

氟哌噻吨美利曲辛联合埃索美拉唑治疗非糜烂性胃食管反流病的临床观察

季 兴^{1*}, 黄薇薇¹, 程莉华¹, 潘程宇^{2#} (1. 南京医科大学附属南京儿童医院药学部, 南京 210008; 2. 江苏省中西医结合医院消化科, 南京 210028)

中图分类号 R714.255 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)08-0711-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.08.14

摘 要 目的: 观察氟哌噻吨美利曲辛联合埃索美拉唑治疗非糜烂性胃食管反流病(NERD)的临床效果。方法: 将2009年1月—2011年6月某院非糜烂性胃食管反流病患者84例, 随机均分为观察组与对照组; 观察组给予氟哌噻吨美利曲辛联合埃索美拉唑治疗, 对照组给予埃索美拉唑治疗, 治疗后比较两组的治疗效果与不良反应。结果: 治疗后, 两组烧心、胸痛、反酸症状积分比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 观察组优于对照组。观察组有效率为90.5% (38/42), 对照组为54.8% (23/42), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者不良反应发生率为2.4% (1/42), 对照组为11.9% (5/42), 两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者均进行了6~18个月随访, 观察组患者复发率为9.5% (4/42), 对照组为31.0% (13/42), 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 氟哌噻吨美利曲辛联合埃索美拉唑治疗NERD能够从精神、心理因素上对患者生活质量和精神心理异常进行干预, 提高治疗效果, 降低复发率。

关键词 埃索美拉唑; 非糜烂性胃食管反流病; 氟哌噻吨美利曲辛

Clinical Observation of Flupentixol Melitracen Combined with Esomeprazole in the Treatment of Non-erosive Gastroesophageal Reflux Disease

Ji Xing¹, HUANG Wei-wei¹, CHENG Li-hua¹, PAN Cheng-yu² (1. Dept. of Pharmacy, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China; 2. Dept. of Gastroenterology, Jiangsu Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Nanjing 210028, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy of flupentixol melitracen combined with esomeprazole in the treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease (NERD). METHODS: 84 cases of NERD collected from a hospital during Jan. 2009—Jun. 2011 were randomly divided into observation group and control group. Observation group accepted flupentixol melitracen combined with esomeprazole, and control group received esomeprazole. Therapeutic efficacy and adverse drug reaction were compared between 2 groups. RESULTS: After treatment, heartburn, pectoralgia and sour regurgitation were improved; there was statistical significance ($P < 0.05$). The effective rate of observation group was 90.5% (38/42), and that of control group was 54.8% (23/42); there was statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of ADR was 2.4% in observation group (1/42) and 11.9% in control group (5/42); there was no statistical significance ($P > 0.05$). The follow-up period lasted for 6 months-18 months. The recurrent rate of observation group was 9.5% (4/42) and that of control group was 31.0% (13/42); there was statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSION: Combined treatment of flupentixol melitracen and esomeprazole can intervene in the quality of life and mental psychological abnormality in NERD patients through psycho-mental factors, improve therapeutic efficacy and reduce recurrence. It helps clinical physicians intervene in NERD, which deserves further attention.

KEY WORDS Esomeprazole; Non-erosive gastroesophageal reflux disease; Flupentixol melitracen

[4] 蒲传强, 郎森阳, 吴卫平. 脑血管病学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1999: 530-531.

[5] 宋莉莉, 张伟. 血清脂联素水平及高敏C反应蛋白与冠状动脉病变的关系[J]. 中国临床研究, 2011, 24(3): 193.

[6] 陈爱文, 彭娜, 钟思干, 等. 急性心肌梗死溶栓前后血浆

* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 025-83117210。E-mail: jxjebb@163.com

通信作者: 医师, 硕士。研究方向: 胃食管反流病的中西医结合治疗。电话: 025-52362073。E-mail: cathy_8532@163.com

NTproBNP与hs-CRP水平的变化[J]. 广东医学, 2011, 32(2): 218.

[7] 沙建慧, 杨中万, 夏文春. 水蛭注射液对小鼠血栓形成及血浆纤溶酶原激活物及抑制物的影响[J]. 中成药, 2002, 24(3): 198.

