

抗焦虑抑郁药联合质子泵抑制剂治疗难治性反流性食管炎的疗效观察

聂颖*, 古赛#(重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016)

中图分类号 R571;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)10-0910-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.10.17

摘要 目的:观察抗焦虑抑郁药联合质子泵抑制剂治疗伴有焦虑和(或)抑郁的难治性反流性食管炎(RRE)患者的疗效。方法:将123例RRE伴焦虑和(或)抑郁状态的患者随机双盲分为试验组(65例)与对照组(58例)。两组患者均给予质子泵抑制剂(埃索美拉唑镁肠溶片)40 mg, qd;试验组加服抗焦虑抑郁药(氟哌噻吨美利曲辛)1片, bid;对照组加服安慰剂1片, bid, 疗程4周。比较两组治疗前后临床症状、焦虑抑郁状况及胃镜下分级。结果:治疗4周后,试验组与对照组的症状总有效率分别为81.54%、10.34% ($P < 0.01$);试验组焦虑($t = -10.69$)、抑郁($t = -12.57$)情况较对照组改善明显,两组差异有统计学意义($P < 0.01$);两组在胃镜下分级差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:抗焦虑抑郁药联合质子泵抑制剂治疗RRE可明显改善患者症状及焦虑和(或)抑郁状态,并明显缓解反流性食管炎的临床症状。

关键词 抗焦虑抑郁药;难治性反流性食管炎;质子泵抑制剂;疗效

Efficacy Observation of Anti-anxiety and Depression Drug Combined with PPI in the Treatment of Refractory Reflux Esophagitis

NIE Ying, GU Sai (The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the anti-anxiety and depression drug combined with PPI in the treatment of refractory reflux esophagitis (RRE) complicating with anxiety and (or) depression. METHODS: 123 cases of RRE complicating with anxiety and (or) depression were randomly divided into trial group (65 cases) and control group (58 cases). Both groups were given Esomeprazole magnesium enteric-coated tablets 40 mg, once a day; trial group was additionally given one piece of anxiety depression drug (flupentixol melitracen), twice a day; control group was additionally given one piece of placebo twice day for 4 weeks. The clinical symptom, the degree of anxiety depression and gastroscopic scaling were compared between 2 groups before and after treatment. RESULTS: After 4 weeks of treatment, the total effective rates of experimental group was 81.54% and that of control group was 10.34%; there was statistical significance ($P < 0.01$). The anxiety ($t = -10.69$) and depression ($t = -12.57$) of trial group were improved significantly, compared with control group; there was statistical significance ($P < 0.01$). There was no statistical significance in gastroscopic scaling between 2 groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: PPI combined with anti-anxiety depression drug can improve patients' anxiety and depression status, and release the symptom of RE in the treatment of RRE.

KEYWORDS Anti-anxiety and depression drug; Refractory reflux esophagitis; PPI; Therapeutic efficacy

反流性食管炎(Reflux esophagitis, RE)是胃食管反流病(GERD)的一种类型,是较为常见的消化系统疾病之一。据报

道2005—2010年RE在亚洲东部发病率为4.3%~15.7%^[1],明显超过2000年的3%~4%^[2],国内RE的发病率为5%~10%

- an Stroke Scale[J]. *Stroke*, 1994, 25(11): 2 215.
- [9] Barnhart JW, Sefranka JA, McIntosh DD. Hypocholesterolemic effect of 4, 4'-(isopropylidenedithio)-bis(2, 6-di-*t*-butylphenol) (probuco)l [J]. *Am J Clin Nutr*, 1970, 23(9): 1 229.
- [10] 李小刚. 抗氧化剂的临床应用现状[J]. 中国卒中杂志, 2010, 5(2): 139.
- [11] 刘启兵, 张兆辉, 欧阳存, 等. 普罗布考对脑梗死患者急性期血清MMP-9水平的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2008, 15(2): 89.
- [12] 皇甫春梅, 吕学海, 袁建新. 普罗布考对急性期缺血性卒

- 中患者血清MMP-9抑制作用的相关研究[J]. 中国卒中杂志, 2009, 4(6): 480.
- [13] 易兴阳, 陈存木, 池丽芬, 等. 颈动脉粥样硬化与进展性缺血性脑卒中的关系[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 388.
- [14] 李晓军, 肖卫军. 普罗布考对颈动脉粥样硬化不稳定斑块影响[J]. 中国卒中杂志, 2010, 5(2): 130.
- [15] 段洪连, 刘美云, 张拥波, 等. 缺血性脑卒中常用评估量表及其最新研究进展[J]. 中国全科医学, 2011, 14(35): 4 018.
- [16] 黄霓, 王辰龙. PAS三联疗法对脑梗死患者抗动脉粥样硬化作用观察[J]. 北京医学, 2009, 31(11): 695.
- [17] 李英, 朱榆红. 普罗布考、阿托伐他汀钙与阿司匹林合用对动脉粥样硬化的疗效[J]. 临床医学, 2010, 30(5): 12.

