文章编号:1000-5404(2012)06-0555-03

论著

奥氮平联合氟西汀与度洛西汀治疗躯体形式疼痛障碍的疗效比较

瞿 伟,谷珊珊,罗 菡,唐倩影,郭俊伟 (400038 重庆,第三军医大学西南医院临床心理科)

[摘要] **目的** 比较小剂量奥氮平联合氟西汀与度洛西汀治疗持续性躯体形式疼痛障碍疗效差异。**方法** 临床病例对照研究设计。35例患者接受小剂量奥氮平联合氟西汀治疗(OFC组),33例患者接受度洛西汀治疗。2组患者完成急性治疗期12周的治疗。治疗前后观察指标:数字疼痛强度量表(PI-NRS)、临床疾病严重程度评定表(CGI-S)及临床总体疗效指数评分(CGI-EI)、汉密尔顿抑郁量表24项(HAMD-24)。观察评定时间分别于治疗前,治疗后1、2、4、8、12周末。**结果** OFC组患者在治疗后第1周末及随后各时间观察点,PI-NRS显著低于度洛西汀组($P<0.05$,$P<0.01$)、CGI-EI在各观察时间点则均明显高于度洛西汀组($P<0.01$),2组患者在治疗后第1、2、4、8、12周末HAMD-24评分没有显著差异($P>0.05$)。**结论** 奥氮平联合氟西汀治疗躯体形式疼痛障碍在急性治疗期比单用度洛西汀疗效更优。

[关键词] 躯体形式疼痛障碍;氟西汀联合奥氮平;度洛西汀;疗效
[中图法分类号] R749.2;R969.4;R971.43 [文献标志码] A

Efficacy comparison between olanzapine-fluoxetine combination and duloxetine in treatment of somatoform pain disorder

Qu Wei, Gu Shanshan, Luo Han, Tang Qianying, Guo Junwei (Department of Clinical Psychology, Southwest Hospital, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To compare the efficacy of olanzapine-fluoxetine combination (OFC) with duloxetine in treatment of persistent somatoform pain disorder. **Methods** A case-control study was performed. Thirty-five patients were treated with OFC (OFC group), and other thirty-three patients were treated with duloxetine (duloxetine group). All the patients were treated for 12 weeks (acute phase). The indicators including scores of pain intensity-Numerical Rating Scale (PI-NRS), Clinical Global Impression-Severity scale (CGI-S), Clinical Global Impression-efficacy index (CGI-EI) and Hamilton Depression Rating Scale for Depression (HAMD-24) were used for evaluation before treatment and at the 1st, 2nd, 4th, 8th and 12th weekends after treatment. **Results** At all time points after treatment, PI-NRS scores in the OFC group were significantly lower than those in the duloxetine group ($P<0.05$, $P<0.01$), while CGI-EI scores were significantly higher in the OFC group than in the duloxetine group ($P<0.01$). There were no significant differences in HAMD-24 scores at different time points after treatment between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** The efficacy of OFC is better than that of duloxetine alone in the treatment of somatoform pain disorder at acute phase.

[**Key words**] somatoform pain disorder; olanzapine-fluoxetine combination; duloxetine; efficacy

Corresponding author: Qu Wei, E-mail: quwei6377@yahoo.com.cn

持续性躯体疼痛障碍是一组精神障碍[1],在综合医院比较普遍。目前这类精神障碍的治疗起效较慢,一般2周起效,有研究显示抑郁症与慢性疼痛的共病预示临床症状更重,临床治疗难度更大,患者依从性更差[2]。因此,是否能在早期尽快缓解躯体疼痛症状,是治疗持续性躯体形式疼痛障碍、提高其依从性、提升患者治疗信心的关键。

度洛西汀是具有5-羟色胺(5-HT)及去甲肾上腺素(NE)双通道神经递质再摄取抑制剂,已被研究证实度洛西汀不仅是一个安全、有效、耐受性好的抗抑郁药物外[3-4],而且与单通道选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)相比,改善疼痛症状的效果更优[5-6]。此外,有研究显示抑郁是疼痛障碍常见共病之一[7],有研究表明奥氮平联合氟西汀(olanzaping-fluoxetine combination, OFC)治疗重度抑郁症起效时间比单用SSRI快(在1周内起效)[8],Thase等[9]发现奥氮平联合氟西汀治疗抑郁症有效率明显高于单用氟西汀(40.40% *vs* 29.56%)。

