

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2022.11.013

普瑞巴林联合度洛西汀治疗纤维肌痛 疗效和安全性研究 *

张措毛吉 肖红[△]

(四川大学华西医院疼痛科, 成都 610000)

纤维肌痛 (fibromyalgia, FM) 是一种以慢性广泛的肌肉骨骼疼痛为特征的综合征。与男性相比, FM 在女性中更为常见, 在美国和其他国家的患病率为 2%~3%, 并随着年龄的增长而增加^[1,2]。除了广泛的疼痛外, 还伴有肌肉僵硬、关节僵硬、失眠、疲劳、情绪障碍、认知功能障碍、焦虑、抑郁、特定部位痛觉过敏和心身症状等多种临床症状^[3,4], 致使病人生活质量受到严重影响^[5]。目前 FM 治疗方法包括药物治疗法、运动疗法、物理疗法和心理治疗等^[6-10]。在现有的治疗方法中, 抗惊厥药物普瑞巴林和抗抑郁药度洛西汀是 FM 病人最广泛使用的处方药物, 也是近年来唯一被美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 等多国批准用于治疗纤维肌痛的两种药物。然而, 多个试验汇集的证据显示: 上述两种药物作为单一疗法时, 大多数病人只能部分获益, 因为在较高的药物剂量下, 药物疗效并不完全, 并且病人无法忍受药物的不良反应^[6,8]。因此, 在临床实践中, 大多数病人同时接受多种药物联合治疗纤维肌痛, 以解决单一药物的局限性^[2,11-13]。但两种药物联合治疗的安全性及有效性仍缺乏严谨的数据支撑。因此, 为了明确联合用药治疗 FM 安全有效, 本研究采用多个量表多维度回顾性分析普瑞巴林联合度洛西汀治疗 FM 对疼痛和睡眠的改善, 同时评估两种药物联用时对 FM 的总体影响和生活质量的改善情况, 以及不良事件的发生率。

方 法

1. 一般资料

本研究通过四川大学华西医院生物医学伦理审查委员会审核 [2022 年审 (630) 号], 收集 2019 年 7 月至 2020 年 7 月四川大学华西医院疼痛科门诊就诊的纤维肌痛病人。其中男性 8 例, 女性 25 例, 年龄 27~65 岁, 平均年龄 (43±11) 岁, 平均病程

(6±5) 年。所有病人在进入研究之前均签署知情同意书。

纳入标准: ①年龄在 20~75 岁之间; ②所有病人均符合美国风湿病学会 2016 年修订的 2010/2011 版 FM 的诊断标准^[14,15]; ③疼痛视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分 ≥ 4 的病人。

排除标准: ①存在严重心肺及肝肾功能不全; ②既往存在精神疾病、阿片类药物滥用史; ③可能存在试验相关药物过敏; ④认知功能明显减退的病人。

剔除标准: ①不符合纳入标准而被误纳; ②因病情变化或其他原因需停止治疗; ③依从性差或失访; ④治疗中病人自行退出或发生不良事件而不宜继续参加的病人。

排除 4 例病人, 其中 2 例病人因疫情未及时购得药物继续治疗, 另外 2 例病人不能取得知情同意, 治疗期间未按实验方案完成者 2 例, 共纳入有效研究病例 33 例。

2. 治疗方法

根据病人年龄及体重, 所有病人均接受口服普瑞巴林 75~150 mg, 每日 2 次; 联合度洛西汀 30~60 mg, 每日 1 次的治疗方案, 所有病人在接受研究治疗期间, 具体治疗方案由临床医师决定, 如若病人疼痛评分为中重度以上, 则由临床医师决定是否给予补救措施。

3. 观察指标与疗效评定

初次就诊时收集病人的基线特征, 包括病人性别、年龄、体重、病程等 (见表 1); 通过评估弥漫疼痛指数 (widespread pain index, WPI) 评分、症状严重程度评分 (symptom severity score, SSS)。明确 FM 诊断后收集病人以下数据: 简明疼痛评估量表 (brief pain inventory average pain score, BPI) 评分、纤维肌痛影响量表 (fibromyalgia impact questionnaire, FIQ) 评分、匹兹堡睡眠指数量表 (Pittsburg sleep

* 基金项目: 四川省科技计划重点研发项目 (2022YFS0300)

[△] 通信作者 肖红 xiaohonghuaxi@126.com



quality index, PSQI) 评分。

有效性评估：通过收集病人服药后 3 个月末、6 个月末的数据资料评估治疗前后病人疼痛及睡眠的改善程度，记录随访时 WPI 评分、SSS 评分、BPI 评分、FIQ 评分及 PSQI 评分（见表 2）。

