

重复经颅磁刺激联合加巴喷丁治疗原发性三叉神经痛的疗效及安全性评估

沙娟娟, 翟洁敏, 姚力, 苏航, 郭强

【摘要】 目的:探讨重复经颅磁刺激(rTMS)联合加巴喷丁对于原发性三叉神经痛(PTN)的治疗效果及安全性。方法:将165例PTN患者随机分为加巴喷丁组(A组)、rTMS组(B组)、rTMS联合加巴喷丁组(C组)各55例,A组患者给与加巴喷丁胶囊口服治疗,B组患者给与rTMS治疗,C组患者给与rTMS联合加巴喷丁治疗。治疗前后对患者进行视觉模拟评分(VAS)、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评定,并记录疼痛缓解率和加巴喷丁使用剂量以及不良反应发生情况。结果:3组患者组内比较,治疗2周后、4周后及治疗后1、3、6个月的VAS评分均呈下降趋势(均 $P<0.05$);与A组同时点比较,B、C组治疗4周后及治疗后随访1、3及6个月的VAS评分均显著降低(均 $P<0.05$),且C组VAS评分降低更显著($P<0.05$)。3组患者疼痛缓解情况比较均有统计学意义(均 $P<0.05$),C组疼痛缓解率均显著高于A、B组(均 $P<0.05$),且C组加巴喷丁使用剂量显著低于A组($P<0.05$)。B组各项不良反应发生率均低于A、C组(均 $P<0.05$),C组不良反应总计发生率低于A组($P<0.05$)。治疗后,3组PSQI评分均显著低于治疗前(均 $P<0.05$),且B、C组PSQI评分均显著低于A组(均 $P<0.05$),C组PSQI评分显著低于B组($P<0.05$)。结论:联合应用rTMS联合加巴喷丁能够提高原发性三叉神经痛的治疗效果,减少加巴喷丁的使用剂量,改善患者睡眠,同时减少不良反应的发生率,值得临床推广应用。

【关键词】 重复经颅磁刺激;加巴喷丁;原发性三叉神经痛;不良反应

【中图分类号】 R49;R651.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2020.06.010

Efficacy and safety of repeated transcranial magnetic stimulation combined with gabapentin in the treatment of primary trigeminal neuralgia Sha Juanjuan, Zhai Jiemin, Yao Li, et al. Department of Neurology, XD Group Hospital, Xi'an 710077, China

【Abstract】 Objective: To investigate the therapeutic effect and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with gabapentin in the treatment of primary trigeminal neuralgia (PTN). **Methods:** 165 patients with PTN were randomly divided into the gabapentin group (group A), rTMS group (group B), and rTMS combined with gabapentin group (group C), 55 cases in each group. Group A received gabapentin capsules orally, group B was treated with rTMS, and patients in group C were treated with rTMS combined with gabapentin. Before and after treatment, patients were evaluated by visual analogue score (VAS), Pittsburgh Sleep Quality Index Scale (PSQI), and the pain relief rate, gabapentin dosage and adverse reactions were recorded. **Results:** Among the three groups, the VAS scores after 2 weeks, 4 weeks, and 1, 3, and 6 months of treatment all showed a downward trend (all $P<0.05$). As compared with group A at the same time points (4 weeks and 1, 3, and 6 months after treatment), the VAS scores in groups B and C were significantly reduced (all $P<0.05$), and those in the group C were significantly lower than in the group B ($P<0.05$). The pain relief of the three groups was statistically significant (all $P<0.05$). The pain relief rates in group C were significantly higher than those in groups A and B (both $P<0.05$), and the dosage of gabapentin in group C was significantly less than that in group A ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in group B was lower than in groups A and C (both $P<0.05$), and the total incidence of adverse reactions in group C was lower than that in group A ($P<0.05$). After treatment, the PSQI scores of the three groups were significantly lower than before treatment (all $P<0.05$), those of groups B and C were significantly lower than those of group A (all $P<0.05$), and those of group C were significantly lower than those of group B ($P<0.05$). **Conclusion:** The combination of rTMS and gabapentin can improve the therapeutic effect of PTN,

reduce the dose of gabapentin, improve the sleep of patients, and reduce the incidence of adverse reactions. It is worthy of clinical application.