[8] 张璇, 肖兵. 疏血通注射液抗栓溶栓作用机制研究[J]. 中国中医药杂志, 2005, 30(24): 1950.

(收稿日期: 2012-08-31 修回日期: 2012-11-01)

非糜烂性胃食管反流病(Non-erosive gastro-esophageal reflux disease, NERD)是指存在典型的胃食管反流症状如烧心、胸痛、反酸,内镜下食管黏膜未发现损害的消化道疾病^[1]。NERD患者多伴有不同程度的焦虑、抑郁、失眠、多梦等精神神经症状。研究^[2]证实,精神心理因素、生活方式等与该病的发生、发展有一定的影响。NERD对以常规治疗如质子泵抑制剂(PPI)联合促胃动力药治疗效果反应欠佳,且容易复发,严重影响患者生活质量^[3]。精神因素干预功能性胃肠道疾病以及在NERD治疗中的有益作用受到日益广泛的重视,并取得了良好的效果^[4-5]。本研究中,笔者对NERD患者应用氟哌噻吨美利曲辛联合埃索美拉唑进行治疗,取得了良好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经某院伦理委员会批准,获得患者知情同意。选择2009年1月—2011年6月某院NERD患者,采用随机数字法随机均分为观察组与对照组。根据纳入/排除标准,本研究共纳入NERD患者84例,其中观察组男性23例、女性19例,年龄18~72岁,平均(39.7±23.2)岁;对照组男性25例、女性17例,年龄19~70岁,平均(38.5±22.6)岁。两组年龄、性别、精神神经症状等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 入选及排除标准

病例入选标准^[6]:≥3个月的反酸、烧心、胸痛、口中酸或苦味等典型临床症状,每周发作≥3次;治疗前胃镜检查食管黏膜无异常表现,无黏膜炎症如糜烂、溃疡或Barrett食管等病变。病例排除标准:合并消化性溃疡或幽门梗阻,食管裂孔疝;汉密尔顿抑郁量表评分>17分;试验2周前应用PPI、钙离子通道阻滞药、乙酰胆碱拮抗药等药物史;埃索美拉唑过敏史;合并精神神经疾病、心肝肾等重要器官基础性疾病;腹部外科手术、糖尿病、高血压病史。受试前所有患者均完善三大常规、肝肾功能、肿瘤血清学、心电图、胸片、腹部B超等检查,排除其他系统的潜在疾病。

1.3 治疗方法

观察组给予氟哌噻吨美利曲辛(丹麦灵北制药公司,每片含氟哌噻吨0.5 mg,美利曲辛10 mg)1片,qd;埃索美拉唑(阿斯利康制药有限公司)20 mg,qd。对照组给予埃索美拉唑(阿斯利康制药有限公司)20 mg,qd。两组疗程均为4周。分别于治疗前及疗程末周对烧心、胸痛、反酸等3种典型症状进行症状程度分级和评分,并对治疗效果进行分级判定;疗程结束后进行至少6个月的随访,观察有无复发。复发定义为患者再次发作烧心、胸痛、反酸等典型症状,或已减轻的症状再次加重。

1.4 疗效判定标准^[7]

症状积分标准:每种症状积分为症状程度评分与每个症状发作频率评分之和,单种症状积分最高为10分;每个患者的症状总积分为上述3种症状积分之和,最高为30分。症状程度评分标准:0级为无相关不适,计0分;Ⅰ级症状不明显,在医师提示下发现,计1分;Ⅱ级症状介于Ⅰ级和Ⅲ级之间,计2分;Ⅲ级症状明显,影响日常生活,偶尔服药可控制,计3分;Ⅳ级症状介于Ⅲ级和Ⅴ级之间,计4分;Ⅴ级症状非常明显,影响日常生活,需长期服药治疗,计5分。症状发作频率的记分标

准:0分,无症状,每周发作<1 d、1 d、2~3 d、4~5 d和几乎每天分别计作1~5分。NERD疗效判定根据烧心、胸痛、反酸等3种典型症状总分进行判断:缓解,症状总积分为0分;显效,症状总积分减少16分;好转,症状积分减少6分;无效:症状积分减少<6分或增加。有效率=(缓解例数+显效例数)/总例数×100%。NERD复发判定标准为症状积分与治疗前比较增加≥6分。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件进行统计、分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者症状积分比较

