

阿米替林对脊髓电刺激治疗幻肢痛疗效的影响

常崇旺 耿 宁 李 楠 王 景 马久红 王学廉[△]

(第四军医大学唐都医院神经外科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:本研究旨在探讨阿米替林干预对脊髓电刺激(SCS)治疗幻肢痛疗效的影响。**方法:**研究对象为2007年1月至2009年6月在我科行SCS置入术且符合入组标准并自愿参加研究的幻肢痛患者,共获7例。术后SCS均开启,阿米替林治疗在术后1个月时开始。疼痛、情绪、生活质量评估采用视觉模拟评分法(visual analogue scales, VAS法),现时疼痛强度评分法(present pain intensity, PPI),综合性医院焦虑抑郁量表(The Hospital Anxiety and Depression Scale, HAD),疼痛失能指数(Pain disability index, PDI)。**结果:**(1)开启SCS后患者的疼痛、抑郁焦虑情绪及生活质量均得到显著改善。(2)所有患者在使用阿米替林治疗以后疼痛、情绪及生活质量也显著改善。**结论:**阿米替林能显著提高SCS对幻肢痛的疗效。

关键词:幻肢痛;脊髓电刺激;阿米替林;疗效

中图分类号:R441.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)21-4061-04

Influence of Amitriptyline to the Effectiveness of the Spinal Cord Stimulation to the Phantom Limb Pain

CHANG Chong-wang, GENG Ning, LI Nan, WANG Jing, MA Jiu-hong, WANG Xue-lian[△]

(Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038)

ABSTRACT Objective: We aimed to study how the amitriptyline intervention would have impact the curative effects of the phantom limb pain (PLP) patients who had been treated with the spinal cord stimulation (SCS). **Methods:** All the PLP patients who accepted the SCS implantation at our therapy centre during January 2007 to June 2009 and who fit in the selected standard and were the volunteers to this research were selected as subjects and we obtained 7 patients finally. All the patients' SCS were opened post-operation immediately and all the patients were taken amitriptyline one month post-operation. We used visual analogue scales (VAS), present pain intensity (PPI), the hospital anxiety and depression scale(HAD) and pain disability index(PDI) to assess the severity of pain, mood and the quality of life of the patients. **Results:** The pain, depression and anxiety mood and quality of life of these patients were improved dramatically after opened SCS post-operation. We obtained the same consequence after taken amitriptyline post-operation. **Conclusion:** Amitriptyline can promote the effectiveness of SCS of the PLP patients.

Key words: Phantom limb pain; Spinal cord stimulation; Amitriptyline; Effectiveness

Chinese Library Classification(CLC): R441.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)21-4061-04

前言

幻肢痛(phantom limb pain, PLP)是神经痛的一种类型,是主观感觉已切除的肢体仍然存在,并有不同程度、不同性质疼痛的幻觉现象^[1]。脊髓电刺激术(spinal cord stimulation, SCS)最早由Shealy(1967年)提出,Dooley(1975年)改进,但由于疗效的不稳定性,使其迟迟未被广泛接受及推广。如何提高SCS对PLP的有效率成为研究热点之一。三环类抗抑郁药(TCAs)被证明对PLP有效^[2]。本研究拟探讨三环类抗抑郁药(TCAs)阿米替林(Amitriptyline)对SCS治疗PLP疗效的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究对象为2007年1月至2009年6月在我科行SCS置

