

· 临床研究 ·

牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液治疗纤维肌痛综合征前瞻性研究

刘桂艳, 佟胜全[△], 李雅娟, 饶莉, 王治国, 石哲群, 张鹤, 燕丽君, 李春芬

(河北省唐山工人医院 063000)

摘要:目的 探讨牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液(商品名:恩再适)治疗原发性纤维肌痛综合征的临床效果和安全性。方法 将 86 例原发性纤维肌痛综合征患者随机分为两组, A 组给予阿米替林 25 mg/d, B 组给予阿米替林 12.5 mg/d 加恩再适每 2 天 6 mL 治疗, 分别在基线治疗 2 周和 4 周时以视觉类推量表(visual analogue scales, VAS)评估疗效, 同时记录不良反应。结果 与基线时相比, 治疗 2 周时, 两组的疼痛程度显著减轻($P < 0.01$), B 组优于 A 组($P < 0.05$); 治疗 4 周时, 疼痛继续减轻, 但与治疗 2 周比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组间的疼痛程度差异也无统计学意义($P > 0.05$)。不良反应, 例如心悸、口干、肝酶升高等, 其发生率 B 组显著低于 A 组($P < 0.01$)。结论 恩再适联合小剂量阿米替林治疗原发性纤维肌痛综合征的疗效优于单药阿米替林, 不良反应较少。

关键词:阿米替林;牛痘疫苗致炎兔皮提取物;治疗结果;不良反应;原发性纤维肌痛综合征

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.28.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)28-2838-02

Prospective study on effect of extracts from rabbit skin inflamed by vaccinia virus for injection on the management of primary fibromyalgia syndrome

Liu Guiyan, Tong Shengquan[△], Li Yajuan, Rao Li, Wang Zhiguo, Shi Zhequn, Zhang Ge, Yan Lijun, Li Chunfen

(Tangshan Worker Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To study the efficacy and safety of extracts from rabbit skin inflamed by vaccinia virus for injection, a commercially available agent (Analgesine), in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. **Methods** A total of 86 primary fibromyalgia syndrome(FS) patients were randomly divided into two groups, patients in group A given amitriptyline 25mg per day, and those in group B given amitriptyline 12.5mg per day combined with Analgesine 6ml every two days. The visual analogue scales (VAS) was used to evaluate the efficacy and adverse effects were recorded at baseline, two weeks and four weeks. **Results** In two groups pain was significantly alleviated after two weeks($P < 0.01$). Group B was better than group A($P < 0.05$). After four weeks, the difference of the efficacy between the two strategies was not statistically significant($P > 0.05$). When comparing with the efficacy at two weeks, there was no significant difference both two groups at four weeks($P > 0.05$). Adverse effects, such as palpitation, dry mouth, elevated liver enzymes and so on, in group B were less than that in group A significantly($P < 0.01$). **Conclusion** Analgesine combined with little dose of amitriptyline is more effective and safe than conventional dose of amitriptyline alone.

Key words: amitriptyline; extracts from rabbit skin inflamed by vaccinia virus for injection; treatment outcome; adverse effect; primary fibromyalgia syndrome

原发性纤维肌痛综合征是一种非关节性的软组织风湿病, 病因和病理生理机制不明, 主要临床表现为广泛对称的肌肉骨骼疼痛、僵硬, 伴有失眠、心理障碍。美国风湿病学会报道, 原发性纤维肌痛综合征的患病率为 2%, 在风湿病中排列第 3 位^[1]。其主要治疗药物是阿米替林, 但是该药不良反应较多, 临床应用受限。文献报道^[2]牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液(商品名:恩再适)对神经病理性疼痛作用快, 效果显著, 并能明显降低血清白细胞介素-6(IL-6)浓度。本文用恩再适治疗 FS, 现将疗效观察及其安全性报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 受试者选自本院 2006 年 8 月至 2009 年 8 月门诊及住院患者。入组标准:符合 1990 年美国风湿病学会推荐的原发性纤维肌痛综合征分类诊断标准^[3], 血常规、尿常规、粪常规、红细胞沉降率、肝功能、肾功能、C-反应蛋白、胸片等检查均无异常, 且知情同意。排除标准:(1)继发性纤维肌痛综合征, 包括风湿病和非风湿病引起的纤维肌痛综合征^[4]; (2)伴有