安全性评估：评估联合使用普瑞巴林及度洛西汀相关的不良事件，包括超敏反应、胃肠道疾病、头晕及嗜睡等。

4. 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析。连续型变量采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 进行统计学描述。治疗前后数据比较采用配对 t 检验（数据全呈正态分布时）或 Wilcoxon 秩和检验（数据不全呈正态分布时）。采用双侧检验， $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗前后疗效分析

33 例经普瑞巴林联合度洛西汀治疗的 FM 病人，与治疗前相比，除治疗后 6 个月末 BPI 评分中疼痛最重时评分、实时疼痛情况评分外，治疗后 3 个月末及治疗后 6 个月末的其余评分均显著降低 ($P < 0.05$)。相比治疗后 3 个月末，治疗后 6 个月末的所有评分均显著降低 ($P < 0.05$ ，见表 2)。其中有 15 例 (45.5%) 病人在治疗后 6 个月末时普瑞巴林的剂量由之前的每日 150 mg 减至每日 75 mg，度洛西汀的剂量由之前的每日 60 mg 减至每日 30 mg，实

现药物剂量的减量。

2. 不良事件的发生率

33 例病人治疗过程中均无严重不良事件、超敏反应发生。随访期间共有 4 例 (12.1%) 发生了不良事件，2 例报告为嗜睡，另外 2 例服用药物后出现头晕、恶心等不良反应，但无严重胃肠道疾病发生。

讨 论

FM 的病因和病理生理学尚不明确，因而针对发病机制的导向性治疗难以实施，尽管目前 FM 的治疗方法有很多种，包括药物治疗和非药物治疗的综合治疗方案。运动是目前最主要、最常用的非药物治疗^[16-18]，有助于缓解疼痛并改善睡眠^[19,20]，多部 FM 管理指南均推荐 FM 病人应尽早明确诊断，确诊后立即开始运动治疗。然而 FM 病人往往依从性差，部分 FM 病人在刚开始运动时出现暂时性的疼痛、疲劳加重，以及慢性肌骨损伤^[21]等导致难以坚持运动，尤其是国内病人对运动治疗接受度和依从性较差，而更倾向于接受药物治疗。药物治疗方面，抗惊厥药物普瑞巴林和抗抑郁药度洛西汀是 FM 病人最广泛使用的处方药物。多个试验结果显示，上述两种药物单独使用时，大多数病人只能获得部分改善；要进一步提升治疗效果，需增加单药使用剂量，即便如此，药物疗效也并不完全，且病人可能出现无法忍受的药物不良反应^[6,8]。因此，在临床实践中，更倾向于探索同时接受多种药物联合治疗，以解决单一用药的局限性^[2,11-13]。回顾现有

表 1 病人的基线特征

性别	例数	年龄 (岁)	体重 (kg)	病程 (年)
男性	8	43.5 $\pm$ 12.8	59.25 $\pm$ 9.38	8 $\pm$ 10
女性	25	43.0 $\pm$ 10.0	52.68 $\pm$ 6.01	6 $\pm$ 6

表 2 接受普瑞巴林联合度洛西汀治疗的 FM 病人治疗前与治疗 3、6 个月末的疗效比较

	治疗前	治疗后	
		3 个月末	6 个月末
例数	33	33	33
弥漫疼痛指数评分 (WPI)	12.06 $\pm$ 3.17	9.91 $\pm$ 2.78*	8.18 $\pm$ 2.96**
症状严重程度评分 (SSS)	6.91 $\pm$ 2.79	4.97 $\pm$ 2.20*	3.15 $\pm$ 1.79**
过去 24 小时内疼痛最重评分 (BPI)	8.97 $\pm$ 1.07	8.00 $\pm$ 1.00*	6.64 $\pm$ 1.03*
过去 24 小时内疼痛最轻评分 (BPI)	1.40 $\pm$ 1.06	0.91 $\pm$ 0.91*	0.52 $\pm$ 0.71**
过去 24 小时内总体疼痛情况评分 (BPI)	5.76 $\pm$ 1.12	5.12 $\pm$ 0.74*	4.24 $\pm$ 0.79**
实时疼痛情况评分 (BPI)	4.12 $\pm$ 1.22	3.70 $\pm$ 1.21*	2.09 $\pm$ 1.10*
纤维肌痛影响量表评分 (FIQ)	48.75 $\pm$ 9.63	46.77 $\pm$ 8.31*	44.54 $\pm$ 6.63**
匹兹堡睡眠指数量表评分 (PSQI)	18.27 $\pm$ 6.24	14.48 $\pm$ 5.37*	15.48 $\pm$ 5.27**

