

中枢性卒中后疼痛治疗药物的研究进展

柯皓俊, 梁妮*

广西中医药大学第一附属医院 脑病科一区, 广西 南宁 530023

摘要: 中枢性卒中后疼痛是一种脑血管意外发生后的神经病理性疼痛综合征, 临床表现为肌肉骨骼疼痛、感觉异常或其他感觉障碍等, 并且疼痛部位与脑血管病变损伤的大脑区域相对应。目前临床上对中枢性卒中后疼痛的治疗包括药物、非药物治疗。中枢性卒中后疼痛的治疗药物主要包括抗抑郁药、抗癫痫药、阿片类药物和麻醉药等。就治疗中枢性卒中后疼痛的药物进行综述。

关键词: 中枢性卒中后疼痛; 治疗药物; 抗抑郁药; 抗癫痫药; 研究进展

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)11-2448-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.11.044

Research progress of drug treatment of central post-stroke pain

KE Hao-jun, LIANG Ni

Department of Encephalopathy, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

Abstract: Central post-stroke pain is a neuropathic pain syndrome after cerebrovascular accident. Clinical manifestations are muscle, bone pain, sensory abnormalities or other sensory disorders, and the pain site corresponds to the brain area of cerebrovascular disease. At present, the clinical treatment of central post-stroke pain includes drug and non-drug treatment. The treatment drugs for CPSP mainly include antidepressants, antiepileptics, opioids and anesthetics, etc. This article reviews progress in drug therapy for central post-stroke pain.

Key words: central post-stroke pain; therapy drug; antidepressants; antiepileptics; research progress

中枢性卒中后疼痛是一种脑血管意外发生后的神经病理性疼痛综合征, 临床表现为肌肉骨骼疼痛、感觉异常或其他感觉障碍等, 并且疼痛部位与脑血管病变损伤的大脑区域相对应。研究表明, 19%~74%的卒中后患者会出现中枢性卒中后疼痛, 其对脑卒中患者的情绪、睡眠、康复和生活质量有巨大的负面影响^[1]。中枢性卒中后疼痛的发病机制尚未明确, 但其病因包括受损感觉通路的过度兴奋和中枢抑制通路的损害^[2]。目前有两种学说受到广泛关注, 一是疼痛的“中枢敏化”假说: 因感觉系统受损进而导致神经细胞兴奋性增高, 致“中枢敏化”, 从而形成慢性疼痛。二是疼痛的“脱抑制”假说:

丘脑中间神经元和脑干网状结构可抑制丘脑中继神经元的活动, 而脊髓激活丘脑中间神经元和脑干网状结构。因此, 脊髓损伤可抑制丘脑中间神经细胞和脑干网状结构的活性, 导致疼痛。临床治疗可根据患者的具体情况采取对症治疗的方法, 帮助患者缓解疼痛, 提高其生活质量。目前临床上对中枢性卒中后疼痛的治疗包括药物、非药物治疗。对于中枢性卒中后疼痛的治疗药物主要包括抗抑郁药、抗癫痫药、阿片类药物和麻醉药等。本文就治疗中枢性卒中后疼痛的药物进行综述。

1 抗抑郁药

抗抑郁药是一类治疗重度抑郁症或其他问题

收稿日期: 2021-06-23

基金项目: 广西科技计划项目(桂科 AD20238028); 广西医疗卫生事宜技术开发与推广应用项目(S2020050); 广西高等学校高水平创新团队及卓越学者计划[桂教人才(2020)6号]; 广西中医药大学“岐黄工程”高层次人才团队培育项目(2018003); 广西中医药大学第一附属医院学术团队建设项目(院字[2018]146号); 广西中医药大学2020年校级一般-硕士研究生科研创新项目(YCSY2020052)

