

# 马来酸曲美布汀联合盐酸多塞平治疗功能性消化不良伴抑郁症的临床观察

徐玉梅<sup>1\*</sup>, 金桂兰<sup>1#</sup>, 任习芳<sup>2</sup>(1.三峡大学人民医院/宜昌市第一人民医院药学部, 湖北宜昌 443000; 2.三峡大学人民医院/宜昌市第一人民医院消化内科, 湖北宜昌 443000)

中图分类号 R573 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)40-3786-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.40.14

**摘要** 目的:观察马来酸曲美布汀联合盐酸多塞平治疗功能性消化不良(FD)伴抑郁症的临床疗效和安全性。方法:160例FD伴抑郁症患者按随机数字表法均分为对照组和观察组。对照组患者餐前口服马来酸曲美布汀胶囊100 mg,每日3次;观察组患者在对照组治疗的基础上口服盐酸多塞平片12.5 mg,每日3次。两组患者疗程均为4周。观察两组患者的临床疗效,治疗前后临床症状改善情况,Zung抑郁自评量表(SDS)评分及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前两组患者临床症状、SDS评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组患者临床症状改善例数显著优于同组治疗前,观察组患者餐后饱胀、上腹胀满、早饱、嗝气改善例数均显著优于对照组,SDS评分显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:马来酸曲美布汀联合盐酸多塞平治疗FD伴抑郁症较单用马来酸曲美布汀疗效更好,安全性较好。

**关键词** 马来酸曲美布汀;盐酸多塞平;功能性消化不良;抑郁症;疗效;安全性

## Clinical Observation of Trimebutine Maleate Combined with Doxepin Hydrochloride in the Treatment of Functional Dyspepsia Complicating with Depression

XU Yu-mei<sup>1</sup>, JIN Gui-lan<sup>1</sup>, REN Xi-fang<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, China Three Gorges University People's Hospital/Yichang Municipal First People's Hospital, Hubei Yichang 443000, China; 2.Dept. of Gastroenterology, China Three Gorges University People's Hospital/Yichang Municipal First People's Hospital, Hubei Yichang 443000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of trimebutine maleate combined with doxepin hydrochloride in the treatment of functional dyspepsia (FD) complicating with depression. METHODS: 160 FD patients with depression were randomized into control group and observation group. Control group was given Trimebutine maleate capsule 100 mg, p.o tid, before meals. Observation group was additionally given doxepin hydrochloride 12.5 mg, p.o tid, on the basis of control group. Treatment course of 2 groups lasted for 4 weeks. Clinical efficacies of 2 groups were observed, and the improvement of clinical symptoms, Zung SDS and ADR were observed before and after treatment. RESULTS: The total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). The case number of the improvement of clinical symptoms in 2 groups after treatment was significantly better than before; the case number of the improvement of postprandial fullness, epigastric fullness, early satiety and belching in observation group were significantly better than in control group. SDS score of 2 groups were significantly lower then before; the observation group was lower than the control group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Trimebutine maleate combined with doxepin hydrochloride is better than trimebutine alone in the treatment of FD complicating with depression in therapeutic efficacy and safety.

**KEYWORDS** Trimebutine maleate; Doxepin hydrochloride; Functional dyspepsia; Depression; Therapeutic efficacy; Safety

功能性消化不良(FD)是指由胃和十二指肠功能紊乱引起的上腹不适症状,经检查排除了引起这些症状的胃肠道、肝胆道及胰腺等器质性疾病的一组临床综合征<sup>[1]</sup>。其病因和发病

机制十分复杂,胃肠动力障碍是FD的重要病因,但是临床治疗FD时给予胃动力药往往效果不佳<sup>[2]</sup>。近年来有多项临床研究认为,其临床表现常伴有抑郁和焦虑等症<sup>[3-5]</sup>,不同机制的多种药物联用治疗FD从理论上分析应具有较好的疗效。为此,在本研究中笔者观察了马来酸曲美布汀联合盐酸多塞平治疗FD伴抑郁症的临床疗效和安全性,以为临床治疗提供参考。

