

· 论 著 ·

低剂量巴氯芬辅助干预对三叉神经痛患者血清 BDNF 水平的影响*

李 鹏, 司友锋, 李 霞

山东省肥城矿业中心医院神经内科, 山东肥城 271600

摘 要:目的 低剂量巴氯芬辅助干预对三叉神经痛(TN)患者血清脑源性生长因子(BDNF)水平的影响。方法 选取 2018 年 7 月至 2019 年 6 月期间在该院就诊的 TN 患者 52 例,将患者采用密封信封法随机分为研究组与对照组,每组 26 例。对照组患者口服奥卡西平 300 mg/次,2 次/d,治疗 1 周后将剂量改为 450 mg/次,2 次/d。研究组在对照组基础上联合口服低剂量巴氯芬辅助治疗,5 mg/次,3 次/d。两组患者均接受 4 周治疗。比较 2 组患者治疗前后的血清 BDNF 水平、疼痛介质[包括 P 物质(SP)及 β -内啡肽(β -EP)、5-羟色胺(5-HT)]水平,以及临床疗效、不良反应发生率。另外,分析血清 BDNF 水平与研究组患者疼痛缓解率的关系。结果 治疗后,2 组患者血清 BDNF、SP、 β -EP 水平降低,而血清 5-HT 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$),并且研究组患者血清 BDNF、SP、 β -EP 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组患者临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间,两组患者均没有出现严重不良反应,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。经 Pearson 法和 Spearman 法分析,治疗前患者血清 BDNF 水平与血清 SP、 β -EP 水平和疼痛视觉模拟(VAS)评分($r=0.509, 0.548, 0.664, P<0.001$)呈正相关,与血清 5-HT 水平则呈负相关($r=-0.541, P<0.001$)。经 Spearman 法分析,研究组患者治疗前后血清 BDNF 水平 Δ 差值(治疗前-治疗后)与疼痛缓解率呈正相关($r=0.516, P<0.05$);而对照组患者治疗前后血清 BDNF 水平差值与疼痛缓解率则无明显相关性($r=0.201, P=0.326$)。结论 低剂量巴氯芬可辅助奥卡西平有效治疗原发性 TN,并降低血清 BDNF 水平以及疼痛介质的分泌。同时,血清 BDNF 水平与 TN 患者疼痛介质分泌和疼痛症状有关,血清 BDNF 检测水平对低剂量巴氯芬的临床疗效评估有一定参考价值。

关键词:三叉神经痛; 巴氯芬; 脑源性生长因子; 疼痛介质; 临床疗效

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.20.009 **中图法分类号:**R745.11

文章编号:1673-4130(2021)20-2473-05 **文献标志码:**A

Adjuvant intervention of low dose baclofen on serum BDNF of patients with trigeminal neuralgia*

LI Peng, SI Youfeng, LI Xia

Department of Neurology, Feicheng Mining Center Hospital of Shandong Province, Feicheng, Shandong 271600, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of the adjuvant intervention of low dose baclofen on serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level of patients with trigeminal neuralgia (TN). **Methods** A total of 52 patients with TN in the hospital were selected from July 2018 to June 2019 and were divided into control group and study group by sealed envelope method, with 26 patients in each group. Patients in the control group took oxcarbazepine orally at 300 mg once and twice a day, and the dose was changed to 450 mg once and twice a day after 1 week of treatment. On the basis of the control group, the study group added adjuvant intervention of low dose baclofen, 5 mg once, 3 times a day. Both groups received treatment for 4 weeks. Serum BDNF, pain mediators [substance P (SP), β -endorphin (β -EP), 5-hydroxytryptamine (5-HT)] levels before and after treatment, and clinical effect and the incidence of adverse reactions between the 2 groups were compared. In addition, the relationship between the change of serum BDNF level and the pain relief rate in the study group was analyzed. **Results** After treatment, serum BDNF, SP, β -EP levels were decreased in both groups,

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展资助基金项目(2017WS750)。
作者简介:李鹏,女,主治医师,主要从事脑血管病方面的研究。
本文引用格式:李鹏,司友锋,李霞.低剂量巴氯芬辅助干预对三叉神经痛患者血清 BDNF 水平的影响[J].国际检验医学杂志,2021,42(20):2473-2477.

