

# 抗抑郁剂治疗慢性疼痛

上海市第二人民医院 余展飞

慢性疼痛是临床各科遇到的最常见症状之一，严重而顽固的疼痛是难以耐受的一种症状。如慢性血管神经性头痛和三叉神经痛、反复发作或持续存在的风湿性、类风湿性关节炎、外伤或手术后遗症的慢性神经痛、疱疹病毒后神经痛、垂体疼痛综合征、周围神经炎、慢性盆腔炎以及常见的顽固而无法解决的晚期癌性疼痛等等。疼痛使病人日夜焦虑忧郁，痛苦难忍。麻醉性止痛剂虽有疗效，但能招致成瘾，不能久用；一般止痛剂疗效不确实，长期应用不仅耐药失效，而且带来不少副作用和毒性反应（止痛剂肾炎、药物性血液病或应激性溃疡出血等）。因此适当选用药物，正确地医治各类慢性疼痛是临床医生颇为棘手和迫切解决的临床问题之一。

近年来不少国外文献介绍应用抗抑郁剂治疗慢性疼痛有效，长期应用副作用不多见，毒性反应少见，为治疗这类病人开辟一条新的治疗途径，而且本法用药剂量较小，见效迅速，治疗方法简便，特此综述介绍。

**（一）什么叫“抗抑郁剂”：**“抗抑郁剂”是一类抗精神病性治疗药物，原主要用于医治具有情感障碍——各类忧郁症的药物。患忧郁症的病人常情感忧郁低沉，自感精力、体力和智力迟钝无能，情绪沮丧，思维消沉，严重时消极自杀。抗抑郁剂是一种医治忧郁症的有效药物，在精神科有一定实用价值，国内应用抗抑郁剂已有20余年历史，国产的常用抗抑郁剂有丙咪嗪、阿密替林、多虑平等。

**（二）抗抑郁剂是治疗慢性疼痛的有效药物：**发现抗抑郁剂具有止痛作用，国外早在1963年就有报道，迄今已有20年历史。大量临床和实验室研究的文献报道，证实疗效优良，见效迅速，副作用较少。Lance（1964）报道用阿密替林、丙咪嗪与安慰剂作对照治疗慢性紧张性头痛，发现前二种药物治疗能明显解除疼痛，而安慰剂治疗无较。另一组研究宣称（Hugues 1963）118例癌肿病人，用丙咪嗪治疗后产生好的和非常好的疼痛缓解作用，通常这种止痛效应在治疗后3~6天内产生。

Dalessio（1967）收集丙咪嗪和酰胺咪嗪（Carbamazepine）结构的药物治疗三叉神经痛的疗效后发现，丙咪嗪对糖尿病引起的神经病变和神经炎、慢性头痛和舌部烧灼性综合征有效。三环类抗抑郁剂（丙咪嗪等药物）治疗慢性疼痛疗效确实，而酰胺咪嗪对间歇性发作的严重疼痛如三叉神经痛更为有效。

至少有四篇报告强调抗抑郁剂对控制糖尿病导致的神经病变的疼痛有治疗作用，某些病人取得戏剧性结果。Davis（1977）的经验是用氟奋乃静1mg和阿米替林75mg，临睡前服一次，48小时后完全解除疼痛。这种糖尿病的中后期神经病变是患者非常苦而医生又很难以控制的棘手问题

Gringras（1976）用安慰剂对照方法发现丙咪嗪对照控制风湿性关节炎引起的疼痛具有佳效，并且改善机能和增加握力。Scott（1969）描述一位45岁女病人，有10

年风湿性关节炎病史，对消炎痛等药物治疗无效。一开始用三周安慰剂，症状改变很少，但是第二阶段用丙咪嗪后疼痛和僵直症呈现进行性改善，三周后实际上疼痛完全消失。但是通常这类病人抗关节炎治疗是继续合并使用的。

**(三) 抗抑郁剂医治慢性疼痛的有效疾病范围：**根据文献报道和临床经验有：

- ①慢性紧张性头痛、血管神经性头痛和其他非器质性慢性头痛；
- ②严重关节炎（风湿性、类风湿性、强直性脊椎炎、强直肥大性关节炎等）；
- ③晚期癌症；
- ④糖尿病性神经病变；
- ⑤疱疹后神经痛；

⑥周围神经炎和神经痛（多发性神经炎、三叉神经痛、坐骨神经痛等）；

- ⑦多炎性硬化；
- ⑧幻想性肢痛症、心因性或心身疾患引起各种慢性疼痛；
- ⑨外伤后神经痛；
- ⑩垂体疼痛综合征；
- ⑪慢性盆腔、附件炎；
- ⑫其他。

**(四) 临床应用抗抑郁剂的种类和剂量：**从理论上讲，一切抗抑郁剂皆可应用，文献介绍的药物很多。某些病人单独应用抗抑郁剂无效或作用不大时，可以合并使用一种抗精神病药物，明显增强疗效或缩短见效时间。

### 用于缓解疼痛的抗抑郁剂及其他合并药物

抗抑郁剂	合并药物
丙咪嗪 (Imipramine) 阿密替林 (Amitriptyline) 多虑平 (Doxepin) 氯丙咪嗪 (Chlorimipramine) 麦普替林 (Maprotiline) 去甲丙咪嗪 (Desimipramine) 去甲替林 (Nortriptyline) 氨苯甲异唑 (Nomifensine) Mianserin Zimelidine	氯丙嗪 (Chlorpromazine) 奋乃静 (Perphenazine) 氟哌啶 (Pericyazine) 三氟拉嗪 (Trifluoperazine) Laevomepromazine 色氨酸 (Tryptophan) 抗组织胺药物 麻醉性或非麻醉性止痛剂 抗炎药物