\* 主管药师。研究方向:药品调剂、药物分析。电话:0717-6287501。E-mail:ycyxyym@163.com

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药学、药物制剂。电话:0717-6228045。E-mail:jinn\_gl@163.com

# 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

选择我院2013年1月—2014年1月收治的160例FD伴抑郁患者,其中男性62例,女性98例;年龄(44.5±12.5)岁。纳入标准:①FD符合《功能性胃肠病罗马Ⅲ诊断标准》<sup>[6]</sup>;②抑郁符合Zung抑郁自评量表(SDS)评分>50分;③患者排便后临床症状不能缓解。排除标准:①胃肠道溃疡者;②肿瘤疾病者;③肝、胆、胰等腹腔脏器病变、腹部手术者;④全身器质性疾病者;⑤妊娠期及哺乳期妇女;⑥肠易激惹综合征者。将所有患者按随机数字表法均分为观察组和对照组。其中,观察组男性32例,女性48例;平均年龄(45.0±12.6)岁。对照组男性30例,女性50例;平均年龄(44.0±12.4)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均知情同意且签署了知情同意书。

## 1.2 治疗方法

对照组患者餐前口服马来酸曲美布汀胶囊(山西振东安特生物制药有限公司)100 mg,每日3次;观察组患者在对照组治疗的基础上口服盐酸多塞平片(南京白敬宇制药有限责任公司)12.5 mg,每日3次。两组患者疗程均为4周。治疗期间所有患者均予心理疏导,清淡饮食,戒烟、酒,禁服其他药物,每1~2周随访1次。

## 1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后临床症状改善情况,SDS评分及不良反应发生情况。

临床症状改善情况分为0~3级<sup>[7]</sup>。0级:无症状;1级:有轻度症状;2级:症状明显,但不影响患者生活及工作;3级:症状严重,难以忍受,无自发缓解期,严重影响患者生活及工作。

## 1.4 疗效判定标准

根据临床症状改善等级判定疗效。①显效:临床症状改善≥2个等级;②有效:临床症状改善1个等级;③无效:临床症状无改善或加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS13.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of therapeutic efficacy between 2 groups(case)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组	80	41	13	26	67.5
观察组	80	60	11	9	88.8

## 2.2 两组患者治疗前后临床症状改善情况比较

治疗前两组患者临床症状比较,差异无统计学意义( $P>$

0.05);治疗后两组患者临床症状改善例数显著优于同组治疗前,且观察组患者餐后饱胀、上腹胀满、早饱、嗝气改善例数显著优于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后临床症状改善情况比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical symptom improvement between 2 groups before and after treatment [case(%)]

组别	n	时间	餐后饱胀	上腹胀满	早饱	恶心呕吐	上腹痛	嗝气
对照组	80	治疗前	70(87.5)	66(82.5)	62(77.5)	20(25.0)	4(61.3)	58(72.5)
		治疗后	22(27.5)*	21(26.3)*	23(28.8)*	6(7.5)*	12(15.0)*	20(25.0)*
观察组	80	治疗前	72(90.0)	63(78.8)	64(80.0)	22(27.5)	51(63.8)	59(73.8)
		治疗后	10(12.5)**	8(10.0)**	8(10.0)**	7(8.8)*	11(13.8)**	9(11.3)**

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ;与对照组比较: \*\* $P<0.05$

vs. before treatment: \* $P<0.05$ ; vs. control group: \*\* $P<0.05$

## 2.3 两组患者治疗前后SDS评分比较

治疗前两组患者SDS评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组患者SDS评分显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者治疗前后SDS评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	80	62.34±8.06	54.21±8.52*
观察组	80	61.25±7.69	38.48±6.55**

