

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.16.012
文章编号: 1005-8982 (2022) 16-0069-05

临床研究·论著

加巴喷丁联合A型肉毒素治疗复发性 三叉神经痛的疗效分析*

柳双桂, 朱灿敏, 杨婷

(华中科技大学协和江南医院 神经内科, 湖北 武汉 430200)

摘要: **目的** 探讨加巴喷丁联合A型肉毒素治疗复发性三叉神经痛(TN)的疗效。**方法** 选取2018年1月—2020年8月华中科技大学协和江南医院收治的复发性TN患者110例作为研究对象。将患者分为试验组和对照组,各55例。对照组采用加巴喷丁治疗,试验组在对照组的基础上给予A型肉毒素治疗。对比两组患者的疗效及不良反应发生情况。**结果** 两组治疗前、治疗后2周、治疗后8周静息时VAS评分比较,经重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点VAS评分有差异($F=9.046, P<0.05$);②两组VAS评分有差异($F=7.097, P<0.05$),试验组治疗后VAS评分较对照组低,相对镇痛效果较好;③两组VAS评分变化趋势有差异($F=10.002, P<0.05$)。试验组总有效率高于对照组($P<0.05$)。试验组治疗前与治疗后8周的S100 β 、神经元特异性烯醇化酶差值高于对照组($P<0.05$)。两组药物总不良反应率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 加巴喷丁联合A型肉毒素治疗复发性TN可增强疗效,降低S100 β 、NSE水平,且安全性良好。

关键词: 三叉神经痛;加巴喷丁;A型肉毒素;疗效;神经元特异性烯醇化酶

中图分类号: R745.4

文献标识码: A

Efficacy of gabapentin combined with botulinum toxin type A in the treatment of recurrent trigeminal neuralgia*

Shuang-gui Liu, Can-min Zhu, Ting Yang

(Department of Neurology, Union Jiangnan Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430200, China)

Abstract: Objective To explore the efficacy of gabapentin combined with botulinum toxin type A in the treatment of recurrent trigeminal neuralgia (TN) and its effects on neuron-specific enolase (NSE) and S100 β . **Methods** A total of 110 patients with recurrent TN admitted to our hospital from January 2018 to August 2020 were selected and divided into the test group and the control group, with 55 cases in each group. The patients in the control group were treated with gabapentin. On the basis of the gabapentin, the test group was additionally given botulinum toxin type A. The therapeutic efficacy, serum levels of NSE and S100 β , and adverse reactions of the two groups were compared. **Results** The Visual Analogue Scale (VAS) scores at rest before the treatment, 2 weeks after the treatment and 8 weeks after the treatment were compared between the two groups, and the repeated-measures analysis of variance demonstrated that the VAS scores were different among the time points ($F=9.046, P<0.05$) and between the test group and the control group ($F=7.097, P<0.05$). Specifically, the VAS scores of the test group were lower and indicated better analgesic effects compared with the control group. The change trends of the VAS scores were also different between the test group and the control group ($P<0.05$). The overall effective rate in the

收稿日期: 2022-02-15

* 基金项目: 湖北省自然科学基金(No:2018CFT038)

[通信作者] 杨婷, E-mail: 359728501@qq.com, Tel: 15802758102

test group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). The differences of the serum levels of S100 β and NSE before and after the treatment in the test group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the overall incidence of adverse drug reactions between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusions Gabapentin combined with botulinum toxin type A enhances the efficacy in the treatment of recurrent TN. It reduces the levels of S100 β and NSE, and has fewer safety concerns.

Keywords: trigeminal neuralgia; gabapentin; botulinum toxin type A; therapeutic efficacy; neuron-specific enolase

三叉神经痛(trigeminal neuralgia, TN)发病突然,患者难以忍受疼痛,持续时间短,发病时间无规律可循,可在 30 min 或在几分钟内重复发病数次^[1]。临床针对 TN 的治疗方案较多,有药物治疗、神经阻滞、手术治疗等,但是由于该病较复杂,复发率居高不下。有资料显示 TN 发病率在 0.004%~0.028%,且治疗后仍有 20%~30% 患者复发^[2]。目前临床对复发性 TN 治疗方案尚无统一标准, TN 的一线治疗多采取抗惊厥药物,卡马西平是临床首选的一线药物之一,具有抗惊厥、抗神经痛作用,但仍有部分复发性 TN 患者治疗疗效不佳,且卡马西平具有低钠血症、再生障碍性贫血和肝衰竭等副作用,限制其临床应用^[3]。

