

巴氯芬联合卡马西平治疗三叉神经痛的 疗效和安全性分析

刘娟, 杨文

(上海杨思医院神经内科, 上海 200126)

【摘要】目的 分析巴氯芬联合卡马西平治疗三叉神经痛(TN)对患者临床疗效、疾病相关因子及不良反应的影响。**方法** 选取2020年10月至2022年10月上海杨思医院收治的85例原发性TN患者,根据随机数字表法分为对照组(42例)和观察组(43例)。对照组患者口服卡马西平片,观察组患者在对照组治疗基础上口服巴氯芬片。两组患者均治疗1个月。观察对比两组患者的临床疗效,治疗前后血清氧化应激和炎症因子水平的变化,以及不良反应的发生情况。**结果** 治疗1个月后观察组患者总有效率高于对照组;与治疗前比,治疗后两组患者血清一氧化氮(NO)和丙二醛(MDA)水平均降低,且观察组低于对照组,血清超氧化物歧化酶(SOD)水平均升高,且观察组高于对照组;两组患者血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及降钙素原(PCT)水平均降低,且观察组低于对照组;治疗后观察组患者不良反应总发生率低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 巴氯芬联合卡马西平治疗TN可以减轻患者氧化应激反应、炎症反应,减少不良反应的发生,提升整体安全性,改善患者预后,疗效确切。

【关键词】 巴氯芬;卡马西平;三叉神经痛;安全性

【中图分类号】 R745.1+1

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.13.0041.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.13.014

三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)是一种慢性疼痛综合征,表现为三叉神经支配区域骤发的电击、针刺样的间歇性剧烈疼痛,严重时会引起同侧面肌抽搐、局部发红、流泪等临床症状,该疾病可反复发作,发作频率从1天数次至1月数次不等,患者多为中老年人,女性多发于男性。目前,原发性TN首选通过口服药物进行治疗,卡马西平是常用药物,其通过降低神经细胞膜钠离子通透性来抑制突触传导从而发挥止痛作用,可用于治疗TN、面肌痉挛及舌咽神经痛等,但是长期使用卡马西平会降低患者的药物敏感性,致使疗效变差,而增大剂量患者常伴有明显不良反应^[1]。巴氯芬是一种作用于脊髓部位的肌肉松弛剂,具有缓解轻度到中度疼痛和发热的作用,通过刺激神经递质的代谢来抑制体内的环氧化酶,同时减轻炎症反应并起到镇痛的作用,可明显改善卡马西平难以控制的TN症状^[2]。故而本研究旨在探究巴氯芬联合卡马西平治疗TN对患者的临床疗效、疾病相关因子及不良反应的影响,分析两药联合使用是否能增进疗效,减少不良反应的发生,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年10月至2022年10月上海杨思医院收治的85例TN患者,根据随机数字表法分为对照组(42例)和观察组(43例)。对照组患者中男性

24例,女性18例;年龄24~70岁,平均(60.21±6.25)岁;受累神经:第Ⅰ支3例,第Ⅱ支5例,第Ⅲ支11例,第Ⅰ和Ⅱ支7例,第Ⅱ和Ⅲ支16例。观察组患者中男性26例,女性17例;年龄23~69岁,平均(59.58±6.93)岁;受累神经:第Ⅰ支5例,第Ⅱ支6例,第Ⅲ支12例,第Ⅰ和Ⅱ支6例,第Ⅱ和Ⅲ支14例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。纳入标准:符合《三叉神经痛诊疗中国专家共识》^[3]中的TN相关诊断标准者;经影像学检验确诊为原发性TN者;对相关药物无禁忌证者。排除标准:严重心脑血管系统疾病者;近期服用过其他影响本次治疗效果药物的患者;合并肝、肾功能障碍的患者。本研究已取得院内医学伦理委员会的批准,且患者均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者采取常规治疗方案即口服卡马西平片(常州康普药业有限公司,国药准字H32021277,规格:0.1 g/片)0.1 g/次,3次/d。观察组患者在常规治疗的基础上口服巴氯芬片(云南铭鼎药业有限公司,国药准字H20010423,规格:10 mg/片),起始剂量5 mg/次,3次/d,根据患者病情情况可逐次增服5 mg,最大剂量100 mg/次,3次/d;剂量调整间隔一般 ≥ 3 d,剂量调整后维持剂量不变直至研究结束。两组患者均治疗1个月。

