

联合应用神经妥乐平和加巴喷丁对 L5- 脊神经结扎大鼠的镇痛作用

丁继承¹ 陶力中¹ 沈 华¹ 杨再安¹ 通讯作者
长沙市中医医院麻醉科 湖南长沙 410000

[摘 要] **目的** 探究联合应用神经妥乐平和加巴喷丁对 L5- 脊神经结扎大鼠的镇痛作用。**方法** 将脊神经结扎 14 天后的 20 只大鼠随机分为 4 组, N50 组 (神经妥乐平 135Nu/kg), G50 组 (加巴喷丁 45mg/kg), NG50 组 (神经妥乐平 135Nu/kg+ 加巴喷丁 45mg/kg), 对照组 C 组 (生理盐水 10ml/kg), 对 4 组大鼠进行灌胃治疗, 对灌胃前后不同时间段大鼠左后组 PWMT 进行测定, 观察神经妥乐平联合加巴喷丁对 L5- 脊神经结扎大鼠的镇痛作用。**结果** 灌胃后 30min、60min、90min、120min、150min、180min、210min、240min, NG50 组与对照组 C 组 PWMT 值差异较大 ($P<0.05$), 统计学有意义; 灌胃后 60min、120min NG50 组与 N50 组、G50 组 PWMT 差异较大 ($P<0.05$), 有统计学意义; 且当处于 60min、120min 时 NG50 组的 PWMT 值达到最高, 分别为 (11.4 ± 0.8) g、 (10.8 ± 1.1) g。**结论** 联合应用神经妥乐平和加巴喷丁不仅起效快, 而且药物作用持续时间长, 具有两个药物作用高峰, 镇痛效果显著, 可以临床中得以广泛地推广应用。

[关键词] 神经妥乐平; 加巴喷丁; L5- 脊神经结扎大鼠; 联合应用

[中图分类号] R614

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-9561 (2017) 02-002-02

[基金项目] 长沙市科技计划项目 (K1308020-31): 联合应用神经妥乐平和加巴喷丁对 L5- 脊神经结扎大鼠的镇痛作用

作为临床中一种极为常见的难治性慢性疼痛疾病, 神经病理性疼痛主要指的是周围或中枢神经系统、功能障碍、短暂性紊乱等引起的疼痛现象, 其具有较高的发病率。据有关研究表明, 神经病理性疼痛在普通人群中发病率达到 7%-14%^[1], 严重影响着患者的生活质量。其生理机制是指受伤神经部位的神经细胞膜 Na 离子通道和电压门控 Ca 离子通道的表达增高, 并释放一些介质, 使神经元的正常生理活动发生改变, 导致对非伤害性或微小伤害的外周刺激反应加剧。大量自发放电, 不停地向脊髓神经元发放异位冲动, 增加脊髓神经元的敏感性和突触与突触之间神经递质的传递, 从而引起脊髓水平的兴奋性增高和感觉功能异常。离子型 N- 甲基-D- 门冬氨酸 (NMDA) 受体中枢的激活因胞内 Ca 离子浓度升高而启动多种中枢神经系统过程, 形成中枢神经元兴奋性持久升高等可塑性变化。近年来神经妥乐平联合加巴喷丁在神经病理性疼痛治疗中得到了广泛地应用, 为研究其疗效, 此次研究构建了 L5- 脊神经结扎大鼠模型, 并将研究结果总结如下:

1 材料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 实验动物, 选取 20 只体重为 200g 病理性神经疼痛雄性 SD 大鼠, 将所有大鼠在标准环境下饲养, 室温以 25℃ 为宜, 相对湿度控制在 60%-70% 之间, 每 5 只一个塑料饲养笼, 笼底为吸水软层, 大鼠可自由饮水、进食。饲养过程中避免强光刺激与外界噪声, 1 周后对大鼠进行分组^[2]。

