

## 【参考文献】

- [1] Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 1998, 115: 813-821
- [2] Corominas H, Domenech M, Gonzalez D, Diaz c, Roca M, Garcia-Gonzalez MA, Pena S, Baiget M. Allelic variants of the thiopurine S-methyltransferase deficiency in patients with ulcerative colitis and in healthy controls. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95: 2313-2317
- [3] Bousvaros A, Kirschner BS, Werlin SL, Parker Hartihan L, Daum F, et al. Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatr*, 2000, 137: 794-799
- [4] Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, David-Walek T, et al. Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol*, 1998, 93: 1860-1866
- [5] Medina -J, Garcia Buey -L, Moreno-Otero R. Immunopathogenic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003 Jan, 17 (1): 1-16
- [6] Abdo -A-A, Bain -V-G, Kichian -K, Lee -S-S. Evolution of autoimmune hepatitis to primary sclerosing cholangitis: A sequential syndrome. *Hepatology*, 2002 Dec, 36 (6): 1393-1399
- [7] Heneghan -M-A, McFarlane -I-G. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2002 Jan, 35 (1): 7-13
- [8] 韩玉坤, 陈菊梅. 自身免疫性肝炎临床研究现状. *中华肝脏病杂志*, 2004, 12 (3): 180-181
- [9] Mitchison HC, Palmer JM, et al. A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 1992, 15: 336-344
- [10] Kaplan MM, Alling DW, et al. A controlled trial of colchicines for primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*, 1986, 91: 1327-1334
- [11] Warnes TW, Smith A, Lee FI, Haboubi NY, et al. A controlled trial of colchicine in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 1987, 5: 1-7
- [12] Bodenheimer H Jr. Schaffner F, Pezzullo J. Evaluation of colchicine therapy in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 1988, 95: 124-129
- [13] Lindor KD, Dickson ER, Jorgensen RA, et al. The combination of ursodeoxycholic acid and methotrexate for patients with primary biliary cirrhosis: the results of a pilot study. *Hepatology*, 1995, 22: 1158-1162
- [14] Kaplan MM, Knox TA. Treatment of primary biliary cirrhosis with low-dose weekly methotrexate. *Gastroenterology*, 1991, 101: 1332-1338
- [15] Bergasa NV, et al. Treatment of primary biliary cirrhosis with low-dose methotrexate. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91 (2): 295-300
- [16] 黄杰安, 沈磊. 原发性硬化性胆管炎. 余保平, 王伟岸主编. *消化系疾病免疫学*. 北京: 科学出版社, 2000: 443-444

文章编号: 1672-3384 (2005) -01-0033-06

## 纤维肌痛综合征的药物治疗进展

【作者】 刘湘源 黄烽  
解放军总医院 (北京 100853)

【中图分类号】 R593.2

【文献标识码】 B

纤维肌痛综合征(fibromyalgia syndrome, FMS)是一种主要表现为肌肉骨骼疼痛和发僵,并在特殊部位有压痛点的非关节性风湿病。据统计,美国总共有600万~1 000万患者<sup>[1]</sup>,是仅次于骨性关节炎和类风湿关节炎的常见风湿病。本病也是引起慢性

广泛性肌肉疼痛最常见的原因<sup>[1]</sup>。目前,关于本病治疗方法的研究取得了一些进展,现综述如下。

### 1 教育

随机临床试验发现,对FMS患者进行合适的教育可大大改善患者疼痛、睡眠障碍和疲乏感,增

强自信心, 提高生活质量<sup>[2]</sup>, 因此对患者的教育日益受到临床医师的重视。首先, 需了解患者来自自身、家庭及社会的各种压力和苦恼, 讲解这些应激刺激对慢性疼痛和疲劳所起的不良作用, 并努力帮助患者减轻这些业已存在的应激因素。其次, 应向患者介绍本病的病因、发病机制、治疗计划和预后, 帮助他们消除种种疑虑和错误观点(见表1), 减轻对预后的担心, 获得控制疼痛和疲劳的自信心, 在治疗过程中充分发挥患者的主观能动性。研究发现, FMS 患者对控制疼痛的自信心往往较低, 因而导致疼痛阈值的低下及疼痛忍受力的下降。对患者的教育应有心理科医师的共同参与。