while serum 5-HT levels were increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In addition, serum BDNF, SP, β -EP levels in the study group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P > 0.05$). The clinical effect in the study group was better than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). During the treatment, no serious adverse reactions occurred in both groups, and there was no statistical difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). Through the analysis of Pearson and Spearman, serum BDNF level before treatment was positively correlated with SP, β -EP level and VAS score ($r = 0.509, 0.548, 0.664, P < 0.001$), and was negatively correlated with serum 5-HT level ($r = -0.541, P < 0.001$). By the Spearman analysis, the Δ difference value of the serum BDNF level before treatment and after treatment was positive correlated with pain relief rate in study group ($r = 0.516, P < 0.05$), while the Δ difference value of the serum BDNF level before treatment and after treatment was not significantly correlated with pain relief rate in control group ($r = 0.201, P = 0.326$). **Conclusion** Low dose baclofenc can assist oxacepine to effectively treat primary TN and reduce serum BDNF level and secretion of pain mediators. At the same time, the serum BDNF level was related to the secretion of pain mediators and pain symptoms in TN patients. The detection of serum BDNF level has certain reference value for the clinical effect evaluation of low-dose baclofen.

Key words: trigeminal neuralgia; baclofen; brain-derived neurotrophic factor; pain mediators; clinical effect

三叉神经痛(TN)是一种单侧面部疼痛综合征,以阵发性、短暂性电击样、刀割样、烧灼样等疼痛发作为主要特征,起病急,发作时患者甚至会感觉疼痛难忍^[1-2],并且痛觉强度与刺激强度无关,还存在潜伏期、不应期等,严重影响患者日常生活。除了神经血管冲突和症状表现以外,目前没有其他明确的病变机制,因此抑制兴奋性神经信号的传导是TN治疗的主要手段之一。 γ -氨基丁酸(GABA)是中枢神经系统中重要的抑制性神经递质,而GABAB受体激活可触发脑源性神经营养因子(BDNF)的分泌,进而促进发育中大鼠海马区GABAergic突触的功能成熟^[3]。但是BDNF在TN发病机制中的作用尚不清楚,是否可作为评估临床疗效的重要指标是本课题的研究目的之一。此外,作为GABAB受体激动剂,巴氯芬在辅助治疗周围性神经痛方面表现出良好的临床效果。既往有随机对照研究证实巴氯芬在减少阵发性疼痛的发作次数方面优于安慰剂,并且联合卡马西平、腺苷钴胺等药物治疗TN均获得了更好的临床疗效^[4-5]。但奥卡西平联合低剂量巴氯芬辅助治疗TN的临床研究并不充分,故本研究旨在评价低剂量巴氯芬辅助一线药物奥卡西平用于TN患者治疗的效果以及对患者血清BDNF水平的影响,从而为临床治疗方案以及病情评估提供循证医学证据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年7月至2019年6月在本院就诊的52例TN患者,其中男18例,女34例,年龄48~74岁。在入院时接受了关于疼痛部位、持续时间、性质和严重程度的适当评估,并且按照疼痛视觉模拟(VAS)评分法对疼痛程度打分。治疗历史记

录显示了所有药物的使用情况,包括剂量、持续时间和不良反应。纳入标准:(1)符合2013年国际头痛协会(IHS)制定的第3版《国际头痛疾病分类》中原发性TN诊断标准;(2)VAS评分 ≥ 4 分(4~10分);(3)未接受过手术治疗或距上次用药治疗时间 > 2 周。排除标准:(1)通过对大脑进行核磁共振检查,明确其他继发性疾病,如多发性硬化症、神经瘤、脊索瘤、神经胶质瘤、淋巴瘤以及其他血管疾病,如动脉畸形和动脉瘤;(2)合并颅内感染、全身系统性疾病、不稳定心肺功能紊乱、凝血功能障碍、严重肝肾功能障碍者;(3)4周内服用过镇痛药物、接受外科手术治疗或有滥用药物史者;(4)智力障碍无法完成问卷调查者或者不遵守随访规定者。所有参与者均签署知情同意书,本研究通过本院伦理委员会批准。