两组患者治疗前烧心、胸痛、反酸症状积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者3种典型症状积分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者症状积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of symptom scores between 2 groups (score, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	烧心	胸痛	反酸
观察组	治疗前	6.5±2.4	5.2±1.8	7.5±2.7
	治疗后	0.2±2.1	0.8±1.8	0.3±1.4
对照组	治疗前	6.3±1.9	5.4±2.1	7.2±2.9
	治疗后	2.2±3.1	2.5±2.7	4.3±3.6

2.2 两组患者疗效比较

治疗后,观察组有效率为90.5%(38/42),对照组为54.8%(23/42),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=13.471, P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of therapeutic efficacies between 2 groups[case(%)]

组别	缓解	显效	好转	无效	有效
观察组	23(54.8)	15(35.7)	4(9.5)	0(0)	38(90.5)
对照组	13(40.0)	10(23.8)	12(28.6)	7(16.7)	23(54.8)

2.3 两组患者不良反应及随访结果比较

观察组1例患者出现轻度失眠,2 d后自行缓解,不良反应发生率为2.4%(1/42);对照组1例患者出现头痛,2例出现腹泻、腹胀,2例出现腹泻,不良反应发生率为11.9%(5/42),2组比较差异无统计学意义($\chi^2=2.872, P>0.05$)。

两组患者均进行了6~18个月的随访,无失访患者。观察组患者复发率为9.5%(4/42),对照组为31.0%(13/42),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=5.974, P<0.05$)。2组复发时间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

近年来,NERD已成为消化系统常见病、多发病,其病程发展呈良性过程,但烧心、胸痛、反酸等症状可严重影响睡眠、降低工作效率,从而降低患者生活质量。NERD并非胃食管反流病(Gastroesophageal reflux disease, GERD)。GERD进展的初期阶段,与反流性食管炎(Reflux esophagitis, RE)是两种互相独立的疾病,其发病机制也存在差异:NERD是一组异质性疾病,其发生机制可能与酸反流、食管酸反流敏感性增高或食管动

力异常等因素有关。随着医学模式从生物模式到生物-心理-社会医学模式的转变,NERD发病的精神神经因素受到不断关注,患者自主神经功能障碍致使食道自我清除功能和胃排空功能障碍,出现胃食管反流^[8]。在焦虑、抑郁等精神心理异常状态下感知症状被异常放大,导致患者感觉功能性胃灼热或胸骨后疼痛;同时自主神经应激反应可诱发食道下括约肌一过性松弛,导致食管反流^[9]。精神心理因素在NERD发病中的作用方式包括两种情况:一是患者受烧心、胸痛、反酸等反流症状困扰而偏离正常生活,出现失眠、不安等心绪,诱发了焦虑和抑郁情绪;另一种情况是,精神心理异常和反流症状合并存在,这种心理异常应该是NERD重要的临床特点^[10]。已有研究^[11]证实,精神因素可通过脑-肠轴引起内脏包括食管敏感性异常增高。胃肠道激素分泌和动力反射容易通过脑-肠反射、压力应激改变等途径感知抑郁、焦虑等精神状态,引起患者感知低张力的食管刺激,产生胸骨后疼痛感。

研究^[12]证实,PPI治疗对NERD的效果差异很大,效果逊于RE。抑酸、促进胃动力等常规治疗能够控制反流、抑制胃酸分泌,但是忽略了患者潜在的内脏感觉异常及精神、心理异常。因此,在NERD治疗中,精神心理干预受到临床医师的普遍关注。患者的情绪状态与NERD的症状发作相关,是NERD的反流症状发生的因素之一,而抗抑郁和焦虑药治疗NERD效果与剂量无明确相关性,应用最小有效剂量便可达到良好效果。

