·临床研究·

普瑞巴林联合神经妥乐平治疗脊髓损伤患者神经病理性疼痛的疗效观察*

栗 晓[1] 柯松坚[1] 罗海杰[1] 张新胜[1] 阮玉婷[1] 伍少玲[1] 马 超[1,2]

摘要

目的:探讨神经妥乐平对于脊髓损伤后神经病理性疼痛的临床疗效,同时比较单独使用神经妥乐平与联合使用普瑞巴林和神经妥乐平对神经病理性疼痛的缓解程度、对患者情绪以及睡眠状况的改善情况。

方法:选取符合入组标准的脊髓损伤伴神经病理性疼痛患者62例,电脑随机分2组,分别为神经妥乐平组、普瑞巴林联合神经妥乐平组,神经妥乐平组起始剂量为4U bid,普瑞巴林联合神经妥乐平组起始剂量为普瑞巴林75mg bid+神经妥乐平4U bid,间隔3d调整药物剂量,疗程为4周。采用视觉模拟评分量表(visual analogue scale,VAS)、医院焦虑抑郁量表(hospital anxiety and depression scale,HAD)、匹茨堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index,PSQI)对患者进行疼痛、情绪和睡眠质量的评估。由专业的康复治疗师对患者服药前和疗程结束后的疗效分别进行评估。

结果:单独使用神经妥乐平可以缓解脊髓损伤患者神经病理性疼痛,同时改善患者睡眠质量,治疗前后比较差异有显著性意义($P<0.05$);而联合使用普瑞巴林和神经妥乐平治疗后,患者的VAS和HAD评分均较神经妥乐平组明显降低,差异有显著性意义($P<0.05$)。

结论:神经妥乐平可以缓解脊髓损伤患者的疼痛症状,联合使用普瑞巴林和神经妥乐平不仅明显缓解脊髓损伤神经病理性疼痛患者的疼痛症状,同时显著改善了患者的焦虑抑郁情绪,提高患者睡眠质量,进而提升患者生存质量,是一种有效的临床治疗方法。

关键词 神经病理性疼痛;脊髓损伤;普瑞巴林;神经妥乐平;焦虑;抑郁

中图分类号:R651.2,R441.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2017)-07-0783-05

Observation of clinical effect of neurotropin combined with pregabalin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury/LI Xiao,KE Songjian,LUO Haijie, et al.//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2017,32(7): 783—787

Abstract

Objective: To investigate clinical effect of neurotropin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury, and compare the clinical effect of using neurotropin alone with the combination of pregabalin and neurotropin.

Method:A total of 62 patients with neuropathic pain after spinal cord injury were randomly divided into treatment group and control group. The control group received neurotropin treatment alone and the treatment group received the treatment of neurotropin combined with pregabalin. Clinical effects of the two groups were evaluated by visual analogue scale (VAS), hospital anxiety and depression scale score (HAD) and Pittsburgh sleep quality index score (PSQI) before and after four weeks' treatment. The clinical effect of the patient was as-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.07.010

*基金项目:广东省医学科研基金项目(A2015308);广东省自然科学基金-重点项目(2016A030311045);广州市科学技术研究专项基金项目(201607010254)

1 中山大学孙逸仙纪念医院康复科,广州市,510120;2 通讯作者

作者简介:栗晓,女,主治医师; 收稿日期:2016-09-08

sessed by a professional rehabilitation therapist before and after the treatment.

Result: The single use neurotropin can relieve neuropathic pain in patients with spinal cord injury and improve the quality of sleep. After treatment, both groups had decrease in VAS scores and the treatment group had more obvious decrease in VAS score. Moreover, the treatment group also had decrease in HAD score when compared with the control group. Their differences all had statistical significance (P<0.05).

Conclusion: Neurotropin can relieve the pain symptoms in patients with spinal cord injury. The combined use of pregabalin and neurotropin not only relieves neuropathic pain of patients, but also significantly relieves the anxiety and depression of patients and improves the quality of sleep.