(收稿日期:2013-10-19 修回日期:2014-01-07)

* 硕士研究生。研究方向:胃肠功能性疾病。E-mail:182288670@qq.com

通信作者:副主任医师,博士。研究方向:胃肠功能性疾病。E-mail:1601792466@qq.com

之间^[3],且呈逐年升高趋势。随着质子泵抑制剂(Proton pump inhibitors, PPI)的问世及广泛使用,RE的治疗取得可喜成效,但仍然有部分RE患者经过抑酸治疗症状不能有效缓解或病情反复,成为难治性反流性食管炎(Refractory reflux esophagitis, RRE)。依据2013年胃食管反流病诊断和管理指南^[9],国内将标准剂量的PPI治疗8周后症状未见明显改善(症状积分下降程度<50%)的RE^[10]定义为RRE。已有研究发现,精神心理问题、慢性应激、不良生活方式等与RE的发生、发展密切相关,该病被认为是一种多因素的身心疾病,且在RRE患者中尤为突出^[5-6]。我们的前期研究也证实,RRE患者焦虑和抑郁评分明显高于非难治性反流性食管炎。目前,国内外对于GERD研究甚多,但尚未对伴有焦虑和(或)抑郁的RRE有相应研究。本试验旨在探讨抗焦虑抑郁药联合PPI治疗伴有焦虑和(或)抑郁的RRE患者的临床疗效,以期为此类患者的治疗寻找一个更为理想和有效的方案。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

(1)符合我国2003年反流性食管炎诊断标准且反流性疾病问卷量表(Reflux diagnostic questionnaire, RDQ)总积分大于12分者^[7],当RDQ分值为12时,对GERD诊断阳性符合率达88.07%,敏感度为94.12%^[8];(2)门诊医师通过焦虑抑郁量表(Hospital anxiety and depression scale, HADS)对患者进行评分,HADS积分≥8分者^[9];(3)经病史、体格检查、实验室检查(如肝肾功能、血常规、癌谱等)、放射学检查(如食管吞钡X线检查、腹部CT等)、胃镜检查排除其他器质性疾病。

1.2 排除标准

(1)在症状前有精神类疾病史和服用精神类药物史者。(2)严重的心肝肾、内分泌及血液系统疾病者;(3)青光眼患者;(4)消化性溃疡、食管癌、胃癌等器质性疾病者;(5)氟哌噻吨美利曲辛过敏者;(6)妊娠期或哺乳期者。

1.3 脱落患者

(1)服用氟哌噻吨美利曲辛不能耐受,自行停药者(此种情况共2例,均来自试验组);(2)试验期间反酸、烧心等症状或焦虑抑郁症状加重而自行停药或换药者(此种情况共6例,均来自对照组);(3)依从性差,不能遵医嘱服药,自行停药,治疗期间合用其他胃肠道药和抗焦虑抑郁药者,不能按时随访者(此种情况共5例,试验组1例、对照组4例)。未满一个疗程症状消失而停药者,不作为脱落病例。本次研究试验组脱落病例共3例,对照组脱落病例共10例。

1.4 研究对象

选取2012年1月—2013年5月期间,重庆医科大学附属第一医院、重庆医科大学附属第二医院、重庆市第一人民医院、重庆市第二人民医院门诊的136例RRE患者,其中脱落13例,最终纳入研究对象123例。随机分为试验组与对照组,试验组65例中,男性22例,女性43例,平均年龄为(47.91±12.62)岁,平均病程为(36.26±16.09)个月,平均体质指数(BMI)为(25.60±3.85)kg/m²;对照组58例中,男性21例,女性37例,平均年龄为(50.07±13.43)岁,平均病程为(34.62±15.67)个月,平均BMI为(26.12±3.82)kg/m²。两组患者性别、年龄、BMI、病程长短比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究方案经重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准,所有研究均经过患者及其家属同意,并签署知情同意书。

