

神经病理性疼痛的治疗

刘若卓 于生元

【摘要】 神经病理性疼痛是损害或疾病累及躯体感觉系统后直接导致的疼痛,病因复杂,属难治性疾病。本文简要介绍神经病理性疼痛目前常用的治疗方法。

【关键词】 神经痛; 药物治疗; 外科手术,微创性; 综述

Management of neuropathic pain

LIU Ruo-zhuo, YU Sheng-yuan

Department of Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: YU Sheng-yuan (Email: yusy1963@126.com)

【Abstract】 Neuropathic pain (NP) is defined as a chronic pain initiated or caused by the lesion of the nervous system. Its mechanism is not determined and there are no effective treatments. This paper briefly describes the recent management of neuropathic pain.

【Key words】 Neuralgia; Drug therapy; Surgical procedures, minimally invasive; Review

国际疼痛研究协会(IASP)于2008年将神经病理性疼痛(NP)定义为:“损害或疾病累及躯体感觉系统后直接导致的疼痛”。临床上按照解剖部位可分为中枢性和周围性神经病理性疼痛^[1],病因包括感染、创伤、代谢性疾病、肿瘤浸润、药物化疗、手术、放射损伤、神经毒性药物、神经受压、血管疾病、自身免疫性疾病等。神经病理性疼痛可以持续存在,严重影响患者生活质量,由于病因多种多样,发病机制亦较为复杂,近年认为中枢敏化是其重要发病机制,属于难治性疾病^[2]。对神经病理性疼痛首先要寻找病因,针对病因进行治疗;同时开展综合治疗,包括心理测验及治疗、药物治疗、物理治疗、针灸及康复治疗等。首先应选择无创性治疗方法,尤其是药物治疗,再结合神经阻滞术等非药物治疗手段,必要时可选择微创或外科手术治疗,如神经损毁术、神经减压术、神经调制术或功能神经外科治疗^[3]。笔者拟分类简要介绍目前临床常用的神经病理性疼痛治疗方法及手段。

一、药物治疗

对伤害性疼痛有效的药物对神经病理性疼痛

大多无效,而抗癫痫药、局部麻醉药、抗抑郁药常有效。因此需要充分利用循证医学证据,选择安全有效的药物,而难治性神经病理性疼痛则需要不同作用机制的药物联合应用,治疗剂量应根据疗效、不良反应及患者顺应性进行调整。

1. 三环类抗抑郁药 阿米替林(amitriptyline)和丙米嗪(berkomine)是三环类抗抑郁药(TCAs)中应用最广泛的药物,可用于各种神经病理性疼痛的治疗,包括带状疱疹后遗神经痛(PHN)、三叉神经痛和糖尿病周围神经病变(DPN)等。该类物质主要通过阻断中枢神经系统下行伤害感受通路中去甲肾上腺素(NA)和5-羟色胺(5-HT)的再摄取而发挥药理作用,同时通过阻断钠离子、钙离子、腺苷和N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体而抑制神经元的高兴奋性。最新研究结果显示,阿米替林可通过选择性阻断电压门控性钠离子通道(VGSC)1.9发挥镇痛作用^[4]。经文献回顾分析证实,三环类抗抑郁药对神经病理性疼痛有效,其中以阿米替林疗效最为确切,尤其对糖尿病周围神经病变导致的神经病理性疼痛,初始剂量为12.50~25.00 mg/d,每周增加12.50~25.00 mg,25~100 mg/d的剂量即可使大多数患者症状得到缓解^[5]。

2. 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 文拉法辛(venlafaxine)是一种选择性5-羟色胺和去甲

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.10.004

作者单位:100853 北京,解放军总医院神经内科

通讯作者:于生元(Email:yusy1963@126.com)

肾上腺素再摄取抑制药(SNRI),镇痛机制与三环类抗抑郁药相似,治疗各种不同性质的疼痛均有效。由于其较小的抗胆碱能作用,相比传统的三环类抗抑郁药具有显著优势。度洛西汀(duloxetine)于2004年9月获得美国食品与药品管理局(FDA)的认证,用于治疗糖尿病周围神经病变^[6]。最近的一项临床研究表明,度洛西汀对神经病理性疼痛的疗效明显优于安慰剂,其治疗剂量为60~120 mg/d,以60 mg/d的剂量连续治疗7~14天,在增加剂量前即可发挥药效^[7]。

3. 选择性5-羟色胺再摄取抑制药 此类药物主要包括舍曲林(sertraline)、帕罗西汀(paroxetine)、氟西汀(floxetine)和西酞普兰(escitalopram)等。选择性5-羟色胺再摄取抑制药(SSRI)可以选择性地抑制5-羟色胺再摄取而不影响去甲肾上腺素再摄取,但其镇痛效果不如三环类抗抑郁药明显。