[通信作者] 瞿 伟,E-mail:quwei6377@yahoo.com.cn

那么,奥氮平联合盐酸氟西汀对持续躯体形式疼痛障碍患者治疗效果如何?本研究设计临床病例对照研究,采用小剂量奥氮平联合氟西汀、单用度洛西汀2种治疗方案治疗持续躯体形式疼痛障碍患者,比较2种治疗方案疗效的差异,旨在探索起效更早、疗效更优的治疗方案。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2010年9月至2011年6月本院临床心理科门诊患者共68例,小学以上文化程度,有足够的理解能力完成所需的量表检查。入组标准:(1)患者年龄≥18岁以上成年人;(2)符合DSM-Ⅳ躯体形式疼痛障碍诊断标准[1]、临床疾病严重程度评定表(clinical global impression-severity of illness, CGI-S)≥4分,汉密尔顿抑郁量表24项(Hamilton depression rating scale for depression, HAMD-24)≥20分以上评分;(3)患者知情同意。排除标准:焦虑、抑郁障碍、精神分裂症、药物依赖、药物滥用或心理生理障碍、躯体疾病,如心血管疾病、神经系统疾病或被医学检查被证实的其他器质性疾病。

分组与治疗:将入组研究对象分为小剂量奥氮平(美国礼来公司生产,商品名再普乐)联合盐酸氟西汀(美国礼来公司生产,商品名百忧解)治疗组(OFC组),其中,奥氮平治疗剂量2.5 mg/晚、盐酸氟西汀治疗剂量20 mg/早;度洛西汀(美国礼来公司生产,商品名欣百达)治疗组,度洛西汀60 mg/早,2组患者治疗剂量在研究期固定不变,在研究结束观察后患者继续接受有效维持治疗剂量进行巩固期及维持期的治疗。2组患者在性别、年龄没有统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 研究设计 临床病例对照研究设计。对进入观察研究的2组患者分别于治疗前及治疗后各观察时间点进行相关量表评定,然后在2组之间进行比较研究。

1.2.2 评定量表 选取11点数字疼痛强度量表(pain intensity numerical rating scale,PI-NRS),评定方法是患者被要求用0数字(0~11)表达出感受疼痛强度,该量表为常用的评价方法,其效度为0.77[10];CGI-S[11]及临床总体疗效指数评分(the clinical global impression-efficacy index,CGI-EI)为精神科常用疾病严重程度及疗效评定量表,有良好的一致性[11];HAMD-24量表信度为0.88,效度为0.92[10]。所有量表由经过心理测量培训过同一名医师完成。

1.2.3 观察主要指标 PI-NRS、CGI-S、CGI-EI、HAMD-24评分。其中通过HAMD-24减分率来评价抑郁疗效,HAMD-24减分率=(治疗后HAMD-24总分-治疗前HAMD-24总分)/治疗前HAMD-24总分×100%[10]。

1.2.4 观察时间 根据美国抑郁症治疗指南[1]及研究文献多数采取疗效观察时间点的方法,将起始治疗的1~3个月定为急性治疗期,本研究观察评定时间分别于治疗前,治疗后1、2、4、8、12周末。

1.3 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件,组间指标比较采用t检验。

2 结果

2.1 研究对象基线情况

符合入组及排除标准的患者共83例,其中,肩背疼痛32例(38.6%),头痛15例(18.1%),胸部、腹部胀痛24例(28.9%),四肢肌肉或全身疼痛10例(12.0%),会阴部胀痛2例(2.4%),入组后脱离15例(18.1%),脱离原因:短期缺乏疗效1例(6.7%),个人原因中断治疗(不能真正接受该诊断)3例(20.0%),外地患者7例中断治疗(46.7%)、经济原因4例(26.7%)。完成该研究共68例,其中男性22例,女性46例,年龄(37.68±10.91)岁,小剂量奥氮平联合氟西汀治疗35例(51.5%),度洛西汀治疗33例(48.5%)。在治疗前,2组患者PI-NRS、CGI-S、HAMD-24总评分均无显著性差异($P>0.05$)。见表1。

表1 2组患者基线特征比较 ($\bar{x}\pm s$)