加巴喷丁是一种抗癫痫药物,可通过抑制电压门控钙通道的亚基发挥作用。有研究发现该药对神经病理疼痛疗效较好,但单一应用加巴喷丁治疗 TN 疗效有限^[4-5]。A 型肉毒素是一种神经毒素,有研究证实该药在疼痛疾病的治疗中具有一定优势^[6-8]。基于此,笔者推测加巴喷丁联合 A 型肉毒素治疗复发性 TN 可能取得满意效果,但目前尚缺乏相关报道。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、S100 β 是中枢神经损伤的特异性指标, NSE、S100 β 对机体神经细胞的生长、增殖、分化及神经元的修复具有重要作用,加巴喷丁联合 A 型肉毒素治疗复发性 TN 是否影响患者

NSE、S100 β 表达尚不明确。鉴于此,本研究通过前瞻性研究探讨上述问题,以期为临床治疗复发性 TN 提供理论参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2020 年 8 月华中科技大学协和江南医院收治的复发性 TN 患者 110 例作为研究对象。将患者分为试验组、对照组,各 55 例。纳入标准:①参照《三叉神经痛诊疗中国专家共识》^[9]诊断为 TN 者;②采用射频、神经阻滞等治疗后 TN 复发者;③年龄 18~60 岁者;④心、肝、肾等重要脏器功能健全者;⑤首次采用本研究药物治疗者。排除标准:①伴有精神疾病、神经系统疾病者;②伴有血液系统疾病者;③伴有局部感染或全身感染者;④伴有免疫缺陷者;⑤伴有遗传代谢性疾病者如甲状腺功能异常、糖尿病者;⑥既往有药物滥用史者;⑦对治疗药物过敏者;⑧依从性差者;⑨治疗期间转至上级医院者;⑩妊娠期、哺乳期女性。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。见表 1。

1.2 方法

对照组患者服用加巴喷丁片(国药准字 H20080223,海南赛立克药业有限公司,规格:

表 1 两组患者一般资料比较 ($n=55$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	患侧/例	
					左侧	右侧
对照组	24/31	47.42 \pm 6.51	23.72 \pm 2.34	3.42 \pm 0.50	23	32
试验组	26/29	46.16 \pm 5.38	23.49 \pm 2.17	3.53 \pm 0.57	25	30
χ^2/t 值	0.147	1.106	0.534	1.076	0.148	
P 值	0.702	0.271	0.594	0.284	0.701	

300 mg/片), 第 1 天睡前口服 300 mg 1 次; 第 2 天服药 300 mg/次, 共 2 次; 自第 3 天起服药 300 mg/次, 共 3 次。治疗期间可根据疼痛缓解程度及出现的不良反应情况酌情调整药量, 最高可将剂量调整为 1 800 mg/d, 口服分 3 次/d, 持续治疗 8 周。试验组在对照组基础上注射 1 次 A 型肉毒素(国药准字 S20171005, 爱尔兰 Allergan Pharmaceuticals 公司, 规格: 每瓶含 A 型肉毒素 100 u), 第 1 天用 0.9% 氯化钠注射液(国药准字 H34023607, 安徽双鹤药业有限责任公司, 规格: 每瓶 100 mL: 0.9 g)将 A 型肉毒素稀释为 25 u/mL, 之后用 1 mL 注射器在患者三叉神经疼痛位置及扳机点实施多点注射, 每个点注射 3.0 ~ 5.0 u, 总量为 50 ~ 200 u。两组均治疗 8 周后观察疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 疼痛情况 患者在治疗前、治疗后 2 周、治疗后 8 周静息时通过疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)^[10]评价疼痛情况, 满分 10 分, 分数越高表明患者疼痛越剧烈。

1.3.2 临床疗效 将治疗后 VAS 评分较治疗前减少 $\geq 75\%$, 对工作和生活无影响计为显效; 将治疗后 VAS 评分较治疗前减少 $50\% \sim < 75\%$, 对工作和生活有部分影响计为有效; 将治疗后 VAS 评分较治疗前减少 $< 50\%$, 甚至病情加重计为无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.3 血清 S100 β 、NSE 水平 所有患者空腹抽取静脉血液 5 mL, 离心收集血清, 采用酶联免疫吸附试验测定血清 S100 β 、NSE 水平, 严格按照试剂盒说明书进行操作, 试剂盒购自美国 USCNI Life 科技公司。

1.3.4 安全性 记录患者治疗期间药物不良反应, 包括头晕、血尿、嗜睡、肝功能异常、消化道反应以及肾功能异常。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用 t 检验或重复测量设计的方差分析; 计数资料以构成比或率(%)表示, 比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后疼痛评分比较

