

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.08.007

文拉法辛联合度洛西汀治疗老年躯体形式疼痛障碍临床研究*

王晓环,马占平[△],栗建辉,翟向男

(河北省衡水市精神病医院,河北 衡水 053800)

摘要:目的 探讨文拉法辛联合度洛西汀治疗老年躯体形式疼痛障碍的临床疗效,以及对患者疼痛程度的影响。方法 选取医院 2018 年 2 月至 2020 年 2 月收治的患者 148 例,按双色球法随机分为对照组和联合组,各 74 例。两组患者均口服盐酸文拉法辛缓释片,联合组患者加服盐酸度洛西汀肠溶胶囊,均连续治疗 4 周。结果 联合组总有效率为 97.30%,显著高于对照组的 82.43% ($P < 0.05$);治疗 1,2,4 周后,联合组患者的视觉模拟评分、汉密尔顿抑郁量表评分均显著低于对照组 ($P < 0.05$);联合组患者治疗后的 5-羟色胺及去甲肾上腺素水平显著高于对照组 ($P < 0.05$);联合组与对照组的不良反应发生率相当(4.05%比 6.77%, $P > 0.05$)。结论 文拉法辛联合度洛西汀治疗老年躯体形式疼痛障碍,可明显减轻疼痛程度,改善抑郁程度,升高 5-羟色胺及去甲肾上腺素水平。

关键词:文拉法辛;度洛西汀;老年患者;躯体形式疼痛障碍;疼痛;抑郁;疗效

中图分类号:R969.4;R971⁺.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)08-0026-03

Clinical Study of Venlafaxine Combined with Duloxetine in the Treatment of Elderly Patients with Somatoform Pain Disorder

WANG Xiaohuan, MA Zhanping, LI Jianhui, ZHAI Xiangnan

(Hengshui Mental Hospital, Hengshui, Hebei, China 053800)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of venlafaxine combined with duloxetine in the treatment of elderly patients with somatoform pain disorder. **Methods** A total of 148 elderly patients with somatoform pain disorder admitted to our hospital from February 2018 to February 2020 were selected and randomly divided into the control group and the combined group according to the two-color ball method, 74 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Venlafaxine Hydrochloride Sustained-Release Tablets, on this basis, the patients in the combined group were treated with Duloxetine Hydrochloride Enteric-Coated

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目[2020541]。

第一作者:王晓环,女,大学本科,主治医师,研究方向为焦虑障碍、躯体形式障碍的治疗,(电子信箱)hengshuiwxh@163.com。

[△]通信作者:马占平,女,大学本科,副主任医师,研究方向为焦虑障碍、躯体形式障碍的治疗,(电子信箱)153843551@qq.com。

究中对银参胶囊的外观性状、功效成分、理化指标、微生物指标均进行了研究,结果表明,该制剂性质稳定,可为银参胶囊的保健食品批文申报提供科学依据。

参考文献

- [1] 陈建发,陈引香,李 萍,等. 大运动量海训对海军陆战队员运动性疲劳相关指标的影响[J]. 华南国防医学杂志,2013,27(10):740-744.
- [2] 刘玉明,蒋定文,李珂娴,等. 银参胶囊遗传毒性研究[J]. 中国药业,2020,29(3):17-20.
- [3] 刘玉明,蒋定文,李珂娴,等. 银参胶囊急性毒性与长期毒性试验考察[J]. 中国药师,2020,23(7):1457-1460.
- [4] 刘玉明,蒋定文,李珂娴,等. 银参胶囊制备工艺参数优化及其中试生产[J]. 中国医药导报,2020,17(9):107-111.
- [5] 张国梅,张舟艺,徐水祥,等. HPLC 法测定保健食品中叶酸含量及稳定性研究[J]. 分析仪器,2019,12(1):153-156.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 保健食品检验与评价技术规范实施手册[M]. 北京:清华同方电子出版社,2003:1140.
- [7] 高 馨,郭义美,周 君,等. 苯酚-硫酸法测定红参多糖含量研究[J]. 实验室科学,2018,21(1):28-33.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:1237.
- [9] 黄 诚. 影响药物制剂稳定性因素分析及对策[J]. 中国新技术

新产品,2018(11):73-74.

