

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2023.03.006

度洛西汀和普瑞巴林治疗纤维肌痛的疗效和安全性对照研究

梁东风[△] 杨春花 张洁 朱剑
(解放军总医院第一医学中心风湿免疫科, 北京 100853)

摘要 目的: 为数量较少的盐酸度洛西汀和普瑞巴林治疗纤维肌痛 (fibromyalgia, FM) 的疗效和安全性比较研究增加证据。**方法:** 收集并分析解放军总医院第一医学中心 2020 年 11 月 1 日至 2021 年 5 月 1 日于我科接受度洛西汀 ($n = 25$) 或普瑞巴林 ($n = 12$) 治疗并持续至少 4 周的两组 FM 病人的临床资料, 分别于基线期和治疗 4 周末评估两组的疗效指标, 记录药物不良反应。疗效指标包括疼痛数字评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分、广泛疼痛指数 (widespread pain index, WPI)、症状严重程度 (symptom severity scale, SSS) 评分、纤维肌痛严重程度 (fibromyalgia severity, FS) 评分、焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale, SAS) 评分和抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS) 评分。**结果:** 度洛西汀组所有疗效指标包括疼痛 NRS 评分、WPI、SSS 评分、FS 评分、SAS 评分和 SDS 评分均较基线期明显改善 ($P < 0.001$, $-P = 0.01$)。普瑞巴林组疗效指标包括疼痛 NRS 评分、WPI、SSS 评分、FS 评分和 SAS 评分均较基线期明显改善 ($P < 0.001$, $-P = 0.038$), SDS 评分改善差异无统计学意义。两组间各疗效指标改善值差异均无统计学意义 ($P = 0.227-0.955$)。度洛西汀组药物不良反应发生率为 64.0%, 普瑞巴林组为 58.3%, 差异无统计学意义。两组均无严重不良反应发生。度洛西汀组发生率超过 15% 的药物不良反应为恶心、便秘、排尿困难、出汗、头痛、头晕、嗜睡、性欲下降和失眠, 普瑞巴林组为头晕、嗜睡和便秘。治疗期间多数药物不良反应逐渐减轻。**结论:** 度洛西汀和普瑞巴林对 FM 的疗效和安全性均较好, 两种药物对 FM 的总体疗效无明显差异, 普瑞巴林不能缓解 FM 的抑郁症状。

关键词 度洛西汀; 普瑞巴林; 纤维肌痛

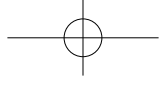
Comparison of the efficacy and safety of duloxetine versus pregabalin in patients with fibromyalgia

LIANG Dongfeng[△], YANG Chunhua, ZHANG Jie, ZHU Jian

(Department of Rheumatology and Immunology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract Object: To add to the few evidence on the comparative efficacy and safety of duloxetine and pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia (FM). **Methods:** Thirty-seven patients with fibromyalgia were divided into two groups with respective treatment for 4 weeks: Duloxetine group ($n = 25$) and Pregabalin group ($n = 12$) from November 1, 2020 to May 1, 2021. Their clinical data were collected and analyzed. The efficacy outcome measures were assessed before and after 4 weeks' treatment and adverse drug reactions were recorded. The efficacy outcome measures included pain numerical rating scale (NRS), widespread pain index (WPI), symptom severity scale (SSS) score, fibromyalgia severity (FS) scale, self-rating anxiety scale (SAS) and self-rating depression scale (SDS). **Results:** All the efficacy outcome measures in Duloxetine group, including pain NRS, WPI, SSS score, FS scale, SAS score and SDS score were significantly improved compared with baseline ($P < 0.001$, $-P = 0.01$). In Pregabalin group, the efficacy outcome measures including pain NRS, WPI, SSS score, FS scale and SAS score were significantly improved compared with the baseline ($P < 0.001$, $-P = 0.038$), while the improvement of SDS score was not statistically significant. There was no statistically significant difference between the two groups in the improvement value of each efficacy outcome measure

[△] 通信作者 梁东风 liangdongfeng301@foxmail.com



($P = 0.227-0.955$). Neither substantial difference was found in the incidence of adverse drug reactions, which was 64% in Duloxetine group and 58.3% in Pregabalin group respectively. No serious adverse drug reactions occurred in both groups. Adverse drug reactions with an incidence of $> 15\%$ were nausea, constipation, dysuria, sweat, headache, dizziness, somnolence, decreased sexual desire and insomnia in Duloxetine group and dizziness, somnolence and constipation in Pregabalin group. Most of adverse drug reactions gradually subsided during the treatment.

