

度洛西汀和氟哌噻吨美利曲辛片治疗抑郁症伴躯体疼痛障碍的疗效比较

韩 勇

北京市石景山区五里坨医院, 北京 100042

摘要:目的 比较度洛西汀和氟哌噻吨美利曲辛片治疗抑郁症伴躯体疼痛障碍的临床疗效。方法 选取 2013 年 6 月—2016 年 12 月在北京市石景山区五里坨医院接受治疗的抑郁症伴躯体疼痛障碍患者 128 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 64 例。脱落 10 例, 实际完成 118 例, 对照组 58 例, 治疗组 60 例。对照组患者口服氟哌噻吨美利曲辛片, 起始剂量为 1 片/d, 2 周内加至治疗剂量 4 片/d。治疗组在对照组的基础上口服度洛西汀肠溶片, 起始剂量为 10 mg/d, 2 周内加至治疗剂量 60 mg/d。两组患者均连续治疗 8 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的 HAMD 和 HAMA 评分、SF-MPQ 评分和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的显效率分别为 17.24%、86.76%, 有效率分别为 87.93%、96.76%, 两组显效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 两组有效率比较差异无统计学意义。治疗 8 周后, 对照组的 HAMD 和 HAMA 评分均显著降低, 治疗 4、8 周后, 治疗组 HAMD 和 HAMA 评分均显著降低, 治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗组的上述评分显著低于同期对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的情感 PRI 评分和总 PRI 评分均显著降低, 且治疗组的感觉 PRI 评分、VAS 评分和 PPI 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗后治疗组的 SF-MPQ 评分低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组均未出现严重药物不良反应。**结论** 与氟哌噻吨美利曲辛片相比, 度洛西汀治疗抑郁症伴躯体疼痛起效快, 药效更好, 药物安全性高。

关键词: 度洛西汀肠溶片; 氟哌噻吨美利曲辛片; 抑郁症伴躯体疼痛障碍; HAMD 评分; HAMA 评分; SF-MPQ 评分

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)05-0916-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.05.038

Comparison on clinical efficacy between duloxetine and Flupentixol and Melitracen Tablets in treatment of depression associated with body pain disorders

HAN Yong

Wulituo Hospital of Shijingshan District in Beijing, Beijing 100042, China

Abstract: Objective To compare the clinical effect between duloxetine and Flupentixol and Melitracen Tablets in treatment of depression associated with body pain disorders. **Methods** Patients (128 cases) with depression associated with body pain disorders in Wulituo Hospital of Shijingshan District in Beijing from June 2013 to December 2016 were divided into control (64 cases) and treatment (64 cases) groups. Ten cases of them were excluded, and patients (128 cases) with control (58 cases) and treatment (60 cases) groups were involved in the study. Patients in the control group were *po* administered with Flupentixol and Melitracen Tablets. The initial dose was 1 tablet/d, and was increased to 4 tablets/d in 2 weeks. Patients in the treatment group were *po* administered with Duloxetine Hydrochloride Enteric Tablets on the basis of the control group, the initial dose was 10 mg/d, and was increased to 60 mg/d in 2 weeks. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and HAMD and HAMA scores, SF-MPQ scores, and adverse reactions were compared. **Results** After treatment, the significant efficiencies in the control and treatment groups were 17.24% and 86.76%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.01$). The clinical efficacies were 87.93% and 96.76%, respectively, without significant difference. After treatment for 8 weeks, HAMD and HAMA scores in the control group were significantly decreased, after treatment for 4 and 8 weeks, HAMD and HAMA scores in the treatment group were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.01$). These scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, emotion PRI scores and total scores in two groups were significantly decreased, feeling PRI scores, VAS scores, and PPI scores in the treatment group were significantly decreased, and there was difference between two groups

收稿日期: 2017-03-22

作者简介: 韩 勇, 研究方向为精神病学。Tel: (010)51510589-8050 E-mail: 63387900@qq.com

($P < 0.01$). These SF-MPQ scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). There were no serious adverse reactions in two groups. Compared with Flupentixol and Melitracen Tablets, duloxetine has better clinical effect in treatment of depression associated with body pain disorders, and has rapid effect with high safety.