入术并自愿参加本研究的PLP患者。

入组标准:(1)研究对象均为单个肢体截除,患者均有幻肢疼痛,表现为已截肢体远端麻痛、烧灼痛、针刺样痛、压榨痛、抽搐样疼痛等。(2)患者疼痛程度平均为中度以上(视觉模拟评分法^[3](visual analogue scales, VAS法)≥5分),影响日常活动、进食及睡眠。应用多种止痛方法效果不明显或副作用大。(3)每位患者均接受了SCS置入术,使用的脊髓刺激器均为Medtronic公司生产,且型号相同。(4)排除标准:①有明显残肢端疼痛;②对三环类药物过敏者;③有严重心脏病、近期有心肌梗死发作史、癫痫、青光眼、尿潴留、甲状腺机能亢进、肝功能损害者;④妊娠及哺乳期妇女;⑤肝、肾功能严重不全、前列腺肥大、老年或心血管疾病患者。(5)剔除标准:①用药过程中出现不良反应而必须停药者,不记疗效,但记录不良反应;②用药过程中无不良反应,但因其它不能预料的原因而中断治疗者;③患者自行放弃使用或加用其它药物及用药时间未超过1周者;④SCS刺激器出现故障或伤口问题不得不拔除者。(6)安全标准:①使用期间监测心电图,出现异常应立即停用;②曾使用单胺氧化酶抑制剂者,应在停用单胺氧化酶抑制剂后14天,才能使

作者简介:常崇旺, (1979-), 博士, 主治医师

△通讯作者:王学廉, 主任医师, 教授。电话:029-84777284,

邮箱:wxlian@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2011-03-22 接受日期:2011-04-15)

用;③患者有转向躁狂倾向时应立即停药;④用药期间不宜驾驶机动车、操作机械或高空作业。

符合上述入选标准共 8 例,因伤口愈合不良将 SCS 刺激器拔除而剔除 1 例,最后共 7 例患者完成了整个研究过程。其中男性 6 例,女性 1 例,年龄 36.83 ± 5.71 岁(27~54 岁);病程最短 2 年,最长 7 年,平均 4.35 ± 2.23 年;其中大腿截肢 5 例,小腿截肢 1 例,前臂截肢 1 例。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 采用美国美敦力(Medtronic)公司生产的 Kinetra7428 型可植入神经刺激系统。植入后首先连接体外试验性刺激器,测试 7~10 d,如 VAS 评分降低 3 分及以上,则可植入永久性刺激器。

在 CT 引导下,进行穿刺定位,将刺激电极置入硬膜外腔后外侧间隙(患侧)。对于黄韧带钙化而不能进行常规穿刺植入的患者,采取经椎板钻孔植入。具体方法是:用直流式电钻,钻头直径 3.5 mm,在棘突根部旁开约 0.5 cm 处,与棘突约成 15° 夹角,钻头向尾侧倾斜约 45° ,缓慢钻入。注意持稳电钻,防止突然钻入伤及硬脊膜。钻孔后,试将电极植入,以植入时无阻力感为适中,否则应将钻孔再适度扩大,以免损伤导线及电极。在棘突根部用大布巾钳或细钻头钻孔,用细钢丝或 10 号丝线穿过骨孔,将电极线固定于棘突旁的椎板上。将电极线经皮下隧道引至腹壁侧后,连线刺激器,并将其置入皮下。

1.2.2 用药方法 术前 1 周开始所有患者停用所有与减轻疼痛有关的药物,并在术前 3 天时进行观测指标的临床评估作为本研究的基线值。术后所有患者 SCS 均开启,且调整参数的原则为最大限度的改善疼痛;阿米替林治疗在术后 1 个月时开始,开始一次 25mg,一日 2~3 次,然后根据患者疼痛和耐受情况逐渐增至一日 150~250mg,一日 3 次,高量一日不超过 300 mg;阿米替林的使用原则同样为在安全剂量内最大限度的改善疼痛。

1.3 观测指标和临床评估

1.3.1 疼痛评估 采用 Micheal 等介绍的 VAS 法,0 分代表无疼痛,10 分代表主观感觉认为最剧烈的疼痛。现时疼痛强度评分法(present pain intensity, PPI),0 分代表无痛,5 分代表难以忍受的疼痛。

1.3.2 抑郁、焦虑状况评估 综合性医院焦虑抑郁量表(The Hospital Anxiety and Depression Scale, HAD) 是用来发现和评定综合性医院病人的焦虑和抑郁状态的可靠工具。共 14 题,采用 0-3 分的 4 级评分法。可分为焦虑亚量表(HAD(a))和抑郁亚量表(HAD(d))。