Conclusion: Both duloxetine and pregabalin are effective and safe in patients with FM. Their overall efficacy has no difference. Pregabalin cannot relieve depressive symptoms in patients with FM.

Keywords duloxetine; pregabalin; fibromyalgia

纤维肌痛 (fibromyalgia, FM) 也称为纤维肌痛综合征, 是感受、传递和处理伤害性刺激的神经回路功能失调导致的一种中枢致敏综合征。FM 是慢性广泛性疼痛的最常见原因之一, 疼痛是其最主要和显著的特征, 同时也是一种复杂的多症状疾病, 包括但不限于疲劳、睡眠障碍、认知障碍 (如注意力或记忆缺陷)、焦虑/抑郁以及广泛的躯体和自主神经症状^[1]。FM 普通人群的患病率在 $2\% \sim 4\%$, 是发病率仅次于腰痛和骨关节炎的第三常见肌肉骨骼相关疾患^[2]。男性 FM 平均患病率为 1.4% , 女性为 4.2% , 男女比例为 $1:3$ ^[3]。FM 病人劳动力的丧失给社会带来了巨大的经济负担, 占用较多的医疗卫生资源。

FM 的治疗仍面临挑战, 几种非药物方法以及 40 多种药物已成为世界各地 FM 治疗研究的主题, 尽管 FM 国际指南的建议各不相同, 但盐酸度洛西汀和普瑞巴林是所有指南均推荐也是目前临床使用最广泛的处方药物^[4]。两种药物具有不同的作用机制, 度洛西汀是一种 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 和去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 的再摄取抑制剂 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI), 而普瑞巴林是 γ -氨基丁酸类似物, 与中枢神经系统中的电压门控钙通道相互作用^[5]。如何选择上述两种药物用于治疗 FM, 一直受到业内关注。国际上数量有限的研究显示度洛西汀和普瑞巴林在对 FM 的不同症状的疗效和耐受性方面存在差异, 度洛西汀对疼痛的疗效似乎更优, 而普瑞巴林可能更好地改善睡眠^[6-8]。然而, 目前国内尚缺乏两种药物的对比研究, 有鉴于此, 本研究比较了两种药物对中国 FM 病人的疗效和安全性方面的差异, 为不同类型 FM 的药物选择提供了依据。

方 法

1. 一般资料

本研究经中国人民解放军总医院第一医学中心

医学伦理委员会批准 (伦理批号 S2020-281-02)。本研究为回顾性研究, 收集 2020 年 11 月 1 日至 2021 年 5 月 1 日在解放军总医院第一医学中心风湿免疫科门诊就诊符合纳入标准的 FM 病人的临床资料。

纳入标准: (1) 诊断满足美国风湿病学会 2010/2011 FM 诊断标准的 2016 年修订版^[9]。主要内容为: 当病人的临床表现满足以下前 3 条时, 则可诊断 FM: ①广泛疼痛指数 (widespread pain index, WPI) ≥ 7 和症状严重程度 (symptom severity scale, SSS) 评分 ≥ 5 分; 或 WPI = $4 \sim 6$ 和 SSS 评分 ≥ 9 分; ②广泛性疼痛定义为身体的左上、右上、中轴、左下和右下 5 个区域中至少有 4 个区域出现疼痛, 其中颌部、胸部、腹部的疼痛不包含在此定义内; ③症状持续相同水平在 3 个月以上; ④ FM 的诊断不影响其他疾病的诊断, 不排除其他临床重要疾病的存在。(2) 接受盐酸度洛西汀或普瑞巴林单药治疗持续至少 4 周。

