

# 卡马西平治疗三叉神经痛致头晕的发病机制探讨<sup>Δ</sup>

孙琳<sup>1\*</sup>, 郭媛媛<sup>2</sup>, 周泽军<sup>1</sup>, 邓琼<sup>1</sup>, 陈世玉<sup>1</sup>, 杨晓秋<sup>1#</sup> (1. 重庆医科大学附属第一医院疼痛科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院麻醉科, 重庆 400016)

中图分类号 R453.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4535-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.07

**摘要** 目的:探讨卡马西平治疗三叉神经痛致头晕的可能发病机制。方法:回顾性研究我院确诊为原发性三叉神经痛的129例患者,21例患者未服用卡马西平治疗,74例患者服用卡马西平每日剂量<600 mg,34例患者服用卡马西平每日剂量≥600 mg。通过磁共振成像和磁共振断层血管造影检查脑供血不足的情况及三叉神经根出口区周围的血管结构,探讨不同卡马西平使用剂量、不同脑供血不足状态、不同三叉神经血管结构与卡马西平致头晕的关系。结果:未服用卡马西平的患者未出现头晕,服用卡马西平每日剂量<600 mg与每日剂量≥600 mg的患者头晕的发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。无脑供血不足的患者头晕的发生率较脑供血不足和脑梗死的患者显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而脑梗死的患者头晕的发生率与脑供血不足的患者比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。血管未接近神经、血管接近神经未压迫、血管压迫神经的患者头晕的发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:脑供血不足是卡马西平治疗三叉神经痛致头晕的可能发病机制之一,而药物剂量、神经血管结构与卡马西平治疗三叉神经痛致头晕并无显著相关性。

**关键词** 卡马西平;三叉神经痛;头晕;发病机制;脑供血不足

## Pathogenesis of Carbamazepine in the Treatment of Trigeminal Neuralgia-associated Dizziness

SUN Lin<sup>1</sup>, GUO Yuan-yuan<sup>2</sup>, ZHOU Ze-jun<sup>1</sup>, DENG Qiong<sup>1</sup>, CHEN Shi-yu<sup>1</sup>, YANG Xiao-qiu<sup>1</sup> (1. Dept. of Pain Management, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Dept. of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate possible pathogenesis of carbamazepine (CBZ) in the treatment of trigeminal neuralgia (TN)-associated dizziness. METHODS: 129 patients diagnosed as primary TN of our hospital were studied retrospectively; 21 patients were not treated with CBZ; 74 treated with CBZ with daily dose<600 mg; 34 treated with CBZ with daily dose ≥600 mg. MRI and MRTA were used to detect insufficiency of cerebral blood supply and surrounding vascular structures of the exit zone of the trigeminal nerve root, and investigate the relationship of CBZ amount, different states of cerebral blood supply insufficiency, vascular structures of different trigeminal nerve root with CBZ-associated dizziness. RESULTS: There was no significant difference in the incidence of dizziness among patients without CBZ therapy, receiving CBZ with daily dose ≥600 mg or < 600 mg ( $P>0.05$ ). The incidence of dizziness in patients without insufficiency of cerebral blood supply was decreased significantly in patients with insufficiency of cerebral blood supply and cerebral infarction ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of dizziness in patients with cerebral infarction and those with insufficiency of cerebral blood supply ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of dizziness among patients without vascular close to never, those with vascular close to never but without neurovascular compression and those with neurovascular compression ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Insufficiency of cerebral blood supply is a possible pathogenesis of CBZ in the treatment of TN-associated dizziness, but there is no significant relationship of drug dosage and nerve vascular structures with CBZ in the treatment of TN-associated dizziness.