1.3.3 生活质量评估 采用疼痛失能指数(Pain disability index, PDI)评估患者因疼痛对家庭生活、娱乐、社交活动、职业、性生活、自理及生存必须活动等 7 方面的损害程度。0 分代表无影响,10 分代表完全影响。用所得分数除以满分(70 分)即为 PDI。

1.3.4 检测指标 所有患者均在研究期间检测以下指标:血常规、尿常规、肝肾功能、血压、心电图。

以上观测数据采集时间为:术前 3 天(基线),术后 1 个月(开启 SCS 治疗 1 个月的效果),术后 2 个月(用阿米替林

+SCS 干预 1 个月后的效果),术后 4 个月(用阿米替林+SCS 干预 3 个月后的效果),术后 7 个月(用阿米替林+SCS 干预 6 个月后的效果),术后 13 个月(用阿米替林+SCS 干预 12 个月后的效果)。

1.3.5 安全性评定指标 按不良反应程度(如抗胆碱能反应:多汗、口干、视物模糊、排尿困难、便秘等;中枢神经系统不良反应:嗜睡、震颤、眩晕等;体位性低血压;癫痫发作、骨髓抑制及中毒性肝损害等。)分 5 级:①无不良反应;②轻度不良反应,未影响日常活动,无需处理,症状自行消失;③中度不良反应,并影响日常活动,经对症处理后症状消失;④重度不良反应,明显影响日常活动,需停药及对症处理后症状消失;⑤危及生命。

1.4 统计分析

本研究数据以均数 $\pm$ 标准差表示,应用 SPSS11.0 统计软件,采用多个相关样本平均数差异的方差分析,配对样本 t 检验等方法,两组间比较显著性检验为 $P < 0.05$,进行多时间点比较的显著性检验为 $P < 0.01$ 。

2 结果

2.1 治疗组疼痛的改善状况

本研究中对疼痛的有效率计算以 VAS 值为依据,公式为:(术前 3 天的评估值-术后某一时点的评估值)/术前 3 天的评估值(基线) $\times$ %。如表 1 示,术后 1 个月时(SCS 开启 1 个月后)均值为 4.86,SCS 对疼痛的有效率为 49.9%;术后 2 个月时(SCS+阿米替林干预 1 个月后),治疗组对疼痛的有效率为 72.1%;在术后 13 个月时,治疗组(SCS+阿米替林)对疼痛的有效率为 66.1%,较术后 2 个月时变差($P < 0.01$)。

2.2 治疗组术前于术后不同时间点各观测值均值的比较

如表 2 示,(1)与术前 3 天时比较,术后各时间点的 VAS 及 PPI、HAD(a)、HAD(d)、PDI 均值均减少且有统计学意义。(2)与术后 1 个月时比较,术后其他时间点的 VAS 及 PPI、HAD(a)、HAD(d)、PDI 均值均减少且有统计学意义。(3)与术后 2 个月时比较,VAS 及 PPI 均值在术后 4 个月和 7 个月时差异均无统计学意义,而在 13 个月时增加且有统计学意义;HAD(a)、HAD(d)及 PDI 均值在术后 4 个月及以后差异均无统计学意义;以上结果说明:

(1)SCS 治疗可显著改善 PLP 患者的疼痛、情绪及生活质量。(2)SCS+阿米替林治疗能显著提高对 PLP 患者疼痛、情绪及社会功能的疗效。(3)SCS 或阿米替林+SCS 治疗随时间延长作用逐渐下降。

2.3 检测指标的结果

本研究期间在所有规定的时间点均检测了所有患者的血常规、尿常规、肝功能和血压、心电图等指标,均未发现异常。

2.4 安全性评定的结果

本研究期间所有 7 名患者中 1 人次报告了轻度不良反应(口干、嗜睡、头晕等),1 人次报告了中度不良反应(便秘、体位性低血压)经对症处理后消失。不良反应的发生率为 28.6%(2/7)。

