

度洛西汀在慢性疼痛方面的临床应用

于敬杰 温子玉

【关键词】 度洛西汀;慢性疼痛;临床应用

中图分类号: R749

文献标识码: B

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.06.025

疼痛是一个复杂的多维度感知觉体验,包括患者躯体方面的伤害体验,受到患者个人人格、情感、认知、行为活动和社会关系等多种因素的影响。长期的慢性疼痛会导致患者社会功能的明显受损,且会渐渐出现自卑、丧失信心等抑郁情绪。

盐酸度洛西汀又名(+)-(S)-N-甲基- γ -(1-萘基氧)-2-噻吩丙醇胺盐酸盐,是一种高选择性的5-羟色胺(5-HT)/去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI),对多巴胺(DA)递质系统也有一定的影响,对其他神经递质受体亲和力较弱。度洛西汀除了对情绪具有调节作用之外,对躯体疼痛也有一定的疗效,且度洛西汀是第一个被美国FDA批准应用于疼痛方面的SNRI类抗抑郁剂。其治疗适应症包括糖尿病周围神经痛,周围神经痛(慢性疼痛)和纤维肌痛^[1]。

1 作用机制

度洛西汀是一种双重、平衡、强效抑制5-HT与去甲肾上腺素(NE)神经递质系统再摄取的抑制剂,在低纳摩尔范围内对两种再摄取转运体的亲和力大致相同,同时有较弱的DA再摄取阻断作用,度洛西汀是对去甲肾上腺素转运体作用最强的非三环类抗抑郁药物,所以度洛西汀具有与三环类药物相同的治疗疼痛的作用,且不良反应较少。大量的实验数据表明,小鼠脑组织血浆中5-HT和NE有高度亲和力,其作用比文拉法新、选择性5-HT再摄取抑制剂(帕罗西汀、氟西汀、氟伏沙明)、二环类抗抑郁剂(地昔帕明)强很多,而且体外实验也表明度洛西汀的作用是文拉法新的100~300倍,体内实验证实其作用是文拉法新的60~80倍,表明度洛西汀对5-HT和NE的作用较均衡,能显著增加小鼠脑组织中5-HT和NE水平^[2]。大量临床和神经生化

证据也支持度洛西汀对5-HT和NE的双重再摄取抑制作用^[3]。抑制机制失衡会导致中枢神经敏感化和脊髓、脊髓上段的疼痛传导信号通路兴奋性增强,导致持续性疼痛。度洛西汀对疼痛有较好的治疗效果,可能与其双受体机制有一定的关系,因此推测:度洛西汀可能通过增加中枢神经系统中可用的5-HT和NE数量,通过下行抑制脑和脊髓的疼痛传导信号通路抑制内源性疼痛,而且度洛西汀通过阻断在大脑与脊髓中的5-HT和NE再摄取而起到增强神经递质传递的作用,所以其在脊髓与脊髓上段传导通路的镇痛效果与中枢抗抑郁效果无关。众多实验数据总结得出度洛西汀镇痛效果最佳的服用剂量为60mg/d。

2 疼痛治疗方面的应用

2.1 糖尿病性周围神经痛 糖尿病周围神经病变(DPN)是影响糖尿病患者寿命和生活质量的重要因素。糖尿病患者终生DPN发生率超过60%,其中36%的患者存在严重的难治性疼痛。糖尿病疼痛性周围神经病变(DPNP)以痛觉超敏、痛觉过敏、自发性疼痛和一定程度感觉缺失为特征,性质为典型的神经病理性疼痛(NPP),强度异常剧烈,对标准化镇痛治疗效果较差,是目前医学研究的一个重要难题^[4]。其发病机制目前尚不明确。有研究表明,疼痛信号的传递常常沿细小神经纤维(无髓鞘的C纤维、有髓鞘的A- δ 纤维)传导至脊髓背角,然后沿脊髓背角外突触和神经纤维再传导至大脑,在此传递过程中受多种神经递质的调节,其中最重要的神经递质为5-HT和NE,而度洛西汀能提高这两种神经递质在突触间隙的浓度,减少疼痛信号在脊髓内上传,从而产生镇痛效果^[5]。

2010年《中国T2DM防治指南》中指明推荐三环类抗抑郁药及传统抗惊厥药如普瑞巴林等对症治疗糖尿病疼痛性神经病。邓琳等^[6]将98例2型糖尿病患者随机分为普瑞巴林组($n=50$)和度洛西汀

作者单位:300222 天津市安定医院

通信作者:于敬杰,E-mail:jingjieyu000@163.com

组($n=48$)观察 4 周,治疗前和治疗后 4 周分别采用简明疼痛量表(Brief Pain Inventory, BPI)和 McGill 疼痛问卷简表(McGill Pain Questionnaire, SF-MPQ)进行评定,并记录不良反应,结果显示,普瑞巴林组治疗前后 BPI 评分分别为(5.60 ± 1.30)分、(1.50 ± 1.10)分,差异有统计学意义($P < 0.01$),度洛西汀组分别为(4.80 ± 1.70)分、(1.80 ± 1.30)分,差异有统计学意义($P < 0.01$)。普瑞巴林组治疗前后 SF-MPQ 评分分别为(75.00 ± 6.00)分、(24.00 ± 4.00)分,度洛西汀组分别为(71.00 ± 7.00)分、(26.00 ± 3.00)分,差异无统计学意义($P > 0.05$)。但普瑞巴林组不良反应发生率明显低于度洛西汀组,差异有统计学意义($P < 0.01$),由此得出结论:度洛西汀对糖尿病周围神经痛有较好的疗效,且与治疗指南推荐药物具有同样效果,但有头晕、便秘等不良反应。