严重心血管疾病、癫痫、尿潴留、肝肾功能损害、骨髓抑制; (3)对试验药物过敏或存在试验药物其他禁忌证者; (4)妊娠、哺乳期妇女; (5)正使用其他抗抑郁或抗焦虑药、肌松剂治疗者。符合标准原发性纤维肌痛综合征共 86 例, 其中女 72 例, 男 14 例。将患者随机分成两组, A 组给予常规剂量的阿米替林治疗, B 组给予小剂量阿米替林加恩再适治疗, 每组 43 例。A 组年龄(39.2 ± 11.9)岁, 病程(8.4 ± 5.2)年, 受教育年限(9.1 ± 3.5)年; B 组患者年龄(37.1 ± 13.1)岁, 病程(9.2 ± 5.2)年, 受教育年限(10.7 ± 5.3)年。两组患者的年龄、病程、受教育年限以及性别均无统计学意义。

1.2 治疗 使用非甾体抗炎药治疗的患者均停药 3 d 后再进入治疗期, 多数非甾体抗炎药的半衰期较短, 多小于 24 h, 停药 3 d 可以消除非甾体药的干扰。A 组给予阿米替林 25 mg/d, B 组给予恩再适 6 mL 加入生理盐水 250 mL, 静脉滴注, 每 2 天 1 次, 加小剂量阿米替林 12.5 mg/d, 静点 2 周, 以后维持小剂量阿米替林治疗, 所有患者均完成 4 周的治疗观察。

[△] 通讯作者, E-mail: tonnymd@163.com。

1.3 疗效和安全性评估方法 目前国内外均缺乏对原发性纤维肌痛综合征进行评定的统一方法。本研究采用视觉类推量表(visual analogue scales, VAS)^[5],此表是一条长 100 mm 的标尺,一个端点代表没有疼痛(0 mm),另外一个端点代表所能想象的疼痛极限(100 mm)。被测量者在标尺上设置一点来描述疼痛的程度。研究表明这种方法有很好的信度和效度。观察对象分别在观察开始,治疗 2 周和 4 周时进行 VAS 量表评分。观察和记录患者在治疗期间出现的药物不良反应。

1.4 统计学处理 用 SPSS11.5 统计软件进行数据分析处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验或确切概率法。

2 结 果

2.1 两种疗法疗效比较 阿米替林常规剂量组和恩再适联合小剂量阿米替林组治疗 2 周,VAS 疼痛程度均较基线明显减轻,联合治疗组效果更明显,差异具有统计学意义。随诊 4 周时两组间的 VAS 疼痛程度继续减轻,但差异均不显著,见表 1。

表 1 阿米替林组与恩再适组 VAS 疼痛程度比较($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	阿米替林组	联合治疗组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
基线	67.9±12.8	68.5±13.5	0.211	>0.05
2 周	52.4±11.7*	47.2±12.3*	2.009	<0.05
4 周	42.4±12.4*	40.2±11.7*	0.846	>0.05

*: *P*<0.01,组内与基线比较。

2.2 阿米替林组与联合治疗组不良反应发生率比较 主要不良反应有心悸、肝酶升高、口干和头晕,大多数患者均能耐受,两组比较,联合治疗组不良反应显著减低,在心悸、肝损害、头晕、口干、出汗及皮疹方面差异有统计学意义。

表 2 不良反应比较[n(%)]

不良反应	阿米替林组	联合治疗组	<i>P</i> 值
心悸	21(48.8)	3(7.0)	<0.001
肝酶升高	19(44.2)	3(7.0)	<0.001
口干	14(32.6)	1(2.3)	<0.001
头晕	11(25.6)	2(4.7)	0.007
出汗	11(25.6)	3(7.0)	0.019
纳差	9(20.9)	5(11.6)	0.251
恶心	7(16.3)	2(4.6)	0.156
便秘	5(11.6)	1(2.3)	0.202
皮疹	6(14.0)	0(0.0)	0.026
嗜睡	2(4.6)	2(4.6)	1.000
排尿困难	2(4.6)	0(0.0)	0.494