变量	OFC组($n=35$)	度洛西汀组($n=33$)
PI-NRS评分	6.80±1.81	6.64±1.90
CGI-S评分	4.05±1.05	4.10±1.20
HAMD-24总评分	33.03±9.16	32.91±8.81

2.2 2组患者HAMD-24评分减分率情况

2组患者在抗抑郁治疗后第1周,HAMD-24评分的减分率均在25%以上,提示2组患者的抑郁情绪有改善,第4周HAMD-24评分的减分率均在50%以上,显示2组患者抑郁状态明显好转,在12周2组HAMD-24评分达到8分以下,2组患者HAMD-24评分呈现逐渐减低的趋势。

2.3 OFC、度洛西汀组PI-NRS比较

在治疗后第1周,OFC组NRS明显低于度洛西汀组($P<0.05$),而且OFC组NRS评分在治疗后第2、4、8、12周持续显著低于度洛西汀组($P<0.01$)。见表2。

2.4 OFC、度洛西汀组CGI-EI比较

在治疗后第1、2、4、8、12周末OFC组均显著高于度洛西汀组($P<0.01$)。见表3。

表2 OFC、度洛西汀组治疗后不同时间PI-NRS比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	基线	治疗后				
			1周	2周	4周	8周	12周
OFC组	35	6.80±1.81	4.51±1.89	3.63±1.61	2.71±1.56	2.00±1.37	1.00±0.87
度洛西汀组	33	6.64±1.90	5.58±1.85	4.91±2.13	4.03±1.91	3.15±1.89	2.15±1.68
P值		0.717	0.042	0.007	0.003	0.005	0.001

表 3　OFC、度洛西汀组治疗后不同时间 CGI-EI 比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	例数	1 周	2 周	4 周	8 周	12 周
OFC 组	35	2.09 ± 0.85	2.50 ± 0.93	3.00 ± 0.77	3.43 ± 0.70	3.81 ± 0.52
度洛西汀组	33	1.28 ± 0.57	1.59 ± 0.69	2.10 ± 0.91	2.48 ± 13.2	2.78 ± 1.07
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.5　OFC 组和度洛西汀组在各治疗观察时间点 HAMD-24 评分比较

在治疗后第 1、2、4、8、12 周末，2 组患者组间 HAMD-24 评分在各观察时间点没有明显差异（$P > 0.05$）。见表 4。

表 4　OFC、度洛西汀组治疗后不同时间 HAMD-24 总分比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	例数	基线	治疗后			
			1 周	2 周	4 周	8 周	12 周
OFC 组	35	33.03 ± 9.16	24.74 ± 8.02	20.43 ± 7.67	14.89 ± 6.19	10.43 ± 5.56	6.91 ± 4.63
度洛西汀组	33	32.91 ± 8.81	23.89 ± 7.50	20.12 ± 7.10	15.79 ± 6.75	12.61 ± 7.14	8.52 ± 5.89
P 值		0.654	0.648	0.865	0.567	0.164	0.216

3　讨论

医学不能解释的慢性、持续性躯体形式疼痛障碍，是一组缺乏明确的器质性病变或公认的生理功能变化，而且有证据表明是与心理因素或内心冲突相关的一种精神障碍。有研究显示抑郁是疼痛障碍常见共病之一，因此，改善抑郁是处理疼痛的必要策略之一[7]。

本研究显示 2 组患者在基线时 HAMD-24 评分均超过 32 分，提示 2 组患者抑郁均在中度以上。2 组患者在经过抗抑郁治疗后 1 周，HAMD-24 平均的减分率[10]均在 25% 以上，提示 2 组患者抑郁情绪均有缓解，在治疗后 4 周，2 组患者 HAMD-24 评分减分率均在 50% 以上，提示其抑郁情绪明显改善，且随治疗时间推移 HAMD-24 平均呈下降趋势。不过，2 组患者在治疗后 1、2、4、6、8、12 周各对应时间观察点 HAMD-24 评分相比均无显著差异，以上研究数据表明，2 种治疗方案对改善患者的抑郁情绪快速有效，这与国内外研究结果一致[3-5,12]，但 2 组总体疗效相当。