4. 抗癫痫药物 (1)钠离子通道阻断性抗癫痫药物:卡马西平(carbamazepine)通过阻断钠离子通道和电压门控性钙离子通道(VGCC)而抑制神经元的高兴奋性,对糖尿病周围神经病变、带状疱疹后遗神经痛和脊柱结核导致的疼痛具有镇痛作用。作为三叉神经痛的一线治疗药物,卡马西平初始治疗剂量为100 mg(2次/d),隔日增加100~200 mg,直至疼痛完全缓解,其维持剂量为400~800 mg/d,3次/d^[8]。奥卡西平(oxcarbazepine)作为源于卡马西平的新型抗癫痫药物,对肝酶谱的不良作用较小,可以作为卡马西平的替代药物。研究显示,拉莫三嗪(lamotrigine)用于治疗中枢性神经病理性疼痛和三叉神经痛效果确切,剂量为300~400 mg/d,其疗效呈剂量依赖性;但是有效剂量个体差异较大,服用时须从低剂量开始并缓慢增量,防止产生剂量依赖性不良反应如皮疹^[9]。托吡酯(topiramate)既可阻断钠离子内流也可直接或间接增强神经递质γ-氨基丁酸(GABA)的抑制作用,对神经病理性疼痛也有一定疗效。(2)非钠离子通道阻断性抗癫痫药物:1995年,美国食品与药品管理局批准加巴喷丁(gabapentine)作为癫痫的辅助治疗药物,此后发现其对神经病理性疼痛具有肯定的治疗效果,生物利用度和安全性良好^[1]。该药物不经过肝肾代谢,而经尿液以原形排出,不会诱导或抑制肝微粒体酶;初始治疗剂量为300 mg/d、第2天600 mg/d(2次/d)、第3天900 mg/d(3次/d),一般900~1200 mg/d效果明显^[10]。普瑞巴林

(pregabalin)是一种亲脂性GABA类似物,与加巴喷丁具有同样的结合位点,2004年9月经美国食品与药品管理局认证,可用于治疗糖尿病周围神经病变和带状疱疹后遗神经痛,有效缓解疼痛的平均时间为3天,同时可以改善睡眠、情绪和健康相关生活质量(HRQoL)^[11]。丙戊酸盐对神经病理性疼痛也有一定疗效。

5. 阿片类镇痛药 阿片类镇痛药如羟考酮(oxycodone)、曲马多(tramadol)、美沙酮(methodone)、芬太尼(fentanyl)等对神经病理性疼痛可能有效。越来越多的研究支持阿片类镇痛药可用于治疗慢性疼痛,将其不良反应维持在患者可耐受状态。其中吗啡的镇痛作用最强,与其他药物联合应用效果更佳,当患者对其他药物无效时可考虑应用吗啡。但是由于阿片类镇痛药的耐药性和成瘾性,目前对其长期应用仍存争议。

6. 局部治疗药物 局部治疗药物具有与其他药物相互作用少、全身不良反应小、药物剂量无需滴定等优点。其中5%利多卡因贴剂已经获得美国食品与药品管理局批准,用于治疗带状疱疹后遗神经痛^[12]。氯胺酮(ketamine)因其不良反应而口服受限,氯胺酮凝胶局部应用目前尚未发现明显的局部和全身不良反应。辣椒素(capsaicin)是一种传统的神经病理性疼痛治疗药物,作用机制仍不明确,目前认为是通过抑制感受伤害性神经递质——P物质的释放及消耗对传入感觉神经脱敏,缓解慢性骨骼肌疼痛或神经病理性疼痛,但疗效轻微,一般只作为辅助治疗药物。

7. 其他镇痛药物 (1)NMDA受体阻断药:氯胺酮和美沙酮可能对神经病理性疼痛有一定疗效,但不良反应较明显,可尝试用于治疗难治性糖尿病痛性神经病(DPN)和外伤性神经病理性疼痛。(2)美西律(mxiletine):可通过阻断钠离子通道抑制神经元的高兴奋性而治疗神经病理性疼痛。其疗效与吗啡、加巴喷丁、阿米替林和金刚烷胺(amantadine)相似,对中枢性和周围性(外伤和糖尿病)神经病理性疼痛的作用更为持久^[13]。(3)金刚烷胺:是一种非竞争性NMDA阻断药,对癌性疼痛可能有效。经研究显示,经静脉给予金刚烷胺治疗1周后可缓解糖尿病性周围神经病变且疗效持久^[14]。(4)可乐定(clonidine)和大麻素(cannabinoid):此类药物可用于治疗神经病理性疼痛,但目前尚缺乏更多的循证医学证据支持。