2.2 持续性躯体形式疼痛障碍 持续性躯体形式疼痛障碍(Persist Somatoform Pain Disorder, PSPD)是躯体形式障碍的一种亚型,它表现为躯体的持续性疼痛,疼痛时间持续 6 个月以上,且这种疼痛不能用生理过程或躯体疾病本身的严重程度来解释,此疼痛主要体现为头面部及躯干腰背部的慢性疼痛,并且对患者疼痛部位进行详细检查并未能发现相对应的躯体疾病,此病症的患病率高达 5.4%,而且患者反复的就诊及治疗效果不理想,造成极大的医疗资源浪费,同时给患者带来极大的经济压力^[7]。

赵永忠等^[8]将 85 例 PSPD 患者予以度洛西汀 60 mg/d 治疗 8 周。分别于治疗前和治疗后 2、4、8 周进行疼痛视觉模拟量表(Visual Analog Scale, VAS)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)、健康调查简表(the Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey, SF-36)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)及副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定。治疗 2 周后 VAS 和 HAMA 评分明显下降($P < 0.05$)、治疗 4 周后 HAMD 评分较治疗前低($P < 0.01$);治疗结束时对抑郁和焦虑治疗的有效率分别为 65.4% 和 69.1%, SF-36 总评分和躯体疼痛、一般健康状况、情感职能、精力、精神健康等因子评分较治疗前高($P < 0.05$),表明度洛西汀对 PSPD 有效,不良反应较少,并能改善患者生活质量。

2.3 抑郁伴发的疼痛 抑郁症是一种常见的精神科疾病,主要表现为情绪低落、兴趣丧失、乐趣全无,

并常常伴发胃肠道不适、胸闷、躯体疼痛等生理症状群,其中疼痛的患病率高达 32.8%^[9]。同时疼痛也影响着抑郁症的发生及严重程度,增加治疗的难度^[10-11]。

徐彩霞等^[12]将 62 例伴发疼痛症状的抑郁症患者随机分为度洛西汀组($n=31$)和文拉法辛组($n=31$),分别在治疗前及治疗后 1、2、4、8 周进行 HAMD-17、临床总体印象量表(Clinical Global Impressions Scale, CGIS)和医学结局研究用疼痛量表(the Medical Outcomes Study Pain Measurement, MOSPM)评定,治疗结束后两组 MOSPM 和 HAMD-17 评分均较治疗前低($P < 0.05$),两组 CGI-SI 评分和 TESS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但在治疗结束后第 1 周两组 MOSPM 评分改变差异有统计学意义($P < 0.05$)。张艳等^[13]将 80 例伴有疼痛的抑郁障碍患者随机分为度洛西汀组($n=40$)和帕罗西汀组($n=40$),分别在治疗前及治疗后 1、2、4、6、8 周进行 HAMD-17、HAMA、临床总体印象量表-病情严重程度量表(Clinical Global Impression-Severity of Illness, CGI-SI)、TESS 以及患者健康状况调查表(Patient Health Questionnaire, PHQ-15)评定。结果显示治疗后两组 HAMD-17 评分下降,差异有统计学意义($P < 0.01$),但度洛西汀组在治疗第 1 周评分开始下降,帕罗西汀组在治疗第 2 周开始下降。两组治疗后各时点 PHQ-15 评分均较治疗前低,差异有统计学意义($P < 0.05$),在治疗后各时间点两组评分差异有统计学意义($P < 0.05$)。度洛西汀在缓解抑郁情绪的同时能快速有效缓解患者疼痛的症状,且安全性较好,并在 1 周内快速起效。

2.4 肌纤维痛及骨关节炎痛 肌纤维痛是由多种不同因素引起的疼痛综合征,在肌纤维痛患者中 80%~90% 为女性,其症状包括全身局部及大范围的疼痛、内脏疼痛、睡眠紊乱及运动诱发的疼痛等。2008 年美国 FDA 批准礼来公司的度洛西汀用于肌纤维痛治疗,其中包括骨关节炎和腰背疼痛等的治疗。廖义清等^[14]对 120 例骨关节痛患者给予度洛西汀 60 mg/d 治疗,治疗前后对患者进行 VAS 和骨性关节炎指数量表(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC)评定,治疗 6 个月后疗效显著,患者疼痛缓解率为 92.5%,治疗过程中无严重不良反应。