**KEYWORDS** Carbamazepine; Trigeminal neuralgia; Dizziness; Pathogenesis; Insufficiency of cerebral blood supply

三叉神经痛(Trigeminal neuralgia, TN)是在三叉神经分布区内出现的阵发性剧痛,是常见的头面部发作性疼痛疾病。TN根据致病原因分为原发性和继发性,其中以原发性较多,有报道其发病率为8/10万,50~60岁为高发年龄,发病机制不明<sup>[1-2]</sup>。卡马西平是最有效的治疗TN的一线药物,但约20%~

40%的TN患者服用卡马西平会发生不良反应,其中头晕是较常见的不良反应。为探讨卡马西平治疗TN致头晕的可能发病机制,笔者开展了本研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性研究从2011年1月—2013年1月在我院确诊为原发性TN的129例患者。所有患者均符合原发性TN的诊断标准,神经系统无阳性体征,经头颅电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)或磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)检查已排除继发性TN,并排除严重躯体疾病、药物过敏等患者。同时,合并高血压、心脏疾患、慢性阻塞性肺

Δ 基金项目:卫生部国家临床重点专科建设项目(财社[2011]170号)

\* 主治医师,硕士。研究方向:慢性疼痛诊疗。电话:023-89012623。E-mail:sun1508693@126.com

# 通信作者:副主任医师,副教授。研究方向:慢性疼痛诊疗。电话:023-89012623。E-mail:yxq9906@sina.com

疾病及糖尿病等慢性疾病未控制患者,以及合并癫痫等其他疾病需要服用卡马西平患者未纳入。所有患者肝肾功能、血常规、尿常规等检查均正常。其中,男性50例,女性79例;年龄36~86岁,平均年龄(64.21±13.52)岁;平均病程(32.38±23.55)月;疼痛程度入院时数字分级评分法(Numeric rating scales, NRS)评分为(7.24±1.17)分,出院时NRS评分为(1.63±1.39)分。

## 1.2 治疗方法

卡马西平药品说明书镇痛剂量推荐每日400~800 mg。本研究中,21例患者未服用卡马西平治疗,74例患者服用卡马西平(广东华南药业集团有限公司,规格:100 mg)每日剂量<600 mg,34例患者服用卡马西平每日剂量≥600 mg。

## 1.3 观察指标

对TN患者入院前发病及治疗过程中出现头晕症状与否进行记录,头晕包括头昏、眩晕、视物旋转、行走不稳等。通过MRI和磁共振断层血管造影(Magnetic resonance tomographic angiography, MRTA)检查脑供血不足的情况及三叉神经根出口区周围的血管结构。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件处理数据。计量数据呈正态分布或经转化呈正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均通过方差齐性检验进行单因素方差分析;计数资料以实际发生例数及百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同卡马西平使用剂量患者头晕情况比较

未服用卡马西平组、每日剂量<600 mg组、每日剂量≥600 mg组患者的性别、年龄、病程及疼痛评分等比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果,未服用卡马西平的患者未出现头晕;服用卡马西平每日剂量<600 mg与未服用卡马西平的患者头晕的发生率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );服用卡马西平每日剂量<600 mg与每日剂量≥600 mg的患者头晕的发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表1。

表1 不同卡马西平使用剂量患者头晕情况比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of the incidence of dizziness among patients treated with different dose of CBZ [case(%)]

组别	卡马西平相关头晕发生情况	
	无	有
未服用卡马西平( $n=21$ )	21(100.0)	0
每日剂量<600 mg( $n=74$ )	51(68.9)*	23(31.1)*
每日剂量≥600 mg( $n=34$ )	27(79.4)	7(20.6)

与未服用卡马西平组比较: \* $P < 0.05$

vs. group not treated with CBZ: \* $P < 0.05$

### 2.2 不同脑供血不足状态患者头晕情况比较

结合MRI及MRTA结果,将患者分为无脑供血不足组(51例)、脑供血不足组(MRI及MRTA检查显示有脑供血不足信号但未出现脑梗死,37例)及脑梗死(陈旧性)组(41例),3组患者的性别、年龄、病程及疼痛评分等比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果,无脑供血不足的患者头晕的发生率较脑供血不足和脑梗死的患者显著降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );脑梗死的患者头晕的发生率与脑供血不足的患者比较,差异无统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表2。

### 2.3 不同三叉神经血管结构患者头晕情况比较

结合MRI及MRTA结果,将患者分为血管未接近神经组(66例)、血管接近神经未压迫组(MRI及MRTA检查显示血管接近三叉神经但未压迫,38例)及血管压迫神经组(25例),3组患者的性别、年龄、病程及疼痛评分等比较,差异均无统计学

意义( $P > 0.05$ )。结果,血管未接近神经、血管接近神经未压迫、血管压迫神经的患者头晕的发生率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表3。