两组治疗前、治疗后 2 周、治疗后 8 周静息时 VAS 评分比较, 经重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点 VAS 评分有差异($F = 9.046, P = 0.000$); ②两组 VAS 评分有差异($F = 7.097, P = 0.000$), 试验组治疗后 VAS 评分较对照组低, 相对镇痛效果较好; ③两组 VAS 评分变化趋势有差异($F = 10.002, P = 0.000$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后疼痛评分比较 ($n = 55$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 8 周
对照组	6.20 \pm 0.93	4.98 \pm 0.51 ^①	3.09 \pm 0.47 ^{①②}
试验组	6.47 \pm 1.03	4.21 \pm 0.42 ^{①③}	2.48 \pm 0.39 ^{①②③}

注: ①与治疗前比较, $P < 0.05$; ②与治疗前 2 周比较, $P < 0.05$; ③与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 两组疗效比较

两组总有效率比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.407, P = 0.036$), 试验组高于对照组。见表 3。

表 3 两组疗效比较 [$n = 55$, 例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	9(16.36)	25(45.45)	21(38.18)	34(61.82)
试验组	12(21.82)	32(58.18)	11(20.00)	44(80.00)

2.3 两组治疗前后的血清神经因子的变化

两组治疗前与治疗后 8 周的 S100 β 、NSE 差值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 试验组高于对照组。见表 4。

表 4 两组治疗前后血清 S100 β 、NSE 差值比较 ($n = 55$, pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	S100 β	NSE
对照组	88.13 \pm 9.54	109.45 \pm 11.36
试验组	113.58 \pm 15.62	129.46 \pm 14.99
t 值	10.312	7.890
P 值	0.000	0.000

2.4 两组药物不良反应比较

两组药物总不良反应率比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.919, P = 0.166$)。见表 5。

表 5 两组药物不良反应比较 [n=55, 例(%)]

组别	嗜睡	头晕	消化道反应	血尿	肝功能异常	合计
对照组	5(9.09)	2(3.64)	2(3.64)	0(0.00)	0(0.00)	9(16.36)
试验组	6(10.91)	4(7.27)	3(5.45)	1(1.82)	1(1.82)	15(27.27)

3 讨论

TN 是以单侧发作为主的疼痛综合征, 发作时疼痛难忍, 严重影响患者身心健康^[11]。由于 TN 病因与发病机制尚不明确, 治疗后复发率居高不下。加巴喷丁作为新型抗癫痫药物, 在治疗慢性疼痛综合方面应用广泛, 可有效抑制机体外周损伤神经的异常放电活动, 但是加巴喷丁治疗复发性 TN 的疗效仍需进一步提升^[12-13]。近期国内外研究证实该药在疼痛疾病的治疗中具有优势^[6-8], 笔者推测加巴喷丁联合 A 型肉毒素治疗复发性 TN 可能取得满意效果, 但尚缺乏相关研究验证。

本研究结果提示, 加巴喷丁联合 A 型肉毒素治疗复发性 TN 可明显降低疼痛, 增强疗效。试验组治疗前后的 S100 β 、NSE 差值高于对照组, 提示加巴喷丁联合 A 型肉毒素治疗复发性 TN 可有效改善血清神经因子水平。试验组、对照组分别有 15 例、9 例患者出现药物不良反应, 两组药物总不良反应发生率无显著性差异, 且不良反应轻微, 均无停药情况发生, 患者耐受性良好, 表明加巴喷丁联合 A 型肉毒素治疗复发性 TN 安全性良好。A 型肉毒素是肉毒杆菌产生的一种有毒性蛋白质, A 型肉毒素可作用于机体神经肌肉接头突触前膜, 进而抑制其分泌乙酰胆碱, 中断神经冲动传递, 发挥去神经支配效果, 使人体肌肉松弛^[14-15]。机体注射 A 型肉毒素后可有效抑制神经递质、氨基酸类等神经递质的释放, 减轻神经源性炎症反应, 减少神经冲动传入神经, 进而缓解疼痛。A 型肉毒素可直接作用于机体伤害感受器, 在神经传入通路中发挥抗感受伤害作用, 且其代谢产物可通过交感神经、神经元间接作用于脊髓, 起到镇痛作用^[16]。NSE、S100 β 是中枢神经损伤的特异性指标, S100 β 对机体神经细胞的生长、增殖、分化具有重要作用, 可有效促进神经元的修复^[17-18]。当 TN 发作时机体神经源发生炎症反应, 神经细胞受损, NSE、S100 β 过量分泌并通过血脑屏障进入血液, A 型肉