Key words: Duloxetine Hydrochloride Enteric Tablets; Flupentixol and Melitracen Tablets; depression associated with body pain disorders; HAMD score; HAMA score; SF-MPQ score

躯体疼痛是抑郁症最为常见的伴发症状之一，二者共病率高，约有 50% 的抑郁症患者可出现各种形式的躯体疼痛症状^[1]，疼痛特别是慢性疼痛会诱发抑郁症的发生，有研究显示，约 22% 的肌痛患者在病程过程中会出现不同程度的抑郁症状^[2]；另一方面，抑郁也会增加疼痛出现的风险，并可强化疼痛的发生^[3]。有观点认为，抑郁与疼痛在病理生理机制方面可能存在一定的重叠性，两者具有相同的生物学途径、共同的神经递质基础。抑郁与疼痛的共病增加了治疗的难度，抑郁症伴有躯体疼痛患者不仅抑郁症状控制困难、缓解过程显著延长，而且疼痛症状的持续也极大地降低了患者的生存质量^[4]。国内外均有研究发现氟哌噻吨美利曲辛可能对抑郁症患者伴发的躯体疼痛症状有可信的治疗作用^[5-6]。度洛西汀是一种新型特异性 5-羟色胺 (5-HT) 和去甲肾上腺素 (NE) 再摄取双重抑制剂，主要用于治疗抑郁症，其对慢性疼痛也有较好的疗效^[7]。本研究分别对度洛西汀与氟哌噻吨美利曲辛治疗抑郁症伴发躯体疼痛的临床疗效进行比较，希望能为精神科临床工作者提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 3 月—2016 年 12 月北京市石景山区五里坨医院住院及门诊患者 128 例。所有受试者均自愿参加研究，监护人同意并签署知情同意书。本研究经北京市石景山区五里坨医院医学伦理委员会审核批准。

纳入标准：(1) 符合《精神与行为障碍分类》(ICD-10)^[8]躯体化障碍的诊断标准；(2) 年龄 18~60 岁；(3) 病程 > 2 年；(4) 汉密尔顿抑郁量表 (HAMD-24) 评分 ≥ 20 分，(5) 疼痛等级评价量表 (GCP) 分级 \geq I 级；(6) 近 1 月未连续服抗抑郁、抗焦虑药物治疗。

排除标准：(1) 患有严重的心、肝、肾等内科疾病；(2) 1 年内有酒或药物依赖者，哺乳期或妊娠者；(3) 符合有精神分裂症、心境障碍及脑器质性精神障碍者；(4) 排除器质性疼痛患者。

1.2 药物

度洛西汀肠溶片由上海上药中西制药有限公司提供，规格 20 mg/片，产品批号 130202；氟哌噻吨美利曲辛片由丹麦灵北制药有限公司提供，含氟哌噻吨 0.5 mg/片和美利曲辛 10 mg/片，产品批号 2315745。

1.3 分组及给药方法

采用随机数字法将患者随机分为对照组和治疗组，每组各 64 例。各种原因中断治疗脱落 10 例，实际完成 118 例。对照组 58 例，男 30 例，女 28 例，平均年龄 (36.10 \pm 7.55) 岁，平均病期 (32.33 \pm 5.84) 月；治疗组 60 例，男 28 例，女 32 例，平均年龄 (36.90 \pm 7.68) 岁，平均病期 (31.52 \pm 6.18) 月。两组性别、年龄、病程比较差异无统计学意义，具有可比性。

对照组患者口服氟哌噻吨美利曲辛片，起始剂量为 1 片/d，2 周内加至治疗剂量 4 片/d。治疗组在对照组的基础上口服度洛西汀肠溶片，起始剂量为 10 mg/d，2 周内加至治疗剂量 60 mg/d。两组患者均连续治疗 8 周。

1.4 疗效评判标准

抑郁的评估采用汉密尔顿抑郁量表 24 版 (HAMD-24)^[9]。HAMD24 版由 24 项目组成。总分 ≥ 35 分为严重抑郁； ≥ 20 分轻或中等度的抑郁； < 8 分无抑郁症状。