作者简介: 柯皓俊, 男, 硕士, 研究方向为中医内科学。E-mail: 1477695520@qq.com

*通信作者: 梁妮 E-mail: 178473470@qq.com

如心理障碍、焦虑症、强迫症、进食障碍、慢性疼痛、神经性疼痛的药物。既往研究表明,抗抑郁药对中枢性卒中后疼痛的治疗有较好的疗效,是治疗中枢性卒中后疼痛的一线用药。

1.1 阿米替林

阿米替林是一种使用最广泛的三环类抗抑郁药,可以治疗许多精神障碍,包括重度抑郁症和焦虑症,有时候也用来治疗精神病、注意力缺陷多动障碍和双相情感障碍,也可以治疗中枢性卒中后疼痛。阿米替林一直被认为是中枢性卒中后疼痛的一线用药,其药理作用是阻断去甲肾上腺素、5-羟色胺在神经末梢的再摄取,增高突触间隙的递质浓度,促使突触传递功能,从而发挥抗抑郁作用。然而,其治疗中枢性卒中后疼痛的作用常常是不完整的,并且在脑卒中患者中不耐受高剂量^[2]。它的治疗初期可能会出现多汗、口干、视物模糊、排尿困难、便秘、嗜睡、震颤、眩晕等不良反应。既往研究表明,阿米替林主要通过抑制中枢神经系统内星形胶质细胞的激活,进而阻断胶质细胞与神经元之间的恶性循环而发挥作用,此机制在中枢性卒中后疼痛的发病过程中起重要作用。Leijon 等^[3]在一项针对中枢性卒中后疼痛患者的双盲、安慰剂对照研究中对阿米替林的治疗作用进行观察。该研究共纳入 44 名中枢性卒中后疼痛患者,随机分为阿米替林组和对照组,对其中 15 例患者口服阿米替林,并在 4 周内将阿米替林的剂量从 25 mg/d 在逐渐增至 75 mg/d,评估每日疼痛评分和疼痛缓解的总体评分。结果表明,阿米替林组疼痛评分显著减少,且其治疗效果与血药浓度呈线性关系。尽管纳入的病例数较少,但这是首次证明了阿米替林治疗中枢性卒中后疼痛疗效的研究。Lampl 等^[4]针对中枢性卒中后疼痛患者进行了一项双盲、安慰剂对照研究,以观察阿米替林在预防中枢性卒中后疼痛方面的有效性。该研究共纳入 39 名中枢性卒中后疼痛患者,随机分为阿米替林组和对照组,随访期为 1 年。随访期结束后发现,接受安慰剂和阿米替林治疗的患者中,分别有 21%、17% 出现中枢性卒中后疼痛现象,两组比较差异无统计学意义。结果表明,阿米替林不能预防中枢性卒中后疼痛的发生。刘宪红等^[5]通过随机对照试验发现阿米替林可有效缓解中枢性卒中后疼痛。

1.2 舍曲林

舍曲林是一种选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂

类抗抑郁药,其药理作用是增强体内 5-羟色胺效应,选择性抑制 5-羟色胺的再摄取。既往研究表明,舍曲林对中枢性卒中后疼痛患者的疼痛缓解有很大的帮助^[6]。王伊鹏等^[7]进行了一项随机对照研究,该研究共纳入 180 例中枢性卒中后疼痛患者,治疗组口服舍曲林,50 mg/次,1 次/d。对照组给予复合维生素片,1 片/次,3 次/d,比较两组患者治疗前后的 VAS 评分和疼痛缓解率。结果表明,舍曲林用于中枢性卒中后疼痛的治疗效果较好。

1.3 氟西汀

氟西汀与舍曲林治疗效果相似,是一种选择性血清再吸收抑制剂,其药理作用是通过抑制神经突触细胞对神经递质血清素的再吸收,从而增强细胞外可以和突触后受体结合的血清素水平,对中枢性卒中后疼痛患者的疼痛都有很好的缓解。李锐等^[8]在一项随机对照研究中,以多虑平为对照,治疗过程中患者的疼痛程度用视觉模拟评分法动态观察,评价氟西汀对中枢性卒中后疼痛的疗效。结果表明,氟西汀可有效治疗中枢性卒中后疼痛,疗效与多虑平相近,药物耐受性良好。

2 抗癫痫药

由于神经疼痛、痛觉异常等疾病常与神经元过度放电、异常放电的扩散和神经递质的释放增加有关,抗癫痫药可以针对其中疼痛发生机制中的多个环节,如提高突触外的 γ 氨基丁酸 (GABA) 水平或抑制突触外的 GABA 降解,进而阻碍动作电位的形成,提高疼痛的阈值^[9]。

2.1 卡马西平

卡马西平是一种用于治疗癫痫发作和神经性疼痛的药物,其药理作用是降低神经细胞膜对 Na^+ 和 Ca^{2+} 的通透性,降低细胞的兴奋性,从而增强 GABA 的突触传递功能。当单用常规抗精神病药治疗失败时,可以作为双相情感障碍的二线用药,并可在某些精神分裂症中与抗精神病药联用^[10]。Leijon 等^[3]在一项双盲、安慰剂对照研究中对卡马西平和安慰剂的疗效进行比较。结果表明,在前 3 周内,卡马西平可以明显地缓解疼痛效果。在临床应用,当抗抑郁药的疗效不足时,可给予卡马西平作为辅助治疗。严勇等^[11]指出卡马西平联合甲钴胺可有效治疗中枢性卒中后疼痛,且不良反应发生率低。