Author's address Sun Yat-sen Memorial Hospital,Guangzhou,510120

Key word neuropathic pain; spinal cord injury; pregabalin; neurotropin; anxiety; depression

脊髓损伤后神经病理性疼痛的发生率约为30%—70%[1—2],是脊髓损伤后常见的并发症之一。疼痛严重影响了患者的生存质量,患者常伴有不同程度的焦虑和抑郁,对社会和家庭造成了沉重负担。神经病理性疼痛的发生机制错综复杂[1—2],其治疗方法多种多样,包括药物治疗和物理因子治疗等,其中药物治疗是大家关注的重点[4]。

普瑞巴林(pregabalin,PGB)是γ-氨基丁酸受体激动剂,可以有效阻断机体电压依赖性钙通道的开放,减少神经递质的释放,对于神经病理性疼痛疗效确切[5—7]。神经妥乐平(Neurotropin,NTP)在临床常用于神经损伤后感觉障碍的治疗[8—10],有镇痛、抗过敏、调节植物神经、改善微循环、调节免疫功能、修复损伤细胞等作用[11—12]。

本文着重比较单独应用神经妥乐平和普瑞巴林联合神经妥乐平治疗对于脊髓损伤患者神经病理性疼痛的疗效、药物耐受性和患者健康状况的改善情况,旨在寻找更为有效的治疗方法,以利于临床选择和节省医疗成本。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年6月—2016年5月期间在中山大学孙逸仙纪念医院康复科收治的62例脊髓损伤伴有神经病理性疼痛的患者。患者均自愿参与本研究,经中山大学孙逸仙纪念医院伦理委员会批准,并签署知情同意书。

采用随机数字法将62例患者随机分为神经妥乐平组和神经妥乐平联合普瑞巴林组。神经妥乐平组30例,男19例,女11例,平均年龄(37.8±11.5)岁,病程1—9个月;神经妥乐平联合普瑞巴林组32例,男20例,女12例,平均年龄(40.8±8.3)岁,病程2—10个月。2组患者性别、年龄、病程等一般资料经统计学分析比较,差异无显著性意义(P>0.05),见表1。

表1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	病程(月)
		男	女		
神经妥乐平组	30	19	11	37.8±11.5	5.8±2.7
普瑞巴林联合神经妥乐平组	32	20	12	40.8±8.3	4.9±3.8

患者纳入标准包括:①符合2011年脊髓损伤神经学分类国际标准的脊髓损伤诊断标准[13];②同意并能配合完成神经功能检查;③VAS≥5分,且疼痛发生在脊髓损伤之后;④神经病理性疼痛被描述为轻触痛、烧灼痛、刺痛、蚁行感、麻木、束带感等;⑤无严重并发症及认知障碍;⑥参加本研究之前已经服用过普瑞巴林和神经妥乐平的患者也可以入组,但在试验开始前需停药2周。

患者排除标准:①伴有重要脏器(心、肺、肝、肾等)的病变、恶性肿瘤;②已知的对普瑞巴林和神经妥乐平不耐受或过敏患者;③合并脑损伤或有精神、意识障碍,难以配合检查者;④伴有糖尿病等可能导致周围神经损伤者;⑤检查部位因皮肤破溃、瘢痕等原因影响检查者。

1.2 治疗方法

2组患者均为口服药物治疗,神经妥乐平组起始剂量为4U bid,普瑞巴林联合神经妥乐平组起始剂量为普瑞巴林75mg bid+神经妥乐平4U bid。2组治疗疗程均为4周, 疗程结束后由专业的康复治疗师对患者并进行疗效评估;治疗过程中如患者出现不能耐受的副作用,患者可选择立即停止服药或