1.1.2 实验药物与主要仪器, 神经妥乐平片由购自日本脏器制药株式会社, 国药准字 S20040070, 4Nu/ 片, 加巴喷丁胶囊由江苏恒瑞医药股份有限公司提供, 国药准字 20080267, 0.1g/ 粒^[3]。采用生理盐水分别溶解神经妥乐平片与加巴喷丁胶囊, 配制浓度分别为 50Nu/ml、10mg/ml, 然后用生理盐水稀释成为 10ml/kg 溶液。实验仪器主要包括实验台架、树脂玻璃盒、大鼠灌胃针以及天平、VonFrey 疼痛测量套件以及必要的手术器械等^[4]。

1.2 方法

1.2.1 大鼠 L5 脊神经结扎模型的构建, 实验前禁食 4h, 可自由饮水, 给予 1% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉, 40mg/kg, 待大鼠进入睡眠状态, 将其以俯卧位置于手术台, 用胶带对大鼠实施固定, 腹部垫 20ml 注射器, 手术需在无菌、25℃ 环境下进行^[5]。常规消毒、铺巾, 手术范围 5cm 剃毛, 将大鼠两髂前上缘连线中点作为中线, 在中线往左 5mm 位置行一 2cm 纵行切口, 对皮下组织及椎旁肌肉实施钝性分离, 显露出 L6 横突与下关节突, 并采用刮骨刀将结缔组织及肌肉清除干净, 充分显露骨性结构, 分离 L6 横突下筋膜, 使 L4、L5 神经充分暴露, 将 L5 神经游离出, 采用镊子使 6-0 铬长线穿过 L5 神经并打两个结, 于线结远端 5mm 位置剪断 L5 神经。对伤口给予无菌生理盐水冲洗, 常规止血处理后, 在伤口洒链霉素粉, 控制感染, 缝合伤口。术后将大鼠移植舒适环境下进食、饮水^[6]。

1.2.2 实验分组, 将脊神经结扎 14 天后的 20 只大鼠随机分为 4 组,

N50 组 (神经妥乐平 135Nu/kg), G50 组 (加巴喷丁 45mg/kg), NG50 组 (神经妥乐平 135Nu/kg+ 加巴喷丁 45mg/kg), 对照组 C 组 (生理盐水 10ml/kg), 每组 5 只^[7]。

1.2.3 灌胃治疗, 左手拇指与食指捏住大鼠耳后颈部皮肤, 使大鼠保持站立状, 另外三个手指顶住大鼠脑后及颈部, 使大鼠头向后仰, 鼻尖向上^[8]。右手持灌胃器自大鼠嘴角向硬腭一侧咽后壁进针, 保持 5cm 左右, 检查注射器是否存在气泡, 大鼠有无挣扎、缺氧表现, 确定灌胃器进入胃内, 实施注药, 灌胃结束后, 保持原姿势半分钟左右, 避免出现药液外渗。

1.2.4 行为学测定及镇静实验, 灌胃前及灌胃后 30min 起, 每 30min 对大鼠进行 PWMT 测定, 4 个半小时结束, 并对灌胃后 1h 大鼠的姿势反射及翻正反射进行评分。

1.3 统计学分析

统计分析软件为 SPSS17.0, 各组用药后的 PWMT 变化情况采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较采用 t 检验, 当 $P<0.05$ 则认为比较有统计学意义。