从国内实际情况来看，可以试用以下国产的抗抑郁剂：

- ①丙咪嗪：又名Tofranil, 25mg/片，1~2片，每三次或临睡前服二片；
- ②阿密替林：25mg/片，剂量同上；
- ③多虑平：25mg或50mg/片，一片，每日三次。

以下是国产常见的毒性较低和副作用较少的抗精神病药物：

- ①奋乃静：2mg/片，1~4mg，每日三次；
- ②三氟拉嗪：又名Sterazine, 5mg/片，半片至1片，每日二次或二片临睡前服一片；
- ③氟奋乃静：半至1片，每日二次或1~2片，临睡前一次；
- ④氟哌啶醇 (Haloperidol)：2mg/片，1片，每日二次；

⑤氯丙嗪：12.5mg/片或25mg/片，1片，每日二次或三次，亦可睡前服1~2片。

为了增强疗效，抗组织胺药物、麻醉性或非麻醉性止痛剂以及抗炎药物(消炎痛、肠溶阿司匹林等)亦可视情况合并应用。

**(五) 副作用：**少数病人，尤其是女性、老年和敏感患者，可能出现某些副作用而影响治疗进程，甚至被迫停药。主要副作用是低血压和抗胆碱能症状(头晕、口干、肌肉颤抖或僵硬、吞咽困难、多涎、鼻塞、无力等)，早期用药时嗜睡软乏症状亦比较明显。合并抗精神病药物时还可出现锥体外系(巴金森氏征)症状。一般轻微的副作用不必停药，在治疗中会消失或适应。较重时可加服安坦2mg，每日二至三次。由于本法用药剂量较小，故副作用并不严重，长期服用未见毒性反应。

#### **(六) 抗抑郁剂解除慢性疼痛的机理：**

文献报道抗抑郁剂有效性的可能解释为：由于许多忧郁症患者主诉疼痛症状和许多病人由于慢性疼痛变得忧郁焦虑，曾怀疑抗抑郁剂是否由于改善情感障碍达到止痛效果。但是大多数研究表明，这些患者的疼痛缓解并不能归之情绪状态的改善。事实上不少报告特别提到他们的病人并无忧郁症状，亦不觉得用药的好处是由于减少忧郁状态。应用抗抑郁剂缓解疼痛的剂量通常大大低于精神科医治忧郁症的一般治疗剂量。如果说用阿密替林25mg、每日三次这样小剂量使疼痛缓解，这对治疗忧郁症是毫无意义的。而且慢性疼痛治疗后症状改善常在48小时后取得，而抗忧郁症治疗必须用全量(75—250mg/日)，二周后才能见效。

现已表明阻抑去甲肾上腺能受体的前合成作用能够降低麻醉性止痛剂的有效作用，而提高5-羟色胺的作用可以增强止痛剂的特性(Sewell, 1977)。降低脑内二者的生物胺，可提高意识和加速对吗啡的耐受力

(Sparkes, 1971)。故研究提示抗抑郁剂的止痛作用是在于阻断某些生物转胺酶的活化作用。

虽无适当证据说明 $\beta$ -内啡肽有抗抑郁剂特性，但是有证据表明，慢性疼痛病人的脑脊液中内啡肽的水平是降低的。提示抗抑郁剂可能增强这种内源性阿片类物质的反应，一些作者已注意到某些病人用丙咪嗪等三环类抗抑郁剂治疗后，虽仍体验疼痛，但很明显并不为此而烦恼。这种作用与不能耐受疼痛时采用白质切断术产生的明显止痛效果是相似的。可能这种感觉分离现象是应用抗抑郁剂后在脑内的内源性阿片类物质发生生化改变。综上所述，抗抑郁剂可能通过提高机体5-羟色胺强度和内源性阿片物质——内啡肽水平，达到吗啡样止痛效果。

**(七) 注意事项：**①抗抑郁剂对急性疼痛无效，故不能用于任何急性疼痛的疾病和症状。

②抗抑郁剂并非特效性止痛剂，与一般止痛剂作用特性亦有区别，故不能替代慢性疼痛的病因治疗。

③抗抑郁剂剂量不宜太大，通常的治疗剂量范围以常用丙咪嗪、阿密替林来说为2~6片/日。剂量过高，副作用较大，病人不易耐受。少数病人为了增强疗效可以适当提高药量，主要取决于病人对药物的反应情况和耐受程度。

④为了增强抗抑郁剂的疗效或对抗抑郁剂作用不大时，视情况可以并用精神安定剂、抗组织胺药物或其他止痛剂。

⑤酒精和巴比妥类药物必须避免同时应用，因为可以降低抗抑郁剂的止痛效果。

⑥一旦达到适当疼痛缓解作用，可减少和停用麻醉性止痛剂。

⑦当停用抗抑郁剂后，再次出现疼痛发作，则需要较长时间维持抗抑郁剂药物治疗。

(周广智审阅)