埃索美拉唑是新一代的PPI,不经酶代谢,抑制胃酸分泌效果个体差异非常小,可以快速、持久的抑制90%以上的胃酸分泌。研究^[13]发现,胃内酸度异常升高时,胃窦分泌胃泌素受到反馈性抑制,导致食道下括约肌(LES)的压力降低,出现胃食管酸反流。应用质子泵抑制药物可抑制胃酸分泌,降低胃内pH值,从而反馈性提高食道下括约肌的压力,起到抗反流的作用。氟哌噻吨美利曲辛是新型的氟哌噻吨、美利曲辛复方三环类抗焦虑/抑郁药物。氟哌噻吨属于硫杂蒽类药物,主要作用位点是神经突触前膜的多巴胺自身调节受体,结合后能够促进多巴胺的合成与释放,半衰期为35 h,小剂量具有抗焦虑/抑郁作用^[14]。美利曲辛是三环类抗抑郁药物,作用机制为抑制神经突触前膜对去甲肾上腺素和5-羟色胺等单胺类递质的再摄取,提高突触间隙单胺类神经递质的传导,能够促使精神兴奋和拮抗抑郁情绪。

NERD患者在进行常规PPI治疗的同时,辅助应用氟哌噻吨美利曲辛调节患者内脏的高敏感性,拮抗抑郁、焦虑等不良情绪,在理论上能够提高NERD治疗的效果,已经得到研究^[15]的初步证实。本研究结果表明,氟哌噻吨美利曲辛与埃索美拉唑联合治疗NERD能够提高治疗效果,且患者烧心、胸痛、反酸等症状积分明显低于单纯埃索美拉唑治疗患者,而且患者的复发率亦低于对照组。但是,2组患者治疗时的不良反应发生率比较差异无统计学意义,这可能与样本量较小有关,值得进一步进行大样本对照研究探讨。

综上所述,氟哌噻吨美利曲辛联合埃索美拉唑治疗生活质量下降和精神心理异常的NERD患者,能够从精神心理因素进行干预,提高治疗效果,降低复发率。

参考文献

- [1] 张春芬.黛力新治疗对肠易激综合征患者生活质量的影响[J].临床消化病杂志,2011,23(1):52.
- [2] 尹燕华.黛力新对功能性消化不良康复的影响[J].中国实用医药,2011,6(15):169.
- [3] 潘跃进,李济福,姚国库.埃索美拉唑联合黛力新治疗胃食管返流病55例临床分析[J].医学信息:下旬刊,2011,24(7):4153.
- [4] 王建华,刘鹏.黛力新与吗丁啉(或奥美拉唑)联合治疗功能性消化不良疗效观察[J].湖南师范大学学报:医学版,2011,8(2):33.
- [5] 张强.黛力新佐治功能性消化不良临床观察[J].河南大学学报:医学版,2011,30(2):137.
- [6] Shaw MJ, Talley NJ, Beebe TJ, *et al.* Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2001,96:52.
- [7] Wong WM, Lam KF, Lai KC, *et al.* A validated symptoms questionnaire (Chinese GERDQ) for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in the Chinese population [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003,17:1407.
- [8] 吴丽娟,徐菊芬.曲美布丁联合黛力新治疗功能性消化不良[J].中国医药指南,2012,10(2):164.
- [9] Gerd Q研究协作组.胃食管反流病问卷对胃食管反流病的诊断价值[J].中华消化杂志,2009,12(12):793.
- [10] 丁晓岚,祝应俊.黛力新治疗胃肠神经官能症临床观察[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(1):88.
- [11] 任素芳,邱服斌.黛力新联合埃索美拉唑治疗非糜烂性胃食管反流病的疗效观察[J].山西医科大学学报,2011,42(11):905.
- [12] 彭继承,李运泽.埃索美拉唑针剂治疗非糜烂性胃食管反流病临床观察[J].中国社区医师:医学专业半月刊,2009,11(19):45.
- [13] 谢红光,杨兰香.替加色罗联合埃索美拉唑治疗非糜烂性胃食管反流病的临床研究[J].中国医药指南,2011,9(35):109.
- [14] 缪海江.耐信结合黛力新治疗非糜烂性胃食管反流病临床观察[J].中国医疗前沿,2011,6(15):30.
- [15] 魏国丽,周宇,叶文桃.国产兰索拉唑结合黛力新治疗非糜烂性胃食管反流病临床观察[J].中国现代医药杂志,2008,10(5):81.

(收稿日期:2012-07-17 修回日期:2012-11-08)