表 1 7 名 PLP 患者的 VAS 值及均数
Table 1 The means of the scores of VAS of 7 PLP patients

患者编号 Patients numbers	VAS 值 Scores of VAS					
	术前 3 天 Preoperative 3 days	术后 1 个月 Post-operative 1 month	术后 2 个月 Post-operative 2 months	术后 4 个月 Post-operative 4 months	术后 7 个月 Post-operative 7 months	术后 13 个月 Post-operative 13 months
1	10	5	3	3	3	4
2	10	5	3	3	4	4
3	10	5	2	2	2	3
4	10	6	3	3	3	4
5	8	3	2	1	2	2
6	10	5	3	3	3	3
7	10	5	3	3	3	3
均数 Means	9.71± 0.76	4.86± 0.90	2.71± 0.49	2.57± 0.79	2.86± 0.69	3.29± 0.76

表 2 治疗组各观测值均数及差异检验
Table 2 The means and signification tests of the observed value of the patients

项目 Items	术前 3 天 Preoperative 3 days	术后 1 个月 Post-operative 1 month	术后 2 个月 Post-operative 2 months	术后 4 个月 Post-operative 4 months	术后 7 个月 Post-operative 7 months	术后 13 个月 Post-operative 13 months	F
VAS	9.70± 0.67	5.10± 1.10 ^①	2.90± 0.74 ^{①②}	2.70± 0.82 ^{①②}	3.00± 0.94 ^{①②}	3.50± 0.85 ^{①②③}	30.85 ^④
PPI	4.80± 0.42	2.50± 0.71 ^①	1.50± 0.71 ^{①②}	1.40± 0.70 ^{①②}	1.70± 0.48 ^{①②}	1.90± 0.57 ^{①②③}	37.50 ^④
HAD(a)	16.40± 3.20	14.30± 2.83 ^①	11.60± 2.59 ^{①②}	11.30± 2.31 ^{①②}	11.80± 2.15 ^{①②}	12.10± 2.18 ^{①②}	8.62 ^④
HAD(d)	17.20± 2.66	14.10± 2.02 ^①	10.80± 1.69 ^{①②}	10.70± 1.64 ^{①②}	10.90± 1.79 ^{①②}	11.20± 1.81 ^{①②}	15.23 ^④
PDI	0.87± 0.07	0.66± 0.06 ^①	0.43± 0.04 ^{①②}	0.42± 0.04 ^{①②}	0.43± 0.04 ^{①②}	0.43± 0.04 ^{①②}	112.01 ^④

注：“①”表示与术前 3 天时比较，经配对样本 t 检验，P<0.05；“②”表示与术后 1 个月时比较，经配对样本 t 检验，P<0.05；“③”表示与术后 2 个月时比较，经配对样本 t 检验，P<0.05；“④”表示经重复测量数据的方差分析，P<0.01

Notes: “①” indicated that compared to 3 days preoperative, P was less than 0.05 tested by paired t test; “②” indicated that compared to 1 month post-operative, P was less than 0.05 tested by paired t test; “③” indicated that compared to 2 months post-operative, P was less than 0.05 tested by paired t test; “④” indicated that P was less than 0.01 tested by repeated measurement data of variance analysis

3 讨论

PLP 的动物模型难以建立、研究方法具有一定特殊性而无法进行大规模实验研究等使关于截肢后 PLP 发生机制的研究受限，目前还不十分清楚。比较公认的观点是 PLP 可能与感觉传入的各个环节发生变化有关，如外周感受器、感觉传入纤维、脊髓传导通路、丘脑，甚至皮质出现改变。截肢后，感受伤害的神经纤维对机械、热、化学刺激异常敏感，而致异常性疼痛^[4]；细胞损伤促使化学物质和酶如组胺、缓激肽、磷脂酶的释放增加疼痛；周围神经损伤导致背角神经元去抑制，兴奋性增高，对非伤害刺激也出现反应，从而引发 PLP；研究显示大脑皮质和丘脑结构调节 PLP：去除外周感觉传入后大脑皮质可能出现功能重组，这已在动物实验得到充分肯定^[5,6]。Lotze 应用 fMRI 对上肢截肢患者 PLP 的研究显示，患者在想象幻肢活动时相应大脑皮层的活动比健侧手活动时更明显^[7]。幻肢痛的发生中心理机制也可能包括在内^[8]。