1.2 分组及治疗方法 将电脑生成的随机数字保存在不透明的信封里,每个信封由执行干预的调查员在保密前提下打开,将患者随机分为对照组和研究组,每组26例。对照组患者口服奥卡西平(Novartis Pharma Schweiz AG,国药准字H20140098,规格:0.3g),300 mg/次,2次/d,治疗1周后将剂量改为450 mg/次,2次/d。研究组在对照组基础上联合口服低剂量巴氯芬(福安药业集团宁波天衡制药有限公司,国药准字H19980103,规格:10 mg)辅助治疗,5 mg/d,3次/d。两组患者均接受4周治疗。

1.3 检测指标 (1)收集所有患者基线资料,包括年龄、性别、体质量指数、VAS评分、病程等;(2)VAS评分:两组患者于治疗前和治疗后,在白纸上画一条10 cm长的直线,起点为无痛,即VAS评分为0分,终点为最剧烈疼痛即VAS评分为10分。患者根据自己

感受到的疼痛程度在直线上标记,从起点到标记处的长度即为疼痛的量,分数越高疼痛程度越高。(3)血清 BDNF 水平检测:两组患者于治疗前和治疗后,采集 3 mL 外周静脉血。置于采血管中,在室温下静置 1 h,然后在 3 000 r/min 4 ℃离心 8 min。每个样本收集约 1 mL 血清,在-80 ℃条件下保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(杭州联科生物技术有限公司)检测各组患者治疗前后血清 BDNF 水平。(4)血清疼痛介质检测:采用 ELISA 法检测血清 P 物质(SP)及 β-内啡肽(β-EP)、5-羟色胺(5-HT)水平。人 SP、β-EP 和 5-HT ELISA 检测试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.4 临床疗效和不良反应 两组患者均接受 4 周的治疗。根据疼痛缓解率[计算方式=(治疗前 VAS 评分-治疗后 VAS 评分)/治疗前 VAS 评分×100%]和临床症状评估临床疗效:疼痛缓解率>75%,完全不影响正常活动为显效;疼痛缓解率 50%~75%为有效;疼痛缓解率<50%,日常生活和工作仍受到严重影响为无效。将显效和有效视为有效缓解。记录患者治疗期间发生的不良反应,如头晕、嗜睡、恶心、呕吐、共济失调等,计算不良反应发生率=发生不良反

应例数/总例数×100%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验、Fisher's 精确法和秩和检验。采用 Pearson 法和 Spearman 法分析指标之间的相关性。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般临床资料比较 比较两组患者的性别组成、年龄、VAS 评分、病程、TN 类型(典型和非典型)、疼痛部位分布比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血清 BDNF 水平及疼痛介质水平比较 治疗前两组患者的血清 BDNF、SP、β-EP、5-HT 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组患者血清 BDNF、SP、β-EP 水平降低,同时血清 5-HT 水平升高,差异有统计学意义(*P*<0.05);并且研究组患者血清 BDNF、SP、β-EP 水平低于对照组,但两组患者的血清 5-HT 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 1 两组患者一般临床资料比较

组别	<i>n</i>	男性	年龄	VAS 评分	病程	类型[<i>n</i> (%)]		疼痛部位[<i>n</i> (%)]	
		[<i>n</i> (%)]	(岁, $\bar{x} \pm s$)	(分, $\bar{x} \pm s$)	(年, $\bar{x} \pm s$)	典型	非典型	左侧	右侧
对照组	26	7(26.92)	59.42±9.72	5.96±1.64	4.15±2.38	17(65.38)	9(34.62)	10(38.46)	16(61.54)
研究组	26	11(42.31)	57.42±8.85	5.73±1.61	3.92±2.26	14(53.85)	12(46.15)	7(26.92)	19(73.08)
<i>t</i> / χ^2		1.359	0.776	0.510	0.357	0.719	0.719	0.787	0.787
<i>P</i>		0.244	0.442	0.612	0.722	0.848	0.848	0.887	0.887

注:VAS:视觉模拟评分。

表 2 两组患者血清 BDNF、SP、β-EP、5-HT 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BDNF(μg/L)		SP(mg/L)		β-EP(μg/L)		5-HT(μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	26	26.63±4.66	20.33±4.35 ^a	3.87±0.57	3.54±0.67 ^a	162.41±48.20	135.90±42.70 ^a	28.34±5.52	32.65±7.47 ^a
研究组	26	26.85±4.70	16.73±3.38 ^{ab}	3.71±0.74	3.12±0.67 ^a	173.59±59.71	110.46±44.56 ^{ab}	28.07±5.46	35.39±7.24 ^a
<i>t</i>		0.170	3.332	0.873	2.260	0.745	2.102	0.177	1.343
<i>P</i>		0.866	0.002	0.387	0.028	0.461	0.041	0.860	0.185