## 2 体育锻炼

心血管适应锻炼(有氧锻炼)可改善 FMS 患者的症状、功能及体力, 增强自信<sup>[3]</sup>。锻炼项目包括步行、水上运动及肌肉强化训练等。锻炼应循序渐进, 不应突然增大运动量, 过度的锻炼可使疼痛和疲劳加重, 进而影响患者的依从性。锻炼的目标是至少每周训练 3 次, 每次 30min。同时应避免夜间锻炼, 以免引起失眠。多项目联合锻炼最为有效。

## 3 药物治疗

### 3.1 抗抑郁药物

FMS 出现的肌肉骨骼疼痛可能与患者的神经递质和神经内分泌功能异常以及疼痛的中枢敏化作用有关<sup>[4]</sup>, 且 20%~40% 的 FMS 患者有明显的精神性疾病, 尤其是抑郁症。因此, 抗抑郁药物对相当一部分 FMS 患者来说是最有效药物。

3.1.1 三环类抗抑郁药是在随机临床对照试验中被证实有效的少数几种药物之一<sup>[5,6]</sup>。本类药属非选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 可升

高突触间隙的 5-羟色胺及去甲肾上腺素浓度而发挥止痛、催眠和抗抑郁作用, 目前已作为 FMS 患者的一线用药。一般从小剂量开始使用, 逐渐增加剂量, 根据疗效和药物不良反应使用最低有效剂量。常用阿米替林 10~50mg, 睡前 1~3h 口服, 每晚一次。临床研究发现, 阿米替林可明显改善患者的疼痛、睡眠障碍及总体感觉, 而对疲劳、压痛和僵硬改善不明显。较多的不良反应(如抗胆碱能作用、白天困乏及体重增加)以及疗效似乎随时间的延长而下降等限制了它的使用。其他类似药物有氯丙咪嗪、去甲丙咪嗪、多虑平、丙咪嗪和去甲阿密替林等。近年开发的与三环类抗抑郁药结构相近的四环类抗抑郁药马普替林疗效与本类药相当, 但不良反应较轻。

3.1.2 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂以其高度的选择性、疗效满意及不良反应少而成为目前国内外使用最广泛的一类抗抑郁药, 但因它们无止痛作用, 故不能替代三环类抗抑郁药治疗 FMS, 但可与三环类抗抑郁药联合使用而发挥协同作用<sup>[7,8]</sup>。常用药有氟西汀(商品名百优解), 每日上午 10~40mg 口服, 最大量不超过 80mg/d, 注意该药与其他作用于中枢神经系统的药物有相互作用。其他类似药物有西酞普兰(Citalopram)、三氟戊胺(Fluvoxamine, 商品名兰释)、帕罗西丁(Paroxetine)、舍曲林(Sertraline)。

3.1.3 另一种对 FMS 有效的新一代二环类抗抑郁药文拉法辛(Venlafaxine, 商品名郁复伸)既能抑制神经元突触前膜对 5-羟色胺的再摄取, 也能抑制去甲肾上腺素的再摄取, 增加它们在突触间隙中的浓度和活性<sup>[9]</sup>。其特点是起效快, 有较明显的镇静作用, 可一定程度上改善睡眠和焦虑症状。推荐用量为每天 37.5~75mg 口服。无对照的随机临床试

表 1 关于纤维肌痛综合征的常见错误观点

错误观点	说明
FMS 是外伤、感染和毒素引起的	目前病因不明, 但个人素质和修养在发病中起了重要作用
FMS 是一种严重免疫性或炎性疾病的前驱症状	FMS 可与其他疾病合并存在, 但不会导致这些疾病
FMS 是抑郁症的一种躯体表现	多数 FMS 患者无抑郁
FMS 是一种难治性疾病	多数 FMS 患者的疗效好

验显示<sup>[10,11]</sup>,另两种5-羟色胺和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂米那普仑(Milnacipran)和度洛西汀(Duloxetine)对FMS的治疗也有效。其他可用于治疗FMS的抗抑郁药有丁氨苯丙酮(Bupropion)、米尔塔扎平(Mirtazapine)、奈法唑酮(Nefazodone)、曲唑酮(Trazodone,商品名美抒玉)和单胺氧化酶抑制剂(如吗氯贝胺)。

### 3.2 抗惊厥药物

抗惊厥药物如加巴喷丁(Gabapentin)可明显减轻FMS患者的疼痛、抑郁和焦虑<sup>[12]</sup>,开始使用时,睡前口服300mg,数周后增大到600mg,每日3次,最大量可达3600mg/d。注意:制酸剂可大大降低其生物利用度。另一种抗惊厥药硫加宾(Tiagabine)可促进慢波睡眠,有助于控制疼痛。这类药还有托吡酯(Topiramate,商品名妥泰)和普瑞巴林(Pregabalin)等。

