



巴氯芬联合吗啡鞘内给药治疗痉挛伴疼痛病人 1 例*

程祝强 曾永芬 张 凯 金 毅[△]

(东部战区总医院疼痛科, 南京 210002)

目前,我国存在大量的因各种原因导致躯体痉挛的病人,临床往往予以口服巴氯芬片治疗,但收效甚微,且不良反应较大。鞘内给予巴氯芬可发挥更优的疗效,鞘内巴氯芬 (intrathecal baclofen, ITB) 可有效缓解因上游运动神经元病理状态而导致的骨骼肌痉挛症状,并可以减轻骨骼肌肉疼痛^[1]。此外,部分痉挛病人伴有神经病理性疼痛,但巴氯芬对神经病理性疼痛的治疗效果欠佳,而鞘内阿片类药物却可以弥补这一不足之处^[2]。国外有文献报道鞘内联合使用巴氯芬和吗啡治疗难治性痉挛伴疼痛,并取得了较好的效果^[3,4]。受限于药物,国内也只有少量使用 ITB 治疗痉挛状态的临床经验,ITB 联合鞘内吗啡 (intrathecal morphine, ITM) 治疗也仅有动物实验的报道^[5],尚未有同时使用 ITB 和 ITM 治疗的临床报道。本研究采用 ITB 联合 ITM 成功治疗 1 例痉挛伴神经病理性疼痛的病人,可以为今后国内相关病人的治疗提供临床依据,现报道如下。

1. 病例资料

病例,女性,55 岁,因“四肢痉挛性疼痛 50 余天”入院。病人于 2014 年 5 月因腰腹部及四肢感觉障碍就诊后被诊断为“视神经脊髓炎谱系病”,使用糖皮质激素和免疫球蛋白治疗。2015 年 11 月出现四肢痉挛伴疼痛,口服加巴喷丁胶囊 0.6 g,每日 3 次、曲马多缓释片 0.1 g,每日 2 次、巴氯芬片 20 mg,每日 3 次,痉挛及疼痛症状控制欠佳,双下肢较重,视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分 7~8,双上肢较轻 (VAS 评分 2~3),且出现了巴氯芬导致的乏力、眩晕等不良反应。2016-01-06 入院给予巴氯芬注射剂 50 μg 鞘内注射,抽搐症状消失约 6 h,无明显不良反应,但期间仍存在中度疼痛, VAS 评分 5。签署知情同意后于 2016-01-08 行鞘内药物输注系统植入术,导管尖端 T₈。考虑病人存在的疼痛为神经病理性疼痛,而鞘内吗啡治疗神经病理性疼痛具有用量小、镇痛效果好、不良反应少的优点,因此予以 40 mg 巴氯芬注射剂 + 200 mg 吗啡注射剂 + 生理

盐水配至 150 ml 药盒 [外接式无线镇痛泵系统输注装置,型号: REHN (11)],药盒内药物浓度:巴氯芬 26.67 μg/0.1 ml,吗啡 0.13 mg/0.1 ml。输注泵参数:持续量 0, bolus: 0.1 ml。术后第 1 天: 0.1 ml, 1 次/12 h, 术后第 2 天: 0.2 ml, 1 次/6 h, 术后第 3 天: 0.4 ml, 1 次/6 h, 双下肢痉挛症状消失,疼痛症状明显缓解, VAS 评分 0~1 分。维持治疗至 2016-08-24 开始逐渐减量, 2017-04-17 取出鞘内导管,期间病人持续使用糖皮质激素和间断使用免疫球蛋白治疗。随访至 2020-12-30,病人口服曲马多缓释片 0.1 g,每日 2 次、加巴喷丁胶囊 0.3 g,每日 3 次,无肢体痉挛,双上肢轻度疼痛 (VAS 评分 0~2)。

2. 讨论

视神经脊髓炎谱系病是一种中枢神经系统脱髓鞘的自身免疫性疾病,主要累及脊髓和视神经,累及脊髓可导致急性脊髓炎,主要表现为疼痛、痉挛、乏力等^[6]。长期痉挛可导致骨骼肌肉痉挛性疼痛,而中枢神经病变也可能导致神经病理性疼痛。巴氯芬为 γ-氨基丁酸类似物,是一种骨骼肌松弛剂,可促进运动功能恢复^[7]。巴氯芬主要有胃肠道和鞘内两种给药途径,虽然口服巴氯芬在胃肠道吸收迅速而完全,血浆浓度在 1~2 h 达到峰值,但巴氯芬的脂溶性较低,不易通过血脑屏障,脑脊液中活性物质浓度大约只有血浆中的 1/8^[8,9]。因此,该病人因脊髓病变而出现四肢痉挛,开始口服巴氯芬片治疗,但并未得到很好的控制。巴氯芬鞘内给药脑脊液中的浓度高于口服给药的 30 倍^[5],其用量低于口服量的 1000 倍^[10],且方便调整剂量,能精确控制鞘内药物浓度,快速有效的缓解痉挛症状,且嗜睡、乏力、眩晕等不良反应较口服给药少而轻^[11,12]。

ITB 给药模式可采用持续给药或间断单次给药 (bolus)。有文献报道,在持续低剂量输注情况下,导管尖端 5 cm 处的巴氯芬浓度仅为尖端的 0.5%,在持续高剂量输注情况下,导管尖端 5 cm 处的巴氯芬浓度为尖端的 50%,而在 10 cm 则难以检测到。然而,在 bolus 剂量下,导管尖端 5 cm 处的巴氯芬

* 基金项目: 江苏省重点研发项目 (BE2018669)