1.3 观察指标 ①疗效评估。于治疗1个月后评估疗效。符合《神经病理性疼痛诊疗专家共识》^[4]中的相关评估标

准,治疗后患者症状完全消失或基本消失,视觉模拟疼痛量表(VAS)评分^[5]下降幅度 $\geq 75\%$,生活和工作完全恢复正常为显效;治疗后患者症状改善明显, $50\% < \text{VAS}$ 评分下降幅度 $< 75\%$,生活和工作状态较治疗前明显改善为有效;治疗后患者未达到有效标准,疼痛症状明显,VAS下降幅度 $\leq 50\%$,生活和工作状态没有明显恢复为无效。VAS评分下降幅度=(治疗前VAS评分-治疗后VAS评分)/治疗前VAS评分 $\times 100\%$;总有效率=显效率+有效率。②氧化应激相关因子。分别于治疗前后采集两组患者空腹静脉血4 mL,离心(3 000 r/min,10 min)后提取血清,应用酶联免疫吸附法检测血清一氧化氮(NO),应用硫代巴比妥酸法检测血清超氧化物歧化酶(SOD),应用黄嘌呤氧化法检测血清丙二醛(MDA)。③炎症因子。血液采集方法与血清制备方法均同②,采用试剂盒及其配套试剂(北京美联泰科生物技术有限公司),应用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、降钙素原(PCT)。④不良反应。治疗过程中记录两组患者不良反应的发生情况,包括眩晕、恶心、呕吐、白细胞减少、便秘等,最后计算不良反应总发生率。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料经S-W法检验符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	42	19(45.24)	14(33.33)	9(21.43)	33(78.57)
观察组	43	27(62.79)	14(32.56)	2(4.65)	41(95.35)
χ^2 值					5.308
P 值					< 0.05

2.2 两组患者氧化应激相关因子水平比较 与治疗前比,治疗后两组患者血清NO、MDA水平均降低,且观察组均低于对照组,两组患者血清SOD水平均升高,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者炎症因子水平比较 与治疗前比,治疗后两组患者血清IL-6、TNF- α 、PCT水平均降低,且观察组均低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 治疗期间观察组患者不良反应总发生率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	眩晕	恶心	呕吐	白细胞减少	便秘	总发生
对照组	42	3(7.14)	2(4.76)	3(7.14)	1(2.38)	2(4.76)	11(26.19)
观察组	43	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	0(0.00)	1(2.33)	4(9.30)
χ^2 值							4.170
P 值							< 0.05

3 讨论

TN是临床神经科较常见的脑神经疾病,患者主要表现为三叉神经支配区域骤发短暂间歇性剧烈疼痛,发作早期常伴反应迟钝、失眠乏力等症状,如果患侧长期反复发

表 2 两组患者氧化应激相关因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NO(ng/L)		SOD(U/mL)		MDA(nmol/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	65.84 \pm 6.92	57.46 \pm 5.68*	167.72 \pm 22.76	214.87 \pm 26.31*	13.11 \pm 3.87	8.25 \pm 1.22*
观察组	43	65.31 \pm 6.62	51.83 \pm 4.45*	169.31 \pm 22.34	246.73 \pm 29.84*	12.19 \pm 3.69	6.35 \pm 1.16*
t 值		0.361	5.094	0.325	5.217	1.122	7.360
P 值		> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。NO:一氧化氮;SOD:超氧化物歧化酶;MDA:丙二醛。

表 3 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6(pg/mL)		TNF- α (pg/mL)		PCT(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	42	28.71 \pm 6.17	25.83 \pm 4.73*	42.18 \pm 9.53	37.72 \pm 6.23*	2.37 \pm 0.54	1.88 \pm 0.91*
观察组	43	28.47 \pm 6.55	21.75 \pm 4.41*	41.19 \pm 9.44	33.19 \pm 6.12*	2.49 \pm 0.68	1.31 \pm 0.22*
t 值		0.174	4.114	0.481	3.382	0.900	3.990
P 值		> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。IL-6:白细胞介素-6;TNF- α :肿瘤坏死因子- α ;PCT:降钙素原。

作,还会导致严重并发症,使治疗更加困难,严重影响患者正常生活。原发性 TN 的发病机制尚未明确,但多数认为常见病因是颅内出血、颅内感染,以及精神出现压抑、忧郁、伤心、烦躁情绪等,导致三叉神经受到压迫或受损,导致其支配区域包括下颌、颧骨和眼睛周围内疼痛反复发作。TN 的治疗方法可以分为药物治疗、封闭治疗及外科手术治疗,临床治疗中首先考虑药物治疗,卡马西平在三叉神经感觉根和丘脑中间核起作用,同时在网状结构-丘脑系统也能发挥作用,阻遏三叉神经脊束核-丘脑产生病理性神经反射,改善患者的疼痛情况,但长期服用易出现不良反应,甚至会损害肝肾及造血功能,远期疗效欠佳^[6]。