* $P < 0.05$ ，与治疗前相比；** $P < 0.05$ ，与治疗 3 个月末相比



研究结果, 普瑞巴林联合度洛西汀治疗 FM 的安全性及有效性仍缺乏严谨的数据支撑。故本研究旨在探索 FM 病人接受普瑞巴林联合度洛西汀治疗的有效性和安全性。

度洛西汀是一种 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 而普瑞巴林是一种 γ -氨基丁酸 (GABA) 类似物, 与中枢神经系统的电压门控钙通道相互作用, 两者可通过提高疼痛下行抑制系统的活性以及降低疼痛上行传导系统的兴奋性, 协同降低中枢敏化, 来缓解 FM 的症状。

本研究发现, 联合用药治疗后 3 个月末及 6 个月末, 与治疗前相比: 病人 WPI 评分、SSS 评分、BPI 疼痛评分、FIQ 评分及 PSQI 评分均显著降低, 说明普瑞巴林每日 75~150 mg 联合度洛西汀每日 30~60 mg 对治疗 FM 病人的躯体性症状、精神性症状、生活质量、疼痛及睡眠障碍有良好改善; 进一步还发现, 治疗后 6 个月末与治疗后 3 个月末相比, 病人 WPI 评分、SSS 评分、BPI 疼痛评分、FIQ 评分及 PSQI 评分也均进一步降低, 据此推测普瑞巴林联合度洛西汀长期治疗 FM 具有良好的协同作用且疗效明显, 值得临床推广使用。同时通过电话随访发现部分病人在治疗后 6 个月末时普瑞巴林的剂量由之前的每日 150 mg 减至每日 75 mg, 度洛西汀的剂量由之前的每日 60 mg 减至每日 30 mg, 实现药物剂量的减量, 这与既往文献报道的结果一致^[22]。本研究证实了联合治疗在整体疼痛缓解 (BPI 疼痛评分)、生活质量的提升 (FIQ 纤维肌痛影响问卷) 以及睡眠的改善 (PSQI 睡眠指数评分) 均有明显效果。BPI 疼痛评分的比较中, 治疗前与治疗后 6 个月末在 24 小时内疼痛最重评分以及实时疼痛程度评分的比较差异无统计学意义, 考虑部分病人在治疗期间可能随治疗疗程增加而出现的耐药性^[22], 或者需要更长的药物时间达到最明显的疼痛缓解, 这需要更长时间的随访观察来确定。

本研究随访期间共有 4 例 (12.1%) 发生了不良事件, 2 例发生嗜睡, 另外 2 例出现头晕、恶心的不良反应, 这与既往文献报道的结果一致^[23]。不论服用度洛西汀, 还是服用普瑞巴林, 两者均会使病人出现头晕和嗜睡, 而部分病人服用度洛西汀后会出现反胃、恶心甚至呕吐等不良反应。尽管单一药物治疗 FM 的局限性已得到广泛认可, 但对于仅使用一种药物获得部分疗效的病人, 其最佳治疗方法仍不清楚。因为大多数药物联合治疗 FM 的安全性和有效性还没有经过严格的评估。而本研究的结果表明, 普瑞巴林联合度洛西汀可以安全改善 FM 的

预后, 包括疼痛缓解、睡眠改善和整体生活质量。联用药物治疗虽无严重不良事件、超敏反应、胃肠道疾病的发生, 但仍有少部分病人出现头晕、恶心、嗜睡等不适, 而 FM 病人本身容易因躯体不适出现焦虑、紧张等, 故在临床治疗中应根据病人个体情况进行个体化诊疗及用药, 而不是盲目地将两种药物联用。

本研究存在的局限性: 本研究引入 WPI、SSS、BPI、FIQ 及 PSQI 睡眠指数评分旨在探讨这些量表在 FM 诊断及观察中的应用, 但发现由于一些量表专为精神科设计, 以精神症状因子为侧重, 故用于 FM 难免出现偏差, 特别是 PSQI 量表, 即使临床上 FM 病人症状已明显改善, 但量表评分无法全面体现出来, 这与 PSQI 量表对躯体性设计因子不足有关。但从本研究关于睡眠改善的结果来看, PSQI 量表评分有较高的信度。而 WPI、SSS、BPI 及 FIQ 量表反应症状丰富全面, 评估 FM 症状准确, 从本研究看与疼痛和生活质量改善的一致性良好, 有较高的效度与信度。其次, 本研究是一项单中心研究, 部分评估指标为回顾性所得, 存在一定选择及记忆偏倚, 且病人样本数量较少、对照分组实验设计难以实现, 可能对分析结果存在影响。因此对于普瑞巴林联合度洛西汀在中国人群使用的长期有效性和安全性还需更高质量的前瞻性、大样本临床试验进一步研究和探索。