3 讨 论

原发性纤维肌痛综合征是一种非关节性的风湿病,临床主要表现为全身弥漫性关节肌肉骨骼系统的酸痛和僵硬感,并有多对称性压痛点,主要累及女性。美国风湿病协会指出,原发性纤维肌痛综合征是最常见的风湿病之一,发病率为 0.5%~5%^[6-8]。国内李永伟和王宏智^[9]报道,风湿科门诊中纤维肌痛综合征占 4.5%。该病不会引起脏器损害,实验室检

查一般也正常,故一直得不到重视,甚至部分患者被误诊为“癔病”或“诈病”,得不到有效的治疗。然而,罹患该病的大多数患者长期承受着巨大的痛苦,生活质量受到严重影响。

该病病因至今不明,欧美等国对此研究较为深入,主要有两种倾向,一是认为该病的发生与机体组织的氧气通透量密切相关;二是认为机体免疫能力低下是其主要发病原因^[10]。目前无理想的治疗方法,认为有效的治疗方法之一是服用抗抑郁药,其作用机制有 3 种假说^[11]:(1)抑制单胺类神经递质的再摄取;(2)作用于内源性疼痛抑制系统;(3)协助重建在纤维肌痛患者中失调的慢波睡眠。阿米替林在该病的治疗中是一个经典的药物,多个研究证明其有一定的疗效,但是可引起心悸等抗胆碱能不良反应,导致 10%~20% 的患者不能耐受^[12]。牛痘疫苗致炎兔皮提取物注射液是在健康家兔皮内接种人用牛痘病毒活疫苗,经过炎症和免疫反应所产生的非蛋白性生理活性物质,具有神经修复、镇痛和免疫调节作用^[13]。实验表明,它作用于机体的免疫功能,主要为调节细胞免疫和改善末梢血液循环的功能,可抑制或减轻炎症反应的发生;该药还可作用于中枢神经系统的 5-羟色胺能神经,使处于功能低下状态的下行性痛觉抑制神经系统被激活,从而发挥镇痛作用;亦可抑制缓激肽的释放,起到镇痛及抗炎的作用;另外,它还具有修复受损的神经系统,改善神经过敏状态,消除神经源性疼痛的病因,从而缓解神经源性疼痛及伴发的冷感、麻木等症状^[14]。国内学者使用该药治疗带状疱疹后遗神经痛取得良好效果^[2]。本研究选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂恩再适联合小剂量阿米替林治疗原发性纤维肌痛综合征,起效迅速,治疗 2 周就能够达到显著疗效,与国内学者应用该药治疗慢性疼痛治疗效果相似^[15],不良反应较少发生,偶尔出现头晕、纳差等一过性症状,无需特殊处理能够自行缓解,而单纯阿米替林治疗组,心悸、肝损害、头晕、口干、出汗及皮疹的发生率较高,与徐建等^[16]的观察结果相似。总之选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂恩再适联合小剂量阿米替林治疗原发性纤维肌痛综合征,不但疗效显著,而且不良反应明显降低,值得在临床推广应用。

参考文献:

[1] Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population [J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(1): 19-28.

[2] 杨晓梅,何荣国.牛痘疫苗致炎兔皮提取物治疗老年带状疱疹后遗神经痛及对血清 IL-6 的影响[J].南方医科大学学报,2007,27(12):1941-1943.

[3] 中华医学会.纤维肌痛综合征分类标准[J].中华风湿病学杂志,1998,2(2):5.

[4] 蒋峰,刘坚白.纤维肌痛综合征疼痛症状临床疗效观察[J].中华风湿病学杂志,2004,8(12):750-752.

[5] 蒋明,David YU,林孝义,等.中华风湿病学[M].北京:华夏出版社,2004:1974-1975.

[6] White KP, Harth M. Classification, epidemiology and natural history of fibromyalgia[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2001, 5(4): 320-321.