[△] 通信作者 金毅 kimye@vip.163.com



浓度为尖端的75%，在10 cm处仍有23%^[13,14]。此外，有病例报道，使用bolus剂量给药较持续给药的每日用量下降了20%^[14]。由此可见，bolus给药优于持续给药模式，因此本研究采用了bolus给药模式。

巴氯芬能有效缓解痉挛，对痉挛引起的骨骼肌肉疼痛也能起到良好的治疗效果，但单一的巴氯芬并不能对神经病理性疼痛达到良好的治疗效果。中枢神经系统疾病往往会导致神经病理性疼痛。该病人在鞘内巴氯芬测试注射之后，其痉挛症状得以缓解，但疼痛症状只获得了部分减轻。根据病人病史及疼痛性质，诊断病人的疼痛为神经病理性疼痛，而阿片类药物对神经病理性疼痛也具有有良好的镇痛作用^[2]。有动物实验证实，鞘内同时应用巴氯芬和吗啡对神经病理性疼痛具有协同镇痛作用^[15]。

Saulino^[3]总结了47例应用巴氯芬联合吗啡鞘内给药治疗难治性疼痛和痉挛的病人，结果显示是安全有效的。Sadiq等^[4]报道将巴氯芬和吗啡注射剂复合使用至少1年，证实是安全有效的。因此，本研究在鞘内泵中同时混入了吗啡注射剂。该病人同时使用ITB和ITM后，痉挛症状和疼痛症状均得到良好的缓解，且未发生不良反应。该病人在15个月之后成功将鞘内药物撤退，痉挛症状消失，仅存较轻微疼痛，继续服用小剂量曲马多和加巴喷丁后疼痛即能得到良好缓解。大多数的痉挛病人接受ITB治疗需要1~10年，少数需要10年以上^[16]。有病例系列研究报道，鞘内巴氯芬对严重痉挛的治疗时间为4月至43个月（平均18个月）^[17]。该病人的痉挛症状为免疫性疾病所致的脊髓炎症导致，治疗15个月后痉挛症状消失，一方面可能是巴氯芬抑制了 α 运动神经元过度活动并促进运动功能的恢复，另一方面可能是病人的原发疾病得到有效治疗，其痉挛和疼痛症状得以改善。

综上所述，在病人口服药物难以控制的情况下，积极鞘内给药干预，是促进病人康复的最佳方法之一，也可对病人重拾战胜病魔的信心给予极大的帮助和鼓舞。

参 考 文 献

- [1] Ghanavati S, Derian A. Baclofen[J]. StatPearls Publishing, 2021, (1): 30252293.
- [2] 李小梅, 董艳娟, 赵雪卿, 等. 神经病理性疼痛外周阿片受体研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(8):466-469.
- [3] Saulino M. Simultaneous treatment of intractable pain and spasticity: Observations of combined intrathecal baclofen-morphine therapy over a 10-year clinical experience[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2012, 48(1):39-45.
- [4] Sadiq SA, Poopatana CA. Intrathecal baclofen and morphine in multiple sclerosis patients with severe pain and spasticity[J]. J Neurol, 2007, 254(10):1464-1465.
- [5] 中国免疫学会神经免疫学分会, 中华医学会神经病学分会神经免疫学组, 中国医师协会神经内科分会神经免疫专业委员会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 23(3):155-166.
- [6] Woolf SM, Baum CR. Baclofen pumps: Uses and complications[J]. Pediatr Emerg Care, 2017, 33(4):271-275.
- [7] Ertzgaard P, Campo C, Calabrese A. Efficacy and safety of oral baclofen in the management of spasticity: A rationale for intrathecal baclofen[J]. J Rehabil Med, 2017, 49(3):193-203.
- [8] 谢瑞满. 巴氯芬临床应用研究进展[J]. 世界临床药物, 2006, 27(3):149-153.
- [9] Nardone R, Sebastianelli L, Brigo F, et al. Effects of intrathecal baclofen therapy in subjects with disorders of consciousness: A reappraisal[J]. J Neural Transm (Vienna), 2020, 127(9):1209-1215.
- [10] Ochs GA. Intrathecal baclofen[J]. Baillieres Clin Neurol, 1993, 2(1):73-86.
- [11] Lake W, Shah H. Intrathecal baclofen infusion for the treatment of movement disorders[J]. Neurosurg Clin N Am, 2019, 30(2):203-209.
- [12] Bernards CM. Cerebrospinal fluid and spinal cord distribution of baclofen and bupivacaine during slow intrathecal infusion in pigs[J]. Anesthesiology, 2006, 105(1):169-178.
- [13] Skalsky AJ, Fournier CM. Intrathecal baclofen bolus dosing and catheter tip placement in pediatric tone management[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2015, 26(1):89-93.
- [14] Hao JX, Xu IS, Xu XJ, et al. Effects of intrathecal morphine, clonidine and baclofen on allodynia after partial sciatic nerve injury in the rat[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1999, 43(10):1027-1034.
- [15] Mathur SN, Chu SK, McCormick Z, et al. Long-term intrathecal baclofen: Outcomes after more than 10 years of treatment[J]. PM R, 2014, 6(6):506-513.
- [16] Lazorthes Y, Sallerin-Caute B, Verdier JC, et al. Chronic intrathecal baclofen administration for control of severe spasticity[J]. J Neurosurg, 1990, 72(3):39-402.
- [17] 徐永明, 许涛, 杜冬萍, 等. 鞘内注射吗啡联合巴氯芬对切口痛大鼠脊髓兴奋性氨基酸含量的影响[J]. 上海医学, 2009, 32(6):487-490.