### 3.3 中枢性骨骼肌肉松弛剂

中枢性骨骼肌肉松弛剂环苯扎珠(Cyclobenzaprine)在结构上与三环类抗抑郁药物相似,单一使用无效,而与选择性5-羟色胺再摄取抑制剂如氟西汀合用可治疗FMS。每日剂量20~40mg,分2~4次口服,每周递增10mg/d,最大剂量不超过60mg/d。可能有效的其他肌肉松弛剂有巴氯芬(Baclofen,可激活 $\gamma$ -氨基酪酸 $\beta$ 受体)、卡立普多(Carisoprodol)和盐酸替扎尼定(Tizanidine)等。

### 3.4 $\alpha_2$ 肾上腺素能激动剂

中枢性 $\alpha_2$ 肾上腺素能激动剂包括可乐定和盐酸替扎尼定等。可乐定0.1mg口服,每日3次,可缓解FMS的疼痛,并降低类罂粟碱的撤药症状。注意:与三环类抗抑郁药和 $\beta$ 受体阻滞剂有药物相互作用。慎用于脑血管病、冠状动脉供血不足、窦房结功能异常和肾功能损害者。

### 3.5 镇痛药及非甾体抗炎药

因FMS常可继发于其他疾病,如骨性关节炎、炎性关节炎、椎间盘突出症或椎管狭窄症等,这些疾病引起的外周伤害性疼痛如反复刺激脊索第二背角神经元,能导致中枢敏化作用,最终出现FMS

的典型慢性疼痛。因此,消除其他部位的疼痛对控制FMS患者的中枢敏化性疼痛也很重要。

3.5.1 非甾体抗炎药和其他止痛药物(如扑热息痛)则主要适合于有轻、中度外周伤害性疼痛的FMS患者,而对FMS的中枢性变异性疼痛几乎无效,故它们不适用于治疗原发性FMS<sup>[13]</sup>。有消化道溃疡或出血病史的患者宜选择特异性环氧化酶COX-2抑制剂,如塞来昔布100~200mg口服,每天1~2次。非甾体抗炎药可与扑热息痛联合使用,扑热息痛325~1000mg,每4~8h口服一次,为避免肝毒性,剂量不宜超过4g/d(老年患者或嗜酒者<2g/d)。

3.5.2 有难以缓解中、重度疼痛的FMS患者可考虑使用阿片类药物。这类药物包括曲马多(Tramadol)、可卡因、美沙酮、羟氢可待酮和芬太尼等。因曲马多既有阿片样受体激动活性,又有抑制血清素和去甲肾上腺素的重摄取作用,故不能同时服用单胺氧化酶抑制剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药或其他阿片类药物。试验证明,曲马多单用或与扑热息痛合用对FMS均有效<sup>[14]</sup>,应从小剂量开始,逐渐加量,一般为口服50~100mg,每4~6h一次。突然停用可有撤药症状,长期使用可出现依赖和耐受。

对于常规治疗无效的严重异常性疼痛和痛觉过敏,可临时口服可卡因30~60mg,4~6h一次,或美沙酮2.5~10mg,3~4h一次,或羟氢可待酮(Oxycodone)10~40mg,12h一次,或使用芬太尼透皮贴剂等。使用阿片类药物时需定期随诊,评价其成瘾性及依赖性。

### 3.6 镇静催眠药物

夜间睡眠差可增加患者白天的疼痛和疲劳,故对于伴有焦虑和睡眠障碍的FMS患者应考虑给予镇静催眠药。除小剂量的三环类抗抑郁药、文拉法辛和曲唑酮外,在FMS中使用最为广泛的是对肝损伤最小的苯二氮䓬类药,包括阿普唑仑(甲唑安定,Alprazolam)、替马西泮(Temazepam)、地西泮(Benzodiazepines)、艾司唑仑(Estazolam)、劳拉西泮(Lorazepam)、氯硝西泮(Clonazepam)、三唑仑

(Triazolam) 和氯氮革 (Chlordiazepoxide) 等。对于短期失眠者可选择速效苯并二氮革类 (如羟基安定等)。注意: 这类药物短期内可产生耐受性, 长期服用可出现撤药反应。故使用时应坚持间断、短期使用最小有效剂量、停药缓慢 (特别是  $T_{1/2}$  较短的药) 等原则。