排除标准: ①怀孕; ②合并一些主要疾病 (如炎性风湿免疫疾病、恶性肿瘤、未控制的内分泌病等); ③合并带有自杀意念的抑郁症, 或重型精神障碍 (如精神分裂症、躁郁症等); ④入组前已经开始并正在服用盐酸度洛西汀、普瑞巴林、阿米替林或其他抗焦虑抑郁药物, 或上述药物停药不超过 2 周; ⑤拒绝参加及不能参加访视者。

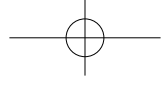
2. 治疗方法

盐酸度洛西汀用法: 口服, 第 1~5 天 20 mg, 每晚 1 次, 第 6~10 天 40 mg, 每晚 1 次, 第 11 天后开始一直 60 mg, 每晚 1 次。普瑞巴林用法: 口服, 第 1~5 天 75 mg, 每晚 1 次, 第 6~10 天 75 mg, 每日 2 次, 第 11 天后开始一直 150 mg, 每日 2 次。

3. 数据收集与随访方法

(1) 在基线期进行一般社会人口学资料的记录。

(2) 在基线期及治疗 4 周后分别进行疗效指标的评价记录, 包括: 疼痛数字评分法 (numeric rating scale, NRS) 评分、WPI、SSS 评分、纤维肌痛严重程度 (fibromyalgia severity, FS) 评分、焦虑自评量表



(self-rating anxiety scale, SAS) 评分、抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS) 评分。

(3) 治疗 4 周后访视时进行整个病程中出现药物不良反应的记录, 并复查血常规、肝肾功能。

4. 临床疗效评价指标

(1) 疼痛 NRS 评分: 应用 NRS 评估近 7 天的疼痛程度。采用从左至右标有数字 0~10 的标尺, “0”表示无痛, “10”表示剧烈疼痛, 由病人根据自己的疼痛程度选一个数字评价。

(2) WPI: 过去 1 周内身体 19 个固定部位发生疼痛的数量。包括: 左颌部、左肩胛带、左上臂、左下臂、右颌部、右肩胛带、右上臂、右下臂、颈部、上背部、腰部、胸部、腹部、左髋部 (臀和大转子)、左大腿、左小腿、右髋部 (臀和大转子)、右大腿和右小腿。WPI: 0~19。

(3) SSS 评分: 对 SSS 包括的 6 个症状进行评分。其中, 对 3 个主要症状: 疲劳感、睡醒后仍觉困乏、认知症状在过去 1 周内的严重程度分别评分, 每种症状按照 “0 = 无问题; 1 = 轻度, 轻微或间断出现; 2 = 中度, 经常出现和/或中等水平; 3 = 重度, 持续出现影响生活” 分别记为 0~3 分。同时记录过去 6 个月内是否发生过头痛、下腹疼痛或绞痛、心情压抑, 每种症状均未发生过记为 0 分, 发生过 1、2、3 种症状分别记为 1 分、2 分、3 分。SSS 总分: 0~12 分。

(4) FS 评分: WPI 与 SSS 评分之和。

(5) SAS 评分: 共 20 个条目, 行 4 级评分 (1~4 分/条目), 先由研究对象进行自评, 再由研究者把原始分乘以 1.25 取其整数部分即换算为标准分。标准分 ≥ 50 分判断为存在焦虑。量表 Cronbach's α 系数为 0.896, 内容效度 0.912, 内部一致性良好^[10]。

(6) SDS 评分: 共 20 条目, 行 4 级评分 (1~4 分/条目), 先由研究对象进行自评, 再由研究者把原始分乘以 1.25 取其整数部分即换算为标准分。标准分 ≥ 53 分判断为存在抑郁。量表 Cronbach's α 系数为 0.874, 内容效度为 0.853, 内部一致性良好^[10]。

5. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件包对数据进行统计学分析。采用 Shapiro-Wilk 检验判断计量资料是否符合正态分布, 采用 Levene 检验比较两组独立样本的方差齐性。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm SD$) 表示; 非正态分布的计量资料以 M ($P_{25} \sim P_{75}$) 表示; 计数资料以 n (%) 进行统计描述。治疗前后临床指标比较, 差值为正态则采用成对样本 t 检验, 差值为非正态则采用成对样本非参数检验。两组正态分