2.2 拉莫三嗪

拉莫三嗪是一种苯三嗪类的广谱抗癫痫和抗

躁郁症药物, 用于治疗癫痫局限性发作的辅助药物, 也是治疗中枢性卒中后疼痛的一线药物, 其药理作用是通过反复放电和抑制病理性释放谷氨酸, 谷氨酸对癫痫发作的形成起着十分关键的作用, 从而对谷氨酸诱发的动作电位的爆发有抑制的作用。Vestergaard 等^[12]进行了一项双盲、安慰剂对照研究, 该研究共纳入 30 例中枢性卒中后疼痛患者, 治疗组口服拉莫三嗪 200 mg/d, 随访期 8 周, 评估每日疼痛评分和疼痛缓解的总体评分。结果表明, 拉莫三嗪可有效降低中枢性卒中后疼痛患者的疼痛评分, 证明了这是一种耐受性好、疗效适中的治疗中枢性卒中后疼痛药物。Kalita 等^[13]进行了一项单中心、随机对照、交叉设计的研究, 纳入了 45 名视觉模拟评分 (VAS) ≥ 50 的中枢性卒中后疼痛患者, 随机分为口服普瑞巴林组和口服拉莫三嗪组。中枢性卒中后疼痛的严重程度按 0~100 评分评估。结果表明, 其中有 30 名中枢性卒中后疼痛患者的评分明显降低。张敬军等^[14]通过随机对照研究也发现拉莫三嗪可有效治疗中枢性卒中后疼痛, 且疗效与氟西汀相似。近年来, 拉莫三嗪被广泛用于治疗周围神经病理性疼痛、癫痫、纤维肌痛症以及广泛性焦虑。

2.3 普瑞巴林

普瑞巴林用于作治疗癫痫、神经性疼痛、纤维肌痛以及焦虑症。它是神经传导物质 GABA 的衍生物, 也是一种强效的加巴喷丁类化合物。其药理作用是能阻断电压依赖性钙通道, 减少神经递质的释放, 对治疗外周神经痛、辅助性治疗局限性部分癫痫发作有很好的效果。普瑞巴林通过降低钙离子内流, 抑制神经递质释放和神经元过度兴奋而发挥作用^[15]。Kim 等^[16]进行了一项随机、双盲、多中心、安慰剂对照、平行组研究, 共纳入 219 例中枢性卒中后疼痛患者, 治疗组口服普瑞巴 150~600 mg/d, 随访期 13 周。主要疗效终点是研究药物在过去 1 周至第 12 周或提前终止随访期间每日疼痛评分量表上的平均疼痛评分。次要终点包括疼痛参数和其他的生活质量指标。结果表明, 普瑞巴林对中枢性卒中后疼痛患者的睡眠、疼痛的改善效果明显。Onouchi 等^[17]进行了一项目前为期 53 周的开放性研究, 共纳入 103 例中枢性卒中后疼痛患者, 所有患者在 52 周治疗期的第 1 天接受普瑞巴林 75 mg/d 的治疗, 在第 1 周剩余的时间里接受 150 mg/d 的治疗。根据不同患者的耐受性, 普瑞巴林的剂量可在

第 8 天增加到 300 mg/d, 第 15 天增加到 450 mg/d, 第 22 天增加到 600 mg/d。在第 8~29 天里允许调整每周剂量。理想情况下, 在第 29 天之后给予患者最佳剂量的普瑞巴林, 直到 52 周治疗期结束。52 周后, 患者在 1 周的时间内逐渐停用普瑞巴林。本研究的次要终点是观察普瑞巴林对中枢性卒中后疼痛患者的疗效, 用 SF-MPQ 和简明疼痛量表对疗效进行评估。结果表明, 普瑞巴林对中枢性卒中后疼痛患者具有良好的耐受性, 在 53 周的治疗期间里可以提供持续的治疗效果。王晋荣等^[18]通过一项普瑞巴林治疗脑中枢性卒中后疼痛的随机对照研究, 发现普瑞巴林可有效治疗中枢性卒中后疼痛, 并且疗效优于加巴喷丁和阿米替林, 具有不良反应少、药物耐受性好的特点。原晓玲等^[19]通过研究发现, 普瑞巴林联合小剂量奥氮平对中枢性卒中后疼痛疗效优于单用普瑞巴林治疗。