巴氯芬主要作用于脊髓突触,阻断突触之间的信号传递,有效减少钙离子内流,加速细胞复极化从而发挥解痉止痛的作用。且巴氯芬可经胃肠道被迅速、完全地吸收利用,具有较强的生物活性,对神经肌肉间的冲动传递没有影响,进入机体后不会对其他重要器官造成损伤,且不具有致癌性或致突变性,安全性好。卡马西平和巴氯芬两种药物联合使用,相较于单一药物治疗疗效更好,可以进一步减轻神经细胞的损害,进而促进患者病情好转^[7]。本研究中,治疗后观察组患者临床总有效率高于对照组,不良反应总发生率低于对照组,提示巴氯芬联合卡马西平治疗 TN 患者临床疗效确切,整体治疗效果强于单药治疗,且安全性较高。

三叉神经脱髓鞘改变导致神经轴突部位产生异位电活动是 TN 的主要病理基础,神经脱髓鞘改变促进炎症因子的分泌与表达,因而可通过检测炎症因子水平反映 TN 的程度和疗效。IL-6 是一种白细胞趋化因子,其在炎症反应中升高的较早且持续时间长,可用来评价炎症反应程度。TNF- α 主要由单核巨噬细胞分泌而来,会引发神经性疼痛、发热。PCT 是一种蛋白质,能够反映机体细菌性炎症和真菌感染程度,在机体炎症反应活跃时升高。本研究中,治疗后两组患者血清 IL-6、TNF- α 、PCT、水平均降低,且观察组低于对照组,提示巴氯芬联合卡马西平治疗可有效降低 TN 患者炎症因子水平,减轻机体炎症损伤。巴氯芬是一种 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体激动剂,刺激内啡肽、 γ -氨基丁酸 A 型受体,抑制天门冬氨酸、谷氨酸等传递疼痛信息递质的释放,结合脊髓运动神经元 GABA β 受体,抑制多突触反射,从而降低脊髓突触反射兴奋性,通过调节神经元活性,减轻患者神经内巨噬细胞与血管内皮细胞的损伤程度,进而减少炎症因子的分泌,降低机体炎症损伤,利于病情好转^[8]。

氧化应激反应被证实在 TN 发生与进展中起到关键作用,机体神经损伤会导致抗氧化剂活性降低,氧化产物过

度积累和表达,引发氧化应激反应,此时机会分泌大量基质金属蛋白酶,参与神经性疼痛的发生发展。NO 是一种血管活性物质,血清 NO 浓度为衡量心血管、呼吸、神经疾病状态的重要指标之一。MDA 是自由基与脂质发生过氧化反应后的产物,可以间接反映细胞受损伤的程度。SOD 属于金属活性酶,其作用是抑制细胞死亡、清除对机体有害的氧自由基、维持机体代谢平衡^[9]。本研究中,治疗后观察组患者血清 NO、MDA 水平均低于对照组,血清 SOD 水平高于对照组,提示巴氯芬联合卡马西平治疗能有效减轻 TN 患者机体氧化应激损伤,利于病情好转。巴氯芬能活化患者机体内的抗氧化酶,清除患者体内氧自由基,抑制神经元凋亡,减少钙内流和 P 物质等致痛因子的分泌,促进抑制疼痛信息传递递质的释放,减少氧化反应对机体组织和神经的刺激,进而改善神经细胞的损伤,减轻氧化应激反应的发生,阻止病情继续发展^[10]。

综上,巴氯芬联合卡马西平治疗 TN 患者可以减轻氧化应激反应与炎症反应,不良反应较少,提升整体安全性,改善预后,且疗效确切,值得临床进一步加强推广应用。

参考文献

- [1] 卢艳华,刘青松,吕越.原发性三叉神经痛的药物治疗进展[J].临床误诊误治,2022,35(3):112-116.
- [2] 张冬侠.巴氯芬联合卡马西平治疗原发性三叉神经痛的临床有效性与安全性评估[J].吉林医学,2020,41(10):2467-2469.
- [3] 中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组,中国医师协会神经外科医师分会功能神经外科专家委员会,上海交通大学颅神经疾病诊治中心.三叉神经痛诊疗中国专家共识[J].中华外科杂志,2015,53(9):657-664.
- [4] 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):705-710.
- [5] 孙兵,车晓明.视觉模拟评分法(VAS)[J].中华神经外科杂志,2012,28(6):645.
- [6] 张春雪.巴氯芬联合卡马西平治疗原发性三叉神经痛临床观察[J].中国实用医药,2019,14(33):126-127.
- [7] 冀春霞.巴氯芬联合卡马西平治疗原发性三叉神经痛的临床效果观察[J].临床合理用药杂志,2020,13(8):36-37.
- [8] 胡业华,董萍,冯欣欣,等.电针联合重复经颅磁刺激治疗原发性三叉神经痛的临床研究[J].中华老年口腔医学杂志,2021,19(6):325-330.
- [9] 李黎黎,谢瑞涛,高江飞,等.卡马西平联合巴氯芬治疗神经病理性疼痛临床研究[J].2019,48(5):661-663.
- [10] 吕忠孝.巴氯芬联合卡马西平治疗原发性三叉神经痛的临床观察[J].中国医药指南,2019,17(7):101-102.