布且方差齐性的计量资料采用两个独立样本 t 检验进行比较; 两组非正态分布或方差不齐的计量资料比较采用两个独立样本的 Mann-Whitney U 检验; 两组无序计数资料或率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率检验。以 $P < 0.05$ (双侧) 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组病人一般资料和基线期临床指标

符合纳入排除标准病人共 37 例, 其中包括度洛西汀治疗组 25 例和普瑞巴林治疗组 12 例。度洛西汀组年龄 (40.0 ± 9.6) 岁; 普瑞巴林组年龄 (32.8 ± 15.3) 岁; 度洛西汀组女性 22 例 (88.0%), 普瑞巴林组女性 8 例 (66.7%)。两组婚姻状况、教育程度、就业状况和病程比较差异无统计学意义 (见表 1)。

两组基线期各项临床指标 (疼痛程度 NRS 评分、WPI、SSS 评分、FS 评分、SAS 评分、SDS 评分) 比较差异均无统计学意义 (见表 2)。

2. 两种药物疗效以及组间疗效差异比较

(1) 度洛西汀组治疗 4 周后的各项疗效指标改善值分别为: 疼痛 NRS 评分 (1.6 ± 2.3), WPI (3.8 ± 3.1), SSS 评分 (2.0 ± 2.4), FS 评分 (5.8 ± 4.3), SAS 评分 (7.1 ± 10.7), SDS 评分 (5.0 ± 8.9)。各项疗效指标与基线期比较差异均有统计学意义 ($P < 0.001$, $-P = 0.01$, 见表 2)。

(2) 普瑞巴林组治疗 4 周后的各项疗效指标改善值分别为: 疼痛 NRS 评分 [1.0 ($0.25 \sim 4.5$)], WPI (3.6 ± 3.0), SSS 评分 (1.9 ± 1.8), FS 评分 (5.5 ± 3.7), SAS 评分 (5.6 ± 8.2), SDS 评分 (1.0 ± 9.8)。SDS 评分与基线期比较差异无统计学意义 ($P = 0.732$), 其他疗效指标与基线期比较差异均有统计学意义 ($P < 0.001$, $-P = 0.038$, 见表 2)。

(3) 两组治疗 4 周后组间各疗效指标改善值比较: 度洛西汀组与普瑞巴林组比较差异均无统计学意义。疼痛 NRS 评分 (1.6 ± 2.3) vs. [1.0 ($0.25 \sim 4.5$)] ($P = 0.533$), WPI: (3.8 ± 3.1) vs. (3.6 ± 3.0) ($P = 0.844$), SSS 评分: (2.0 ± 2.4) vs. (1.9 ± 1.8) ($P = 0.955$), FS 评分: (5.8 ± 4.3) vs. (5.5 ± 3.7) ($P = 0.857$), SAS 评分: (7.1 ± 10.7) vs. (5.6 ± 8.2) ($P = 0.665$), SDS 评分: (5.0 ± 8.9) vs. (1.0 ± 9.8) ($P = 0.227$), 见表 2。