2.4 加巴喷丁

加巴喷丁一般用于治疗局部癫痫, 对神经病理性疼痛的疗效明显。其药理作用对脑组织的结合点有高的亲和性, 能通过氨基酸转移体通过体内一些屏障。董道松等^[20]通过研究发现, 加巴喷丁联合度洛西汀治疗中枢性卒中后疼痛较单用加巴喷丁疗效好, 且未见不良反应的增加。

3 阿片类药物

阿片类药物是具有吗啡作用的化学物质, 主要被用作镇痛止痛, 对减轻癌症等所造成的剧烈疼痛具有良好的效果, 它通过存在于中枢神经系统和消化系统内的阿片类受体起作用。此外阿片类药物还被用于治疗忧郁症。但因其具有成瘾性, 不作为神经病理性疼痛的一线用药。

3.1 吗啡

吗啡是一种阿片类药物, 可用于缓解急性或慢性疼痛, 直接作用于中枢神经系统, 能改变神经对痛觉的反应, 从而达到止痛的效果。如果长期使用后骤然降低剂量, 可能会出现戒断症状。常见的副作用有昏沉、呕吐和便秘等。Attal 等^[15]在一项针对中枢性卒中后疼痛患者研究中, 采用随机、交叉、双盲设计观察吗啡对因中风或脊髓损伤引起的中枢性卒中后疼痛患者的自发性疼痛和诱发性疼痛的疗效。研究共纳入 15 例患者, 其中中枢性卒中后疼痛患者 6 例, 脊髓损伤相关疼痛患者 9 例。研究初期对患者进行初步开放滴定, 以确定吗啡的最大耐受量, 随后对所有患者持续口服吗啡进行治疗。

结果表明, 吗啡可减轻由机械刺激诱发的疼痛, 对神经病理性疼痛有镇痛作用, 但对其他类型疼痛效果不明显, 且不可长期使用。

3.2 左啡诺

左啡诺也是一种阿片类药物, 为 μ 受体和 $\kappa 3$ 受体激动剂, 作用与吗啡相似。虽然左啡诺通常被用于治疗慢性神经性疼痛, 但指导其使用的临床研究数据有限。Rowbotham 等^[21]在一项针对神经病理性疼痛患者研究中, 采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照设计, 共纳入 81 例神经病理性疼痛患者。患者被随机给予高强度 (0.75 mg) 或低强度 (0.15 mg) 左啡诺胶囊, 观察期为 8 周。以患者的疼痛强度、生活质量、心理和认知功能和血液中的左啡诺水平为评估标准。结果表明, 大剂量的左啡诺 (8.9 mg) 可有效减轻神经病理性疼痛患者的疼痛评分。但由于该研究纳入的中枢性卒中后疼痛患者较少, 故难以证明其对中枢性卒中后疼痛的疗效。

4 麻醉药

麻醉药是一种麻醉学所用的药品, 可暂时性地使人丧失知觉。研究表明, 一些麻醉药对于暂时性缓解中枢性卒中后疼痛有效。

4.1 利多卡因

利多卡因是一种局部麻醉药, 被用于神经传导阻滞, 可用于治疗室性心动过速。常见的副作用包括嗜睡、肌肉抽搐、困惑、视力改变、麻木、麻刺感、呕吐等。Attal 等^[15]在一项针对神经病理性疼痛患者研究中, 采用随机、双盲、安慰剂对照设计, 共纳入 16 例神经病理性疼痛患者, 其中 6 例为中枢性卒中后疼痛患者。治疗组给予静脉注射利多卡因 5 mg/kg, 给药时间 > 30 min。结果显示, 利多卡因组有 62.5% 的患者自发性疼痛减轻, 但是对于中枢性卒中后疼痛患者的疗效尚无强有力的证据。

4.2 二异丙酚

二异丙酚是一种短效静脉麻醉药, 用于全身麻醉的诱导和维持。Canavero 等^[22]在一项针对神经病理性疼痛患者研究中, 采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照设计, 共纳入 44 例神经病理性疼痛患者, 治疗组静脉注射二异丙酚 0.2 mg/kg。结果显示, 二异丙酚组有 55% 的患者疼痛明显减轻。研究表明, 对于剧烈的神经病理性疼痛患者, 静脉注射小剂量的二异丙酚有效。由于此药常引起呼吸暂停, 持续时间超出 30 s。若与阿片类药物合用, 呼吸暂停发生率更高, 持续时间更长, 故临床上不常用此药。