毒素通过抑制神经递质、氨基酸类等神经递质的释放, 减轻神经源性炎症反应, 抑制 NSE、S100 β 分泌, 保护中枢神经系统损伤。

综上所述, 巴喷丁联合 A 型肉毒素治疗复发性 TN 可明显降低疼痛感, 增强疗效, 改善血清 S100 β 、NSE 水平, 且安全性良好。A 型肉毒素价格昂贵, 患者成本投入与获益是否相当值得进一步研究。受多方面限制, 本研究不足之处是纳入对象有限, 为单中心研究, 临床数据有限, 后期仍需开展多中心、大样本量研究进一步佐证。

参 考 文 献 :

- [1] LAMBRU G, ZAKRZEWSKA J, MATHARU M. Trigeminal neuralgia: a practical guide[J]. *Pract Neurol*, 2021, 21(5): 392-402.
- [2] CRUCCU G, DI STEFANO G, TRUINI A. Trigeminal neuralgia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8): 754-762.
- [3] IWAI Y, ISHIBASHI K, YAMANAKA K. Gamma knife radiosurgery for concurrent trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia[J]. *Cureus*, 2021, 13(12): e20717.
- [4] MCPHERSON D, WICK J Y. Gabapentin: change is in the wind[J]. *Sr Care Pharm*, 2019, 34(8): 490-498.
- [5] MUÑOZ LORA V R M, DEL BEL CURY A A, JABBARI B, et al. Botulinum toxin type a in dental medicine[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(13): 1450-1457.
- [6] 刘应林, 陈丽娟, 柳佳睿, 等. A 型肉毒毒素预防性治疗偏头痛有效性及安全性的随机对照试验的 meta 分析[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(1): 67-72.
- [7] SOUSA E D J S D, SOUSA G C D, BAIA V F, et al. Botulinum toxin type A in chronic neuropathic pain in refractory leprosy[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2019, 77(5): 346-351.
- [8] de la TORRE CANALES G, ALVAREZ-PINZON N, MUÑOZ-LORA V R M, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type a on persistent myofascial pain: a randomized clinical trial[J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(6): 395.
- [9] 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, 等. 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.
- [10] SUTHER K R, HOPP E, SMEVIK B, et al. Can visual analogue scale be used in radiologic subjective image quality assessment[J]. *Pediatr Radiol*, 2018, 48(11): 1567-1575.
- [11] ARAYA E I, CLAUDINO R F, PIOVESAN E J, et al. Trigeminal neuralgia: basic and clinical aspects[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(2): 109-119.
- [12] ANTON R F, LATHAM P, VORONIN K, et al. Efficacy of gabapentin for the treatment of alcohol use disorder in patients with alcohol withdrawal symptoms: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(5): 728-736.
- [13] KIM J Y, ABDI S, HUH B, et al. Mirogabalin: could it be the

- next generation gabapentin or pregabalin? [J]. *Korean J Pain*, 2021, 34(1): 4-18.
- [14] DELTOMBE T, LEJEUNE T, GUSTIN T. Botulinum toxin type A or selective neurotomy for treating focal spastic muscle overactivity[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, 62(4): 220-224.
- [15] SÜRMELOĞLU Ö, DAĞKIRAN M, TUNCER Ü, et al. The effectiveness of botulinum toxin type A injections in the management of sialorrhea[J]. *Turk Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 56(2): 111-113.
- [16] BRUNO V, FREITAS M E, MANCINI D, et al. Botulinum toxin type A for pain in advanced Parkinson's disease[J]. *Can J Neurol Sci*, 2018, 45(1): 23-29.
- [17] BHUCKORY S, WEGNER K D, QIU X, et al. Triplexed CEA-NSE-PSA immunoassay using Time-gated terbium-to-quantum dot FRET[J]. *Molecules*, 2020, 25(16): 3679.
- [18] HILL J D, ZULUAGA-RAMIREZ V, GAJGHATE S, et al. Activation of GPR55 induces neuroprotection of hippocampal neurogenesis and immune responses of neural stem cells following chronic, systemic inflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 76: 165-181.

(李科 编辑)

本文引用格式: 柳双桂, 朱灿敏, 杨婷. 加巴喷丁联合 A 型肉毒素治疗复发性三叉神经痛的疗效分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(16): 69-73.

Cite this article as: LIU S G, ZHU C M, YANG T. Efficacy of gabapentin combined with botulinum toxin type A in the treatment of recurrent trigeminal neuralgia[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(16): 69-73.