综上所述, 普瑞巴林联合度洛西汀在治疗 FM 的研究中, 表现出良好的安全性和有效性, 病人的疼痛及睡眠情况得到明显的改善, 提示其为 FM 药物治疗的一个有效方案, 值得进一步的多中心大样本试验进一步证实。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy[J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(9):518-527.
- [2] Staud R. Abnormal pain modulation in patients with spatially distributed chronic pain: fibromyalgia[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2009, 35(2):263-274.
- [3] 朱谦, 樊碧发, 傅志俭, 等. 纤维肌痛临床诊疗中国专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(10):721-727.
- [4] Bennett RM, Jones J, Turk DC, et al. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2007, 8:27.
- [5] Vierck CJ Jr. Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia)[J].



- Pain, 2006, 124(3):242-263.
- [6] Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition[J]. JAMA, 1987, 257(20): 2782-2787.
- [7] Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review[J]. JAMA, 2014, 311(15):1547-1555.
- [8] Wang C, Schmid CH, Rones R, *et al.* A randomized trial of tai chi for fibromyalgia[J]. N Engl J Med, 2010, 363(8):743-754.
- [9] 梅相阳. 经皮神经电刺激治疗女性纤维肌痛疗效取决于最初 30 分钟 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(11):806-809.
- [10] 张哲浩. 纤维肌痛综合征临床药物治疗研究进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(5):26-30.
- [11] Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, *et al.* National fibromyalgia guideline advisory panel. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary[J]. Pain Res Manag, 2013, 18(3):119-126.
- [12] Berger A, Dukes E, Martin S, *et al.* Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome[J]. Int J Clin Pract, 2007, 61(9):1498-1508.
- [13] Robinson RL, Kroenke K, Mease P, *et al.* Burden of illness and treatment patterns for patients with fibromyalgia[J]. Pain Med, 2012, 13(10):1366-1376.
- [14] Kang JH, An M, Choi SE, *et al.* Performance of the revised 2016 fibromyalgia diagnostic criteria in Korean patients with fibromyalgia[J]. Int J Rheum Dis, 2019, 22(9):1734-1740.
- [15] Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, *et al.* 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria[J]. Semin Arthritis Rheum, 2016, 46(3):319-329.
- [16] Evcik D, Ketenci A, Sindel D. The turkish society of physical medicine and rehabilitation (TSPMR) guideline recommendations for the management of fibromyalgia syndrome[J]. Turk J Phys Med Rehabil, 2019, 65(2):111-123.
- [17] García-Ríos MC, Navarro-Ledesma S, Tapia-Haro RM, *et al.* Effectiveness of health education in patients with fibromyalgia: a systematic review[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2019, 55(2):301-313.
- [18] Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, *et al.* EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(2):318-328.
- [19] Busch AJ, Webber SC, Richards RS, *et al.* Resistance exercise training for fibromyalgia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2013(12):CD010884.
- [20] Izquierdo-Alventosa R, Inglés M, Cortés-Amador S, *et al.* Low-intensity physical exercise improves pain catastrophizing and other psychological and physical aspects in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(10):3634.
- [21] Thompson PD, Arena R, Riebe D, *et al.* ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition[J]. Curr Sports Med Rep, 2013, 12(4):215-217.
- [22] Lian YN, Wang Y, Zhang Y, *et al.* Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis[J]. Int J Neurosci, 2020, 130(1):71-82.
- [23] Gilron I, Chaparro LE, Tu D, *et al.* Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial[J]. Pain, 2016, 157(7):1532-1540.

· 消 息 ·

2022 年 10 月 17 日 “世界镇痛日” ——主题：提高疼痛的综合疗护能力

自 2004 年 10 月国际疼痛学会 (The International Association for the Study of Pain, IASP) 倡议设立 “世界镇痛日”，确定每年 10 月第 3 个周一为 “世界镇痛日 (Global Day Against Pain)”，并冠以一个主题，该主题也成为整个年度即 “世界抗痛年 (Global Year Against Pain)” 主题。全国各地疼痛科可根据实际情况，举行义诊及宣传活动，进行疼痛科普教育、疼痛医学咨询等。我们的口号是：“免除疼痛是患者的基本权利，是医师的神圣职责”。健康所系，性命相托，需要我们共同努力，以敬畏之心做好疼痛医学研究和医疗服务！

2022—2023 年 “世界抗痛年” 主题为 “提高疼痛的综合疗护能力 (Integrative Pain Care)”

2022 年 10 月 17 日 世界镇痛日

2022 年 10 月 17—23 日 中国镇痛周