5 结语

中枢性卒中后疼痛是一种脑血管意外发生后的神经病理性疼痛综合征, 临床表现多样。随着世界范围内中风患者的高患病率和老年人口的不断增加, 如今中枢性卒中后疼痛患者越来越多。由于不同类型疼痛所使用的药物不同, 其疗效有差异, 因此需要区分原发疼痛等疼痛类型, 找到合理的治疗手段, 从而为临床研究和治疗提供新的视角。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Oh H, Seo W. A Comprehensive review of central post-stroke pain [J]. *Pain Manag Nurs*, 2015, 16(5): 804-818.
- [2] Kim J S. Pharmacological management of central post-stroke pain: a practical guide [J]. *CNS Drugs*, 2014, 28(9): 787-797.
- [3] Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine [J]. *Pain*, 1989, 36(1): 27-36.
- [4] Lampl C, Yazdi K, Röper C. Amitriptyline in the prophylaxis of central poststroke pain. Preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long-term study [J]. *Stroke*, 2002, 33(12): 3030-3032.
- [5] 刘宪红, 靳妍霞, 胡莉丽. 阿米替林治疗脑卒中后中枢性疼痛的临床研究 [J]. *中国误诊学杂志*, 2012, 12(5): 1035.
- [6] 温志娟, 王德强, 高勇, 等. 脑卒中后中枢神经痛的诊疗进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(12): 892-895.
- [7] 王伊鹏, 李上智, 张彩君, 等. 舍曲林治疗缺血性脑卒中后中枢性疼痛的对照研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(4): 268-271.
- [8] 李锐, 彭宁, 郭民霞, 等. 氟西汀对脑卒中后中枢性疼痛的治疗作用 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2004, 10(5): 271-273.
- [9] Madsen K K, White H S, Schousboe A. Neuronal and non-neuronal GABA transporters as targets for antiepileptic drugs [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 125(3): 394-401.
- [10] Alrashood S T. Carbamazepine [J]. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*, 2016, 41: 133-321.
- [11] 严勇, 李燕. 卡马西平联合甲钴胺对脑卒中后中枢性疼痛的治疗作用 [J]. *中国医药导报*, 2009, 6(10): 85-86.
- [12] Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, et al. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial [J]. *Neurology*, 2001, 56(2): 184-190.
- [13] Kalita J, Chandra S, Misra U K. Pregabalin and lamotrigine in central poststroke pain: A pilot study [J]. *Neurol India*, 2017, 65(3): 506-511.

- [14] 张敬军, 陈青, 左磊, 等. 拉莫三嗪对脑卒中后中枢性疼痛的疗效研究 [J]. 泰山医学院学报, 2009, 30(9): 649-651.
- [15] Attal N, Gaudé V, Brasseur L, *et al.* Intravenous lidocaine in central pain: A double-blind, placebo-controlled, psychophysical study [J]. *Neurology*, 2000, 54(3): 564-574.
- [16] Kim J S, Bashford G, Murphy K T, *et al.* Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain [J]. *Pain*, 2011, 152(5): 1018-1023.
- [17] Onouchi K, Koga H, Yokoyama K, *et al.* An open-label, long-term study examining the safety and tolerability of pregabalin in Japanese patients with central neuropathic pain [J]. *J Pain Res*, 2014, 7: 439-447.
- [18] 王晋荣, 祝海燕, 王进华. 普瑞巴林治疗脑卒中后中枢性疼痛的临床对照研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(6): 498-502.
- [19] 原晓玲, 杨发明, 王维峰. 普瑞巴林联合小剂量奥氮平对卒中后中枢痛的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(12): 1757-1759.
- [20] 董道松, 万成福, 刘妍, 等. 加巴喷丁联合度洛西汀治疗脑卒中后中枢性疼痛的临床观察 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(3): 265-268.
- [21] Rowbotham M C, Twilling L, Davies P S, *et al.* Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(13): 1223-1232.
- [22] Canavero S, Bonicalzi V. Intravenous subhypnotic propofol in central pain: a double-blind, placebo-controlled, crossover study [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2004, 27(4): 182-186.

【责任编辑 解学星】