制的逐步揭示,靶向明确、治疗效果佳、副作用少的治疗方案尽早得出,更有效的缓解疼痛,提高患者生命质量。

参考文献

- [1] Donnelly C, Eng JJ. Pain following spinal cord injury: the impact on community reintegration[J]. Spinal Cord, 2005,43(5):278—282.
- [2] Baastrop C, Finnerup NB. Pharmacological management of neuropathic pain following spinal cord injury[J]. CNS Drugs, 2008,22(6):455—475.
- [3] Kumar N, Laferriere A, Yu JS, et al. Evidence that pregabalin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate[J]. J Neurochem, 2010,113(2):552—561.
- [4] Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial[J]. Neurology, 2006,67(10):1792—1800.
- [5] Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, et al. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen[J]. Pain, 2008,136(1-2):150—157.
- [6] Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, et al. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2004,29(7):743—751.
- [7] Tai Q, Kirshblum S, Chen B, et al. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial[J]. J Spinal Cord Med, 2002,25(2):100—105.
- [8] Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, et al. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2007,88(12):1547—1560.
- [9] Putzke JD, Richards JS, Kezar L, et al. Long-term use of gabapentin for treatment of pain after traumatic spinal cord injury[J]. Clin J Pain, 2002,18(2):116—121.
- [10] Finnerup NB, Grydehoj J, Bing J, et al. Levetiracetam in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial[J]. Spinal Cord, 2009,47(12):861—867.
- [11] 肖登, 夏新蜀. 综合康复措施治疗脊髓损伤中枢性疼痛的临床观察[J]. 激光杂志, 2011,32(2):63—64.
- [12] Davidoff G, Roth E, Guarracini M, et al. Function-limiting dysesthetic pain syndrome among traumatic spinal cord injury patients: a cross-sectional study[J]. Pain, 1987,29(1):39—48.
- [13] Mei XP, Zhou Y, Wang W, et al. Ketamine depresses toll-like receptor 3 signaling in spinal microglia in a rat model of neuropathic pain[J]. Neurosignals, 2011,19(1):44—

- 53.
- [14] Amr YM. Multi-day low dose ketamine infusion as adjunct to oral gabapentin in spinal cord injury related chronic pain: a prospective, randomized, double blind trial[J]. Pain Physician, 2010,13(3):245—249.
- [15] Siddall PJ, Molloy AR, Walker S, et al. The efficacy of intrathecal morphine and clonidine in the treatment of pain after spinal cord injury[J]. Anesth Analg, 2000,91(6):1493—1498.
- [16] Norrbrink C, Lundeberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clin J Pain, 2009,25(3):177—184.
- [17] 于棉荣. 曲马多缓释片对脊髓损伤并发下肢感觉丧失性疼痛的疗效观察[J]. 中国康复理论与实践, 2003,9(12):742—743.
- [18] 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(6):458—459.
- [19] Loubser PG, Akman NM. Effects of intrathecal baclofen on chronic spinal cord injury pain[J]. J Pain Symptom Manage, 1996,12(4):241—247.
- [20] 胡爱玲, 梁雪妍, 张冰燕, 等. 巴氯芬缓解脊髓损伤后肌痉挛[J]. 中国临床康复, 2003,7(22):3145.
- [21] 刘根林, 李建军, 周红俊, 等. Baclofen 治疗脊髓损伤后痉挛的疗效观察[J]. 中国康复理论与实践, 2008(1):77—78.
- [22] Marciniak C, Rader L, Gagnon C. The use of botulinum toxin for spasticity after spinal cord injury[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2008,87(4):312—320, 329.
- [23] Finnerup NB, Biering-Sorensen F, Johannesen IL, et al. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial[J]. Anesthesiology, 2005,102(5):1023—1030.
- [24] Peng XM, Zhou ZG, Glorioso JC, et al. Tumor necrosis factor-alpha contributes to below-level neuropathic pain after spinal cord injury[J]. Ann Neurol, 2006,59(5):843—851.
- [25] Nesic O, Lee J, Johnson KM, et al. Transcriptional profiling of spinal cord injury-induced central neuropathic pain[J]. J Neurochem, 2005,95(4):998—1014.
- [26] Hains BC, Waxman SG. Activated microglia contribute to the maintenance of chronic pain after spinal cord injury[J]. J Neurosci, 2006,26(16):4308—4317.
- [27] Ban DX, Ning GZ, Feng SQ, et al. Combination of activated Schwann cells with bone mesenchymal stem cells: the best cell strategy for repair after spinal cord injury in rats[J]. Regen Med, 2011,6(6):707—720.

· 综述 ·

脑性瘫痪上肢功能障碍康复研究进展

钱旭光¹ 赵 勇¹ 刘振寰^{1,2}

脑性瘫痪(cerebral palsy, CP) 简称脑瘫,为一组运动和姿势发育障碍症候群^[1],这种导致活动受限的症候群是由于发育中的胎儿或婴儿脑部受到非进行性损伤而引起的。脑瘫的运动障碍常伴随感觉、认知、交流、感知和/或行为障碍和/或抽搐障碍,除了共有的下肢功能障碍以外,脑瘫患儿中有很一部分存在上肢功能障碍;脑瘫是由于脑部受损引起的,尽管损伤是非进行的,但是由此导致的肌肉、骨骼和关节等问题却是进行性地发展着:例如由于胸大肌和肩胛下肌的痉挛和挛缩,会引起肩部内收、内旋,肱二头肌短头和胸小肌的挛缩会导致肱骨头向前方脱位或半脱位,这种改变过程在上肢的其他部位也普遍存在,主要有肘部屈曲、前臂旋前、腕部下垂、手指屈曲或过度伸展、拇指内收等^[2]。存在上肢功能障碍的脑瘫患儿在抓握力及上举力的产生速度上也明显慢于正常儿童,双上肢之间协调动作缺乏、握力及上举力存在不协调,同样会影响患儿对环境变化的反应能力^[3]。上肢功

能受损还会在不同程度上影响其他功能的发育,如感觉(特别是触觉)、精细运动能力、粗大运动能力、认知能力和日常生活能力等^[4]。而对于偏瘫患儿的上肢及手的功能训练更为重要,因为随着年龄增加,偏侧上肢除了抓握力量的提升外,偏侧上肢功能损害、运动功能质量以及偏侧手在涉及双侧手参与活动中的参与程度并不能自然恢复^[5],所以加强对脑瘫儿童上肢功能障碍的治疗具有重要的意义。

1 常用的脑瘫患儿上肢功能障碍治疗方法

1.1 物理疗法与作业治疗

综合治疗是治疗脑瘫上肢功能障碍的主要原则,Gerardo Rodríguez等学者^[6]认为,物理疗法、作业治疗、肉毒素局部注射治疗、神经肌肉电刺激等治疗不论是单一运用还是联合运用,在一定程度上都能缓解肌肉痉挛,对于改善脑瘫患儿上肢功能均有一定的效果,但是对于中重度上肢功能障碍

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.09.025

1 广州中医药大学附属南海妇产儿童医院,广东佛山,528200; 2 通讯作者
作者简介:钱旭光,男,主任医师,硕士; 收稿日期:2012-09-03