逐渐减少药物剂量。根据患者疼痛缓解程度和药物耐受性,间隔3天调整药物剂量,2组患者均接受逐渐递增的药物剂量:普瑞巴林胶囊(75mg bid, 150mg bid,300mg bid),神经妥乐平(4U bid, 8U bid, 12U bid)。药物剂量的下调也是允许的,患者以最小的药物剂量维持到试验结束。分别于治疗前、治疗后随访,观察疗效及副作用,检查神经系统症状及体征。普瑞巴林由辉瑞制药生产,规格为75mg/粒;神经妥乐平由日本脏器制药株式会社生产,规格为4U/片;均为已在我国上市药品。

1.3 观察指标

采用视觉模拟评分量表(visual analogue scale, VAS),患者于服药前和疗程结束后在专业的康复治疗师指导下对自己的疼痛进行评分。从0—10分疼痛程度逐渐增强,0分为无疼痛,1—3分为轻度疼痛,4—6分为中度疼痛,7—10分为重度疼痛。

采用医院焦虑抑郁量表[14](hospital anxiety and depression scale, HAD)在患者服药前和疗程结束后分别对其进行情绪评估。HAD共由14个条目组成,其中7个条目评定抑郁,7个条目评定焦虑。每个问题的结果都以0—3分进行计分。0—7分属无症状,8—10分属可疑存在,11—21分属肯定存在;在评分时,以8分为起点,即包括可疑及有症状者均为阳性。

匹茨堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index,PSQI)用于评定被试者最近1个月的睡眠质量。采用该量表对患者服药前和疗程结束后的睡眠状况进行评估。PSQI由表及里9个自评和5个他评条目组成,而其中18个条目组成7个因子,每个因子按0—3分等级计分,累积各因子成分得分为匹茨堡睡眠质量指数量表的总分,总分范围为0—21,得分越高,表示睡眠质量越差。

1.4 统计学分析

采用SPSS 13.0统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数±标准差表示。所有数据进行正态检验,符合正态分布的采用独立样本t检验对治疗前两组数据以及治疗后两组数据进行统计学分析;采用配对t检验比较同种治疗前后各项评估的差异。不良反应发生率组间差异采用χ^2检验。P<0.05表示差异具有显著性意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

治疗前2组患者VAS、HAD、PSQI评分组间差异无显著性意义(P>0.05);治疗后2组患者疼痛程度、睡眠质量均较治疗前明显改善(P<0.05),普瑞巴林联合神经妥乐平组患者的焦虑抑郁较治疗前好转(P<0.05),而神经妥乐平组患者的焦虑抑郁较治疗前无明显变化(P>0.05)。进一步比较发现,普瑞巴林联合神经妥乐平组患者治疗后VAS评分较神经妥乐平组患者明显降低,差异有显著性意义(P<0.05),同时联合治疗组患者治疗后HAD-A、HAD-D较神经妥乐平组明显降低,差异有显著性意义(P<0.05),见表2。

2.2 并发症观察

神经妥乐平组头晕2例,嗜睡1例,乏力1例,普瑞巴林联合神经妥乐平组头晕3例,嗜睡1例,浮肿2例。治疗过程中,当患者出现不能耐受的副作用时,患者可选择立即停止服药或逐渐减少药物剂量,对患者进行密切观察,同时进行药物不良事件报告。本研究两组治疗均未出现严重药物不良反应,两组患者均坚持到治疗结束,且两组不良反应比较差异无显著性意义(P>0.05)。见表3。

表2 神经妥乐平、普瑞巴林联合神经妥乐平治疗效果比较

	神经妥乐平		普瑞巴林+神经妥乐平	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
VAS	7.6±0.4	5.0±0.5①	7.8±0.2	2.5±0.6①②
HAD-A	9.0±0.2	8.8±0.7	8.9±0.5	5.1±0.3①②
HAD-D	8.0±0.3	7.9±0.5	8.6±0.3	4.5±0.2①②
PSQI	17±4	9±3①	17±3	8±1①