【Key words】 repetitive transcranial magnetic stimulation; gabapentin; primary trigeminal neuralgia; adverse reactions

基金项目:陕西省卫生科研基金(2016E006)

收稿日期:2019-07-24

作者单位:西电集团医院神经内科,西安 710077

作者简介:沙娟娟(1983-),女,副主任医师,主要从事神经痛及脑血管病的诊治。

通讯作者:翟洁敏,shaaliang@126.com

原发性三叉神经痛(primary trigeminal neuralgia, PTN)指发生在三叉神经分布区的阵发性、剧烈电击或刀割样疼痛,其主要治疗方法为药物治疗、介入治疗、手术治疗等^[1-2]。目前,加巴喷丁对于三叉神经痛具有确切的治疗效果,已成为三叉神经痛的首选药物治疗^[3]。但单用加巴喷丁对于某些顽固性疼痛患者疗效有限。手术治疗和介入治疗费用高。有研究报道^[4-5],重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)应用于三叉神经痛,疗效确切。rTMS属于无创刺激方法,磁信号可以无衰减地透过颅骨而刺激到大脑神经,通过改变它的刺激频率而分别达到兴奋或抑制局部大脑皮质功能的目的,进而有效缓解神经疼痛^[6-7]。加巴喷丁和 rTMS 作用机理不同,联合应用是否能够增强三叉神经痛的治疗效果,目前临床研究还较少。所以,本文采用 rTMS 和加巴喷丁联合治疗的方式,探讨两者联合治疗对原发性三叉神经痛的治疗效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院自 2017 年 2 月~2019 年 2 月共纳入 165 例原发性三叉神经痛的患者,本研究已获本院伦理委员会审核批准(伦审(2017)9 号)。纳入标准:年龄 ≥ 18 周岁, < 65 周岁;经头部 CT 和(或)MRI 检查确诊为原发性三叉神经痛,并符合国际头痛协会(International Headache Society, HIS)公布的 PTN 诊断标准^[8];美国麻醉医师协会分级 I 级或 II 级;视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS) ≥ 4 分;排除不能耐受加巴喷丁,颅内置有金属异物、耳蜗植人物、心脏起搏器,有癫痫病史或家族史,有系统性疾病史的患者;患者及家属知情同意。采用随机数表方法将 165 例患者分为加巴喷丁组(A 组)、rTMS 组(B 组)、rTMS 联合加巴喷丁组(C 组),每组各 55 例。3 组患者一般资料比较差异无统计学意义,见表 1。

1.2 方法 A 组患者给予单纯加巴喷丁胶囊口服治疗:加巴喷丁胶囊(江苏恩华药业公司,国药准字 H20051068)口服,起始剂量为 300mg,1 次/d,睡前服,然后于第 2d、第 3d 分别加至 2 次/d、3 次/d,并根据疼痛减轻程度动态调整用量,最少 300mg/d,最多 1800mg/d,疗程 4 周。B 组患者给予单纯 rTMS 治疗:采用 YRD CCY~II 型经颅磁刺激仪(武汉依瑞德)、“8”字形线圈。刺激部位选择患者头部健康侧初级运动皮质区域(M1),根据单次经颅磁刺激找到引起健康侧手动的位置为最佳刺激部位。线圈放置与颅骨垂直,刺激强度为 100%运动阈值,刺激频率为 1Hz,每串刺激 5s,间歇 28s,治疗时间为 20min,每周 5 次,

表 1 3 组别患者一般资料比较

项目	A 组 (n=55)	B 组 (n=55)	C 组 (n=55)	F/ χ^2	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.5 \pm 8.4	62.1 \pm 10.3	64.4 \pm 9.5	0.830	0.438
性别(例)				1.150	0.564
男	40	42	37		
女	15	13	18		
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.6 \pm 6.4	22.5 \pm 7.3	24.1 \pm 5.5	0.890	0.414
吸烟(例)	12	8	10	0.980	0.613
病程(月)	48.9 \pm 18.4	56.7 \pm 22.3	53.2 \pm 19.5	2.070	0.129
既往治疗(例)				3.080	0.798
无	25	20	27		
药物治疗	27	30	25		
导管消融	3	3	1		
手术治疗	1	2	2		
病变侧(例)				0.720	0.697
左	20	17	16		
右	35	38	39		
病变分支(例)				11.040	0.354
V1	5	7	4		
V2	12	13	15		
V3	22	25	15		
V1+V2	2	3	5		
V2+V3	11	7	18		
V1+V2+V3	3	1	2		