表2 不同脑供血不足状态患者头晕情况比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the incidence of dizziness among patients with different insufficiency condition of cerebral blood supply [case(%)]

组别	卡马西平相关头晕发生情况	
	无	有
无脑供血不足( $n=51$ )	47(92.2)	4(7.8)
脑供血不足( $n=37$ )	22(59.5)*	15(40.5)*
脑梗死( $n=41$ )	30(73.2)*	11(26.8)*

与无脑供血不足组比较: \* $P < 0.05$

vs. group without insufficiency of cerebral blood supply: \* $P < 0.05$

表3 不同三叉神经血管结构患者头晕情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the incidence of dizziness among patients with different trigeminal vascular structures [case(%)]

组别	卡马西平相关头晕发生情况	
	无	有
血管未接近神经( $n=66$ )	47(71.2)	19(28.8)
血管接近神经未压迫( $n=38$ )	33(86.8)	5(13.2)
血管压迫神经( $n=25$ )	19(76.0)	6(24.0)

## 3 讨论

TN被称为“天下第一痛”。原发性TN的病因以及发病机制尚未明确,大致为以下两方面:(1)中枢性病因。三叉神经脊束核内或中枢其他部位感觉性癫痫样放电,但此学说难以解释临床许多现象。(2)周围性病因。临近的血管压迫三叉神经根;动脉硬化引起三叉神经供血不足;多发性硬化或自发性脱髓鞘疾病<sup>[2-3]</sup>。卡马西平是治疗TN的一线药物,在英国等国家,卡马西平是唯一特别许可用于TN治疗的药物,研究发现该药可以100%缓解70%患者的疼痛。然而,接受卡马西平治疗的很多患者都会出现不良反应,尤其老年患者,主要影响中枢神经系统<sup>[2]</sup>。相关研究指出,老年人神经系统不良反应发生率高,常见的严重不良反应为神经毒性作用,多发生在用药后1~2周<sup>[4-5]</sup>。有关卡马西平治疗TN致头晕的报道中,很多涉及以小脑受损为主的神经系统功能障碍的种种表现,如出现头晕、共济失调、水平性眼震、走路不稳、构音障碍等<sup>[6]</sup>,从而导致停药或更换治疗,延长患者病程及治疗时间。

本研究暂排除脑供血不足在研究中独立引起头晕的情况,亦排除血压控制不佳等其他因素导致头晕的情况,仅探讨用药剂量、脑供血不足状态和三叉神经血管结构与卡马西平相关头晕的可能相关性。

本研究结果显示,未服用卡马西平的患者未出现头晕,而服用不同剂量卡马西平的患者头晕的发生率比较差异无统计学意义。这与既往认为卡马西平在治疗癫痫等疾病时引起神经系统不良反应发生与血药浓度呈正相关的研究结论<sup>[7]</sup>不一致,考虑原因为卡马西平治疗TN的机制与治疗癫痫等疾病的机制不同。卡马西平通过稳定神经细胞膜,抑制钠离子通路,并降低高频冲击后突触易化或递质失衡,作用于网状结构-丘脑系统,抑制三叉神经脊束核-丘脑系统病理性多神经元冲动传导<sup>[4-5]</sup>,从而发挥镇痛作用。

本研究结果显示,无脑供血不足的患者头晕的发生率较脑供血不足和脑梗死的患者显著降低,而脑梗死的患者头晕的发生率与脑供血不足的患者比较,差异无统计学意义;血管未接近神经、血管接近神经未压迫、血管压迫神经的患者头晕

# 非洛地平缓释片对比福辛普利钠片治疗肾性高血压的临床观察

周庆丰\*, 储凌伟(临安市昌化人民医院, 浙江 临安 311321)

中图分类号 R544.1<sup>+</sup>4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4537-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.08

**摘要** 目的:比较非洛地平缓释片与福辛普利钠片治疗肾性高血压的临床疗效和安全性。方法:将62例肾性高血压患者随机均分为观察组与对照组。对照组患者服用福辛普利钠片,10 mg/次,qd;观察组患者服用非洛地平缓释片,5 mg/次,qd。两组患者均连用8周,治疗过程中根据血压控制情况调整剂量。比较两组患者的临床疗效、生活质量评价量表(SF-36)评分及不良反应。结果:观察组患者治疗后的总有效率和SF-36各项评分均显著高于对照组,两组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组患者的不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:非洛地平缓释片治疗肾性高血压临床疗效和生活质量改善优于福辛普利钠片,而安全性相似。