注:组内治疗前后比较,①P<0.05;组间治疗后比较,②P<0.05

表3 2组治疗方案的不良反应比较

不良反应(例数)	神经妥乐平组(n=30)	联合治疗组(n=32)	P
头晕	2	3	0.171
嗜睡	1	2	0.153
浮肿	0	2	0.058
乏力	1	0	0.082

3 讨论

神经病理性疼痛是脊髓损伤患者常见并发症,Cruz-Almeida等[15]通过大规模临床病例调查发现,至少80%的脊髓损伤患者存在不同程度的慢性疼痛,而且超过1/3的患者表现为中度疼痛。脊髓损

伤后神经病理性疼痛的机制较为复杂，包括脊髓的解剖重构、中枢敏化、中枢去抑制化等[16]。神经妥乐平是一种非蛋白小分子生物活性物质，主要作用于脊髓背角的5-羟色胺和去甲肾上腺素受体，激活下行疼痛抑制系统，调节延髓中缝核神经递质的释放量，抑制疼痛脉冲向中枢的传导，从而产生镇痛效果[17]。在外周，神经妥乐平通过抑制激肽释放酶活性而减少缓激肽的合成，进而减轻变态反应及疼痛[18]。同时，神经妥乐平有神经修复及营养作用[19]。既往对于神经妥乐平的研究主要集中在周围神经损伤方面[20—21]，然而神经妥乐平对脊髓损伤后神经病理性疼痛的疗效研究较少。本研究证实神经妥乐平对脊髓损伤患者的神经病理性疼痛症状有一定缓解，一定程度上改善了患者的夜间睡眠质量。何睿林等[22]对20例神经源性疼痛患者进行神经妥乐平治疗的疗效观察，包括带状疱疹后神经痛，椎间盘源性痛，颈源性疼痛，外伤后神经痛等，且多合并麻木、冷感等，结果发现所有患者治疗14d后VAS评分较治疗前明显降低，伴随症状改善明显，未出现明显不良反应。但是本研究中神经妥乐平组患者在治疗前后HAD评分无明显变化，提示神经妥乐平对神经病理性疼痛患者的焦虑抑郁无明显改善。

研究结果提示，联合使用普瑞巴林和神经妥乐平使得脊髓损伤伴神经病理性疼痛患者的疼痛、焦虑抑郁和睡眠质量得到显著改善。在神经病理性疼痛的诱导和维持中，电压依赖性钙离子通道的调控是关键因素之一；普瑞巴林能抑制中枢神经系统电压依赖性钙通道的一种亚基α2-δ蛋白，减少钙离子内流，进而减少去甲肾上腺素、谷氨酸盐、P物质等兴奋性神经递质的释放，进而有效控制神经病理性疼痛[23]。由于神经病理性疼痛机制复杂，临床常为顽固性疼痛且持续时间较长，而普瑞巴林和神经妥乐平的作用机制不同，联合使用可以通过多种途径缓解患者的疼痛症状。神经病理性疼痛患者往往伴随焦虑和抑郁，两者密切相关，随着疼痛的缓解，焦虑和抑郁症状均可不同程度缓解[24—25]。比较两组治疗后HAD评分，结果提示联合使用普瑞巴林和神经妥乐平可缓解患者的焦虑抑郁，而神经妥乐平对患者的焦虑抑郁情绪无明显改善；其原因可能为普瑞巴林通过调控上行传导通路和下行抑制通路来调节神经元兴奋性，从而达到改善患者焦虑抑郁的作用。多项临床研究也证实了普瑞巴林可以明显改善神经病理性疼痛患者的精神状态[24,26—27]。由于疼痛对患者的睡眠质量、心理状况、功能等有着显著影响[28—29]，因此长期慢性疼痛患者的睡眠质量较差，导致疾病的恶性循环，降低患者生存质量，本研究中两组治疗均明显缓解了患者的睡眠障碍，改善患者睡眠质量。