3. 两组药物不良反应发生情况

度洛西汀组总共有 16 例 (64.0%) 发生不良反应, 普瑞巴林组总共有 7 例 (58.3%) 发生不良反

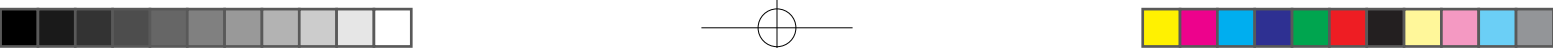


表 1 两组病人一般资料
Table 1 General data of patients in the two groups

项目 Item	度洛西汀组 DUL group (n = 25)	普瑞巴林组 PRE group (n = 12)	检验统计量 Test statistic	P 值 P value
年龄 (岁) Age (Year)	40.0±9.6	32.8±15.3	t = 1.774	0.085
性别 Gender			$\chi^2 = 2.406$	0.183
女性 [例 (%)] Female [n (%)]	22 (88.0)	8 (66.7)		
男性 [例 (%)] Male [n (%)]	3 (12.0)	4 (33.3)		
婚姻状况 Marital status			$\chi^2 = 4.867$	0.088
已婚 [例 (%)] Married [n (%)]	21 (84.0)	6 (50.0)		
未婚 [例 (%)] Single [n (%)]	3 (12.0)	5 (41.7)		
离异/分居 [例 (%)] Divorced/Separated [n (%)]	1 (4.0)	1 (8.3)		
丧偶 [例 (%)] Widowed [n (%)]	0	0		
教育程度 Education			$\chi^2 = 0.693$	0.707
小学文化或更低 [例 (%)] Primary school or below [n (%)]	5 (20.0)	2 (16.7)		
初中或高中 [例 (%)] Middle or high school [n (%)]	7 (28.0)	5 (41.7)		
大学或大学以上 [例 (%)] University or above [n (%)]	13 (52.0)	5 (41.7)		
就业状况 Employment situation			$\chi^2 = 3.288$	0.193
在职 [例 (%)] Employed [n (%)]	11 (44.0)	9 (75.0)		
部分时间工作 [例 (%)] Work-disabled [n (%)]	1 (4.0)	0		
其他 (学生, 家务, 其他) [例 (%)] Other (student, full-time homemaker, other) [n (%)]	13 (52.0)	3 (25.0)		
病程 Duration of disease			$\chi^2 = 1.839$	0.606
3 个月至 1 年 [例 (%)] 3 months-1 year [n (%)]	6 (24.0)	5 (41.7)		
1~5 年 [例 (%)] 1~5 years [n (%)]	14 (56.0)	4 (33.3)		
5~10 年 [例 (%)] 5~10 years [n (%)]	2 (8.0)	1 (8.3)		
>10 年 [例 (%)] > 10 years [n (%)]	3 (12.0)	2 (16.7)		

应, 两组药物不良反应发生率差异无统计学意义 ($P = 1.000$)。两组均无严重不良反应发生。度洛西汀组发生率超过 15% 的不良反应依次为恶心 8 例 (32.0%)、便秘 7 例 (28.0%)、排尿困难 7 例 (28.0%)、出汗 6 例 (24.0%)、头痛 5 例 (20.0%)、头晕 5 例 (20.0%)、嗜睡 5 例 (20.0%)、性欲下降 5 例 (20.0%) 和失眠 4 例 (16.0%), 普瑞巴林组为头晕 4 例 (33.3%)、嗜睡 4 例 (33.3%) 和便秘 2 例 (16.7%)。大多数上述不良反应随着服药时间延长症状逐渐减轻, 度洛西汀导致的便秘常持续不缓解, 但均未导致停药。两组病人均未见血尿常规、肝肾功能异常 (见表 3)。

讨 论

度洛西汀能够抑制大脑和脊髓中 5-HT 和 NE 的再摄取, 从而升高两种神经递质的浓度, 可改善抑郁和焦虑, 用于治疗抑郁症和广泛型焦虑障碍, 而 5-HT 和 NE 同时参与了对疼痛的下行抑制机制, 因此应用度洛西汀还可提高机体对疼痛的耐受力, 并因此能够治疗 FM、慢性肌肉骨骼疼痛、糖尿病

周围神经病理性疼痛等疼痛性疾病。普瑞巴林通过抑制中枢神经系统中电压门控钙通道的一种亚基 $\alpha 2\text{-}\delta$ 蛋白, 减少钙离子内流, 从而减少谷氨酸盐、去甲肾上腺素和 P 物质等兴奋性神经递质的释放, 增加神经性 γ -氨基丁酸的含量控制神经性疼痛, 可用于治疗 FM、带状疱疹后神经痛、糖尿病周围神经病理性疼痛和广泛性焦虑障碍^[11]。而本研究结果支持了两种药物对 FM 的有效性, 除普瑞巴林治疗对抑郁症状无明显改善外, 两种药物对疼痛 NRS 评分、WPI、SSS 评分、FS 评分和 SAS 评分及度洛西汀对 SDS 评分都有显著改善作用。该结果与前述两种药物的作用机制密切相关。

度洛西汀和普瑞巴林两种药物都可治疗 FM, 而且是目前治疗 FM 应用最多的两种药物^[12]。在对度洛西汀、普瑞巴林或米那普仑与安慰剂对照的 RCT 研究进行的两项大规模荟萃分析中间接比较了两种药物, 结果表明度洛西汀在改善疼痛和抑郁方面优于普瑞巴林, 而普瑞巴林在缓解疲劳方面优于度洛西汀^[5,6]。仅有两项 RCT 研究直接比较了度洛西汀和普瑞巴林^[7,8]。Gilon 等^[7]的研究进行了度



