

曲美布汀及双歧三联活菌联合抗焦虑抑郁药治疗难治性腹泻型肠易激综合征的疗效观察

廖辉燕*, 古 赛#(重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆 400016)

中图分类号 R975;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)14-1293-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.14.17

摘要 目的:观察曲美布汀及双歧三联活菌联合抗焦虑抑郁药氟哌噻吨美利曲辛片治疗伴有焦虑和(或)抑郁的难治性腹泻型肠易激综合征(RIBS-D)的临床疗效。方法:101例伴有焦虑和(或)抑郁的RIBS-D患者随机分为试验组(52例)与对照组(49例),两组均给予曲美布汀及双歧三联活菌,试验组加服氟哌噻吨美利曲辛片,对照组加服安慰剂,疗程4周。观察治疗前后两组患者症状严重程度、精神状态、生活质量的变化及药品不良反应。结果:试验组与对照组的总有效率分别为86.54%、12.24% ($P < 0.01$);试验组焦虑及抑郁积分较对照组显著降低,生活质量积分较对照组显著升高,两者差异均有统计学意义($P < 0.01$);治疗过程中未发生严重不良事件。结论:曲美布汀及双歧三联活菌联合抗焦虑抑郁药氟哌噻吨美利曲辛片治疗伴有焦虑和(或)抑郁的RIBS-D患者,能明显改善其症状、焦虑抑郁状态及生活质量,且十分安全。

关键词 抗焦虑抑郁药;氟哌噻吨美利曲辛片;难治性肠易激综合征;疗效观察

Efficacy Observation of Antidepressant Melitracen-flupentixol Tablet Combined with Trimebutine Maleate and Bifid Triple Viable for Refractory Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome

LIAO Hui-yan, GU Sai (Dept. of Digestion, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy of antidepressant Melitracen-flupentixol tablet combined with trimebutine maleate and bifid triple viable in the treatment of refractory diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (RIBS-D) complicating with anxiety or depression. METHODS: 101 cases of RIBS-D complicating with anxiety or depression were randomly divided into trial group (52 cases) and control group (49 cases). Both groups were given trimebutine maleate and bifid triple viable; trial group was additionally given Melitracen-flupentixol tablet and control group was additionally given placebo for 4 weeks. The severity, mental state, life quality and ADR were observed in 2 groups before and after treatment. RESULTS: After the treatment, the total effective rate of trial group was 86.54% and that of control group was 12.24% ($P < 0.01$). Compared with control group, the HADS of trial group were decreased significantly, while the IBS-QOL were increased significantly; there was statistical significance ($P < 0.01$). No severe ADR was observed during treatment. CONCLUSIONS: The antidepressant Melitracen-flupentixol tablet combined with antidepressant Melitracen-flupentixol tablet combined with trimebutine maleate and bifid triple viable for RIBS-D can improve symptoms, mental status and life quality without significant adverse drug events.

KEYWORDS Antidepressant; Melitracen-flupentixol tablet; Refractory irritable bowel syndrome; Efficacy observation

肠易激综合征(Irritable bowel syndrome, IBS)是临床常见的功能性肠病之一,以腹痛或腹部不适为主要表现,排便后可缓解,常伴排便习惯或粪便性状改变,缺乏可解释的形态学和生化学异常。IBS的全球患病率约2%~15%^[1],高患病率使其成为各国医疗界研究的热点。绝大多数IBS预后良好,经常规方案(曲美布汀+双歧三联活菌)治疗后90%以上的患者症状明显缓解^[2],但仍有部分患者经常规治疗4周后疗效不佳、症状反复,成为难治性肠易激综合征(Refractory irritable bowel syndrome, RIBS),不仅大大降低了患者的生活质量,也造成社会医疗资源的耗费。尽管IBS发病机制尚未完全阐明,但众多研究显示,精神心理因素与IBS关系密切,其中RIBS尤为突出,几乎均伴有不同程度的焦虑和(或)抑郁情绪^[3-4],我们前期的研究也证实了这点。本文旨在进一步探寻常规方案联合抗焦虑抑郁药治疗伴有焦虑和(或)抑郁的RIBS(Refractory diar-

rhea-predominant irritable bowel syndrome, RIBS-D)患者的临床疗效,以期对RIBS-D的治疗寻求更积极的方案和积累循证医学的证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 纳入标准。(1)符合IBS罗马Ⅲ诊断标准及亚型诊断标准^[5],年龄为18~65周岁,男女不限;(2)符合RIBS-D诊断标准^[6];经常规治疗(曲美布汀200 mg, tid + 双歧三联活菌630 mg, bid)4周后临床症状未明显改善的RIBS-D患者[IBS-症状严重程度量表(SSS)积分下降<50分];(3)医院焦虑抑郁量表(HADS)积分≥8分。

