

巴氯芬联合腺苷钴胺治疗三叉神经痛的临床研究

鄂瑞芳, 王宝占*, 赵 琨

天津市宝坻区人民医院, 天津 301800

摘 要: **目的** 探讨巴氯芬联合腺苷钴胺治疗三叉神经痛的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 6 月—2016 年 6 月在天津市宝坻区人民医院进行治疗的三叉神经痛患者 82 例, 根据治疗方案的差别分为对照组 (41 例) 和治疗组 (41 例)。对照组患者肌肉注射注射用腺苷钴胺, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服巴氯芬片, 初始剂量为 5 mg/次, 3 次/d, 每 4 天增加 5 mg, 直至所需剂量, 最大剂量不超过 100 mg/次。两组均连续治疗 4 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较两组患者治疗前后生活质量评分、血清 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 水平以及疼痛评分变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为 80.49% 和 95.12%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者行动能力和自我照顾能力等各项生活质量评分均明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组的生活质量评分降低程度优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 CRP、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平明显低于治疗前 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标水平优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 SOD、GSH-Px 水平明显高于治疗前 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 治疗组增高的更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 VAS 评分明显降低 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组降低的更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 巴氯芬联合腺苷钴胺治疗三叉神经痛效果显著, 可明显提高患者睡眠质量, 减轻机体炎性反应和应激反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 巴氯芬片; 注射用腺苷钴胺; 三叉神经痛; 生活质量评分; 血清 C 反应蛋白; 谷胱甘肽过氧化物酶

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)01-0046-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.01.011

Clinical study on baclofen combined with cobamamide in treatment of trigeminal neuralgia

E Rui-fang, WANG Bao-zhan, ZHAO Kun

Tianjin Baodi People's Hospital, Tianjin 301800, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of baclofen combined with cobamamide in treatment of trigeminal neuralgia. **Methods** Patients (82 cases) with trigeminal neuralgia in Tianjin Baodi People's Hospital from June 2015 to June 2016 were divided into control group (41 cases) and treatment group (41 cases) based on different treatments. Patients in the control group were administered with Cobamamide for injection, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Baclofen Tablets on the basis of the control group, the initial dosage was 5 mg/time, three times daily, and which was increased by 5 mg every 4 days until the required dosage, and the maximum dosage was less than 100 mg/time. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and life quality score, CRP, IL-1 β , IL-6, TNF- α , SOD, GSH-Px, and pain score in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.49% and 95.12%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the life quality scores in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$). And the decrease degree in the treatment group was significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CRP, IL-1 β , IL-6, and TNF- α level in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, SOD and GSH-Px in two groups were significantly increased ($P < 0.05$). And the increase degree of SOD and GSH-Px in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the VAS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the decrease degree in the treatment group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期: 2016-09-22

作者简介: 鄂瑞芳 (1975—), 女, 满族, 副主任医师, 研究方向为脑血管病与神经肌肉病。Tel: 18920592365 E-mail: eruif022@163.com

*通信作者 王宝占 (1973—), 男, 副主任技师, 研究方向是临床生物化学方法学研究。

0.05)。Conclusion Baclofen combined with cobamamide has a significant clinical effect in treatment of trigeminal neuralgia, can improve the sleep quality, and reduce the inflammatory response and stress response, which has a certain clinical application value.

Key words: Baclofen Tablets; Cobamamide for injection; trigeminal neuralgia; life quality score; CRP; GSH-Px