研究结果发现，患者对普瑞巴林和神经妥乐平的耐受性均较好，联合服用普瑞巴林和神经妥乐平，患者不良反应发生率与神经妥乐平组比较差异无显著性意义。两组患者均坚持到治疗结束，治疗过程中无患者退出研究。本研究采用个体化的治疗方案，依据患者症状的缓解程度逐渐调整药物剂量，并不是每个患者均使用最大的药物剂量，与此同时也发现患者的不良反应发生率也相应降低，药物耐受性较好。既往研究也证实该个体化治疗方案的可行性[30]。由于治疗过程中患者的药物剂量有所调整，且每个患者的有效药物剂量不同，本研究并不能证实普瑞巴林和神经妥乐平对神经病理性疼痛的缓解程度具有剂量依赖性。然而这种个体化的治疗方法反映了神经病理性疼痛的真实临床处理过程。在临床工作中，药物剂量的调整可以平衡其有效性和耐受性，使得患者服用最小的药物剂量得到最大程度的疼痛缓解，同时不良反应也相应减小，提高了患者对药物的耐受性。

本研究的不足之处在于研究时间不足够长，虽然既往的研究提示神经病理性疼痛患者服用普瑞巴林一周即可出现临床缓解，但是足够长的疗程可以巩固长期疗效。本研究仅观察了联合使用普瑞巴林和神经妥乐平对于脊髓损伤后神经病理性疼痛的缓解程度、对患者的情绪和睡眠的改善情况，而临床上神经病理性疼痛的表现形式多样，如烧灼样痛、针刺样痛、麻木、蚁走感、束带感等，本文尚未对这些不同的疼痛表现形式进行分类研究，普瑞巴林和神经妥乐平对于不同神经病理性疼痛症状的治疗反应可能存在差异。

4 结论

综上所述，联合使用普瑞巴林和神经妥乐平可以显著缓解脊髓损伤后神经病理性疼痛，同时改善

患者的焦虑抑郁和睡眠障碍,进一步提高患者的生存质量,优于单一应用神经妥乐平。由于神经病理性疼痛病理机制较复杂,普瑞巴林和神经妥乐平的镇痛机制各有不同,联合使用可为一种有效的临床治疗方法。

参考文献

[1] Siddall PJ, Mcclelland JM, Rutkowski SB, et al. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury[J]. Pain,2003,103(3):249—257.

[2] Rintala DH, Holmes SA, Fiess RN, et al. Prevalence and characteristics of chronic pain in veterans with spinal cord injury[J]. J Rehabil Res Dev,2005,42(5):573—584.

[3] 毛明,周桂龙,周柏玉. 神经病理性疼痛及其发病机制的研究进展[J]. 神经解剖学杂志,2014,30(5):614—616.

[4] 神经病理性疼痛诊治专家组. 神经病理性疼痛诊治专家共识[J]. 中华内科杂志,2009,(6):526—528.

[5] 任士飞,张林吉,彭长凌. 普瑞巴林对SNL模型大鼠镇痛作用及对脊髓背根神经节p-JNK表达的影响[J]. 中国疼痛医学杂志,2016,22(3):178—183.

[6] 王慧星,郑宝森,史可梅,等. 普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛的效果:Meta分析[J]. 中华麻醉学杂志,2011,31(9):1062—1064.

[7] 张秀双,倪家骧. 普瑞巴林在慢性疼痛治疗中的应用[J]. 中国新药杂志,2008,17(16):1452—1456.

[8] 宁光,邹大进,刘伟,等. 神经妥乐平治疗糖尿病神经病变的多中心研究[J]. 中华医学杂志,2004,(21):1785—1787.

[9] 胡昔权,窦祖林,朱洪翔. 神经妥乐平对周围神经损伤的治疗作用[J]. 中国新药与临床杂志,2003,22(2):94—96, 120.

[10] 张缨,周红俊,刘根林,等. 牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物治疗脊髓损伤后神经病理性疼痛的定量感觉检查研究[J]. 中国疼痛医学杂志,2014,20(10):737—740.