2.5 帕金森病(PD)原发性疼痛综合征 PD 是 65 岁以上老年人常见的神经系统疾病,其患病率高达

1.9% ,主要表现为肢体的颤抖、肌僵硬、运动不能,疼痛也是其最常见的症状之一,甚至有些患者疼痛出现在其运动功能障碍之前,并加重患者运动不能症状。

Djaldetti 等^[15]对 23 例伴有疼痛的帕金森患者给予度洛西汀治疗,治疗前及治疗 6 周后分别采用 VAS、BPI、PD 生活质量问卷(PD Quality of Life Questionnaire, PDQL)、SF-MPQ 进行评定。治疗后疼痛评分均有不同程度的降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。度洛西汀对 PD 患者的疼痛具有较好疗效。

2.6 癌症性疼痛 疼痛在癌症患者中发生率较高,近 74% 的肺癌患者会出现疼痛症状,但疗效欠佳。至少 20% 的癌性疼痛无法得到缓解,对患者的治疗与康复造成诸多不利影响^[16]。

戴志远等^[17]将 180 例癌性疼痛患者随机分为两组,一组服用度洛西汀 60 mg/d,一组未服用,进行临床观察 12 周,并分别在治疗前及治疗后 4、8、12 周进行 HAMD-17、TESS、SF-MPQ 和 VAS 评定。度洛西汀组在治疗 4 周和 12 周后 VAS 总评分减分值高于对照组($P < 0.01$),SF-MPQ 中的疼痛感觉和疼痛情绪两个维度评分减分值度洛西汀组高于对照组($P < 0.01$)。HAMD-17 评分减分值度洛西汀组高于对照组($P < 0.05$)。两组 TESS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。由此得出度洛西汀对肺癌患者的疼痛也具有较好的疗效,且耐受性好,不良反应少,并且该疼痛效果独立于其抗抑郁效果之外。

3 小 结

度洛西汀在慢性疼痛方面具有较好的疗效,且起效快,安全性高,但慢性疼痛的发病机制十分复杂,不能用单一的因素解释此种症状,相似的临床表现可能具有不同的发病机制,度洛西汀并不能针对所有的慢性疼痛症状,因此应该根据相应的症状来决定是否应用此药。

参 考 文 献

- [1] Milan MJ. Descending control of pain [J]. Prog Neurobiol 2002, 66(6): 355-474.
[2] Rabasseda X. Duloxetine: a new serotonin/noradrenaline reuptake

- inhibitor for the treatment of depression [J]. Drugs Today (Bare), 2004, 40(9): 773-790.
[3] Trivedi MH, Desai D, O'Sullivan MJ, et al. Clinical evidence for serotonin and norepinephrine reuptake inhibition of duloxetine [J]. Int Clin Psychopharmacol 2008, 23(3): 161-169.
[4] Tajti J, Szok D, Vecsei L. New data for the pathomechanism of neuropathic pain: therapeutic evidences [J]. Neuropsychopharmacol Hung 2013, 15(1): 13-17.
[5] Iyengar S, Lee DH, Simmons RMA. Duloxetine: a potent and selective dual serotonin norepinephrine uptake inhibitor reverses mechanical allodynia behavior in rat models of neuropathic pain [J]. J Pain 2001, 2(suppl 1): 38.
[6] 邓琳,李娜,周玲. 瑞巴林与度洛西汀治疗糖尿病痛性神经病变的疗效对比 [J]. 数理医药学杂志, 2015, 28(7): 1026-1027.
[7] Bingel U. Mechanisms of endogenous pain modulation illustrated by placebo analgesia: functional imaging findings [J]. Schmerz, 2010, 24(2): 122-129.
[8] 赵永忠,王维千,陈宏. 度洛西汀治疗持续性躯体形式疼痛障碍的临床观察 [J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(1): 45-46.
[9] Munce SE, Stewart DE. Gender differences in depression and chronic pain conditions in a National Epidemiologic Survey [J]. Psychosomatics 2007, 48(5): 394-399.
[10] Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, et al. Duloxetine 60mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder [J]. J Psychiatr Res 2005, 39(1): 43-53.
[11] 江开达,李凌江,王刚,等. 度洛西汀治疗抑郁症及广泛性焦虑障碍临床应用指导建议 [J]. 中国新药与临床杂志, 2012, 31(9): 558-574.
[12] 徐彩霞. 度洛西汀与文拉法辛治疗伴有躯体疼痛的抑郁症临床对照研究 [J]. 精神医学杂志, 2012, 25(2): 133-135.
[13] 张艳,唐茂芹. 度洛西汀与帕罗西汀治疗伴有疼痛症状的抑郁障碍的对照研究 [J]. 中国药房, 2011, 22(12): 1087-1089.
[14] 廖义清,陈笑云. 度洛西汀对老年骨性膝关节炎的临床应用观察 [J]. 右江医学, 2013, 41(2): 171-172.
[15] Djaldetti R, Yust-Katz S, Kolianov V, et al. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease [J]. Clin Neuropharmacol 2007, 30(4): 201-205.
[16] Tagányi K. Management of lung cancer-related pain [J]. Orv Hetil 2011, 152(30): 1184-1191.
[17] 戴志远,郑芳,李德强. 度洛西汀与硫酸吗啡联合治疗癌痛的临床观察 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(10): 1138-1142.

(收稿日期: 2015-11-25)