1.5 研究方法

采用随机对照双盲方法,123例RRE患者随机分为两组,1组65例,2组58例。两组患者均给予埃索美拉唑镁肠溶片40 mg, qd,口服;双盲给药,1组服用1号药物1片、bid,2组服用2号药物1片、bid。疗程4周结束后,1号药物揭底显示为氟哌噻吨美利曲辛,1组为试验组;2号药物为安慰剂,2组为对照组。治疗期间嘱患者注意生活及饮食规律,忌用其他药物,试验过程均在严密的心理辅导、随访及观察下进行;每周电话回访1次,每2周门诊回访1次,记录患者临床症状、焦虑和抑郁状况、胃镜下分级及药品不良反应。

1.6 疗效评价标准

1.6.1 消化道症状评分采用RDQ^[8]。①症状发作频率计分。烧心感、胸骨后疼痛、反酸、反食四种症状的频率计分:未出现症状为0分,症状出现频度<1 d/周、1 d/周、2~3 d/周、4~5 d/周以及6~7 d/周分别记为1、2、3、4及5分。②症状程度计分。上述四种症状的程度计分:症状不明显,在医师提醒下发现为1分;症状明显,影响日常生活,偶尔服药为3分;症状非常明显,影响日常生活,需长期服药治疗为5分;症状介于1分和3分之间为2分,介于3分和5分之间为4分。

1.6.2 胃镜下表现用洛杉矶分级法^[10]。正常0分:食管黏膜没有破损;A级1分:≥1个食管黏膜破损,长径小于5 mm;B级2分:≥1个食管黏膜破损,长径>5 mm,但没有融合性病变;C级3分:黏膜破损有融合,但<75%食管周径;D级4分:黏膜破损融合,至少达到75%的食管周径。

1.6.3 焦虑抑郁症状评分。采用HADS^[9]对患者的情绪进行评分,共14题,包括焦虑及抑郁2个亚量表各7题。0~7分表示正常;8~10分表示轻度焦虑或抑郁;11~14分表示中度焦虑或抑郁;15~21分表示严重焦虑或抑郁。采用8分作为界限值,若患者的焦虑、抑郁分量表评分均≥8分则认为患者同时存在焦虑和抑郁症状。

1.6.4 评定标准。症状评定标准:显效是指症状积分降低≥80%;有效是指症状积分降低≥50%;无效是指症状积分降低<50%。症状总有效率(%)=(显效+有效)/总例数×100%^[11]。胃镜评定标准:显效是指胃镜评分下降2分及以上或食管炎表现完全消失;有效是指胃镜评分下降1分;无效是指胃镜评分无变化或增加。胃镜总有效率(%)=(显效+有效)/总例数×100%^[12]。

1.7 统计学处理

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用百分率(%)表示,用统计软件SAS 9.13对试验结果进行处理(配对 t 检验、卡方检验、方差分析等)。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

两组患者治疗后临床症状评定比较见表1;治疗前后焦虑、抑郁评分比较见表2;治疗后胃镜情况比较见表3。

表1 两组患者治疗后症状评定比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of symptom score between 2 groups after treatment [case(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效
对照组	58	0(0)	6(10.34)	52(89.66)	6(10.34)
试验组	65	23(35.38)	30(46.15)	12(18.46)	53(81.54)*

与对照组比较: $\chi^2=63.8, *P<0.01$

vs. control group: $\chi^2=63.8, *P<0.01$

表2 两组患者治疗前后焦虑、抑郁评分比较

Tab 2 Comparison of anxiety and depression score between 2 groups before and after treatment

项目	对照组(n=58)	试验组(n=65)	t	P
治疗前焦虑总分	13.21±3.39	12.65±3.14*	-0.95	>0.05*
治疗后焦虑总分	12.21±3.02	6.48±2.92 [#]	-10.69	<0.01 [#]
治疗前抑郁总分	11.67±2.87	11.31±3.00*	-0.69	>0.05*
治疗后抑郁总分	11.83±2.88	5.68±2.54 [#]	-12.57	<0.01 [#]

与对照组治疗前比较: *P>0.05; 与对照组治疗后比较: [#]P<0.01
vs. control group before treatment: *P>0.05; vs. control group after treatment: [#]P<0.01

表3 两组患者治疗后胃镜情况比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of gastroscopic changes between 2 groups after treatment [case(%)]

组别	n	无效	有效	总有效	
对照组	58	49(84.48)	6(10.34)	3(5.17)	55(94.83)
试验组	65	59(90.77)	3(4.62)	3(4.62)	62(95.38*)