疗效判定标准^[10]：临床疗效通过 HAMD 评定，其中 HAMD 减分率 $\geq 75\%$ 者，视为痊愈；HAMD 减分率 $\geq 50\%$ 者，视为显效；HAMD 减分率 $\geq 25\%$ 者，视为有效；HAMD 减分率在 25% 以下者，视为无效。

HDMD 减分率 = (治疗前 HDMD 评分 - 治疗后 HDMD 评分) / 治疗前 HDMD 评分

有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

显效率 = (痊愈 + 显效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 两组焦虑比较 分别在治疗前、治疗 4、8 周后采用汉密尔顿焦虑量表 (HAMA)^[11]对焦虑进行评估。HAMA 由精神性焦虑和躯体性焦虑两因子

组成, 共 14 个条目。总分 ≥ 29 分为严重焦虑; ≥ 21 分有明显焦虑; < 7 分没有焦虑症状。

1.5.2 两组躯体疼痛比较 分别在治疗前、治疗 8 周后采用简化 McGill 疼痛问卷^[12]SF-MPQ 对躯体疼痛进行评估。该量表分为 3 个部分, (1) 疼痛评定指数 (PRI): 含 11 个感觉性词与 4 个情绪性词, 每个项目采用 0~3 分 4 级评分。累计所选词数目, 分别计算感觉性疼痛总分、情感性疼痛总分以及感觉性疼痛和情绪性疼痛总分之和; (2) 目测类比定级法 (VAS): 为一条 10 cm 长的直线, 两端分别代表无痛和剧痛, 患者在其中画线以表示疼痛程度, 测量所划线段, 精确到 1 mm, 记下 VAS 分; (3) 现有疼痛强度 (PPI): 分为无痛、微痛、疼痛不适、痛苦、可怕和极度痛 6 级, 分别以 0~5 分表示。PRI、VAS、PPI 各项得分之和为 McGill 疼痛问卷的总分。

1.6 不良反应

采用 TESS 量表^[13]对治疗期间的常见不良反应进行评价。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件包进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 1 例, 显效 9 例, 有效 41 例, 无效 7 例, 显效率为 17.24%, 有效率为 87.93%; 治疗组痊愈 29 例, 显效 23 例, 有效 6 例, 无效 2 例, 显效率为 86.76%, 有效率为 96.76%, 两组显

效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 两组有效率比较差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 两组 HAMD 和 HAMA 评分比较

治疗 8 周后, 两组的 HAMD 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 且治疗 4、8 周后治疗组 HAMD 评分低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 4、8 周后, 两组的 HAMA 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 且治疗 4、8 周后治疗组 HAMA 评分低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组 SF-MPQ 评分比较

治疗后, 两组的情感 PRI 评分和总 PRI 评分均显著降低, 且治疗组的感觉 PRI 评分、VAS 评分和 PPI 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$); 且治疗后治疗组的 SF-MPQ 评分低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

对照组便秘 4 例, 恶心 4 例, 口干 6 例, 头晕 2 例, 失眠 3 例, 食欲减退 4 例, 烦躁不安 3 例, 轻度椎体外系症状 (EPS) 2 例, 总不良反应发生率为 48.28%; 治疗组便秘 2 例, 恶心 4 例, 口干 5 例, 头晕 3 例, 失眠 1 例, 食欲减退 5 例, 烦躁不安 2 例, 总不良反应发生率为 36.67%, 显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。以上不良反应症状多见于治疗初期, 程度较轻, 一般不需特殊处理, 随着治疗进展而减轻或消失。见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	显效率/%	有效率/%
对照	58	1	9	41	7	17.24	87.93
治疗	60	29	23	6	2	86.76**	96.76

与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

表 2 两组 HAMD、HAMA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on HAMD and HAMA scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	HAMD 评分/分			HAMA 评分/分		
		治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后
对照	58	32.17 \pm 3.39	31.28 \pm 3.27	19.72 \pm 3.60**	23.98 \pm 4.60	17.00 \pm 2.87**	10.21 \pm 2.14**
治疗	60	32.82 \pm 4.22	20.93 \pm 2.69** [▲]	8.22 \pm 2.20** [▲]	23.90 \pm 4.63	12.12 \pm 2.87** [▲]	5.52 \pm 3.59** [▲]