1.1.2 排除标准。(1)器质性胃肠道疾病,如甲状腺功能亢进、糖尿病、炎症性肠病、胃肠道肿瘤、肠道寄生虫病;(2)胃肠道手术史(阑尾切除术除外);(3)任何已知的吸收不良;(4)慢性病史,如严重心肺疾病、脑血管疾病、肝肾功能不全、造血系统疾病及精神病患者;(5)易与IBS混淆的疾病,如乳糖不耐受、胆结石、子宫内异位等;(6)无法停用但又影响胃肠道运动和功能的伴随用药,如抗生素、调节肠道微生态的药物等;(7)

* 硕士研究生。研究方向:胃肠功能性疾病。E-mail:380093277@qq.com

通信作者:博士。研究方向:胃肠功能性疾病。电话:023-89011836

进行性体质量下降者。

1.1.3 脱落病例。(1)对氟哌噻吨美利曲辛片不能耐受,自行停药者;(2)试验期间因其他疾病影响治疗者;(3)依从性差,不遵医嘱服药或不按时随访者。

1.1.4 纳入对象。本研究方案经重庆医科大学附属第一医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。选择2012年3月—2013年6月于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就诊的伴有焦虑和(或)抑郁的RIBS-D患者107例纳入研究。其中6例脱落(2例因患其他严重疾病而自愿退出,3例未按时随访而脱落,1例因经济原因自愿退出),最终101例完成试验。采用前瞻性随机对照单盲试验设计,以随机法将101例伴有焦虑和(或)抑郁的RIBS-D患者随机分为试验组与对照组。试验组52例中,男性15例,女性37例,平均年龄为(35.9±10.8)岁,平均病程为(14.5±7.6)月,存在焦虑障碍者52例(100%),存在抑郁障碍者21例(40.4%);对照组49例中,男性16例,女性33例,平均年龄为(35.3±11.2)岁,平均病程为(14.9±8.0)月,存在焦虑障碍者49例(100%),存在抑郁障碍者20例(40.8%)。对两组患者性别构成、年龄、病程长短、体质量指数、家庭史、吸烟史、饮酒史、IBS-SSS积分、HADS积分、IBS-生活质量评价量表(QOL)积分进行比较,差异均无统计学意义($P<0.05$)。

1.2 研究方法

两组均给予曲美布汀(100 mg/片)2片、tid+双歧三联活菌(210 mg/粒)3粒、bid,试验组加服氟哌噻吨美利曲辛片(0.5 mg 氟哌噻吨+10 mg 美利曲辛/片)1片、bid,对照组加服安慰剂1片、bid。治疗前对患者进行健康教育,嘱患者规律饮食,按时回访。分别于治疗前及治疗后4周对两组患者的IBS症状严重程度、精神心理状态及生活质量进行积分,同时观察不良反应的发生情况。

1.3 疗效判定标准

1.3.1 IBS症状。采用Francis CY等的IBS-SSS^[6]进行积分,积分内容包括腹痛程度、腹痛天数、腹胀程度、排便满意度、生活干扰5个项目,每项积分为0~100分,总积分为500分。正常:积分≤75分;轻度IBS:积分为76~175分;中度IBS:积分为176~300分;重度IBS:积分>300分。显效:治疗后积分<75分或积分降低2个等级及以上;有效:治疗后积分降低1个等级;无效:治疗后积分仍维持在原等级或高于原等级^[7]。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3.2 精神心理状态。采用HADS^[8]评估患者的精神心理状态,本表包括焦虑及抑郁2个亚量表各7题,对焦虑和抑郁分开积分,各自计算分值。0~7分代表正常;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HADS积分均≥8分则认为患者同时存在焦虑和抑郁症状。

1.3.3 生活质量。采用IBS-QOL评估患者的生活质量^[9]。在专人培训和指导下,在治疗前及治疗4周后由患者自评。本量表包括34个条目,分为8个维度,即焦虑不安、行为障碍、躯体意念、健康担忧、食物逃避、社会功能、性行为、人际关系。采用5个点的方法积分,总积分0~100,积分越高,生活质量越好。

1.3.4 安全性。密切观察治疗过程中以及4周治疗结束后出现的不良反应,治疗前后行血常规、肝肾功能、血糖及心电图检测。

1.4 统计学分析

应用SPSS 17.0统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料采用百分率(%)表示;计量资料的比较采用 t 检验,计数资料的比较用 χ^2 检验, $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者临床疗效比较见表1;两组患者治疗前后HADS积分比较见表2;两组患者治疗前后IBS-QOL积分比较见表3。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups (case)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组	49	0	6	43	12.24
试验组	52	21	24	7	86.54*