表 2 纤维肌痛病人基线期与治疗 4 周后的疗效指标改善情况

Table 2 Change in scale scores from baseline to after 4 weeks in patients with fibromyalgia

项目 Item	组别 Group	基线 Baseline	4 周 After 4 weeks	<i>P</i> 值 (4 周与基线比较)	基线到 4 周改善值 $\bar{x} \pm SD$ 或 M (P25~P75)]	两组间改善值比较	
				<i>P</i> value (4 weeks vs. baseline)	Improvement from baseline to 4 weeks $\bar{x} \pm SD$ 或 M (P25~P75)	Improvement (DUL group vs. PRE group)	
疼痛 NRS 评分 Pain NRS score							
	度洛西汀组 (<i>n</i> = 25) DUL group	6.2±2.3	4.6±2.3	0.002	1.6±2.3	-0.623 (Z 值 Z value)	0.533
	普瑞巴林组 (<i>n</i> = 12) PRE group	6.3±2.6	3.8±2.3	0.007	1.0(0.25~4.5)		
	<i>P</i> 值 <i>P</i> value	0.953	0.324				
WPI							
	度洛西汀组 (<i>n</i> = 25) DUL group	11.4±3.5	7.6±4.0	0.000	3.8±3.1	0.198	0.844
	普瑞巴林组 (<i>n</i> = 12) PRE group	11.3±2.7	7.7±3.8	0.002	3.6±3.0		
	<i>P</i> 值 <i>P</i> value	0.924	0.939				
SSS							
	度洛西汀组 (<i>n</i> = 25) DUL group	8.2±2.0	6.3±2.2	0.000	2.0±2.4	0.056	0.955
	普瑞巴林组 (<i>n</i> = 12) PRE group	8.4±2.0	6.5±1.7	0.003	1.9±1.8		
	<i>P</i> 值 <i>P</i> value	0.817	0.764				
FS 积分 FS score							
	度洛西汀组 (<i>n</i> = 25) DUL group	19.6±4.7	13.8±5.5	0.000	5.8±4.3	0.181	0.857
	普瑞巴林组 (<i>n</i> = 12) PRE group	19.7±3.6	14.2±3.8	0.000	5.5±3.7		
	<i>P</i> 值 <i>P</i> value	0.966	0.854				
SAS 评分 SAS score							
	度洛西汀组 (<i>n</i> = 25) DUL group	56.0±9.0	48.9±8.3	0.003	7.1±10.7	0.437	0.665
	普瑞巴林组 (<i>n</i> = 12) PRE group	57.2±11.3	51.6±8.6	0.038	5.6±8.2		
	<i>P</i> 值 <i>P</i> value	0.745	0.374				
SDS 评分 SDS score							
	度洛西汀组 (<i>n</i> = 25) DUL group	63.0±10.0	58.0±9.1	0.010	5.0±8.9	1.229	0.227
	普瑞巴林组 (<i>n</i> = 12) PRE group	60.9±10.5	59.9±9.8	0.732	1.0±9.8		
	<i>P</i> 值 <i>P</i> value	0.564	0.572				

NRS: 数字评分法 (numeric rating scale); WPI: 广泛疼痛指数 (widespread pain index); SSS: 症状严重程度 (symptom severity scale); FS: 纤维肌痛严重程度 (fibromyalgia severity) (WPI 与 SSS 评分之和); SAS: 焦虑自评量表 (self-rating anxiety scale); SDS: 抑郁自评量表 (self-rating depression scale)

洛西汀与普瑞巴林联合用药与单药治疗的比较, 该研究同时对普瑞巴林单药疗法和度洛西汀单药疗法也进行了头对头比较。该研究表明度洛西汀在改善疼痛强度方面优于普瑞巴林, 而普瑞巴林在改善睡眠方面明显优于度洛西汀, 两种治疗方法在心理健康或生活质量改善方面无显著差异。Bidari 等^[8]进