2 结果

表 1: 各组大鼠联合用药后 PWMT 变化情况

时间	Sham 组	对照组 C 组	N50 组	G50 组	NG50 组
给药前	15.1±0.1	3.2±0.4	3.1±0.3	3.1±0.3	3.0±0.2
给药 30min	15.0±0.2	2.9±0.3	5.3±1.1	3.1±0.5	6.6±1.3
60min	15.2±0.2	2.8±0.2	8.8±0.7	3.2±0.4	11.5±0.8
90min	15.0±0.1	3.1±0.1	6.5±0.8	4.5±0.7	8.7±1.2
120min	15.1±0.2	2.9±0.2	3.5±0.4	7.8±0.6	10.5±1.4
150min	15.2±0.2	3.1±0.1	3.3±0.3	6.3±0.7	7.6±0.5
180min	15.0±0.2	2.8±0.4	3.1±0.4	4.7±0.8	6.7±1.5
210min	15.0±0.1	3.0±0.2	3.3±0.1	3.8±0.7	5.6±0.8
240min	15.1±0.1	2.8±0.4	3.1±0.5	3.1±0.4	4.5±0.3
270min	15.0±0.2	3.2±0.2	3.2±0.3	3.0±0.3	3.2±0.1

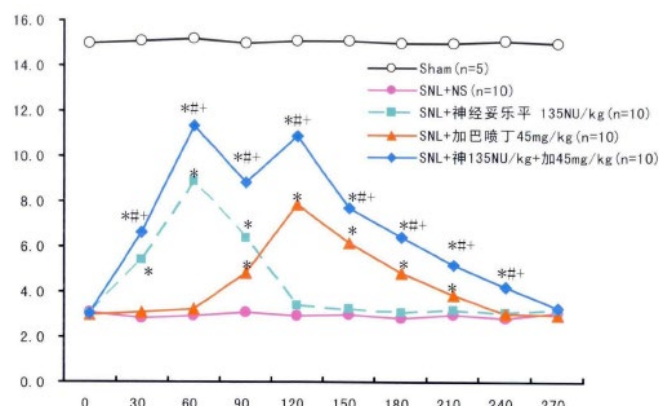


图 1: 联合应用神经妥乐平和加巴喷丁镇痛疗效

注: 1 为并列第一作者。

灌胃后 30min、60min、90min...240min, NG50 组与对照组 C 组 PWMT 值差异较大 ($P<0.05$), 统计学有意义; 灌胃后 60min、120min NG50 组与 N50 组、G50 组 PWMT 差异较大 ($P<0.05$), 有统计学意义; 且当处于 60min、120min 时 NG50 组的 PWMT 值达到最高, 分别为 (11.4 ± 0.8) g、 (10.8 ± 1.1) g, 具体见表 1、图 1。

3 讨论

目前, 临床中对神经病理性疼痛的诊断与治疗进行了深入的研究, 并取得了一定的研究成果, 神经病理性疼痛发病机制相对复杂, 从解剖学角度来讲, 周围神经受损会增强外周伤害性神经元的敏感性, 进而引起异常性疼痛, 且作用机制不同, 该疾病的体征也呈现出明显的差异性, 这也在一定程度上增加了治疗难度^[9]。

近年来, 神经妥乐平联用加巴喷丁在神经病理性疼痛中得到了广泛地应用, 体现出良好的疗效。神经妥乐平 (Neurotropin) 是基于“炎症是机体局部防御反应过程”这一理论的认识而于 1949 年由日本脏器制药株式会社开发研制出来的药物, 在日本有半个多世纪的临床应用历史, 其成分是将牛痘免疫病毒疫苗接种到家兔的皮肤组织, 从其炎性组织中提炼而成的一种非蛋白小分子生物活性物质, 为 NMDA (N-甲基-D 天冬氨酸) 受体拮抗剂。其药理作用包括神经修复和营养作用、镇痛作用、改善冷感及麻木等神经症状、调节免疫作用等。