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$

** $P < 0.01$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group in the same period after treatment

表3 两组 SF-MPQ 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on SF-MPQ scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	感觉 PRI 评分/分	情感 PRI 评分/分	总 PRI 评分/分	VAS 评分/分	PPI 评分/分
对照	58	治疗前	6.02±1.43	7.43±1.16	13.45±1.55	6.79±1.20	3.84±0.88
		治疗后	5.57±1.27	5.29±0.99**	10.83±1.51**	6.45±0.88	3.62±0.72
治疗	60	治疗前	6.08±1.47	7.13±1.21	13.22±2.13	6.98±1.31	4.07±0.84
		治疗后	3.05±1.19**▲	3.07±1.13**▲	6.12±1.70**▲	2.80±0.99**▲	2.08±0.81**▲

与同组治疗前比较: ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$
 ** $P < 0.01$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	观察时间	便秘/例	恶心/例	口干/例	头晕/例	失眠/例	食欲减退/例	烦躁不安/例	轻度 EPS/例	发生率/%
对照	58	治疗前	4	4	6	2	3	4	3	2	48.28
治疗	60	治疗后	2	4	5	3	1	5	2	0	36.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$
 * $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

疼痛发生机制方面的研究显示, NE、5-HT 神经传递系统在痛觉的产生、调节、维持中起重要作用^[14]。抑郁状态下, 患者存在中枢 5-HT 和 NE 的功能不足, 可因此出现痛觉下抑制通路的功能受损, 故患者可对痛性刺激产生感觉过敏, 并成为抑郁患者所伴发慢性疼痛的重要病理机制^[15]。也有研究认为, 在抑郁状态下, 炎性通路激活导致肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 等细胞因子水平显著增高, 而上述炎性因子对疼痛机制有较强的激活作用^[16]; 因此抑郁与疼痛的发生均有显著的关联性, 也是构成两者共病的重要机制之一^[17]。因此, 度洛西汀作为新型特异性 5-HT 和 NE 再摄取双重抑制剂, 可以有有效的缓解抑郁症状和疼痛症状。

本研究发现, 从药物治疗总有效率分析, 度洛西汀和氟哌噻吨美利曲辛对抑郁症伴躯体疼痛患者的症状都有改善, 但二者的显效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 说明度洛西汀的治愈率要远高于氟哌噻吨美利曲辛, 也从另一个方面说明度洛西汀的疗效要优于氟哌噻吨美利曲辛。治疗 8 周后, 两组的 HAMD 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 说明度洛西汀和氟哌噻吨美利曲辛均对患者有治疗作用, 但治疗 8 周后, 治疗组 HAMD 评分下降幅度大于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明度洛西汀的疗效总体要优于氟哌噻吨美利曲辛。治疗

4 周后, 对照组 HAMD 评分与治疗前比较差异无统计学意义, 而治疗组 HAMD 评分显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 说明度洛西汀在起效方面要比氟哌噻吨美利曲辛快。因此本研究结果表明, 度洛西汀在治疗抑郁症伴有躯体疼痛的疗效要优于氟哌噻吨美利曲辛, 且起效更快。

从两组 HAMA 量表评分结果分析发现, 氟哌噻吨美利曲辛抗焦虑优于其抗抑郁的治疗效果。既往有不少研究通过对痛觉的治疗研究, 发现氟哌噻吨美利曲辛对抑郁状态所伴发的各种形式的疼痛有较好的改善作用^[18], 本研究结果证明了氟哌噻吨美利曲辛对焦虑的疗效, 对疼痛的情感评分也有明显改善, 提示其对伴有躯体疼痛症状的抑郁症的治疗作用更多地从抗焦虑效果中体现, 这可能是其辅助治疗抑郁症患者疼痛症状的途径。而度洛西汀治疗组无论从抗抑郁、焦虑的效果看, 还是控制疼痛的效果分析, 治疗前后均有显著地改善, 对伴有疼痛的抑郁症是一种更为全面地治疗。