与对照组比较: $\chi^2=1.51$, *P>0.05
vs. control group: $\chi^2=1.51$, *P>0.05

3 讨论

近年来,随着社会及经济的高速发展,人们生活及工作的压力越来越大,RE发病率逐年上升,患者的生活质量受到不同程度影响。目前,PPI因其疗效迅速、显著,成为治疗RE的首选药物,但同时也存在对PPI治疗效果欠佳的RRE患者。随着“生理-心理-社会”疾病模式被大多数人认可,Jansson C等^[13]研究发现紧张等社会心理因素可导致神经功能障碍,从而影响胃肠动力和(或)感觉功能,与GERD症状发生存在相关性。另有研究发现,社会、心理压力与RE的症状严重程度相关,且适当的心理干预能缩短疗程,提高疗效^[14]。提示在对RRE等消化系统心身疾病的治疗中,除了常规抑酸、促进胃肠动力外,适当地进行心理干预亦非常重要。

我们前期研究已表明对RRE患者,PPI治疗能改善胃镜下状况,但不能改善临床症状及焦虑抑郁情况。埃索美拉唑作为新一代PPI的代表,其强大的抑酸能力已经有目共睹^[15],但对RRE患者而言,正规治疗8周仍不能缓解临床症状,而联合抗焦虑抑郁药氟哌噻吨美利曲辛却能在4周内有效改善烧心、胸痛和反酸等症状($\chi^2=63.8$, P<0.01),改善焦虑($t=-10.69$, P<0.01)和抑郁状态($t=-12.57$, P<0.01),从而大大提高患者的生活质量。氟哌噻吨美利曲辛作为含氟哌噻吨与美利曲辛两种成分的复合制剂,通过增加多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺神经递质含量,调整中枢神经系统功能;还通过调整食管下段括约肌张力、降低食管及胃肠道的神经敏感性从而缓解RRE的症状^[16];复合制剂中的两种药物成分相互拮抗,降低了锥体外系反应,减少了口渴、视物模糊等不良反应的发生^[16-17]。试验组6例患者轻度口干和便秘,尚未发现有视物模糊者,经过1~2周适应期,口干症状自行消失,仅2例患者的便秘需要加用缓泻剂。

综上所述,针对RRE患者,进行焦虑和抑郁的评估十分重要。当其伴有焦虑和(或)抑郁时,给予抗焦虑抑郁治疗,不仅能有效改善焦虑抑郁状况,还能有效缓解RE的临床症状,值得临床推广应用。本文试验组短期疗效肯定,但长期疗效和

复发情况有待进一步观察;且本试验样本量相对较少,仍需大量样本加以补充,以期进一步观察其临床疗效。

参考文献

- [1] Jung HK. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: a systematic review[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2011, 17(1):14.
- [2] Goh KL, Chang CS, Fock KM, et al. Gastro-oesophageal reflux disease in Asia[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15(3):230.
- [3] Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(3):308.
- [4] 王高峰,朱生樑.难治性胃食管反流病的诊断及治疗进展[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(9):1517.
- [5] 瞿国强.胃食管反流病的流行病学研究现状[J]. *中国临床保健杂志*, 2011, 14(6):660.
- [6] 陈小泳.精神心理因素与胃食管反流病临床观察[J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(6):8.
- [7] 陆星华,张泰昌.反流性食管炎诊断及治疗指南:2003年[J]. *中华消化内镜杂志*, 2004, 21(4):221.
- [8] 中国胃食管反流病研究协作组.反流性疾病问卷在胃食管反流病诊断中的价值[J]. *中华消化杂志*, 2003, 23(11):651.
- [9] 汪向东,王希林,马弘.心理卫生评定量表手册:增订版[M].北京:中国心理卫生杂志社,1999:223-226.
- [10] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:373-374.
- [11] 陈龙,陈福敏,杜宗汉,等.埃索美拉唑联合莫沙必利、铝碳酸镁治疗难治性胃食管反流病的临床观察[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22(1):57.
- [12] 季国增.兰索拉唑、法莫替丁联合治疗难治性胃食管反流病临床观察[J]. *江西医药*, 2007, 42(10):904.
- [13] Jansson C, Wallander MA, Johansson S, et al. Stressful psychosocial factors and symptoms of gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Norway[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(1):21.
- [14] Song EM, Jung HK, Jung JM. The association between reflux esophagitis and psychosocial stress[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(2):471.
- [15] Morgan D, Pandolfino J, Katz PO, et al. Clinical trial: gastric acid suppression in Hispanic adults with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease-comparator study of esomeprazole, lansoprazole and pantoprazole[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 32(2):200.
- [16] 潘利珍.黛力新在治疗非糜烂性胃食管反流病中的价值[J]. *中国医学创新*, 2013, 10(2):69.
- [17] 曹海丹,李腾庆.氟哌噻吨美利曲辛在难治性胃食管反流病中的应用研究[J]. *中国当代医药*, 2010, 17(34):50.

(收稿日期:2013-07-11 修回日期:2014-01-22)