行了对比度洛西汀和普瑞巴林治疗女性 FM 的开放性随机对照试验, 发现度洛西汀在改善 WPI 方面优于普瑞巴林, 同样发现两种药物对心理健康、纤维肌痛功能影响等的改善方面无显著差异。本研究对比了度洛西汀和普瑞巴林应用 4 周对 FM 的疗效和安全性, 为使组内干预因素一致, 每组的药物目标

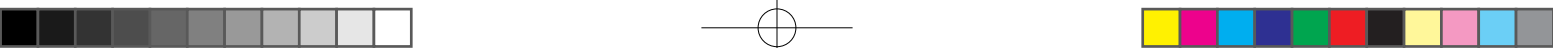


表 3 纤维肌痛病人药物不良反应发生率 [n (%)]
Table 3 Incidence of adverse drug reactions in patients with fibromyalgia [n (%)]

组别 Group	恶心 Nausea	呕吐 Vomiting	腹胀 Bloating	便秘 Constipation	口干 Dry mouth	视物模糊 Blurred vision
度洛西汀组 (n = 25) DUL group	8 (32.0)	1 (4.0)	1 (4.0)	7 (28.0)	3 (12.0)	1 (4.0)
普瑞巴林组 (n = 12) PRE group	1 (8.3)	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)	0

组别 Group	心悸 Palpitation	震颤 Tremor	头痛 Headache	头晕 Dizziness	不平衡感 Disequilibrium	失眠 Insomnia
度洛西汀组 (n = 25) DUL group	1 (4.0)	3 (12.0)	5 (20.0)	5 (20.0)	1 (4.0)	4 (16.0)
普瑞巴林组 (n = 12) PRE group	0	0	1 (8.3)	4 (33.3)	1 (8.3)	1 (8.3)

组别 Group	嗜睡 Somnolence	潮热 Hot flashes	出汗 Sweat	性欲下降 Decreased sexual desire	排尿困难 Dysuria	全身无力 Generalized weakness
度洛西汀组 (n = 25) DUL group	5 (20.0)	3 (12.0)	6 (24.0)	5 (20.0)	7 (28.0)	2 (8.0)
普瑞巴林组 (n = 12) PRE group	4 (33.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0

剂量相同（度洛西汀 60 mg，每晚 1 次；普瑞巴林 150 mg，每日 2 次），这个目标剂量兼顾了两种药物的有效性和安全性。结果显示度洛西汀对疼痛等临床指标的改善程度有优于普瑞巴林的趋势，但分析未显示出这些数据差异具有统计学意义，如果扩大观察病例数，可能会获得有统计学意义的差异。

本研究观察到度洛西汀组不良反应主要表现在消化道-恶心 8 例 (32.0%)、便秘 7 例 (28.0%) 和泌尿道-排尿困难 7 例 (28.0%)，另外出汗 6 例 (24.0%)；普瑞巴林组的不良事件多表现在神经系统-头晕 5 例 (33.3%)、嗜睡 4 例 (33.3%)，另外便秘 2 例 (16.7%)。这与相关研究发现的该两种药物的常见不良反应类似^[8,13,14]。研究也观察到多数不良反应逐渐减轻，尽管度洛西汀导致的便秘常持续不缓解，但病人因从药物的治疗中获益而接受了这样的不良反应，适当应用通便药物可有所缓解。既往研究发现普瑞巴林使用 3 个月时可有 9%~11.8% 的病人出现明显的体重增加，即增加值超过原体重的 7%^[14,15]。但本研究中病人未见体重增加的报告，这可能与本研究观察时间较短，一些病人体重增加尚不明显有关。

度洛西汀可抑制 5-HT 和 NE 的再摄取，但对胆碱能或组胺能受体作用甚微或没有作用，并因而产生“假性抗胆碱能”不良反应，即减少逼尿肌收缩，阻止尿道括约肌的正常开放，从而导致尿潴留，以及便秘、口干等不良反应^[16,17]。另外，度洛西汀还可以使脊髓中 5-HT 和 NE 浓度升高，进而刺激阴部运动神经元 5-HT₂ 受体及肾上腺素 α1 受体，

