

生出版社, 2015, 126-132.

- [7] Chi P, Huang SH, Lin HM, et al. Laparoscopic transabdominal approach partial intersphincteric resection for low rectal cancer: surgical feasibility and intermediate-term outcome [J]. *Ann Surg Oncol*. 2015, 22(3):944-951.
- [8] Mathiesen T, Pettersson-Segerlind J, Kihlstrom L, et al, Meningiomas engaging major venous sinuses [J]. *World Neurosurgery*, 2014, 81(1):116-124.

- [9] 陈刚, 刘玉光. 小脑幕脑膜瘤的临床特点和治疗 [J]. *国际神经病学神经外科杂志*, 2006, 33(2):167-169.

· 临床经验交流 ·

利多卡因联合硫酸镁静脉滴注治疗顽固性三叉神经痛

罗雨¹, 徐敏², 王存祖³, 陈品³, 于波³, 施学强³, 易盼¹

1. 大连医科大学, 辽宁省大连市 116027

2. 昆山市中医院神经外科, 江苏省昆山市 215300

3. 苏北人民医院神经外科, 江苏省扬州市 225001

摘要:目的 评价利多卡因联合硫酸镁静脉滴注治疗顽固性三叉神经痛患者的疗效。方法 15例顽固性三叉神经痛患者, 给予0.9%氯化钠注射液100 ml + 2%利多卡因注射液0.1 g + 25%硫酸镁注射液1.25 g 静脉滴注1 h, 每周一次, 根据患者疼痛缓解情况, 决定治疗次数, 一般为1~3次。采用疼痛数字评价量表(NRS)评估治疗前、治疗后1周、2周、4周、2月、4月、末次随访疼痛情况。结果 15例患者平均随访时间为19.7(8~35)月。治疗前NRS评分为(8.9±0.7)分, 治疗后1周(6.1±1.9)分, 2周(2.6±1.3)分, 4周(2.1±1.7)分, 2月(2.2±1.6)分, 4月(2.1±1.7)分, 末次随访(2.1±1.8)分。治疗后疼痛明显减轻, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后1周、2周、4周、2月、4月、末次随访的总有效率分别为7%、100%、100%、100%、100%、93%。治疗后分别与治疗前比较, 除治疗后1周外, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。15例患者在静滴过程中, 无心率减慢、血压下降等不适。结论 利多卡因联合硫酸镁静脉滴注治疗顽固性三叉神经痛安全、有效。

关键词: 顽固性三叉神经痛; 利多卡因; 硫酸镁; 静脉滴注

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.03.014

Intravenous infusion of lidocaine combined with magnesium sulfate for the treatment of refractory trigeminal neuralgia

LUO Yu, XU Min, WANG Chun-Zhu, CHE Ping, YU Bo, SHI Xue-Qiang, YI Pan. Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116027, China

Corresponding author: WANG Chun-Zhu, E-mail: neurosurgeonwang@126.com

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of intravenous infusion of lidocaine combined with magnesium sulfate in the treatment of patients with refractory trigeminal neuralgia. **Methods** A total of 15 patients with refractory trigeminal neuralgia were treated with intravenous infusion of 100 ml of 0.9% sodium chloride solution, 0.1 g of 2% lidocaine solution, and 1.25 g of 25% magnesium sulfate solution for 1 h, once a week. The number of treatment times was determined by the pain relief of the patient and was usually 1 to 3. The Numerical Rating Scale (NRS) for pain was used to assess pain intensity before treatment and at 1 week, 2 weeks, 4 weeks, 2 months, 4 months, and the last follow-up after treatment. **Results** The mean follow-up time of 15 patients was 19.7 (8 to 35) months. The NRS score was 8.9±0.7 points before treatment, 6.1±1.9 points at 1 week, 2.6±1.3 points at 2 weeks, 2.1±1.7 points at 4 weeks, 2.2±1.6 points at 2 months, 2.1±1.7 points at 4 months, and 2.1±1.8 points at the last follow-up. The pa-