8. 联合治疗 神经病理性疼痛的药物治疗应充分考虑安全性、顺应性和效益-成本比,不同类型的疼痛对药物的疗效不尽相同。此外,临床上有些患者对某种治疗方法有效,但可能由于剂量相关性不良反应而限制其应用,因此必要时可考虑联合用药。据文献报道,约 70% 的患者对单药治疗有效,其余 30% 的患者疼痛缓解程度不足,在这种情况下就需要联合用药。但目前联合用药的药物选择完全是经验性的,指导原则也是根据治疗效果而不考虑药物不良反应。尽管联合治疗可以提高神经病理性疼痛的疗效、减少不良反应,但是需从最低剂量开始并滴定剂量以观察效果。另外,联合治疗可能存在治疗剂量复杂,以及药物不良反应和危险性增加等问题,均需进一步研究进一步明确。

二、微创神经介入及外科手术

对于药物治疗效果欠佳或患者不能耐受药物不良反应的神经病理性疼痛,可酌情考虑以下外科治疗方法。(1)神经介入治疗:难治性三叉神经痛可考虑采用三叉神经介入治疗,舌咽神经痛可考虑舌咽神经介入治疗。(2)脊神经介入治疗:椎管内治疗适用于脊神经分布区域内较大范围的疼痛。常用治疗方法为持续硬膜外输注局部麻醉药、可乐定或阿片类镇痛药。脊神经根(干、丛)介入治疗适用于区域性疼痛,可对相应的脊神经进行介入镇痛治疗,如颈、胸、腰、骶神经根,臂丛神经、腰丛神经等,一般不宜应用神经损毁术。(3)交感神经介入治疗:适用于持续性交感神经痛,常用方法包括星状神经节阻滞术、静脉内局部交感神经阻滞术等。对于胸、腰交感神经节及内脏神经丛可进行物理或化学性损毁或外科手术切断,以获得长期的治疗效果。(4)神经调制术:可采用神经脉冲射频对病变神经元进行非损毁性电磁刺激以治疗某些神经病理性疼痛。对难治性复杂区域疼痛综合征、带状疱疹后遗神经痛、糖尿病痛性神经病、幻肢痛等可试用脊髓电刺激术(SCS),其具有镇痛、改善循环、提高日常生活活动能力和减少镇痛药物需求等作用。对于病情复杂且其他治疗效果欠佳者,可考虑应用中枢靶控镇痛输注系统植入术,通过鞘内给药(吗啡、布比卡因、可乐定、巴氯芬或齐考诺肽)^[15]。某些难治性疼痛可考虑脑深部电刺激术(DBS)、运动皮质电刺激术等外科治疗。神经分布区域的剧烈疼痛可以采用周围神经电刺激术。

虽然近年来关于神经病理性疼痛的临床研究不断增多,但是许多患者的治疗效果仍不十分满意,随着研究的深入,未来出现的新型药物将逐渐改善治疗效果并减小药物不良反应。临床医师应根据不同患者的具体情况,选择治疗药物及方法以取得最佳治疗效果。

参 考 文 献

- [1] Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushnell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythornthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Saltarelli M, Schumacher KE, Stein C, Thompson D, Turk DC, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*, 2003, 60: 1524-1534.
- [2] Yu SY. Neuropathic pain. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:597-598. [于生元. 神经病理性疼痛. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:597-598.]
- [3] Li YS. Interpretation of the consensus statement of the diagnosis and management of neuropathic pain. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:599-601. [李焰生. 《神经病理性疼痛诊治专家共识》解读. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:599-601.]
- [4] Liang JY, Liu XY, Zheng JQ, Yu SY. Effect of amitriptyline on tetrodotoxin-resistant Nav1.9 currents in nociceptive trigeminal neurons. *Mol Pain*, 2013, 9:31.
- [5] Goucke CR. The management of persistent pain. *Med J Aust*, 2003, 178:444-447.
- [6] Lautsen G, Wimmert L. 2004 drug approval highlights: FDA update. *Nurse Pract*, 2005, 30:14-29.
- [7] Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*, 2005, 116:109-118.
- [8] Zakrzewska JM. Medical management of trigeminal neuropathic pains. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11:1239-1254.
- [9] Błaszczyk B, Szpringer M, Czuczwar SJ, Lasoń W. Single centre 20 year survey of antiepileptic drug-induced hypersensitivity reactions. *Pharmacol Rep*, 2013, 65:399-409.
- [10] Vranken JH. Mechanisms and treatment of neuropathic pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2009, 9:71-78.
- [11] Semel D, Murphy TK, Zlateva G, Cheung R, Emir B. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Fam Pract*, 2010, 11:85.
- [12] Dobecki DA, Schocket SM, Wallace MS. Update on pharmacotherapy guidelines for the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep*, 2006, 10:185-190.
- [13] Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*, 2005, 101:1738-1749.
- [14] Amin P, Sturrock ND. A pilot study of the beneficial effects of amantadine in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*, 2003, 20:114-118.
- [15] Liu YQ. Progress of the treatment of neuropathic pain. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:611-614. [刘延青. 神经病理性疼痛治疗进展. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:611-614.]

(收稿日期:2013-08-20)