注:V1:三叉神经第一支;V2:三叉神经第二支;V3:三叉神经第三支。

疗程 4 周。运动阈值指能引起健侧手指产生 50 μ V 运动诱发电位时的最小刺激强度。确定方法为治疗前测定每位患者的运动阈值,即在连续 10 次的刺激过程中,至少有 50% 的刺激诱发出的 MEP 波幅大于 50 μ V 所需的最小刺激强度。C 组患者给予 rTMS 联合加巴喷丁治疗,治疗方式同 A、B 组。

1.3 评定标准 治疗及随访过程中,记录 3 组患者在治疗前、治疗 2 周后、治疗 4 周后、治疗后随访 1 个月、治疗后随访 3 个月、治疗后随访 6 个月 VAS 的变化。VAS 评分是用于疼痛评估,评为 0~10 分,得分越高疼痛越剧烈。治疗后 6 个月评估 3 组患者的疼痛缓解率:疼痛缓解率=(治疗前 VAS-治疗后 6 个月 VAS)/治疗前 VAS $\times 100\%$ 。优:疼痛缓解率 $\geq 70\%$;良:40% \leq 疼痛缓解率 $< 70\%$;差:疼痛缓解率 $< 40\%$ ^[9]。记录 A 组及 C 组患者加巴喷丁使用剂量,以及 3 组患者头晕、嗜睡、乏力等不良反应发生情况。记录 3 组患者治疗前、治疗后 6 个月匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分:PSQI 评分总分范围为 0~21 分,随着 PSQI 分数的增加,表示患者睡眠质量下降。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分率表示。采用单因素方差分析检验对 3 组患者间计量资料进行比较,两两比较采用 Newman-Keuls 法进行 Q 检验,对于不同组间计数资料的比较采用卡方检验,以 $P <$

0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者治疗前后VAS变化 3组患者组内比较,治疗2周后、4周后及治疗后1、3、6个月的VAS评分均呈下降趋势(均 $P < 0.05$);3组患者治疗前、治疗2周后组间比较,VAS评分无统计学意义;与A组同时间点比较,B、C组治疗4周后及治疗后1、3、6个月的VAS评分均显著降低(均 $P < 0.05$),且C组VAS评分降低更显著($P < 0.05$)。见表2。

表2 3组患者治疗前后VAS评分比较 分, $\bar{x} \pm s$

时间	A组 (n=55)	B组 (n=55)	C组 (n=55)	F	P
治疗前	8.74±1.23	9.02±1.01	8.94±0.90	1.030	>0.050
治疗2周后	4.64±0.84	4.84±1.22	4.55±0.80	1.280	>0.050
治疗4周后	4.03±0.79	4.43±0.75	3.88±0.57	8.820	<0.001
治疗后1个月	3.55±0.56	4.03±0.7	3.02±0.48	40.180	<0.001
治疗后3个月	3.04±0.44	3.31±0.56	2.65±0.48	24.630	<0.001
治疗后6个月	3.03±0.53	2.94±0.57	2.45±0.51	22.380	<0.001
F	56.810	50.130	73.250		
P	<0.001	<0.001	<0.001		

2.2 3组患者疼痛缓解率及用药情况比较 3组患者疼痛缓解情况比较均有统计学意义(均 $P < 0.05$),C组疼痛缓解率均显著高于A、B组(均 $P < 0.05$),且C组加巴喷丁使用剂量显著低于A组($P < 0.05$),见表3。

表3 3组患者疼痛缓解率及用药情况比较 例,%

项目	A组 (n=55)	B组 (n=55)	C组 (n=55)	F/ χ^2	P
疼痛缓解率				14.540	<0.001
优	26(47.27)	21(38.18)	40(72.73)		
良	17(30.91)	19(34.55)	10(18.18)		
差	12(21.82)	15(27.27)	5(9.09)		
加巴喷丁使用剂量				199.540	<0.001
未使用	0(0.00)	55(100.00)	0(0.00)		
300mg/d	15(27.27)	0(0.00)	47(85.45)		
300~1200mg/d	30(54.55)	0(0.00)	5(9.10)		
1200~1800mg/d	10(18.18)	0(0.00)	3(5.45)		

2.3 3组患者不良反应情况 B组各项不良反应发生率均低于A、C组(均 $P < 0.05$),C组不良反应总计发生率低于A组($P < 0.05$),见表4。

表4 3组患者不良反应情况比较 例,%

不良反应情况	A组 (n=55)	B组 (n=55)	C组 (n=55)	F/ χ^2	P
头晕	5(9.10)	2(3.64)	5(9.10)	6.420	<0.050
嗜睡	8(14.55)	0(0.00)	4(7.27)	8.620	<0.050
乏力	12(21.82)	0(0.00)	2(3.63)	19.350	<0.001
总计	25(45.45)	2(3.64)	11(20.00)	27.550	<0.001