收稿日期: 2018-08-23; 修回日期: 2019-05-07

作者简介: 罗雨(1991-), 男, 住院医师, 硕士研究生在读, 主要从事功能神经外科研究。

通信作者: 王存祖(1970-), 男, 主任医师, 博士研究生, 主要从事功能神经外科研究。E-mail: neurosurgeonwang@126.com。

tients reported significant pain reduction after treatment ($P < 0.05$). The overall response rates at 1 week, 2 weeks, 4 weeks, 2 months, 4 months, and the last follow-up after treatment were 7%, 100%, 100%, 100%, 100%, and 93%, respectively. The patients showed significantly improved treatment outcomes at all the above time points except for 1 week after treatment ($P < 0.05$). In the course of intravenous infusion, no patients showed any discomfort such as slowing heart rate and falling blood pressure. **Conclusions** Intravenous infusion of lidocaine combined with magnesium sulfate is safe and effective in the treatment of refractory trigeminal neuralgia.

Key words: refractory trigeminal neuralgia; lidocaine; magnesium sulfate; intravenous infusion

三叉神经痛 (trigeminal neuralgia, TN) 是临床常见的颅神经疾病, 病因尚未明确, 治疗方法众多, 疗效也不尽相同, 其中药物难治性和术后复发的病例属于顽固性三叉神经痛, 是目前治疗的难点^[1]。目前认为 TN 的病因包括原发性和继发性, 公认的原发性病因以微血管压迫 (microvascular compression, MVC) 为主。TN 有多种治疗方法, 首选药物治疗, 包括全身用药和局部用药, 全身用药治疗初期疗效显著, 但很难治愈 TN, 且需长期服药, 副作用较大; 局部用药具有创伤小、疗效肯定、便于推广等优势, 但存在面部麻木等并发症, 以及疼痛易复发的弊端。所以当药物治疗疗效不佳或出现患者难以耐受药物副作用时, 推荐采用外科治疗。TN 的外科治疗主要有对三叉神经无损伤的微血管减压术 (microvascular decompression, MVD) 及有损伤的经皮穿刺三叉神经半月神经节射频热凝术、经皮穿刺三叉神经半月神经节球囊压迫术、三叉神经感觉支切断术等三叉神经毁损术^[2], 以及伽马刀和中医疗法。然而, 上述治疗方法对顽固性三叉神经痛患者往往疗效不佳。研究发现, 通过补充 TN 患者体内所缺失的镁离子, 可有效的缓解疼痛, 因此, 对于顽固性三叉神经痛患者, 可尝试静脉滴注利多卡因和硫酸镁。我院自 2015 年 2 月起, 对顽固性三叉神经痛患者采用利多卡因联合硫酸镁静脉滴注治疗, 取得了显著疗效。本研究将重点介绍利多卡因联合硫酸镁静脉滴注治疗顽固性三叉神经痛的方法、可能的作用机制、临床疗效等方面。

1 对象和方法

1.1 研究对象

所有病例均来源于 2015 年 2 月至 2017 年 5 月在苏北人民医院治疗的顽固性三叉神经痛, 共 15 例, 其中男性 5 例, 女性 10 例。平均年龄 59.5 (43 ~ 91) 岁。平均病程 7.1 (0.25 ~ 20) 年。11 例为单支分布区疼痛, 第一支 1 例, 第二支 9 例, 第三支 1 例, 4 例为二支分布区疼痛, 第一支 + 第二支 2 例, 第一支 + 第三支 1 例, 第二支 + 第三支

1 例。5 例为药物治疗无效, 9 例为 MVD 术后复发, 1 例为三叉神经毁损术后复发。

入选标准: ①依据 TN 的诊断标准, 已确诊为 TN, 经过正规药物治疗, 疼痛无缓解或缓解不佳; ②MVD 或者毁损术后复发; ③患者入院心电图提示心功能正常, 能耐受利多卡因的副作用。