[7] Kurtze N, Svebak S. Fatigue with anxiety, depression and comorbidity in a female county sample(下转第 2842 页)

疗轻中度肺性脑病可获得较满意的治疗效果,降低了气管插管率及患者的治疗费用,既能减少有创通气的需要,又可以减少有创通气所致的并发症(如呼吸机相关性肺炎)。两者联用可达到降低病死率、缩短机械通气时间、缩短平均住院日的目的,同时节省了大量医疗资源。所以,在综合治疗的基础上,应用无创呼吸机短期联合呼吸兴奋剂治疗 AECOPD 合并肺性脑病是一种较好的治疗方法,值得临床推广使用。但应当注意到,机械通气联合呼吸兴奋剂治疗仍存在一定缺陷,如 CO₂ 排除过快,可抑制呼吸;疗效监测指标的有创性和延迟性、停药时机不好把握等。探讨无创、更加有效的临床疗效观测指标、应用最佳的通气模式和理想的联合药物,有望改进现有的优选方案,降低气管切开率,提高治愈率。

参考文献:

- [1] 韩振军. AECOPD 住院患者合并症状况调查[J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(6): 705-706.
- [2] 李永红, 陈静. 34 例肺心病并发肺性脑病患者的早期临床观察与护理[J]. 护理实践与研究, 2010, 7(3): 47-49.
- [3] 赵鸣武. 重视对慢性阻塞性肺疾病急性加重的病因学及其对策的研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2004, 3(2): 67.
- [4] 谢灿茂, 周宇麒. 慢性阻塞性肺疾病急性加重的诊断与治疗新进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(5): 346-348.
- [5] 中华医学会呼吸学会分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(8): 453-460.
- [6] 薛秀梅. 肺性脑病诊断中的几个问题[J]. 内蒙古医学杂志, 2006, 38(3): 286-287.
- [7] 周新, 白春学. 慢性阻塞性肺疾病的预防与治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1.
- [8] Jones PW, Willits LR, Burge PS, et al. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations[J]. Eur Respir J, 2003, 21(1): 68-73.
- [9] 彭玉超, 谭哲喜. 布地奈德混悬液联合硫酸特布他林雾化吸入治疗 AECOPD 30 例临床观察[J]. 中国实用医药, 2010, 5(27): 53-54.
- [10] Wilson R, Allegra L, Huchon G, et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis[J]. Chest, 2004, 125(3): 953-964.
- [11] Buhl R, Farmer SG. Current and future pharmacologic therapy of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease and asthma[J]. Proc Am Thorac Soc, 2004, 1(2): 136-142.
- [12] Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(12): 1298-1303.
- [13] 秦英智, 王旭红, 徐磊, 等. 双水平正压通气同步间歇指令通气压力支持通气临床应用 30 例[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(9): 563-564.
- [14] 王保国. 实用呼吸机治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 180.
- [15] Lee TA, Pickard AS, Au DH, et al. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Intern, 2008, 149(6): 380-390.

(收稿日期: 2011-04-25 修回日期: 2011-06-19)

(上接第 2839 页)

- [7] Br J Med Psychology, 2001, 74(4): 523-524.
- [8] Littlejohn G. Fibromyalgia. What is it and how do we treat it[J]. Aust Fam Physician, 2001, 4(4): 327-333.
- [9] 李永伟, 王宏智. 纤维肌痛综合征 54 例治疗观察[J]. 浙江预防医学, 2002, 14(6): 76-77.
- [10] 娄玉铃. 中国风湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 2824.
- [11] Lawson K. 抗抑郁药在纤维肌痛综合征治疗中的应用[J]. 国外医学物理医学与康复分册, 2000, 20(2): 84-85.
- [12] 朱小霞, 邹和建. 中国纤维肌痛综合征的研究现状分析[J]. 上海医学, 2009, 32(8): 750-752.
- [13] 梁临平, 李美晔, 张宪军. 神经妥乐平治疗老年带状疱疹后神经痛的疗效观察[J]. 临床神经病学杂志, 2006, 19(3): 224-225.
- [14] Toda K, Muneshige H, Ikuta Y. Antinociceptive effect of neurotopia in a rat mode of painful peripheral mononeuropathy[J]. Life Sci, 1998, 62(10): 913-921.
- [15] 房文学. 恩再适治疗慢性疼痛的疗效观察[J]. 中国医药, 2006, 1(6): 384.
- [16] 徐健, 程宇琪, 吕昭萍, 等. 帕罗西汀和阿米替林治疗原发性纤维肌痛综合征的疗效和安全性对照研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2006, 20(8): 542-544.

(收稿日期: 2011-04-04 修回日期: 2011-05-04)