**关键词** 肾性高血压;非洛地平缓释片;福辛普利钠片;生活质量;临床疗效;安全性

## Clinical Observation of Felodipine Sustained-release Tablets versus Fosinopril Sodium Tablets in the Treatment of Renal Hypertension

ZHOU Qing-feng, CHU Ling-wei (Changhua People's Hospital of Lin'an City, Zhejiang Ling'an 311321, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare clinical efficacy and safety of Felodipine sustained-release tablets vs. Fosinopril sodium tablets in the treatment of renal hypertension. METHODS: 62 cases of renal hypertension were randomly divided into observation group and control group. Control group was given Fosinopril sodium tablets 10 mg/time, qd; observation group was treated with Felodipine sustained release tablets, 5 mg/time, qd. Treatment course of 2 groups lasted for 8 week, and drug dosage was adjusted according to blood pressure during treatment. Clinical efficacy, SF-36 score and ADR were compared between 2 groups. RESULTS: The total effective rate and SF-36 score of observation group were significantly higher than those of control group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ); there was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: For renal hypertension, Felodipine sustained-release tablets are better than Fosinopril sodium tablets in clinical efficacy and the improvement of life quality, but they have similar safety.

**KEYWORDS** Renal hypertension; Felodipine sustained-release tablets; Fosinopril sodium tablets; Life quality; Clinical efficacy; Safety

的发生率比较,差异均无统计学意义。说明脑供血不足的患者发生卡马西平相关头晕的几率高于无脑供血不足的患者,而其发生率与脑供血不足的程度不相关。并且,神经血管结构并不影响卡马西平相关头晕的发生。由此可以推测,脑供血不足是卡马西平治疗TN致头晕的可能发病机制之一。但是,该机制与脑供血不足和脑梗死本身引起头晕的机制不同。脑供血不足和脑梗死时,血流量减少导致大脑供氧不足而引起头晕。卡马西平则是通过引起小脑超微结构改变以及导致小脑神经细胞过度凋亡而引起头晕等不良反应<sup>[6]</sup>。然而,脑供血不足损伤可以导致钠离子通道损伤,影响神经损伤及恢复<sup>[6]</sup>。因此,推测脑供血不足对钠离子通道的作用和卡马西平对钠离子通道的作用相互影响,协同引起小脑超微结构改变从而导致头晕的发生,此机制有待于进一步研究证明。

本研究不足之处在于作为回顾性研究,未能对血药浓度进行动态监测,且样本量亦较小。下一步可进行前瞻性、大样本、多中心研究,为以后TN的个体化治疗及新药开发和应用提供依据,更好地指导临床用药。

综上所述,通过本研究得出以下结论:脑供血不足是卡马西平治疗TN致头晕的可能发病机制之一,而药物剂量、神经血管结构与卡马西平治疗TN致头晕并无显著相关性。

### 参考文献

\*主管药师。研究方向:临床药理学。E-mail: zqfeng888@163.com

- [1] Spatz AL, Zakrzewska JM, Kay EJ. Decision analysis of medical and surgical treatments for trigeminal neuralgia: how patient evaluations of benefits and risks affect the utility of treatment decisions[J]. *Pain*, 2007, 131(3):302.
- [2] Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia[J]. *BMJ*, 2014, 348:g474.
- [3] 黄如训. 神经病学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2010: 259-259.
- [4] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 16版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 220-220.
- [5] 王萍, 任榕娜. 抗癫痫药物的毒副作用[J]. 国际内科学杂志, 2007, 34(2):91.
- [6] 孙倩. 卡马西平对成年大鼠额叶及小脑神经细胞凋亡的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [7] 阮志芳, 何文钦. 卡马西平致老年小脑性共济失调[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(32):7 652.
- [8] Yao C, Williams AJ, Hartings JA, et al. Down-regulation of the sodium channel Na(v)1.1 alpha-subunit following focal ischemic brain injury in rats: in situ hybridization and immunohistochemical analysis[J]. *Life Sci*, 2005, 77(10):1 116.

(收稿日期:2014-05-27 修回日期:2014-11-17)