已有证据支持理论上疼痛与抑郁存在一些共同的生理基础，5-HT 和 NE 是疼痛下行抑制通路的主要调控神经递质，这些共同的调节机制对疼痛与抑郁可能产生相互的影响[5-6]。奥氮平为非典型抗精神病药，对中枢神经系统 D2 和 5-HT 受体起平衡拮抗作用，对 α 肾上腺素受体有较强的亲和力，能阻断中枢 5-HT2c 受体，奥氮平和氟西汀两药均可拮抗 5-HT2c，提高前额叶 5-HT、NE 水平，可能两者合用存在协同和增效的作用[13]。本研究也发现，2 组患者在急性治疗期，接受奥氮平联合氟西汀治疗的患者从治疗第 1 周开始及治疗后的第 2、4、8、12 周末，数字疼痛强度评分呈现出显著、持续地低于度洛西汀组评分的特征，这表明 OFC 治疗改善患者躯体疼痛疗效比度洛西汀更优。CGI-EI 评分反映患者对治疗总体疗效及治疗副反应评价，从治疗后第 1 周末起至治疗 12 周末研究结束，OFC 组与 GCI-EI 评分在各观察时间点相比均明显高于度洛西汀，提示患者对该治疗方案的反应更好。在急性治疗期，奥氮平联合氟西汀治疗躯体形式疼痛障碍的疗效显示出比盐酸度洛西汀更明显的优势，其机制是否与两药合用存在协同和增效的作用下既改善患者抑郁，同时又改善躯体疼痛症状有关，目前尚不清楚。

数字疼痛强度、临床疗效两项评分尽管反映的是患者的主观感受与体验，但对于长期、慢性、疼痛症状反复出现的患者来说，主观痛苦感受与体验减少非常重要。疼痛症状持续存在，将加深患者抑郁与焦虑情绪障碍，抑郁与焦虑情绪反过来又会加重疼痛症状，当然，本研究样本较少、观察时间短，尚需要扩大样本及延长观察时间来验证。

参考文献：

[1] Hales R E, Yudofsky S C, Gabbard G O. 精神病学教科书[M]. 张明园, 肖泽平, 译. 5 版. 北京：人民卫生出版社, 2010：378 - 416, 694 - 711.

[2] 欧红霞, 舒京平, 张莉丽. 抑郁症与慢性疼痛共病情况及经济负担[J]. 中国心理卫生杂志, 2009, 23(10)：706 - 709.

[3] Detke M J, Wiltse C G, Mallinckrodt C H, *et al*. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder：a placebo- and paroxetine-controlled trial[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2004, 14(6)：457 - 470.

[4] Perahia D G, Quail D, Gandhi P, *et al*. A randomized, controlled trial of duloxetine alone *vs* duloxetine plus a telephone intervention in the treatment of depression[J]. J Affect Disord, 2008, 108(1/2)：33 - 41.

[5] 刘家洪, 章金良, 王怀印. 盐酸度洛西汀治疗持续的躯体形式的疼痛障碍的疗效研究[J]. 吉林医学, 2009, 30(13)：1325 - 1326.

[6] 安颖奇. 盐酸度洛西汀治疗持续性躯体形式疼痛障碍的对照研究[J]. 中国健康心理学杂志, 2010, 18(12)：1414 - 1415.

[7] Fishbain D A. Approaches to treatment decisions for psychiatric comorbidity in the management of the chronic pain patient[J]. Med Clin North Am, 1999, 83(3)：737 - 760, vii.

[8] 瞿玮, 覃园园. 氟西汀合用小剂量奥氮平治疗重度抑郁症的随机对照试验[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(10)：1049 - 1050.

[9] Thaes M E, Corya S A, Osuntokun O, *et al*. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2007, 68(2)：224 - 236.

[10] 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, 2005：225 - 226, 485 - 489.

[11] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙：湖南科学技术出版社, 1993：150 - 153.

[12] 王晓华, 郭小冬, 刘勋. 奥氮平联合氟西汀治疗难治性抑郁症有效性和安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(9)：1102 - 1109.

[13] Bobo W V, Shelton R C. Olanzapine and fluoxetine combination therapy for treatment-resistant depression：review of efficacy safety and study design issues[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2009, 5(3)：369 - 383.

（**收稿**：2011-10-10；**修回**：2011-12-17）

（编辑　王小寒）