[11] Miura T, Okazaki R, Yoshida H, et al. Mechanisms of analgesic action of neurotropin on chronic pain in adjuvant-induced arthritic rat: roles of descending noradrenergic and serotonergic systems[J]. J Pharmacol Sci,2005,97(3):429—436.

[12] Higaki A, Ninomiya H, Saji M, et al. Protective effect of neurotropin against lipopolysaccharide- induced hypotension and lethality linked to suppression of inducible nitric oxide synthase induction[J]. Jpn J Pharmacol,2001,86(3):329—335.

[13] 美国脊髓损伤协会,国际脊髓损伤学会,李建军,等. 脊髓损伤神经学分类国际标准(2011年修订)[J]. 中国康复理论与实践,2011,17(10):963—971.

[14] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale[J]. Acta Psychiatr Scand,1983,67(6):361—370.

[15] Cruz- Almeida Y, Martinez- Arizala A, Widerstrom- Noga EG. Chronicity of pain associated with spinal cord injury: A longitudinal analysis[J]. J Rehabil Res Dev,2005,42(5):585—594.

[16] 段玲燕,肖涵,袁燕,等. 神经病理性疼痛的发病机制及药物研究进展[J]. 临床和实验医学杂志,2008,7(6):171—173.

[17] Miura T, Okazaki R, Yoshida H, et al. Mechanisms of analgesic action of neurotropin on chronic pain in adjuvant-induced arthritic rat: roles of descending noradrenergic and serotonergic systems[J]. J Pharmacol Sci,2005,97(3):429—436.

[18] Kudo T, Kushikata T, Kudo M, et al. Antinociceptive effects of neurotropin in a rat model of central neuropathic pain: DSP-4 induced noradrenergic lesion[J]. Neurosci Lett, 2011,503(1):20—22.

[19] Saleh MR, Muneshige H, Ikuta Y. Effects of neurotropin on hyperalgesia and allodynia in mononeuropathic rats[J]. Life Sci,1998,63(21):1931—1938.

[20] 李金荣,李静波,相莉. 神经妥乐平治疗糖尿病神经病变的研究[J]. 中国疼痛医学杂志,2006,12(5):291—293.

[21] 苏祥正,徐辉,肖嵩华,等. 神经妥乐平治疗腰椎间盘突出症患者疼痛及麻木症状的临床效果研究[J]. 中国骨与关节杂志,2014,(4):265—267.

[22] 何睿林,蒋宗滨,黎承润,等. 神经妥乐平肌内注射治疗神经源性疼痛的临床观察[J]. 中国疼痛医学杂志,2007,13(2):76—78.

[23] 张秀双,倪家骧. 普瑞巴林在慢性疼痛治疗中的应用[J]. 中国新药杂志,2008,17(16):1452—1456.

[24] 倪雪珺,杜冬萍. 神经病理性疼痛与抑郁和焦虑精神症状的相关性[J]. 上海交通大学学报(医学版),2013,33(1):67—70.

[25] 王雪琴. 大鼠神经病理性疼痛相关焦虑行为中海马NMDA受体的表达[D]. 中南大学,2014.

[26] Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury[J]. Neurology,2013,80(6):533—539.

[27] 苏维敏,陈剑锋. 普瑞巴林对坐骨神经痛患者疼痛及抑郁指数的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(13):24—26.

[28] 邓纬洋,钱开林,汪彦阳,等. 腰痛患者睡眠质量的研究[J]. 中华物理医学与康复杂志,2013,35(10):799—801.

[29] 凌地洋,王哲银,卢振和,等. 选择性背根神经节脉冲射频术联合普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛的临床观察[J]. 中国疼痛医学杂志,2013,19(10):587—591.

[30] Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double- blind, multicentre, placebo- controlled trial of flexible- and fixed- dose regimens[J]. Pain,2005,115(3):254—263.