2.4 3组患者PSQI评分比较 3组患者治疗前PSQI评分比较差异无统计学意义。治疗后,3组

PSQI评分均显著低于治疗前(均 $P < 0.05$),且B、C组PSQI评分均显著低于A组(均 $P < 0.05$),C组PSQI评分显著低于B组($P < 0.05$),见表5。

表5 3组患者PSQI评分比较 分, $\bar{x} \pm s$

时间	A组 (n=55)	B组 (n=55)	C组 (n=55)	F	P
治疗前	16.5±3.7	17.8±4.4	18.1±5.8	1.790	>0.050
治疗后	4.6±1.1	4.2±0.8	2.1±0.5	141.690	<0.001

3 讨论

本研究中,单独设立了加巴喷丁组(A组),仅给与加巴喷丁药物治疗,疗效确切,患者VAS评分显著降低,疼痛缓解优良率达78.2%,患者睡眠质量也得到了明显改善。值得注意的是,加巴喷丁组患者药物使用剂量较大,很多患者每日使用剂量达到了1200~1800mg,从而导致了较高的不良反应发生率。加巴喷丁属于抗癫痫药物,其药理学作用在于抑制神经的兴奋性冲动从而缓解疼痛^[10]。周斌等^[3]较早研究报道,加巴喷丁治疗神经痛的疗效和卡马西平基本相同,而不良反应发生率明显低于卡马西平,可以安全地应用于三叉神经痛的治疗。一项纳入13项随机对照研究共计938例患者的系统评价结果表明,加巴喷丁对于三叉神经痛患者治疗效果明显,不劣于甚至优于卡马西平,且药物起效时间较短,而药物安全性明显较优^[11]。且本文将2种方法联合使用,治疗效果显著,疼痛评分显著降低,睡眠质量明显提高,不良反应降低。李娜等^[12]将rTMS联合加巴喷丁治疗三叉神经射频热凝术后复发痛的治疗,加巴喷丁用药剂量与本文一致,结果表明联合应用组镇痛有效率和主观疼痛缓解率升高,疗效增强。本研究结果与上述结果基本一致。

已有部分研究将rTMS应用于神经病理性疼痛的治疗。rTMS治疗的关键在于其参数设置,本研究中rTMS参数设置为:刺激强度为100%运动阈值,刺激频率为1Hz,每串刺激5s,间歇28s,治疗时间为20min,也取得了良好的刺激效果,患者VAS评分显著降低,疼痛缓解的优良率达72.7%,PQSI评分显著降低,同时不良反应发生率仅为3.6%。李娜等^[4]对PTN患者采用rTMS进行头部健康侧初级运动皮质区域刺激,将rTMS参数设定为刺激频率10Hz、刺激强度80%运动阈值、刺激时间0.5s、间歇时间3s、重复次数1500个,效果显著,治疗结束后多名患者VAS降到0分。Hosomi等^[13]将rTMS参数设定为刺激频率5Hz、刺激强度100%运动阈值,取得了较好的治疗效果。三项研究的刺激部位相同,但刺激频率不同,通

过各研究参数设置发现,目前,rTMS 治疗参数的选择没有统一标准,最主要原因可能是 rTMS 的刺激参数较多,不同的参数设置会产生不同的效果,通过抑制或易化皮质的兴奋性使半球间抑制平衡正常化。本文采用的低频,主要起到抑制大脑皮层兴奋作用。rTMS 应用于神经病理性疼痛的机制分析,首先,rTMS 可能通过改变大脑皮质的兴奋性发挥镇痛作用。一项研究采用功能性磁共振对 rTMS 治疗机理进行探讨,结果表明 rTMS 具有大范围兴奋患者大脑多个运动区的作用,兴奋区域包括背侧前皮质运动区、角回运动区、初级运动皮质区、壳核和丘脑等。在上述兴奋区域中,丘脑是人体内最重要的疼痛整合中枢,负责感觉信息传递到大脑皮质,从而作为中介区域^[14]。其次,研究表明大脑高级中枢对疼痛的整合调整主要是通过丘脑腹后外侧核与腹后内侧核之间的相互抑制而完成的^[14]。另外一方面,rTMS 还可通过皮质-丘脑投射系统这一通路直接兴奋丘脑,并直接抑制感觉信息经脊髓丘脑通路的传递^[15]。