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ;与对照组比较: \*\* $P<0.05$

vs. before treatment: \* $P<0.05$ ; vs. control group: \*\* $P<0.05$

## 2.4 不良反应

观察组患者出现1例腹泻,3例头昏、乏力,1例皮疹,不良反应发生率为6.25%;对照组患者出现2例腹泻,1例头昏、乏力,1例腹痛、心悸,不良反应发生率为5.00%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

# 3 讨论

FD是消化系统疾病中的常见病和多发病。有文献报道,在普通内科门诊以消化不良为主诉的患者占11.05%,占消化专科门诊的52.85%<sup>[8]</sup>。临床上表现为腹胀、腹痛、早饱、嗝气、恶心、呕吐等,大多数患者同时伴有失眠、焦虑、抑郁、头昏、注意力不集中等神经系统症状。FD的病因和发病机制尚未明确,目前认为胃动力障碍是导致FD的主要病因,因而促胃动力药被认为是治疗FD的首选药物<sup>[9]</sup>。此外,也有研究显示,FD不是单纯的胃动力障碍,而与中枢神经系统密切相关,其病机的关键启动因素可能是心理障碍<sup>[10]</sup>。

曲美布汀为全胃肠动力调节药,对胃肠运动具有双向调节作用<sup>[11]</sup>,在治疗FD方面具有独特的疗效和优势。曲美布汀主要通过以下途径调节胃肠运动障碍:(1)作用于外周胃肠道神经丛阿片受体,对消化道具有兴奋和抑制双重性。当胃肠处于高动力状态时,曲美布汀作为 $\kappa$ -阿片样受体激动药作用于周围和中枢的迷走和非迷走传入通路中的受体,降低神经兴奋性,抑制胆碱能神经,减少乙酰胆碱释放,抑制胃肠运动<sup>[12]</sup>;当胃肠处于低动力状态时,曲美布汀可激活阿片 $\mu$ 受体,并作用于肾上腺素受体,抑制肾上腺素释放,解除对胆碱能神经的抑制,增加乙酰胆碱释放,促进胃肠运动,增强胃与十二

指肠功能的协调性,使胃的不规则运动变得规律化。(2)直接作用于胃肠道平滑肌细胞膜的钾离子(K<sup>+</sup>)、钙离子(Ca<sup>2+</sup>)通道,选择性地阻滞Ca<sup>2+</sup>的内流或K<sup>+</sup>的外流,降低或增加患者伤害性感受的阈值,调节胃肠道肌群的活动,缓解症状<sup>[13]</sup>。(3)影响胃肠肽类释放。

多塞平为三环类药物,具有抗焦虑、抗抑郁、镇静、催眠的作用,主要用于治疗抑郁症。近年来有报道,多塞平具有抗酸和轻微的抗胃蛋白酶作用,对胃黏膜具有保护作用,并可通过对皮下中枢的调节,影响胃酸分泌和胃活动度,对伴有抑郁症的FD患者尤为适用<sup>[14-15]</sup>。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义。治疗前两组患者临床症状、SDS评分比较,差异无统计学意义;治疗后两组患者临床症状改善例数显著优于同组治疗前,且观察组患者餐后饱胀、上腹胀满、早饱、嗝气改善例数显著优于对照组,SDS评分显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异有统计学意义。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

综上所述,马来酸曲美布汀联合盐酸多塞平治疗FD伴抑郁症较单用马来酸曲美布汀疗效更好,安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论尚待大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献

[1] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:424-425.  
[2] 郑丹,王萍,张恒,等.马来酸曲美布汀联合复方消化酶治疗功能性消化不良的临床研究[J].临床消化病杂志,2012,24(6):330.  
[3] 彭建中,苏川妮.不同方法治疗功能性消化不良的疗效对比[J].中华全科医学,2013,11(5):692.