较新的非苯并二氮革类催眠剂如唑吡坦 (Zolpidem, 商品名思诺思) 有较强的镇静、催眠和轻微的抗焦虑作用, 对慢性失眠症显示出较好的疗效, 且不良反应少, 已得到广泛应用<sup>[15]</sup>。其作用机制是, 与  $\gamma$ -氨基丁酸-BZ 受体复合物上专门参与睡眠的 BZ-1 受体结合, 使该受体对  $\gamma$ -氨基丁酸的亲和力增强; 抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸的受体被激活, 导致神经元超级化并降低兴奋性, 使冲动减少, 从而使人得以保持睡眠。注意: 它可增加中枢神经系统抑郁药的毒性, 对老年患者应监测其认知功能损害情况。

FMS 常合并的不安腿综合征适合于使用氯硝西泮和左旋多巴。其中左旋多巴因其副作用较低而常作为一线药物使用, 也是老年人的理想选择。而氯硝安定在成人中也很常用, 但因其  $T_{1/2}$  过长, 不适合于在老年人中使用。

### 3.7 其他药物及措施

对于未随着有氧锻炼及疼痛、抑郁和睡眠障碍的改善而改善的持续性疲劳患者, 可使用 5-羟色胺受体 3 拮抗剂莫达非尼 (Modafinil) 或托吡西隆 (Topisetron)。应注意: 这类药可能与由细胞色素 P450 同功酶代谢、抑制或诱导的药有相互作用, 并可降低避孕药的作用。

补充 5-羟色氨酸和腺苷基蛋氨酸可能对 FMS 有效。5-羟色氨酸是血清素重要的前体物质, 可通过增加中枢神经系统的血清素水平而有抗抑郁作用。对各 50 例 FMS 患者的两项研究显示<sup>[16,17]</sup>, 应用 5-羟色氨酸 100mg, 每天 3 次, 患者的压痛点、疼痛严重性、睡眠质量和焦虑均有明显的改善。腺苷基蛋氨酸可通过提供甲基而发挥抗抑郁、抗炎和止痛作用, 有研究显示它能缓解疼痛, 改善患者的

睡眠质量和整体感觉<sup>[18,19]</sup>, 但也有研究显示无效<sup>[20]</sup>。

全身使用皮质类固醇激素不适合于原发性 FMS 的治疗<sup>[21]</sup>, 而压痛点局部注射皮质激素仅能使疼痛得到暂时缓解, 并不能改变其自然病程, 甚至有人认为疼痛的暂时缓解与局部注射的皮质激素毫无关系, 因行空白注射似乎也有同样的效果<sup>[22]</sup>。但对于有诱发 FMS 的外周伤害性疼痛性疾病如炎性关节炎等, 则可局部使用皮质激素或浸润性麻醉来治疗。

有报道显示, 局部涂抹辣椒素可降低压痛部位的痛觉过敏, 但不能改善主观性疼痛或睡眠障碍<sup>[23]</sup>。已证实物理治疗包括体疗、局部热疗或冷疗、按摩、组织推拿或针灸等对本病是有效的<sup>[24,25]</sup>, 催眠疗法、放松术 (如瑜伽) 及正骨疗法也有一定的疗效, 而素食或磁疗无效<sup>[26]</sup>。

## 4 总结

总之, FMS 治疗的主要目标是减轻症状。FMS 的疼痛主要来自于中枢神经系统的敏化作用, 治疗上应强调包括风湿科、神经精神科、理疗体疗科、医学心理科及疼痛科等的多学科协作, 对患者进行适当的教育, 鼓励患者多行有氧锻炼, 并选择合适的药物进行治疗。国外推荐的治疗步骤见图 1<sup>[15]</sup>。药物的选择应根据疼痛及伴随症状的严重程度来决定单独或联合使用抗抑郁药、非阿片类和阿片类止痛药物等。经过以上积极处理, 多数患者有较好的预后, 但是, 有严重精神性疾病、阿片类药物依赖、经多方面积极治疗无效的病程长的患者预后较差。