从而加强括约肌的收缩。度洛西汀的这些作用，一方面可导致尿潴留或排尿困难的不良反应，另一方面还可用于压力性尿失禁的治疗^[17]。由此可见，度洛西汀从其作用机制来讲容易对消化道、泌尿道产生不良反应。普瑞巴林作用于中枢神经系统的钙离子通道，减少兴奋性神经递质的释放，因此可能引起头晕和嗜睡，但对胆碱能或组胺能受体都没有任何作用，因此不会导致排尿困难。

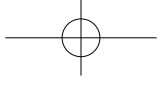
本研究存在一定的局限性。首先，这是一项单中心回顾性临床研究，可能存在一定的选择偏倚。其次，本研究样本量较小和随访时间较短。因此，将来增加研究中心、扩大样本量和延长随访时间，可能使研究结果更能准确反应两种药物的疗效和不良反应情况。

综上所述，本研究显示度洛西汀和普瑞巴林两种药物对 FM 的疗效都很明显，度洛西汀可同时改善 FM 的疼痛和抑郁，而普瑞巴林对 FM 的抑郁无明显改善，未能证实两种药物中哪种更为有效。两种药物的不良反应发生率均较高但多可逐渐减轻。本研究结果为在临床中根据 FM 病人个体情况进行药物选择提供了依据。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

[1] Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, et al. Fibromyalgia: pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8):3891.



- [2] Marques AP, Santo A, Berssaneti AA, *et al.* Prevalence of fibromyalgia: literature review update[J]. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 2017, 57(4):356-363.
- [3] Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2013, 17(8):356.
- [4] Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2016, 20(4):25.
- [5] 张措毛吉, 肖红. 普瑞巴林联合度洛西汀治疗纤维肌痛疗效和安全性研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(11):869-872.
- [6] Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and tolerability of duloxetine, pregabalin, and milnacipran for the treatment of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Rheumatol Int*, 2016, 36(5):663-672.
- [7] 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.
- [8] Bidari A, Moazen-Zadeh E, Ghavidel-Parsa B, *et al.* Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial[J]. *Daru*, 2019, 27(1):149-158.
- [9] 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.
- [10] Dunstan DA, Scott N, Todd AK. Screening for anxiety and depression: reassessing the utility of the Zung scales[J]. *BMC Psychiatry*, 2017, 17(1):329.
- [11] 陈宝泉, 李彩文, 史艳萍, 等. 普瑞巴林的药理作用及临床评价 [J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(1): 11-14.
- [12] 纤维肌痛临床诊疗中国专家共识编写组. 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.
- [13] Murakami M, Osada K, Ichibayashi H, *et al.* An open-label, long-term, phase III extension trial of duloxetine in Japanese patients with fibromyalgia[J]. *Mod Rheumatol*, 2017, 27(4):688-695.
- [14] Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, *et al.* A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia[J]. *J Pain*, 2008, 9(9):792-805.
- [15] Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia[J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(3):502-514.
- [16] Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants[J]. *CNS Drugs*, 2012, 26(1):39-67.
- [17] Thor KB, Katofiasc MA. Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 274(2):1014-1024.

· 消 息 ·

韩济生院士主编的《神经科学》第4版正式出版发行

由韩济生院士主编, 蒲慕明院士、饶毅教授副主编的《神经科学(第4版)》已由北京大学医学出版社正式出版发行。《神经科学》第4版的出版对脑科学领域的发展有重要推动作用, 该书汇集国内外脑科学领域尖端专家学者, 展现国际脑科学研究最新研究进展。同时, 该书是我国脑科学研究迅速发展的见证, 更是我国科学和技术创新的重要体现之一。

本书从第1版开始, 历经30年, 不断再版。为全面展现脑科学高度综合与交叉特点和近年的发展变化, 第4版兼顾技术与理论的重要性, 从9篇增至12篇, 篇幅从61章增至88章, 将学科热点“神经胶质细胞”“理论神经科学”等内容拓展为篇, 并特设“类脑智能”“神经调控”等篇, 以介绍当前热点及新兴领域。第4版作者团队从第3版的107位增至174位, 来自世界各地重要的神经科学研究单位。各篇起始均有引言概述本篇主要内涵、编写思路 and 重点, 方便读者阅读使用。