[4] 李懿璇,王化虹.抗抑郁药治疗功能性消化不良的Meta分析[J].中国药物评价,2012,29(1):35.  
[5] 周峰,薛寿儒.多虑平治疗功能性消化不良68例临床观察[J].中国医药指南,2012,10(27):254.  
[6] 罗马委员会.功能性胃肠病罗马Ⅲ诊断标准[J].胃肠病学,2006,11(12):709.  
[7] 陈静波,樊亚巍,刘建平.曲美布汀治疗功能性消化不良的临床分析[J].山西医药杂志,2011,40(8):811.  
[8] 郭旭,杨云生.功能性消化不良诊治进展[J].胃肠病学和肝病杂志,2009,18(2):178.  
[9] 邱冬妮,钟良.功能性消化不良诊治的进展[J].上海医药,2010,31(5):201.  
[10] 周吕.胃肠功能性动力性疾病发病机制中的生理与病理生理[J].中国实用内科杂志,2001,21(10):577.  
[11] Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, et al. Treatment of functional dyspepsia with serotonin agonists: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007,22(10):1566.  
[12] 邹多武,许国铭.功能性消化不良[J].中华消化杂志,2006,26(11):765.  
[13] 梁列新,侯晓华.功能性消化不良药物治疗的评价[J].中国医院用药评价与分析,2003,3(3):138.  
[14] 刘晓建.小剂量多虑平治疗功能性消化不良62例疗效观察[J].中国社区医师:医学专业,2011,13(30):41.  
[15] 吴奕军,尉迟敏,徐瀚清,等.莫沙必利分散片联合多虑平治疗功能性消化不良的疗效观察[J].临床消化病杂志,2011,23(6):379.

(收稿日期:2014-05-25 修回日期:2014-08-27)

## 中美医学教育高层论坛在京举行

**本刊讯** 2014年9月20日,由国家卫生计生委、美国中华医学基金会联合主办的“中美医学教育高层论坛”在北京人民大会堂举行。这是继2014年7月卫生成为中美人文交流高层磋商机制新的合作领域以来,中美两国在卫生领域的一次重要人文交流活动。

论坛以“改革教育、改善卫生”为主题,探讨适应未来医疗卫生事业发展需求的医学教育理念和模式。全国人大常委会副委员长陈竺、国家卫生计生委主任李斌、教育部部长助理林蕙青出席论坛并致辞,国家卫生计生委副主任刘谦主持论坛开幕仪式。来自中美医学院校的代表就中美医学教育合作等议题发表了演讲。

时值美国中华医学基金会成立百年,在论坛致辞中,陈竺副委员长首先祝贺美国中华医学基金会百年华诞,肯定了基金会为中国现代医学教育发展所作的杰出贡献,并指出,必须从中国国情出发,紧扣需求,应对人民健康需求和为卫生事业发展对医学教育提出的挑战。目前,较为迫切的医学人才培养任务是加强接受过正规医学教育和示范化全科培训的全科医生培养,并在院校、学科发展、医院科室建设上对全科医学

给予重点支持。同时统筹兼顾,加强相关政策支撑,加快医学教育体制机制改革,促进医学教育与深化医药卫生体制改革需求,特别是基层卫生服务需求紧密结合。中美两国医疗卫生界应进一步加强包括医学教育在内的各方面合作,以共同应对全球重大卫生挑战。

李斌主任在致辞中强调,医学教育必须适应卫生事业改革。近年来,中国医学教育改革与发展取得了重要进展,毕业后医学教育模式基本确定,医教协同深化院校医学教育改革取得了积极进展,全科等继续紧缺人才培养全面推进,在岗卫生技术人员继续医学教育得到加强。中美两国应加强医学教育领域的务实合作,探索新的历史条件下医学教育规律,适应医学教育转变,培养新一代医学人才。

论坛还回顾了美国中华医学基金会在美国洛克菲勒基金会支持下创建北京协和医学院,支持中国医学教育发展的历程,展望了未来中美医学教育的合作与发展。

来自北京协和医学院、北京大学、复旦大学、哈佛大学、约翰·霍普金斯大学、伦敦卫生与热带医学院、香港大学等全球约60所医学院校的代表,约250人出席了此次论坛。