三叉神经痛是神经内科的一种常见疾病,在中医学上属于“偏头风”“面痹”等范畴,临床上以三叉神经分布区域突然发生闪电样、烧灼样、刀割样等难以忍受的剧烈疼痛为主要表现,具有难以治愈、易反复发作等特点,严重影响患者的生活质量^[1]。目前临床上治疗方法有药物治疗、神经阻滞、微血管减压术和三叉神经节射频热凝术等^[2]。虽具有一定治疗效果,但疗效不是十分理想,并且部分患者在治疗后容易复发,因此,寻找积极有效的治疗手段对于提高患者生活质量是极为重要的。腺苷钴胺具有抑制甲基丙二酰辅酶A作用,进而阻断鞘磷脂异常所致神经脱髓鞘的发生,还具有修复损伤神经的作用^[3]。巴氯芬可调节运动神经元活性,可抑制P物质、谷氨酸等致痛物质的释放以及促进抑制 γ -氨基丁酸、内啡肽等传递疼痛信息递质的释放,达到止痛效果^[4]。本研究对三叉神经痛患者采用巴氯芬联合腺苷钴胺进行治疗,取得了满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年6月—2016年6月在天津市宝坻区人民医院进行治疗的82例三叉神经痛患者为研究对象,所有患者均符合三叉神经痛诊断标准^[5]。其中男43例,女39例;年龄32~70岁,平均年龄(56.82 ± 3.41)岁;病程1~16年,平均病程(4.35 ± 0.43)年。

排除标准:(1)伴有严重肝肾功能障碍者;(2)伴有严重精神疾病及认知障碍者;(3)治疗前应用过对本次疗效评价具有影响的药物者;(4)对本研究药物过敏者;(5)伴有其他脑组织病变及恶性肿瘤者;(6)未签署知情协议书者。

1.2 药物

注射用腺苷钴胺由重庆药友制药有限责任公司生产,规格1.5 mg/支,产品批号150504;巴氯芬片由福安药业集团宁波天衡制药有限公司生产,规格10 mg/片,产品批号150512。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的差别分为对照组(41例)和治疗组(41例)。其中对照组男22例,女19例;年龄32~70岁,平均年龄(56.77 ± 3.38)岁;病程2~

16年,平均病程(4.31 ± 0.39)年。治疗组男21例,女20例;年龄34~70岁,平均年龄(56.74 ± 3.34)岁;病程1~16年,平均病程(4.28 ± 0.38)年。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

对照组患者肌肉注射注射用腺苷钴胺,1次/d。治疗组在对照组的基础上口服巴氯芬片,初始剂量为5 mg/次,3次/d,每4 d增加5 mg,直至所需剂量,最大剂量不超过100 mg/次。两组均连续治疗4周。

1.4 疗效评判标准^[6]

显效:治疗后患者三叉神经痛症状完全消失或基本消失,VAS评分下降幅度 $\geq 75\%$,完全恢复正常生活及工作;有效:治疗后患者三叉神经痛症状较前明显改善, $50\% \leq \text{VAS}$ 评分下降幅度 $< 75\%$,生活及工作状态较前明显改善;无效:治疗后患者三叉神经痛症状比之前没有改善,VAS评分下降幅度 $< 50\%$,生活及工作状态没有明显恢复,甚至病情加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

采用《欧洲五维健康量表(EQ-5D)中文版应用介绍》对两组患者治疗前后生活质量进行评价^[7],包括行动能力、自我照顾能力、日常活动能力、疼痛或不舒服、焦虑或抑郁5个指标,每个指标按3个水平记分为:没有任何困难(0分)、有些困难(2分)、有极度困难(4分)。

两组治疗前后疼痛评价采用VAS法,分值范围0~10分,0分为无痛,10分为最难以忍受的疼痛。

采用酶联免疫吸附法检测两组治疗前后血清C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;采用黄嘌呤氧化酶法检测超氧化物歧化酶(SOD)水平以及采用生化比色法检测谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。

1.6 不良反应

对治疗过程中可能出现的与药物相关的头晕、皮疹及恶心呕吐等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用SPSS 19.0软件对所得数据进行统计学分析,两组患者治疗前后血清炎症因子、氧化应激水

平、VAS 评分的比较采用 t 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 21 例, 有效 12 例, 无效 8 例, 总有效率为 80.49%; 治疗组显效 26 例, 有效 13 例, 无效 2 例, 总有效率为 95.12%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组生活质量评分比较

治疗后, 两组患者行动能力和自我照顾能力等各项生存质量评分均明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组的生活质量评分降低程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清炎症因子比较

治疗后, 两组患者血清 CRP、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平明显低于治疗前, 同组治疗前后差异具

有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述指标水平优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清氧化应激水平比较