注:与同组治疗前相比,^a*P*<0.05;与对照组治疗后比较,^b*P*<0.05。

2.3 两组患者临床疗效比较 比较两组患者临床疗效,研究组患者临床疗效优于对照组,经秩和检验,差异有统计学意义(*P*<0.05);此外,两组患者有效缓解率比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

2.4 两组不良反应发生情况比较 研究期间,对照组和研究组均没有出现严重不良反应,对照组有 1 例患者出现头晕,研究组有 1 例患者出现疲乏/嗜睡,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义(*P*>

0.05)。

表 3 两组患者临床疗效分析[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	有效缓解率
对照组	26	5(19.23)	17(65.38)	4(15.38)	22(84.82)
研究组	26	13(50.00)	13(50.00)	0	26(100.00)
<i>Z</i> / χ^2			2.718		—
<i>P</i>			0.007		0.110 [*]

注:^{*} Fisher's 精确概率法,—表示无数据。

2.5 TN 患者治疗前血清 BDNF 水平与疼痛介质和 VAS 评分关系 经 Pearson 法和 Spearman 法分析, 治疗前患者血清 BDNF 水平与血清 SP($r=0.509$,

$P<0.001$)、 β -EP($r=0.548$, $P<0.001$)水平和 VAS 评分($r=0.664$, $P<0.001$)呈正相关, 与血清 5-HT 水平则呈负相关($r=-0.541$, $P<0.001$)。见图 1。

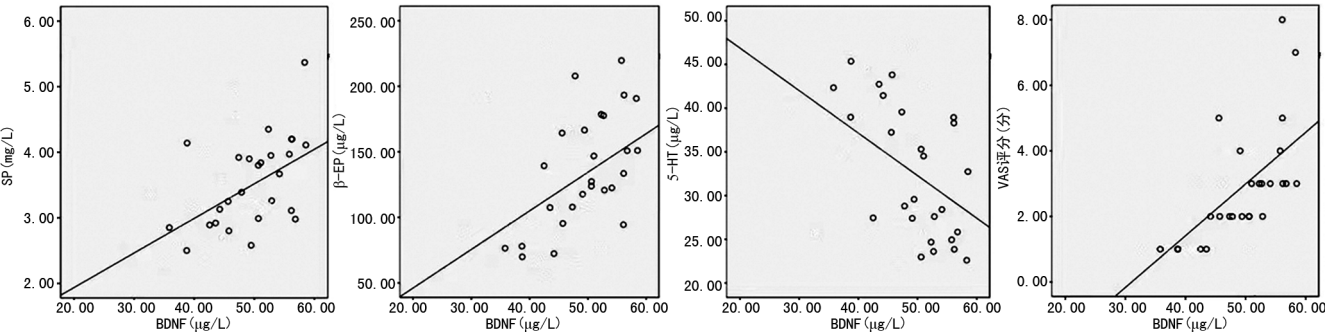


图 1 TN 患者治疗前血清 BDNF 水平与疼痛介质水平 VAS 评分的关系

2.6 治疗前后血清 BDNF 水平变化与临床疗效的关系 经 Spearman 法分析, 研究组患者治疗前后血清 BDNF 水平 Δ 差值(治疗前-治疗后)与疼痛缓解率呈正相关($r=0.516$, $P<0.05$); 而对照组患者治疗前后血清 BDNF 水平 Δ 差值(治疗前-治疗后)与疼痛缓解率则无明显相关性($r=0.201$, $P=0.326$)。见图 2。

机制尚未阐述清楚, 缺乏统一的治疗方法和药物^[6]。多数患者会采取保守治疗, 但是 25%~30% 的患者会对治疗产生抗性, 或者因药物剂量过大且用药时间过长而产生不易耐受的不良反应(以恶心、呕吐、共济失调等不良中枢系统反应为主^[7])。巴氯芬属于非抗癫痫类药物, 其不经肝脏代谢, 且无诱导、抑制作用, 更适合用于治疗中老年患者, 众多研究表明, 抗癫痫类药物联合巴氯芬治疗 TN 有良好的疗效, 且能减少不良反应发生^[8]。