不良反应方面, 度洛西汀只有消化系统的副作用, 如食欲减退要高于氟哌噻吨美利曲辛, 其余多项副作用均无明显差异, 甚至优于氟哌噻吨美利曲辛, 且度洛西汀组的总不良反应发生率要低于氟哌噻吨美利曲辛组, 说明度洛西汀的药物安全性更高, 适用人群更广。本研究存在的主要不足是, 未对抑郁症患者伴发的疼痛从不同的疼痛特点、发作形式及排除其他影响疼痛的因素等角度进行观察、分析。

未明确记录每个患者药物起效的时间, 因此无法精确两个药物的准确起效时间, 这些都需要在以后的研究中进行补充研究。

综上所述, 与氟哌噻吨美利曲辛相比, 度洛西汀在抑郁症伴发疼痛的治疗上有突出的疗效, 且安全性好, 同时不存在减药难、停药难、长期使用易出现锥体外系症状的特点, 为治疗抑郁症伴发躯体疼痛的治疗提供一种新的尝试。

参考文献

- [1] Kerns R D, Heapy A A. Depression and pain [J]. *Front Biosci*, 2013, 14(6): 5031-5051.
- [2] Fuller-Thomson E, Nimigon-Young J, Brennenstuhl S. Individuals with fibromyalgia and depression: findings from a nationally representative [J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(4): 853-862.
- [3] 吴江颖, 吴凡. 躯体性疼痛症状对初诊抑郁症患者生活质量评分影响 [J]. 中国健康心理学杂志, 2013, 21(7): 964-966.
- [4] 欧红霞. 慢性疼痛和抑郁症临床及生物学相关研究 [J]. 国际精神病学杂志, 2008, 35(3): 166-169.
- [5] Thaler K J, Morgan L C, Van Noord M, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants for accompanying anxiety, insomnia, and pain in depressed patients: a systematic review [J]. *Depress Anxiety*, 2012, 29(6): 495-505.
- [6] 闫咏梅, 杨文佳, 杨茹. 醒脑解郁胶囊联用黛力新治疗伴躯体形式障碍脑卒中后抑郁临床观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2011, 28(6): 586-589.
- [7] Schmidt G, Alvarenga R, Manhães A, et al. Attentional performance may help to identify duloxetine responders in chronic pain fibromyalgia patients [J]. *Eur J Pain*, 2017, doi: 10.1002/ejp.997.
- [8] 世界卫生组织. ICD-10 精神与行为障碍分类 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 15.
- [9] 张作记. 行为医学量表手册 [M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2001: 104-106, 118-121.
- [10] 唐洁, 欧红霞, 杜颖莹, 等. 抑郁症躯体疼痛症状与述情障碍的研究 [J]. 中国健康心理学杂志 [J]. 2011, 19(5): 513-515.
- [11] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 第 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001.
- [12] Turk D C, Rudy T E, Salovey P. The McGill Pain Questionnaire: major properties reconsidered: confirming the factor structures and examining appropriate uses [J]. *Pain*, 1985, 21(4): 385-397.
- [13] 沈渔邨. 精神病学 [M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 255-257.
- [14] Zhao Z Q, Chiechio S, Sun Y G, et al. Mice lacking central serotonergic neurons show enhanced inflammatory pain and an impaired analgesic response to antidepressant drugs [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(22): 6045-6053.
- [15] Wingenfeld K, Hellhammer D H, Schmidt I, et al. HPA axis reactivity in chronic pelvic pain: Association with depression [J]. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2009, 30(4): 282-286.
- [16] Ella L F, Bértolo M B, Dalgarrondo P. Depressive symptoms in rheumatoid arthritis [J]. *Rev Bras Psiquiatr*, 2010, 32(3): 257-263.
- [17] Fukuhara K, Ishikawa K, Yasuda S, et al. Intracerebroventricular 4-methyl catechol (4-MC) ameliorates chronic pain associated with depression-like behavior via induction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32(6): 971-977.
- [18] Shimodera S, Kawamura A, Furukawa T A. Physical pain associated with depression: results of a survey in Japanese patients and physicians [J]. *Compr Psychiatry*, 2012, 53(6): 843-849.