由于机制不明确，治疗方面的研究也较局限，这使 PLP 治

疗方法多种多样，但疗效差强人意。外科手术被认为是治疗 PLP 的最后方法，Bittar 等^[9]采用深部脑刺激术治疗 3 例幻肢痛患者有效。其他手术如脊髓前外侧切断术、丘脑切开术、交感神经切除术等虽能在短时间内使 PLP 缓解，但易复发，且无长期疗效的随访报道，因此有些手术已被弃用。腰背痛是 SCS 治疗最多的病症，效果最好的病种是癌痛和灼性神经痛，幻痛和慢性脊髓损伤性疼痛有疗效但众说纷纭。疼痛减轻 50%以上的疗效从 40.9%到 90%左右不等^[10-14]。近年随着 SCS 仪器的稳定性和对其适应症认识的不断深入疗效有所增加。

SCS 作用机制比较公认的理论依据是闸门（Gate Control Theory of Pain）学说：即脊髓存在有控制疼痛信号进入大脑的入口，低电流刺激脊髓后活化疼痛抑制神经纤维，因而关闭了疼痛信息的传递，进而缓解和阻断疼痛感觉。另外，还有研究认为 SCS 的镇痛机制还包括使 γ-氨基丁酸（GABA）减少，及促使体内自身内源性镇痛物质的释放。

综上所述，PLP 的发生机制包括外周及中枢过程，而 SCS 作用机制主要在外周，研究表明 SCS 对 PLP 有效但效果不理

想,因此本研究通过药物干预增强中枢镇痛作用以提高 SCS 对 PLP 的疗效。本研究中每位 PLP 患者均是在植入临时刺激 7 天后确认 VAS 评分能减少 3 分及以上才给予安装永久装置,所以 SCS 对本研究中所有患者均有效。所有患者均在术后即开启 SCS,SCS 对 PLP 的平均改善率 49.9%,且随着疼痛的改善所有患者的抑郁焦虑情绪和生活质量均得到显著改善。1 个月后所有患者开始接受阿米替林治疗,在使用阿米替林治疗 1 个月后,所有患者在疼痛感受、抑郁焦虑情绪及生活质量方面均明显优于 SCS 单独治疗时。这说明阿米替林能提高 SCS 对幻肢痛的疗效。

三环类抗抑郁药(TCAs)阿米替林在中枢的作用能激活下行性疼痛抑制系统,增加中枢神经系统 5-羟色胺的释放量,从而发挥中枢性镇痛作用;在外周能够抑制缓激肽的释放,抑制炎症反应,达到外周镇痛作用^[15];通过增加中枢神经系统 5-羟色胺的释放量,发挥抗抑郁的效用^[16,17],从心理层面减轻疼痛。因此,阿米替林不仅能够产生外周镇痛,而且能够进行中枢镇痛弥补 SCS 对 PLP 主要是外周镇痛的不足。此外,阿米替林的抗抑郁效用也从心理上对抗了 PLP 的心理效应^[18]。而阿米替林对 PLP 患者情绪的积极改善作用也强化了 PLP 患者在疼痛减轻的效应,使其社会功能更趋于完善。

一些学者发现随着时间的推移 SCS 的作用也逐渐下降,Burchiel 进行了大量的观察发现:56%的病人患者"至少减少了 50%的疼痛",一年后只有 35%的病人患者描述疼痛减轻为"好"或"优秀"。本研究中发现所有患者的疗效随时间有同样的减退效应。现有研究中单用阿米替林对幻肢痛治疗的研究鲜见报道,加上本研究设计的缺陷,未能区分出这究竟是 SCS 还是阿米替林随时间延长的作用效应。而病例数过少是 PLP 研究的通病也是本研究无法避免的缺陷,由于病例数过少随机对照研究也无法实现。在今后的研究中如果能取得多中心合作的机会,将对此类研究有极大的促进。