作为一种非蛋白性生理活性物质, 神经妥乐平能够对感觉性神经元异常起到修复作用^[10], 不仅具备以往麻醉性镇痛药的作用, 而且副作用少, 镇痛效果显著。加巴喷丁 (Gabapentin) 是美国 Warner-Lanbert 公司首先开发的抗癫痫药, 于 1993 年首次在英国上市。加巴喷丁是一种新颖的抗癫痫药, 它是 γ -氨基丁酸 (GABA) 的衍生物, 其药理作用与现有的抗癫痫药不同, 最近研究表明加巴喷丁的作用是改变 GABA 代谢产生的, 加巴喷丁抗惊厥作用的机制尚不明确, 但动物试验提示, 与其他上市的抗惊厥药物相似, 加巴喷丁可抑制癫痫发作。小鼠和大鼠最大电休克试验、苯四唑癫痫发作试验以及其他动物试验 (如遗传性癫痫模型等) 结果提示, 加巴喷丁具有抗癫痫作用, 但这些癫痫模型与人体的相关性尚不清楚。加巴喷丁在结构上与神经递质 GABA 相关, 但不与 GABA 受体产生相互作用, 它既不能代谢转化为 GABA 或 GABA 激动剂, 也不是 GABA 摄取或降解的抑制剂。放射性配体结合试验发现, 加巴喷丁浓度达到 $100\mu\text{M}$ 时, 对许多常见受体位点无亲和力, 包括苯二氮受体、谷氨酸受体、NMDA 受体、quisqualate 受体、海人草酸受体、番木鳖碱-不敏感性或-敏感性

的氨基乙酸受体、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 或 β 受体、腺苷 A1 或 A2 受体、M 或 N 受体、多巴胺 D1 或 D2 受体、H1 受体、5-羟色胺 S1 或 S2 受体、阿片 μ 、 δ 或 κ 受体、尼群地平或地尔硫标记的电压敏感钙通道位点、蛙毒素 A 20- α -苯甲酸盐标记的电压敏感的钠通道位点。由于在评价药物对 NMDA 受体作用的几个常用试验所得出的结果是相反, 故目前尚无任何关于加巴喷丁对 NMDA 受体作用的统一认识。两种药物联合使用, 镇痛效果极佳。本研究对 L5-脊神经结扎大鼠模型给予灌注治疗, 结果显示灌胃后 30min、60min、90min...240min, NG50 组与对照组 C 组 PWMT 值差异较大 ($P<0.05$), 统计学有意义; 灌胃后 60min、120min NG50 组与 N50 组、G50 组 PWMT 差异较大 ($P<0.05$), 有统计学意义; 且当处于 60min、120min 时 NG50 组的 PWMT 值达到最高。

综上所述, 联合应用神经妥乐平和加巴喷丁起效快、持续时间长, 具有显著的镇痛疗效, 值得临床参考借鉴。

【参考文献】

- [1] 孙瑞卿, 王贺春, 王韵等. 不同频率的电针对大鼠神经源性痛的治疗作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 2002, 18(2):128-131.
- [2] 张慧芳. 联合应用神经妥乐平和加巴喷丁 L5-脊神经结扎大鼠的镇痛作用 [D]. 中南大学, 2013.
- [3] 吴翼飞, 余翠娥, 王森等. 附子对脊神经结扎大鼠痛阈的影响 [J]. 武警医学, 2009, 20(11):1005-1008.
- [4] 毛燕飞. 自由基清除剂依达拉奉对脊神经结扎大鼠痛行为的影响及其机制研究 [D]. 第二军医大学, 2008.
- [5] 冯善武, 吴智方, 杨建军等. 加巴喷丁联合吗啡治疗大鼠神经病理性疼痛的疗效 [J]. 临床麻醉学杂志, 2009, 25(8):707-709.
- [6] 邱兆岩, 郝一鸣, 余鹏飞等. 苦参注射液联合普瑞巴林对脊神经结扎大鼠疼痛的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(12):2223-2226, 2257.
- [7] 刘蕊, 胡文艳, 栗茜等. 氯胺酮对大鼠脊神经结扎神经病理性痛的作用 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2012, 33(3):287-290, 303.
- [8] 梁宜, 方剑乔, 刘晋等. 电针对 L5 脊神经结扎大鼠腰段脊髓背角胶质细胞活化的干预研究 [C]. //2013 浙江省针灸学会年会暨学术交流论文集. 2013:161-163.
- [9] 仲吉英, 杨承祥, 徐枫等. 鞘内注射右美托咪定对坐骨神经结扎损伤模型大鼠的镇痛作用 [J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(9):916-918.
- [10] 毛燕飞, 康志敏, 许华等. 加巴喷丁对脊神经结扎大鼠背根神经节交感神经芽生的影响 [J]. 解剖学杂志, 2007, 30(5):585-588.