治疗后, 两组患者血清 SOD、GSH-Px 水平明显高于治疗前, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 治疗组血清 SOD、GSH-Px 水平升高的更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组 VAS 评分比较

治疗后, 两组患者 VAS 评分明显降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组降低的更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应发生情况比较

两组患者在治疗过程中均没有发生药物相关不良反应。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	41	21	12	8	80.49
治疗	41	26	13	2	95.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生活质量评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 2 Comparison on life quality score between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	评分/分				
		行动能力	自我照顾能力	日常活动能力	疼痛或不舒服	焦虑或抑郁
对照	治疗前	5.28 $\pm$ 0.38	3.04 $\pm$ 0.18	3.15 $\pm$ 0.22	3.26 $\pm$ 0.35	3.44 $\pm$ 0.23
	治疗后	1.58 $\pm$ 0.37*	1.53 $\pm$ 0.12*	1.55 $\pm$ 0.16*	1.54 $\pm$ 0.15*	1.56 $\pm$ 0.12*
治疗	治疗前	3.25 $\pm$ 0.35	3.02 $\pm$ 0.16	3.12 $\pm$ 0.24	3.24 $\pm$ 0.32	3.42 $\pm$ 0.26
	治疗后	0.63 $\pm$ 0.25* Δ	0.64 $\pm$ 0.075* Δ	0.67 $\pm$ 0.135* Δ	0.71 $\pm$ 0.115* Δ	0.67 $\pm$ 0.065* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after the treatment

表 3 两组血清炎症因子比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 3 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	4.15 $\pm$ 0.42	41.85 $\pm$ 8.67	27.91 $\pm$ 6.41	39.94 $\pm$ 9.26
	治疗后	2.53 $\pm$ 0.36*	37.61 $\pm$ 6.32*	24.38 $\pm$ 4.52*	34.67 $\pm$ 8.37*
治疗	治疗前	4.17 $\pm$ 0.46	41.83 $\pm$ 8.64	27.88 $\pm$ 6.38	39.96 $\pm$ 9.24
	治疗后	1.26 $\pm$ 0.25* Δ	32.46 $\pm$ 6.27* Δ	22.52 $\pm$ 4.35* Δ	28.44 $\pm$ 8.14* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after the treatment

表 4 两组氧化应激水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)Table 4 Comparison on oxidative stress level between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	GSH-Px/(U·L ⁻¹)	SOD/(nU·mL ⁻¹)
对照	治疗前	74.35 ± 6.36	70.64 ± 7.85
	治疗后	80.12 ± 8.25*	83.37 ± 9.25*
治疗	治疗前	74.38 ± 6.34	70.67 ± 7.83
	治疗后	85.82 ± 8.54*▲	90.47 ± 9.47*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组治疗前后 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)Table 5 Comparison on VAS scores between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	观察时间	VAS 评分/分
对照	治疗前	7.35 ± 0.36
	治疗后	4.36 ± 0.25*
治疗	治疗前	7.32 ± 0.34
	治疗后	2.02 ± 0.14*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

三叉神经痛是最常见的脑神经疾病, 以一侧面部三叉神经分布区内反复发作的阵发性剧烈痛为主要表现, 国内发病率较高, 且女性略高于男性, 发病率可随年龄而增长。中医上三叉神经痛属于“偏头风”、“面痹”等范畴, 临床上以三叉神经分布区域突然发生闪电样、烧灼样、刀割样等难以忍受的剧烈疼痛为主要表现, 具有难以治愈、易反复发作性等特点。

腺苷钴胺是氰钴型维生素 B₁₂ 同系物, 为脊髓纤维细胞发挥功能所必需的因素, 有利于神经痛症状改善, 并具有抑制甲基丙二酰辅酶 A 作用, 进而阻断鞘磷脂异常所致神经脱髓鞘的发生, 还可促进甲基四氢叶酸还原为四氢叶酸, 进而促进卵磷脂等神经髓鞘主要成分的合成, 起到修复损伤神经的作用^[3]。巴氯芬属于氨基丁酸受体激动剂, 是一种新型的治疗疼痛的药物, 可调节运动神经元活性, 可抑制 P 物质、谷氨酸等致痛物质的释放以及促进抑制 γ-氨基丁酸、内啡肽等传递疼痛信息递质的释放, 达到止痛效果^[4]。本研究对三叉神经痛患者采用巴氯芬联合注射用腺苷钴胺进行治疗, 取得了满意的