排除标准: ①不符合 TN 诊断的患者, 如疼痛部位和性质与 TN 相近的其他脑神经疼和疼痛性疾病者; ②心电图提示有明显心律失常者; ③精神疾病患者, 如抑郁、神经官能综合征、癔症者; ④患有桥小脑角区 (cerebello pontine angle, CPA) 肿瘤者。

1.2 方法

15 例患者给予利多卡因联合硫酸镁静脉滴注治疗, 具体操作为 2% 利多卡因注射液 5 ml (0.1 g) + 25% 硫酸镁注射液 5 ml (1.25 g) 添加到 100 ml 0.9% 氯化钠注射液中, 静脉滴注, 1 h 内滴完, 每周一次, 根据患者疼痛缓解情况, 治疗 1 ~ 3 次。静脉滴注过程中, 持续心电监测, 注意呼吸急促、膝反射异常等利多卡因和硫酸镁相关不良反应。

指定与本研究无关护理人员, 采用疼痛数字评价量表 (Numerical Rating Scale, NRS) 对患者治疗前后的疼痛进行单盲评估, NRS 值为 0 ~ 10 分, 0 分为无痛, 1 ~ 3 分为轻度疼痛, 4 ~ 6 分为中度疼痛, 7 ~ 9 分为重度疼痛 (不能入睡或者睡眠中痛醒), 10 分为难以忍受的剧痛^[3]。分别评估治疗前、治疗后 1 周、2 周、4 周、2 月、4 月、末次随访 NRS, 平均随访时间 19.7 (8 ~ 35) 月。

1.3 疗效评定标准

疼痛消失即为治愈; 疼痛减轻 75% 以上即为显效; 疼痛减轻 50% ~ 75% 为有效; 疼痛减轻 50% 以下为无效^[4]。疼痛减轻 50% 及以上者所占总样本量的百分比为总有效率。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。NRS 值用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较治疗后各组与治疗前评估点 NRS 值采用方差分析; 比较

治疗后各组与治疗前评估点有效率采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 静脉滴注次数

患者接受利多卡因联合硫酸镁第一次滴注 1 周后,进行 NRS 评分,如果疼痛无明显缓解,滴注第二次,以此类推。本组 15 例患者中,滴注 1 次 6 例,滴注 2 次 9 例。

2.2 静脉滴注治疗前后疼痛变化

治疗前 NRS 评分为 (8.9 ± 0.7) 分,治疗后 1 周 (6.1 ± 1.9) 分,2 周 (2.6 ± 1.3) 分,4 周 (2.1 ± 1.7) 分,2 月 (2.2 ± 1.6) 分,4 月 (2.1 ± 1.7) 分,末次随访 (2.1 ± 1.8) 分。与治疗前相比,治疗后的 NRS 评分明显降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 4 周 NRS 评分降至最低,之后 NRS 评分在较低水平上下轻微波动。在静滴疼痛缓解后,15 例患者的疼痛缓解到自身能耐受的程度,均未服用任何药物来辅助镇痛,能够耐受轻微疼痛正常生活。

2.3 静脉滴注治疗后疗效分析

利多卡因联合硫酸镁静脉滴注治疗后 1 周、2 周、4 周、2 月、4 月、末次随访的总有效率分别为 7%、100%、100%、100%、100%、93%,分别与治疗前比较,除治疗后 1 周外,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 利多卡因联合硫酸镁静脉滴注疗效 [n(%)]