巴氯芬属于 GABAB 受体激动剂, 可抑制单突触和多突触反射, 降低兴奋性突触电位和脊髓背根节之间反射电位, 钙离子内流减少、复极化过程增快, 通过抑制 P 物质、谷氨酸等兴奋性氨基酸的释放及促进抑制疼痛信息传递的递质释放, 达到镇痛的作用。可用于多种疾病的辅助镇痛治疗, 例如严重痛风等^[9]。赵敏等^[10]研究证实, 巴氯芬可用于缓解 TN 患者的疼痛程度, 且不良反应比单用卡马西平要少。此外, 在低剂量巴氯芬作为辅助治疗时, 可降低卡马西平的使用剂量以维持两种药物的协同作用^[11]。本研究给予对照组患者奥卡西平 300 mg/次, 2 次/d, 治疗 1 周后将剂量改为 450 mg/次, 2 次/d, 研究组在此基础上联合口服低剂量巴氯芬辅助治疗, 5 mg/d, 3 次/d, 剂量维持不变。本文通过秩和检验比较两组患者的临床疗效, 研究组优于对照组, 说明低剂量巴氯芬辅助奥卡西平可增加 TN 患者的临床疗效。另外, 两组均未发现严重的药物相关不良反应。

神经病理性疼痛发生的重要机制之一是神经系统中抑制性神经递质如 GABA 分泌量减少。GABA 有 3 种受体, 即 GABAA、GABAB 和 GABAC。GABAB 受体是由 GABAB1 和 GABAB2 两个亚基组成的异二聚体。这些受体位于脊髓背角突触前和突触后, 被激活后可产生镇痛作用。GABA 信号系统早已被指南建议作为促进神经性疼痛恢复的治疗靶标之