疗效。

炎性因子释放和氧化应激水平的变化在三叉神经痛的发生与发展中具有重要作用。CRP 为机体炎性反应的一个重要标记物, 也是多种疾病下炎性反应的重要评价指标^[8]。IL-1β 可激活神经胶质细胞, 在痛觉过敏的调节中具有重要作用^[9]。IL-6 是一种白细胞趋化因子, 具有多种细胞功能, 是炎症反应的重要递质之一, 在炎症反应中表现为对多种细胞的促炎作用和诱导急性反应蛋白生成^[10]。TNF-α 是由单核巨噬细胞分泌产生的促炎症因子, 可促进炎性细胞聚集和活化, 可诱发神经性疼痛及创伤后持久放电^[11]。SOD 是一种重要金属活性酶, 具有清除氧自由基、防止细胞核氧化裂解及防止细胞损伤凋亡等作用^[12]。GSH-Px 是一种重要的抗氧化作用酶, 存在于细胞的胞质及线粒体中, 具有清除氧自由基作用^[12]。

本研究中, 治疗后, 治疗组总有效率为 95.12%, 明显高于对照组的 80.49%, 同时, 两组患者血清 CRP、IL-1β、IL-6 及 TNF-α 水平明显降低, 血清 SOD、GSH-Px 水平明显升高, 说明巴氯芬联合腺苷钴胺可明显减轻机体炎性反应和应激反应。治疗后, 两组患者生存质量各指标评分均明显下降, 说明巴氯芬联合腺苷钴胺治疗三叉神经痛效果确切。且两组在不良反应发生率上比较差异没有统计学意义。

综上所述, 巴氯芬联合腺苷钴胺治疗三叉神经痛效果显著, 可明显提高患者睡眠质量, 减轻疼痛, 改善患者焦虑、抑郁状态, 减轻机体炎性反应和应激反应, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 张剑宁, 李明. 三叉神经痛病因病理及发病机制研究进展 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2008, 16(2): 153-156.
- [2] 康鹏, 王双义, 肖文林, 等. 三叉神经痛的诊断和治疗进展 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(24): 11816-11820.
- [3] 尚学军, 胡卫国, 姚福鑫, 等. 腺苷钴胺的药理及临床作用 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(8): 80.
- [4] 谢瑞满. 巴氯芬临床应用研究进展 [J]. 世界临床药物, 2006, 27(3): 149-153.
- [5] 刘道宽, 吕传真, 蒋雨平, 等. 神经病学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2013: 6-77.
- [6] 李明晖, 罗南. 欧洲多维健康量表(EQ-5D)中文版应用介绍 [J]. 中国药物经济学, 2009(1): 49-57.

- [7] 李建萍, 李 颖, 林 智, 等. EFNS 的神经病理性痛药物治疗指南: 2010 修订 [J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2012, 9(1): 23-42.
- [8] 高建钢, 张彩虹, 刘凤华. C-反应蛋白的检测及临床应用研究进展 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2008, 30(6): 636-639.
- [9] Falchi M, Ferrara F, Gharib C, *et al.* Hyperalgesic effect of intrathecally administered interleukin-1 in rats [J]. *Drugs Exp Clin Res*, 2001, 27(3): 97-101.
- [10] 林丽艳, 张慧云, 何韶衡. IL-6 及其受体与炎症性疾病关系的新进展 [J]. 中国热带医学, 2008, 8(4): 680-682.
- [11] Wagner R, Myers R R. Endoneurial injection of TNF- α produces neuropathic pain behaviors [J]. *Neuroreport*, 1996, 7(18): 2897-2901.
- [12] 吴宝水, 黄 淮, 穆 斌, 等. 三叉神经痛患者血清及脑脊液氧化应激指标及微量元素的变化 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(17): 43-44.