治疗时间	治愈	显效	有效	无效	χ^2	P
治疗前	0(0)	0(0)	0(0)	15(100)	/	/
治疗后 1 周	1(7)	0(0)	0(0)	14(93)	1.034	0.50
治疗后 2 周	2(13)	3(20)	10(67)	0(0)	30.000	<0.01
治疗后 4 周	6(40)	1(7)	8(53)	0(0)	30.000	<0.01
治疗后 2 月	5(33)	1(7)	9(60)	0(0)	30.000	<0.01
治疗后 4 月	6(40)	1(7)	8(53)	0(0)	30.000	<0.01
末次随访	6(40)	0(0)	8(53)	1(7)	26.250	<0.01

2.4 不良反应情况

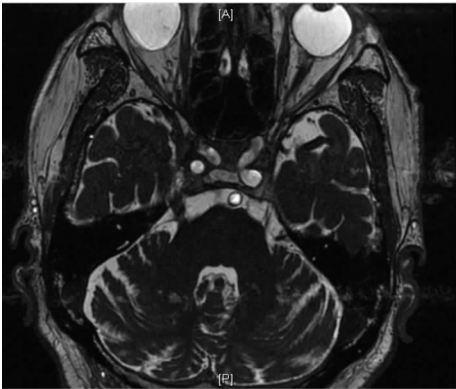
15 例患者在治疗过程中,无心率减慢、血压下降,无明显气短、膝反射异常等利多卡因和硫酸镁相关不良反应。

2.5 典型病例

第一例:患者,男性,71 岁,右侧三叉神经第三支分布区疼痛 4 年,采取卡马西平 0.2 g bid,规范治疗无效,MRI 提示右侧三叉神经感觉根入脑干处 (Root Entry Zone, REZ) 有血管压迫 (图 1)。治疗

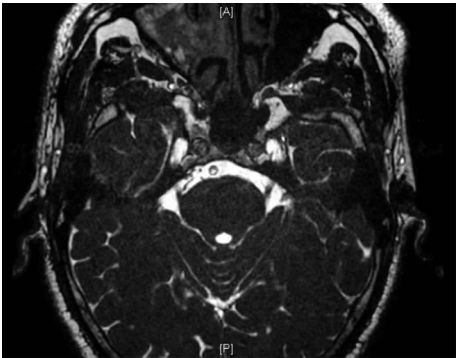
前 NRS 为 7.8 分,予以利多卡因联合硫酸镁静滴 1 次,治疗后 2 周疼痛明显缓解直至消失,目前已随访 28 月,未见疼痛复发。

第二例:患者,男性,65 岁,右侧三叉神经第二支分布区 4 年,采取卡马西平 0.2 g bid,规范治疗无效,MRI 提示右侧三叉神经 REZ 区有血管压迫 (图 2),行微血管减压术,术后 22 天疼痛复发。治疗前 NRS 为 8.6 分,予以利多卡因联合硫酸镁静滴 2 次,治疗后 2 周疼痛明显缓解直至消失,目前已随访 35 月,未见疼痛复发。



注:右侧 REZ 区有血管压迫

图 1 病例一的三叉神经 MRI 3D-FIESTA



注:右侧 REZ 区有血管压迫

图 2 病例二的三叉神经 MRI 3D-FIESTA

3 讨论

TN 表现为短暂电击样疼痛,突然发病和终止,主要累及三叉神经的一支或多支。其病因不明,一般认为与血管对 REZ 区压迫有关^[5]。卡马西平等药物,常被推荐为治疗三叉神经痛的一线药物,大多数患者能够从药物治疗中受益,疼痛能够得到控制。但随着病程进展,会出现疗效减退或不能耐受药物不良反应等情况,需要寻求 MVD 等外科治疗。

然而,有部分患者 MRI 未见明显 REZ 区血管压迫, MVD 疗效相对较差^[6];另外一部分患者在 MVD 术后复发。以上二类均属于顽固性三叉神经痛,是目前治疗的难点。本治疗方法采用利多卡因联合硫酸镁静脉滴注治疗此类顽固性患者,滴注 1~3 次后,疼痛明显缓解,近期效果显著,治疗后 4 月,治愈率达 40%,总有效率 100%。随着时间延长,部分患者疼痛有所反复,随访时间最短 8 月,最长 35 月,平均 19.7 月,末次随访,治愈率为 40%,总有效率 93%,远期疗效令人满意。在静滴疼痛缓解后,疼痛基本能缓解到患者自身能耐受的程度,无需服用其他药物来辅助镇痛,患者能够耐受轻微疼痛正常生活。