- [10] 杜 军. 影响药物制剂稳定性因素分析及对策[J]. 中国卫生产业,2019(1):37-38.
- [11] 李为鹏,李 康. 温度对艾司奥美拉唑肠溶胶囊稳定性的影响研究[J]. 中国处方药,2019,17(7):34-36.
- [12] 薛咏兰,滕 钰,黄 捷,等. 水分对氨苄西林胶囊稳定性的影响[J]. 中国抗生素杂志,2018,43(3):303-305.
- [13] 吴 琼,梁 茜,江 帆,等. 苯坎舒胶囊的吸湿稳定性研究[J]. 华西药学杂志,2019,34(2):203-206.
- [14] 伦志彩. 盐酸左西替利嗪咀嚼片的制备及其稳定性考察[J]. 中国药房,2015,26(28):3977-3979.
- [15] 单习瑞,沈晓倩,王 旭. 西药薄膜包衣片剂稳定性探析[J]. 化工管理,2017,6(6):87.
- [16] 冯 艳,蔡萧芳,王 贞. 瑞舒伐他汀钙片剂的处方工艺及稳定性研究[J]. 中国处方药,2018,16(12):41-42.
- [17] 肖俊峰,李 冬,陈 强,等. 泮托拉唑钠肠溶片处方及工艺改进研究[J]. 中国药业,2016,25(1):17-19.
- [18] 洪秀清,胡慎慎,卢前军. 右旋兰索拉唑原料药稳定性研究[J]. 海峡药学,2018,11(30):24-26.
- [19] 谭木仁,郑锦坤,徐晓梅,等. 复方丹七郁胶囊质量标准及其稳定性研究[J]. 中国药业,2019,28(11):30-32.

(收稿日期:2020-07-25;修回日期:2020-11-02)

Capsules. Both groups were continuously treated for four weeks. **Results** The total effective rate of the combined group was 97.30%, which was significantly higher than 82.43% of the control group ($P < 0.05$). After one, two and four weeks of treatment, the scores of the visual analogue scale (VAS) and the Hamilton Depression Scale (HAMD) in the combined group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and noradrenaline (NE) in the combined group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the combined group was similar to that in the control group (4.05% vs. 6.77%, $P > 0.05$). **Conclusion** Venlafaxine combined with duloxetine in the treatment of elderly patients with somatoform pain disorder can significantly reduce the degree of pain, improve the degree of depression, increase the level of 5-HT and NE.

Key words: venlafaxine; duloxetine; elderly patients; somatoform pain disorder; pain; depression; efficacy

躯体形式疼痛障碍是以持续严重疼痛为主的精神障碍疾病^[1],疼痛可位于体表、深部组织或内脏器官,也可是模糊的钝痛、胀痛、酸痛或锐痛。文拉法辛是 5-羟色胺 (5-HT) 和去甲肾上腺素 (NE) 再摄取的强抑制剂及多巴胺的弱抑制剂,是临床治疗躯体形式疼痛障碍的常用药物,但临床疗效欠佳^[2]。度洛西汀不仅是 5-HT 和 NE 再摄取抑制剂,还对多巴胺的再摄取具有低亲和性,止痛作用较强^[3]。本研究中探讨了文拉法辛联合度洛西汀治疗老年躯体形式疼痛障碍的效果,以及对患者疼痛程度的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)》^[4]的诊断标准并确诊;年龄大于 60 岁。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:对本研究拟用药物无严重过敏反应;心、肝、肾功能不全;语言、听觉障碍。

病例选择与分组:选取医院 2018 年 2 月至 2020 年 2 月收治的老年躯体形式疼痛障碍患者 148 例,按双色球法随机分为对照组和联合组,各 74 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 ($n = 74$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 74$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)
对照组	41/33	69.13 $\pm$ 8.10	2.51 $\pm$ 0.62	23.51 $\pm$ 1.56
联合组	40/34	69.20 $\pm$ 8.12	2.52 $\pm$ 0.63	23.54 $\pm$ 1.58
χ^2/t 值	0.027	0.053	0.097	0.116
P 值	0.869	0.958	0.923	0.908

1.2 方法

两组患者均口服盐酸文拉法辛缓释片(成都康弘药业集团股份有限公司,国药准字 H20070269,规格为按 C₁₇H₂₇NO₂ 计每片 75 mg),每日 1 次,起始剂量为 75 mg/d,视病情可逐渐增加剂量,最高可达 225 mg/d。联合组患