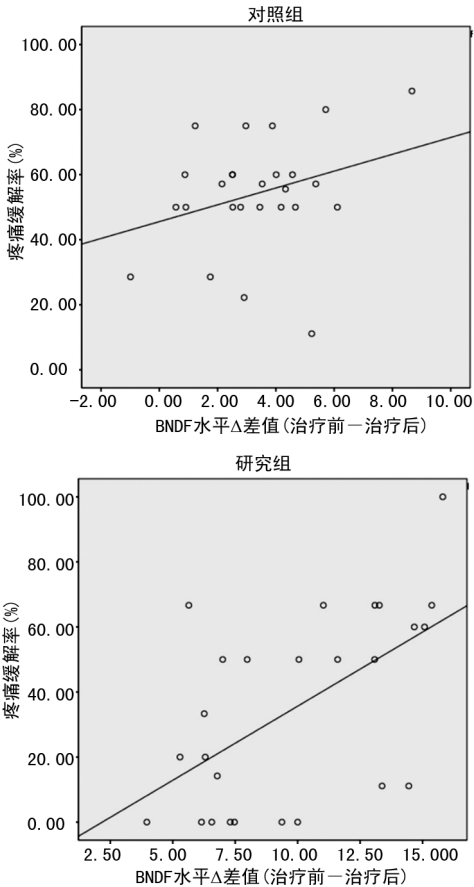


图 2 两组患者治疗前后血清 BDNF 水平 Δ 差值与疼痛缓解率的相关性

3 讨 论

TN 我国的发病率较高, 由于对于 TN 的发病

一^[12]。GABAB 受体存在于脊髓白质的神经元间室,并在脊髓背角的 I ~ IV 层呈高表达。在这些位点,GABAB 受体与谷氨酸脱羧酶(GAD)和初级传入纤维共定位。既往在许多急性疼痛试验中证实,缺乏功能性 GABAB 受体的小鼠表现出明显的痛觉过敏,说明 GABAB 受体在伤害性感受中发挥着重要作用。此外,一些临床试验也表明,GABAB 受体激动剂(如巴氯芬)有助于治疗疱疹后神经痛、糖尿病神经病变和偏头痛等^[13-14]。本文同样证实低剂量巴氯芬辅助奥卡西平有助于改善 TN 患者的临床疼痛症状,并且增加血清 BDNF 水平。一些大鼠和人类的研究已经证明了 GABA-神经传导和 BDNF 释放之间的相互作用。一方面,BDNF 可以通过激活突触后原肌球蛋白受体激酶 B 型受体来抑制或增强 GABA 受体活性;另一方面,氨酸-GABA 系统之间平衡的改变也会影响 BDNF 的分泌^[15]。在本研究发现 TN 患者治疗前血清 BDNF 水平与疼痛介质水平有关,说明这两种因子在一定程度上可以反映 TN 患者病情的严重程度。此外,经治疗后,研究组患者血清 BDNF 水平增加较对照组更明显,而且研究组患者治疗后较治疗前血清 BDNF 水平降低值(Δ 差值)与疼痛缓解率呈正相关,说明 BDNF 可用作评估巴氯芬辅助治疗效果的参考指标;对于对照组患者,疼痛缓解率与血清 BDNF 水平 Δ 差值(治疗前-治疗后)则无明显相关性。因此本文推测低剂量巴氯芬可能是通过激活 GABAB 受体活性,进而抑制 BDNF 的分泌,而 BDNF 表达减少则反过来增强了氯化钾共转运蛋白 KCC2 对 GABA 能神经元的抑制作用,从而降低了伤害性信息的传导。

综上所述,低剂量巴氯芬可辅助一线药物奥卡西平用于原发性 TN 的治疗,并降低血清 BDNF 水平以及疼痛介质的分泌,治疗效果显著,可作为临床优先选择的治疗方案。同时,检测血清 BDNF 水平可以反应低剂量巴氯芬的临床疗效,对于患者治疗反应的评估有一定的参考价值。

参考文献

[1] 顿英俏,纪俊宇,张亚楠,等. 三叉神经痛的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报,2020,46(10):949-955.
 [2] CRUCCU G,DI STEFANO G,TRUINI A,et al. Trigeminal neuralgia[J]. N Engl J Med,2020,383(8):754-762.
 [3] LIU J H,LI Z L,LIU Y S,et al. Astrocytic GABA(B) receptors in mouse hippocampus control responses to be-

havioral challenges through astrocyticBDNF[J]. Neurosci Bull,2020,36(7):705-718.
 [4] PURI N,RATHORE A,DHARMDEEP G,et al. A clinical study on comparative evaluation of the effectiveness of carbamazepine and combination of carbamazepine with baclofen or capsaicin in the management of trigeminal neuralgia[J]. Niger J Surg,2018,24(2):95-99.
 [5] 向周,江敏,谢扉,等. 巴氯芬联合腺苷钴胺治疗三叉神经痛的效果及对术后并发症的影响[J]. 重庆医学,2020,49(4):606-609.
 [6] 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.
 [7] 吉瑶,董艳芳,周昊,等. 原发性三叉神经痛的发病机理及治疗现状[J]. 立体定向和功能神经外科杂志,2019,30(3):182-186.
 [8] 皮治兵,杨学志,彭宇,等. 低剂量巴氯芬辅助治疗对三叉神经痛患者的疗效及对炎症因子、氧化应激反应的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2020,30(3):317-322.
 [9] CREAMER M,CLOUD G,KOSSMEHL P,et al. Effect of intrathecal baclofen on pain and quality of life in post-stroke spasticity[J]. Stroke,2018,49(9):2129-2137.
 [10] 赵敏,李育,田学辉,等. 巴氯芬联合卡马西平治疗原发性三叉神经痛临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(15):88-90.
 [11] CHISARI C G,SGARLATA E,ARENA S,et al. An update on the pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis[J]. Expert Opin Pharmacother,2020,21(18):2249-2263.
 [12] TERUNUMA M. Diversity of structure and function of GABAB receptors:a complexity of GABAB-mediated signaling[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci,2018,94(10):390-411.
 [13] MIGLIORINI F,MAFFULLI N,ESCHWEILER J,et al. The pharmacological management of chronic lower back pain[J]. Expert Opin Pharmacother,2021,22(1):109-119.
 [14] NOSEDA R,BORSOOK D,BURSTEIN R. Neuropeptides and neurotransmitters that modulate thalamo-cortical pathways relevant to migraine headache[J]. Headache,2017,57(2):97-111.
 [15] PORCHER C,MEDINA I,GAIRSA J L. Mechanism of BDNF modulation in GABAergic synaptic transmission in healthy and disease brains[J]. Front Cell Neurosci,2018,12(8):273-276.

(收稿日期:2020-12-31 修回日期:2021-04-17)