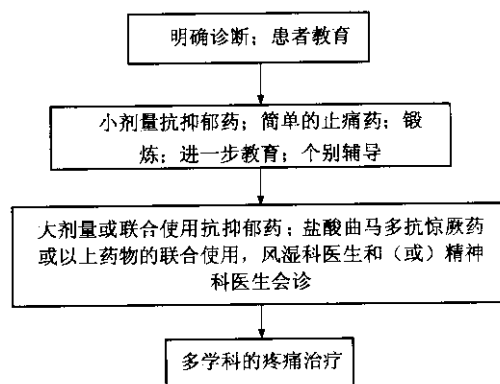


图 1 纤维肌痛综合征的治疗步骤

## 【参考文献】

- [1] Goldenberg DL. Fibromyalgia: why such controversy. *Ann Rheum Dis*, 1995, 54: 3~5
- [2] Pfeiffer A, Thompson JM, Nelson A, et al. Effects of a 1.5-day multidisciplinary outpatient treatment program for fibromyalgia: a pilot study. *Am J Phys Med Rehab*, 2003, 82: 186~191
- [3] Mannerkorpi K, Ahlmen M, Ekdahl C. Six- and 24-month follow-up of pool exercise therapy and education for patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*, 2002, 31: 306~310
- [4] Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome a decade later: What have we learned. *Arch Intern Med*, 1999, 159: 777~785
- [5] O' Malley PG, Balden E, Tomkins G, et al. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 2000, 15: 659~666
- [6] Arnold LM, Keck PE. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics*, 2001, 41: 104~113
- [7] Goldenberg DL, Mayskiy M, Mossey CJ, et al. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 1996, 39: 1852~1859
- [8] Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med*, 2002, 112: 191~197
- [9] Sayar K, Aksu G, Ak I, et al. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother*, 2003, 37: 1561~1565
- [10] Gendreau RM, Mease PJ, Rao SR, et al. Minacipran. A potential new treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 2003, 48 (suppl.): S616
- [11] Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double-blind multicenter trial comparing duloxetine to placebo in the treatment of fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum*, 2003, 48 (suppl.): S691
- [12] Bryans JS, Wustrow DJ. 3-substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. *Med Res Rev*, 1999, 19: 149~177
- [13] Lautenschlager J. Present state of medication therapy in fibromyalgia syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*, 2000, 113: 32~36
- [14] Bennett RM, Kamin M, Karin R, et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*, 2003, 114: 537~545
- [15] Bennett RM. The rational management of fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am*, 2002, 28: 181~200
- [16] Kahn RS, Westenberg HGM, Verhoeven WMA, et al. Effect of a serotonin precursor and uptake inhibitor in anxiety disorders: a double-blind comparison of 5-hydroxytryptophan, clomipramine, and placebo. *Int Clin Psychopharmacol*, 1987, 2: 33~45
- [17] Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. *Altern Med Rev*, 1998, 3: 271~280
- [18] Jacobsen S, Danneskiold-Samsøe B, Andersen RB. Oral S-adenosylmethionine in primary fibromyalgia: Double-blind clinical evaluation. *Scand J Rheumatol*, 1991, 20: 294~302
- [19] Tavoni A, Jeracitano G, Cirigliano G. Evaluation of S-adenosylmethionine in secondary fibromyalgia: a double-blind study. *Clin Exp Rheumatol*, 1998, 16: 106~107
- [20] Volkmann H, Norregaard J, Jacobsen S, et al. Double-blind, placebo-controlled cross-over study of intravenous S-adenosyl-L-methionine in patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*, 1997, 26: 206~211
- [21] Lautenschlager J. Present state of medication therapy in fibromyalgia syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl*, 2000, 113: 32~36
- [22] Goddard G, Karibe H, McNeill C, et al. Acupuncture and sham acupuncture reduce muscle pain in myofascial pain patients. *J Orofac Pain*, 2002, 16: 71~76
- [23] McCarty DJ, Csuka M, McCarthy. Treatment of pain due to fibromyalgia with topical capsaicin: A pilot study. *Semin Arthritis Rheum*, 1994, 23 (suppl. 3): S41~S47
- [24] Berman BM, Ezzo J, Hadhazy V, et al. Is acupuncture effective in the treatment of fibromyalgia. *J Family Prac*, 1999, 48: 213~218
- [25] Blunt KL, Rajwani MH, Guerriero RC. The effectiveness of chiropractic management of fibromyalgia patients: a pilot study. *J Manip Physiol Therapeut*, 1997, 20: 389~399
- [26] Alfano AP, Taylor AG, Foresman PA, et al. Static magnetic fields for treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Altern Complement Med*, 2001, 7: 53~64