者加服盐酸度洛西汀肠溶胶囊(Lilly del Caribe, Inc., 进口药品注册证号 H20150287,规格为按 C₁₈H₁₉NOS 计每粒 60 mg),每日 1 次,起始剂量为 30 mg/d,视病情可逐渐增加剂量,最高可达 60 mg/d。两组均连续治疗 4 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:采用视觉模拟评分(VAS)法^[5]评估患者治疗前及治疗 1, 2, 4 周后的疼痛程度,满分 10 分,分值越高表明疼痛越严重。采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)^[6]评估患者治疗前及治疗 1, 2, 4 周后的抑郁程度,满分 50 分,分值越高表明抑郁越严重。抽取患者治疗前后的空腹静脉血,离心、分离,得血清,采用 AU5800 型全自动生化分析仪(美国 Beckman Coulter 公司),以酶联免疫吸附法检测 5-HT 及 NE 水平。

疗效判定:显效, VAS 和 HAMD 评分较治疗前的降幅 $\geq 75\%$;有效, VAS 和 HAMD 评分较治疗前的降幅 $\geq 50\%$ 且 $< 75\%$;好转, VAS 和 HAMD 评分较治疗前的降幅 $\geq 25\%$ 且 $< 50\%$;无效, VAS 和 HAMD 评分较治疗前的降幅 $< 25\%$ 。总有效 = 显效 + 有效 + 好转。

安全性:观察治疗期间患者胃肠道反应、血压升高、皮疹、头晕、头痛等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

3 讨论

躯体形式疼痛障碍又称心因性疼痛,主要表现为各

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 74$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 74$]

组别	显效	有效	好转	无效	总有效
对照组	23(31.08)	21(28.38)	17(22.97)	13(17.57)	61(82.43)
联合组	41(55.41)	23(31.08)	8(10.81)	2(2.70)	72(97.30)
χ^2 值					8.976
P 值					0.003

表 3 两组患者 VAS 评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 74$)

Tab. 3 Comparison of VAS scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 74$)

组别	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗 4 周后
对照组	6.58 ± 1.22	5.11 ± 1.02*	4.12 ± 0.82*	3.57 ± 0.68*
联合组	6.60 ± 1.24	4.32 ± 0.84*	3.00 ± 0.65*	2.81 ± 0.52*
<i>t</i> 值	0.099	5.143	9.208	7.637
<i>P</i> 值	0.921	0.000	0.000	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4、表 5 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$, as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表 4 两组患者 HAMD 评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分, $n = 74$)

Tab. 4 Comparison of HAMD scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 74$)

组别	治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后	治疗 4 周后
对照组	23.16 ± 2.31	20.16 ± 2.02*	16.33 ± 1.63*	12.33 ± 1.23*
联合组	23.20 ± 2.32	18.24 ± 1.82*	14.15 ± 1.42*	8.16 ± 0.82*
<i>t</i> 值	0.105	6.075	8.675	24.266
<i>P</i> 值	0.916	0.000	0.000	0.000

表 5 两组患者 5-HT 及 NE 水平比较 ($\bar{X} \pm s$, $\mu\text{g/L}$, $n = 74$)

Tab. 5 Comparison of 5-HT and NE levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $\mu\text{g/L}$, $n = 74$)

组别	5-HT		NE	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	71.24 ± 7.12	102.25 ± 10.23*	30.25 ± 3.03	48.11 ± 5.81*
联合组	71.08 ± 7.11	128.29 ± 12.83*	29.51 ± 2.15	58.23 ± 5.82*
<i>t</i> 值	0.137	13.651	0.126	20.236
<i>P</i> 值	0.891	0.000	0.900	0.000

表 6 两组患者不良反应发生情况比较 [例(%), $n = 74$]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), $n = 74$]

组别	胃肠道反应	血压升高	皮疹	头晕、头痛	合计
对照组	2(2.70)	1(1.35)	1(1.35)	1(1.35)	5(6.76)
联合组	1(1.35)	0(0)	1(1.35)	1(1.35)	3(4.05)
χ^2 值					0.529
<i>P</i> 值					0.467