综上所述,联合应用 rTMS 联合加巴喷丁能够提高原发性三叉神经痛的疗效,减少加巴喷丁的使用剂量,改善患者睡眠,同时减少不良反应的发生率,值得临床推广应用。

【参考文献】

- [1] 林劲芝,张阳,彭若愚,等. 双靶点半月节射频热凝术治疗原发性三叉神经痛的疗效分析[J]. 中华神经医学杂志,2017,16(5):508-512.
- [2] Obermann M. Recent advances in understanding/managing trigeminal neuralgia[J]. F1000Research,2019,10(2):8-12.
- [3] 周斌,伍雪英,宋晓征,等. 加巴喷丁治疗三叉神经痛的临床观察

- [J]. 临床麻醉学杂志,2006,22(11):864-865.
- [4] 李娜,何亮亮,王小平,等. 重复经颅磁刺激治疗原发性三叉神经痛的疗效及安全性分析[J]. 中国全科医学,2016,19(12):1387-1391.
- [5] Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, et al. Longlasting analgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain[J]. J neur neur psychiat, 2005,76(6):833-838.
- [6] 张琼,蔡军,葛聪聪,等. 重复经颅磁刺激在精神分裂症中的临床研究新进展[J]. 中国康复,2017,32(4):343-346.
- [7] 董璐洁,于利国,陈沐,等. 重复经颅磁刺激对不完全性脊髓损伤患者痉挛的影响[J]. 中国康复,2017,32(4):267-270.
- [8] Olesen J. The international classification of headache disorders. 2nd edition (ICHD-II)[J]. Revue neurologique, 2005,161(6-7):689-691.
- [9] 中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组. 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] 曲丕盛,万海方,王振,等. 加巴喷丁与卡马西平治疗复发性三叉神经痛的临床随机对照研究[J]. 中国全科医学,2013,16(21):2444-2446.
- [11] 袁敏,徐丽君,肖志龙,等. 加巴喷丁对比卡马西平治疗三叉神经痛疗效与安全性的系统评价[J]. 中国药房,2014,25(40):3795-3799.
- [12] 李娜,袁蓉,贾绍芳,等. 重复经颅磁刺激联合加巴喷丁治疗三叉神经射频热凝术后复发痛的效果[J]. 中华麻醉学杂志,2017,37(5):520-523.
- [13] Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, doubleblind, crossover, sham-controlled trial[J]. Pain,2013,154(7):1065-1072.
- [14] 崔曼曼,王霁蕾,肖芳莉,等. fMRI 技术在探索原发性三叉神经痛患者静息态下脑功能变化的研究[J]. 安徽医科大学学报,2017,52(7):1029-1032.
- [15] Herrero BA, Guay S, Nixdorf DR, et al. Non-invasive brain stimulation in chronic orofacial pain: a systematic review[J]. J pain res, 2018,11(3):1445-1457.

· 外刊拾粹 ·

卒中患者的非沉浸式虚拟现实康复

卒中康复期间的治疗干预通常涉及以任务为导向的方法。虚拟现实(VR)训练可以为这种训练创建适用的练习环境。这项研究评估了非沉浸式 VR 训练对脑卒中偏瘫患者功能预后的影响。这项随机对照试验纳入了在入选前 6 个月内发生原发性卒中的 36 例患者。将受试者随机分为干预组和对照组,干预组使用 RAPAEI 智能手套接受非沉浸式 VR 训练。对照组则玩电子游戏作为一种娱乐活动。两组都接受了 24 次治疗,每次 30 分钟,每周三天,为期八周。在干预组,将算法应用于游戏类训练中,提出了具有适当难度的最优挑战任务。结果测量包括积木-箱子测试(BBT)、Jebsen 手功能测试(JT)、握力评估和 Wolf 运动功能测试(WMFT)。与基线测量相比,两组在所有结果测量指标上都取得了显著改善。与对照组相比,干预组的 BBT($P < 0.001$)、握力($P < 0.001$)和 WMFT($P = 0.032$)改善更明显。结论:这项对卒中后偏瘫患者的研究发现,使用非沉浸式虚拟现实智能手套可以促进手部力量恢复和功能的改善。

(张东云译)

Lee H, et al. Non-Immersive Virtual Reality Rehabilitation Applied to a Task Oriented Approach for Stroke Patients: Randomized, Controlled Trial. Restor Neurol Neurosci. 2020; 1-8.

中文翻译由 WHO 康复培训与研究合作中心(武汉)组织
本期由陆军军医大学西南医院刘宏亮教授主译编