参考文献(References)

- [1] 王亦聰.骨与关节损伤[M].第 3 版.北京:人民卫生出版社,2001:333
Wang Yi-cong. Bone and Joint Injury [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001:333
- [2] 刘四海,刘克敏,王安庆.幻肢痛的治疗进展[J].中国康复理论与实践, 2009, 15(12): 1141-1143
Liu Si-hai, Liu Ke-min, Wang An-qing. Phantom-limb pain treatment progress [J]. China rehabilitation theory and practice, 2009, 15(12): 1141-1143
- [3] Micheal O, Martink, Wollfgang S, et al. Chronic low back pain measurement with visual analogue scales in different settings [J]. Pain, 1996,64:425-428
- [4] 李信明.幻肢痛的发病机理和临床进展 [J]. 广西医学, 2003, 25: 32-36
Li Xin-ming. The pathogenesis and clinical progress of phantom-limb pain[J]. Guangxi Medical Journal, 2003, 25: 32-36
- [5] Jain N, Catanis KC. Deactivation and reactivation of somatosensory cortex after dorsal spinal cord injury[J]. Nature, 1997,386:495- 498
- [6] Yang TT, Gallen CC, Ramachandran VS, et al. Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex [J]. Neuro Report ,1994 ,5 :701- 704
- [7] Lotze M, Flor H, Grodd W, et al. Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees [J]. Brain, 2001, 124: 2268-2277
- [8] Middleton C. Pathogeny and therapies of phantom limb pain[J].Nursing Times. 2003, 99 (35) :30-33
- [9] Bittar H. The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback[J].Appl Psychophysiol Biofeedback,2002,27(3): 215- 227
- [10] Cioni B, Meglio M, Pentimalli L, et al. Spinal cord stimulation in the treatment of paraplegic pain[J]. J Neurosurg, 1995 ,82 :35 - 39
- [11] Lang P. The treatment of chronic pain by epidural spinal cord stimulation-a 15 year follow up, present status[J]. Axone, 1997,18:71-73
- [12] Whyte AS, Niven CA. Psychological distress in amputees with phantom limb pain[J].J Pain Symptom Manage,2001,22(5):938-946
- [13] Krainick JU, Thoden U, Riechert T. Pain reduction in amputees by long-term spinal cord stimulation:long-term follow-up study over 5 years[J]. J Neurosurg, 1980, 52(3):346-350
- [14] Broggi G, Servello D, Franzini A, et al. Epidural stimulation for peripheral vascular disease: 10 years experience [J]. Ital J Neurol Sci, 1993, 14(4): 317- 320
- [15] Taeko H, Tomitaro K, Eiji I, et al. Mechanism of the analgesic effect of neurotrophin[J]. Jpn J Pharmacol,1988,48:166
- [16] 汪琴,吴杰凤,冯莉. 截肢后幻肢痛的综合康复治疗[J]. 中国临床康复, 2004, 8(8): 1408- 1409
Wang Qin, Wu Jie-feng, Feng Li. The comprehensive rehabilitation therapy after amputation phantom-limb pain [J]. Chin J Clin Rehabil, 2004, 8(8): 1408- 1409
- [17] Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S. Postamputation pain and sensory changes in treatment-naive patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo [J]. Anesthesiology, 2005, 103(3):619-628
- [18] 朱天琦, 蒋宗滨, 赵劲民等. 幻肢痛的研究进展 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2010, 31(2): 178-181
Zhu Tian-yi, Jiang Zong-bin, Zhao Jing-min, et al. Phantom-limb pain research progress [J]. International Journal of Anesthesiology and Resuscitation, 2010, 31(2): 178-181