种部位的持久性疼痛,使患者感到痛苦,或影响其社会功能,但医学检查不能发现疼痛部位有任何器质性病变,不能用生理过程或躯体障碍予以合理解释,医学检查无法发现器质性病变^[7]。临床研究表明,心理因素或情绪冲突对这类疼痛的发生、加剧、持续起了重要作用^[8]。文拉法辛的活性代谢物 *O*-去甲基文拉法辛是 5-HT 和 NE 再摄取的强抑制剂,具有明显的镇痛作用。但有研究表明,使用文拉法辛治疗的患者在开始治疗或改变剂量、方案期间,可能存在自杀企图,且单一药物治疗老年躯体形式疼痛障碍效果欠佳^[9-10]。

度洛西汀直接镇痛作用明显,且不依赖其抗抑郁作

用^[11]。本研究结果显示,联合组总有效率明显高于对照组。治疗 1,2,4 周后,联合组患者的 VAS 和 HAMD 评分明显低于对照组,表明加用度洛西汀后明显改善了老年躯体形式疼痛障碍患者的疼痛和抑郁程度。

5-HT 为神经递质,可作用于感觉神经末梢,能引起痒、痛^[12];NE 是由交感节后神经元和脑内肾上腺素能神经末梢合成和分泌的神经递质,与身体疼痛密切相关^[13]。体外研究表明,度洛西汀抑制 5-HT 和 NE 再摄取的作用分别是文拉法辛的 3.5 倍和 8.8 倍^[14]。本研究结果显示,联合组患者的 5-HT 及 NE 水平明显高于对照组。同时,联合组加用度洛西汀,不良反应未明显增多。

综上所述,文拉法辛联合度洛西汀治疗老年躯体形式疼痛障碍,可明显减轻疼痛程度,改善抑郁程度,升高 5-HT 及 NE 水平。

参考文献

- [1] 程祝强,朱红梅,金 毅. 躯体形式疼痛障碍与伴疼痛症状的抑郁障碍病例报道及分析[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2018,39(9):852-854.
- [2] 余 寒,龙珊珊. 持续性躯体形式疼痛障碍神经递质功能的脑涨落图分析[J]. 四川医学,2015,36(2):228-229.
- [3] 陈 星,徐 健. 重复经颅磁刺激联合度洛西汀治疗躯体形式障碍疗效研究[J]. 中国神经精神疾病杂志,2018,44(10):47-49.
- [4] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. 中华精神科杂志,2001,34(3):184-188.
- [5] 孙 兵,车晓明. 视觉模拟评分法(VAS)[J]. 中华神经外科杂志,2012,28(6):645.
- [6] 汤毓华,张明园. 汉密顿抑郁量表(HAMD)[J]. 上海精神医学, 1984,26(2):62-64.
- [7] 杨从敏,程 泓,李柄佑,等. 持续性躯体形式疼痛障碍病人事件相关电位时空模式研究[J]. 中国疼痛医学杂志,2017, 23(5):345-352.
- [8] 李 强,夏利春. 艾司西酞普兰和舍曲林治疗躯体形式障碍临床疗效对比[J]. 中国药业,2019,28(16):57-59.
- [9] 庞 石,李敬明. 度洛西汀与文拉法辛治疗伴躯体形式疼痛障碍抑郁症的临床观察[J]. 中国药房,2014,25(40):3780-3782.
- [10] 黄 啸,任致群,邵春红,等. 文拉法辛合并米氮平治疗持续性躯体形式疼痛障碍患者的疗效[J]. 中国临床医学, 2013,20(3):348-350.
- [11] 潘江艳,杨 盼,韦 鑫,等. 度洛西汀联合加巴喷丁治疗躯体形式疼痛障碍疗效分析[J]. 国际精神病学杂志,2017, 44(1):75-78.
- [12] 李艳彬,蔡玉芬,李 博. 维生素 D、5-HT、BDNF 及 NE 在卒中后抑郁患者中的变化及与抑郁病情的关系[J]. 中国医师杂志,2018,20(12):1874-1876.
- [13] 周伊燕. 3 种选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂治疗躯体形式障碍的最小成本分析[J]. 中国临床药理学杂志,2012,21(5):60-62.
- [14] 王东明,胡明江,廖 英,等. 瑞波西汀与度洛西汀治疗持续性躯体形式疼痛障碍的对照研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2014,14(5):509-510.

(收稿日期:2020-06-05;修回日期:2020-08-09)