与对照组比较: $\chi^2=55.704, *P<0.01$

vs. control group: $\chi^2=55.704, *P<0.01$

表2 两组患者治疗前后HADS积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of HADS score between 2 groups before and after treatment (score, $\bar{x}\pm s$)

项目	对照组($n=49$)	试验组($n=52$)	t	P
治疗前焦虑积分	11.51±3.209	11.61±3.258	1.219	>0.05
治疗后焦虑积分	9.90±3.787	6.73±2.680	-9.421	<0.01
治疗前抑郁积分	8.14±3.099	7.97±2.984	-0.936	>0.05
治疗后抑郁积分	7.20±3.214	4.67±2.542	-10.577	<0.01

表3 两组患者治疗前后IBS-QOL积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of IBS-QOL score between 2 groups before and after treatment (score, $\bar{x}\pm s$)

时段	对照组($n=49$)	试验组($n=52$)	t	P
治疗前	44.14±10.372	43.78±10.875	-0.434	>0.05
治疗后	47.22±10.836	64.67±9.902	20.782	<0.01

治疗过程中试验组共观察到不良反应7例,其中3例出现口干,2例出现便秘,2例出现短暂的腹痛加重;因症状较轻微,未给予特殊处理,经过1~2周后,症状自行消失,不影响治疗。对照组出现3例短暂的腹痛加重,但未影响治疗。

3 讨论

IBS是一种临床常见的功能性肠病,人群患病率较高,占用了大量的医疗资源,发病机制尚不十分明确^[10],目前尚未形成有效的、理想的治疗方案。常规治疗药物有解痉剂、止泻药、导泻药、肠道动力感觉调节药、益生菌等,大多数患者经过常规治疗后症状可以得到缓解,但仍有部分患者疗效欠佳,症状持续反复,迁延难愈。随着“生物-心理-社会”医学模式的建立,各种精神心理因素在IBS的发生、发展中越来越受到关注。研究表明,IBS患者常伴有焦虑、抑郁的情绪障碍^[11]。近年来,功能性磁共振成像研究^[12]发现,IBS患者对内脏刺激的中枢处理过程的改变,部分由焦虑和抑郁症状诱导所致。

我们前期的研究也表明,RIBS-D患者均伴有焦虑情绪,部分还同时合并有抑郁障碍,而对于RIBS-D患者予以曲美布汀、双歧三联活菌常规治疗4周,不能有效缓解其临床症状或改善其焦虑和(或)抑郁状态时,联合抗焦虑抑郁药氟哌噻吨美利曲辛片却能在4周内有效缓解其腹痛、腹胀、排便不适等症状($\chi^2=55.704, P<0.01$),改善焦虑($t=-9.421, P<0.01$)和抑郁($t=-10.577, P<0.01$)状态,从而提高患者的生活质量。氟哌噻吨美利曲辛片是由氟哌噻吨与美利曲辛组成的复合制剂,通过增加突触间隙多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素的含

量协同发挥抗焦虑抑郁作用。研究显示,该药广泛用于功能性消化不良的治疗且疗效显著^[13],近年来也用于其他系统疾病伴情绪障碍的治疗,如心绞痛伴焦虑抑郁^[14]、脑卒中后焦虑^[15],并取得了较好疗效,与本研究相符。众多的研究也证明了其较高的安全性^[13,16]。虽然氟哌噻吨存在一定的锥体外系反应,可导致口渴、视物模糊等,但美利曲辛却可以拮抗其锥体外系反应,从而降低了此类副作用的产生。本研究中仅7例(13.46%)患者出现较轻微的副反应,且症状轻微,无需处理自行消失。

总之,在IBS常规治疗效果不佳时,应充分评估患者的精神状况,对其进行适当的心理干预,同时予以抗焦虑抑郁药治疗,不仅可缓解RIBS的临床症状,改善焦虑抑郁情绪,还可明显提高患者的生活质量,且副反应小。此方法值得在临床进一步推广应用。本试验仍存在一定不足,比如选择的研究对象均伴有焦虑和(或)抑郁状态,但对照组并未加用任何抗焦虑抑郁药。考虑到本研究仅1个月,周期较短,而RIBS-D病程长,常迁延数年,短期内不加用抗焦虑抑郁药不影响长期预后,试验结束后即可正规治疗,且试验过程中若出现较重的焦虑抑郁症状或躯体症状不宜继续试验时随时可中止试验,故对患者不造成严重影响。另外,因研究时间有限、样本量较小,观察周期偏短,联合抗焦虑抑郁药治疗RIBS的近期疗效虽然显著,但RIBS患者病程长、病情易反复,尚需对其远期疗效和安全性作进一步观察。

参考文献

[1] Choung RS, Locke GR 3rd. Epidemiology of IBS[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2011, 40(1):1.