硫酸镁治疗的相关作用机制尚不明确,目前考虑可能机制为:镁是 N-甲基-D-天冬氨酸受体(activation of N-methyl D-aspartate, NMDA)的拮抗剂,通过阻断该受体和变构调节 NR2B 亚基发挥镇痛作用^[9]。事实上,一些研究已经证实,硫酸镁在急性慢性疼痛治疗中有显著的疗效。硫酸镁静滴后,镁离子可减少乙酰胆碱从神经末梢的释放,抑制神经的兴奋和传导,从而产生解痉、镇痛和阻滞周围神经的作用。Zhao 等^[7]检测了三叉神经患者血清电解质变化发现,相比于正常人体,前者钙离子、磷离子、镁离子以及铁离子是降低的,通过补充上述 4 种离子可以有效的缓解三叉神经痛。利多卡因可以通过抑制钠通道来阻断神经传导,当使用浓度足够时,会产生完全的局部神经阻滞。在静脉注射时,利多卡因对正常神经纤维中动作电位的传导没有影响,相反对受损伤的神经纤维中动作电位的传导有明显的阻滞作用^[8]。所以,利多卡因和硫酸镁有可能产生协同效应,从而减轻甚至是消除顽固性三叉神经痛。

本研究 15 例患者治疗后未见明显心慌、气短、膝反射异常等利多卡因和硫酸镁不良反应。

本研究纳入的病例只有 15 例,是一个初步的结果,需要增加病例数进一步证实疗效。

本研究的 15 例病例中,5 例为药物难治性三叉神经痛,疗效良好,2 例达到疼痛消失的效果,3 例达到疼痛缓解的效果。结合 Arai 等^[8]的报道,可否将利多卡因联合硫酸镁静脉滴注法作为卡马西平治疗无效的难治性三叉神经痛的首选治疗,值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组,中国医师协会神经外科医师分会功能神经外科专家委员会,北京医学会神经外科学分会,中国显微血管减压术治疗颅神经疾患协作组. 中国显微血管减压术治疗三叉神经痛和舌咽神经痛专家共识(2015)[J]. 中华神经外科杂志, 2015, 31(3): 217-220.
- [2] 中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组,中国医师协会神经外科医师分会功能神经外科专家委员会,上海交通大学颅神经疾病诊治中心. 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.
- [3] Revill SI, Robinson JO, Rosen M, et al. The Reliability of a Linear Analogue for Evaluating Pain [J]. Anaesthesia, 1976, 31(9): 1191-1198.
- [4] 邵建锋,张琪林,罗蔚锋,等. A 型肉毒毒素治疗老年人原发性难治性[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(1): 44-46.
- [5] Pamir MN, Peker S. Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia: a Long-term Follow-up Study [J]. Minim Invasive Neurosurg, 2006, 49(6): 342-346.
- [6] 张恺,杨治权. 三叉神经痛诊断标准探讨及病因、治疗研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(4): 434-437.
- [7] Zhao H, Tang Y, Zhang X, et al. The Study of Calcium, Phosphonium, Magnesium, and Ferrum Concentration in Serum of Patients with Primary Trigeminal Neuralgia [J]. J Craniofac Surg, 2017, 28(3): e235-e238.
- [8] Arai YC, Hatakeyama N, Nishihara M, et al. Intravenous Lidocaine and Magnesium for Management of Intractable Trigeminal Neuralgia: a Case Series of Nine Patients [J]. J Anesth, 2013, 27(6): 960-962.