(上接第 1 页)

表 2: 两组患者临床疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率 (%)
观察组	30	16	12	2	93.3
对照组	30	12	10	8	73.3
χ^2					4.320
P					<0.05

3 讨论

高血脂症在中医中属于“肥胖”、“血浊”、“痰湿”、“痰淤”的范畴。《黄帝内经》中有关于“油脂”、“脂者”、“脂膜”的记载。《灵枢·五癯津液别》云:“五谷之津液, 和合而为膏者, 内渗于骨空, 补益脑髓, 而下流于阴股”^[3]。从病理病机来看, 多数中医学家认为, 高血脂症主要以肾气虚衰、肝失疏泄、脾失健运为本, 以血淤、痰浊为标。肾精不足则失于润泽, 易导致血脉淤滞和痰浊凝聚, 从而形成高脂, 而肝气疏泄则气机郁结, 血液淤滞则为淤血, 脾为“后天之本”, 为“气血生化之源”, 一旦脾运化功能失常, 则内生痰湿, 滞留于血脉中则导致血脂升高^[4]。因此, 中医学主张治疗高血脂症主要以健脾祛痰、滋肾清肝和活血通络为原则。

本研究对组患者选用中成药而非西药, 旨在通过相同治疗方法的比较, 评价心脉康组方、治疗的合理性和优越性。任氏心脉康以天麻、菊花、石决明、女贞子、熟地、怀牛膝、泽泻为君药, 主要起平肝潜阳、滋阴补肾的功; 以丹参、红花、防风、生芪、川芎、山楂、杜仲、葛根、全虫、莱菔子为臣药, 主要用于化浊祛痰、益气活血、健脾和胃。

方中天麻具有平肝止痉、祛风通络的功效^[5]; 山楂则有活血散瘀、消食化积的功能; 石决明能疏肝益肾、利水通便, 且能降浊消脂; 女贞子有补益肝肾、清虚热的效果; 熟地能补血滋阴、补精益髓; 怀牛膝有活血散瘀、清热解毒的功效, 加之具有活血祛瘀、行气解郁的丹参、红花、泽泻诸药, 从而达到祛瘀化痰降浊、补肾疏肝健脾的标本兼治目的^[6]。本研究结果显示, 观察组患者的 TG、TC、LDL-C 指标均明显下降, HDL-C 指标则显著上升, 同时, 结果显示, 观察组治疗总有效率明显高于对照组。

综上, 任氏心脉康治疗高血脂症, 能有效改善患者血脂各项指标, 临床疗效显著, 有较高的临床推广价值。

【参考文献】

- [1] 江珊珊, 傅志红, 王号飞. 中药降脂汤治疗高血脂症临床观察 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 766-7768.
- [2] 周燕, 马华. 消脂饮治疗痰浊阻遏型高血脂症的疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(4):422-424.
- [3] 武学农, 陈中杰. 通冠化浊汤治疗稳定性心绞痛合并高血脂症 45 例临床研究 [J]. 中华全科医学, 2014, 12(8):1327-1328, 1357.
- [4] 于青, 刘新桥, 孙波, 等. 方和谦教授验方降脂汤治疗高血脂症 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4):286-288.
- [5] 彭绍杰, 刘华盛, 康善平, 等. 自拟益脉降脂汤治疗高血脂症临床观察 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(9):2181-2182.
- [6] 朱明刚, 陈关键, 杨金兵, 等. 固本调脂中药免煎颗粒和传统汤剂治疗高血脂症的临床研究 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(17):142, 143.