[2] 兰瑞英,吴海英,韩丽华.培菲康联合曲美布汀治疗肠易激综合症的疗效观察[J]. *医学理论与实践*, 2012, 10(11):2 003.

[3] Choung RS, Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, et al. Psychosocial distress and somatic symptoms in community subjects with irritable bowel syndrome: a psychological component is the rule[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(7): 1 772.

[4] 陈朝元,王岩,林琼,等.难治性肠易激综合征患者心理因素分析[J]. *临床身心疾病杂志*, 2007, 13(6):525.

[5] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组.肠易激综合征诊断和治疗的共识意见:2007,长沙[J]. *中华消化杂志*, 2008, 28(1):38.

[6] Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11(2):395.

[7] 张雯,张正利,李莉.柔肝健脾方治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效观察[J]. *湖北中医杂志*, 2013, 35(5):12.

[8] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1983, 67(6):361.

[9] 陈明显,蔡淦.肠易激综合征生活质量评价的研究现状及展望[J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(1):1.

[10] 贾方圆.肠易激综合征发病机制的研究进展[J]. *胃肠病学*, 2011, 16(11):686.

[11] Tomic-Golubovic S, Miljkovic S, Nagorni A, et al. Irritable bowel syndrome, anxiety, depression and personality characteristics[J]. *Psychiatr Danub*, 2010, 22(3):418.

[12] Berman SM, Naliboff BD, Suyenobu B, et al. Reduced brainstem inhibition during anticipated pelvic visceral pain correlates with enhanced brain response to the visceral stimulus in women with irritable bowel syndrome[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(2):349.

[13] 冯晨晨,颜秀娟,陈胜良.氟哌噻吨美利曲辛片辅助治疗中国功能性消化不良患者疗效的Meta分析[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(11):673.

[14] 陆露,毛家亮,赵焕昌,等.抗心绞痛联合抗焦虑-抑郁药物治疗心绞痛伴焦虑抑郁症状的疗效[J]. *上海医药*, 2012, 35(10):888.

[15] 林燕妮,朱健清,陆益就,等.氟哌噻吨美利曲辛片治疗脑卒中后焦虑的疗效观察[J]. *临床合理用药*, 2013, 6(5):83.

[16] 季兴,黄薇薇,程莉华,等.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[J]. *中国药房*, 2013, 24(8):711.

(收稿日期:2013-07-19 修回日期:2014-02-09)

国家卫生和计划生育委员会等6部门联合部署打击非法行医专项行动深入巩固阶段工作

本刊讯 按照国家卫生和计划生育委员会、公安部、国家食品药品监督管理总局、国家中医药局、总后卫生部、武警后勤部等6部门(以下简称6部门)的部署,自2013年10月起,全国启动了为期1年的进一步整顿医疗秩序打击非法行医专项行动(以下简称专项行动)。各地区、各有关部门高度重视,密切配合,主动摸排案件线索,积极畅通投诉渠道,广泛开展宣传教育,严厉查处违法行为,扎实推进专项行动。据统计,3个月的集中整治阶段,各地共接到投诉举报7 316件,已办结6 538件,反馈实名举报3 577件,群众满意率达97.9%。各级卫生计生行政部门共查处非法行医案件30 462件,罚没款6 352万元,吊销医疗机构、母婴保健机构、计划生育技术服务机构执业许可证121户次,移送公安机关涉嫌犯罪案件964件。公安机关配合清理“黑诊所”5 088个,刑事立案767起,打掉犯罪团伙22个。军队系统清理违规医疗合作项目44个,辞退违规聘

用医务人员168名,关停假冒军队医疗机构网站46个,查处假冒军队医务人员13人,移送地方假冒军队医疗机构非法行医事件23起。专项行动已取得重要阶段性成效,起到了较强的震慑作用。

近日,6部门联合印发《关于做好进一步整顿医疗秩序打击非法行医专项行动深入巩固阶段工作的通知》(国卫办监督发[2014]16号),要求各地区、各部门认真做好深入巩固阶段工作。一是要突出重点,进一步加大工作力度。二是要协作配合,完善综合整治工作机制。三是要强化宣传,形成群防群控有利局面。四是要标本兼治,建立健全长效监管机制。继续深化医改,完善相关法律法规,严格医疗机构许可,加强行业监督管理,强化医疗机构依法执业意识。同时,加强综合监督体系建设,不断提高监督能力。