

莫沙比利联合氟哌噻吨美利曲辛治疗老年人功能性烧心的疗效观察

徐磊*, 尚惺杰, 黎红光[#](温州医科大学附属第六医院/丽水市人民医院消化内科, 浙江 丽水 323000)

中图分类号 R573.5;R969.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3275-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.37

摘要 目的:观察莫沙比利联合氟哌噻吨美利曲辛治疗老年人功能性烧心的临床疗效及安全性。方法:选取诊断符合“罗马Ⅲ”标准、确诊为功能性烧心的老年患者106例,按随机数字表法分为对照组(52例)和治疗组(54例)。对照组给予口服枸橼酸莫沙比利分散片5mg, tid;治疗组在对照组的基础上,加服氟哌噻吨美利曲辛片(含氟哌噻吨0.5mg和美利曲辛10mg), qd, 4周后观察疗效。两组患者治疗前后均给予汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分及症状学积分。结果:治疗组总有效率87.0%,对照组总有效率为53.8%,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗后症状学积分、HAMA评分、HAMD评分差异均有统计学意义($P<0.01$);两组患者均未发现严重不良反应。结论:莫沙比利联合氟哌噻吨美利曲辛治疗老年人功能性烧心安全、有效。

关键词 功能性烧心;精神心理因素;氟哌噻吨美利曲辛

Efficacy Observation of Mosapride Combined with Flupentixol Melitracen in the Treatment of Elderly Functional Heartburn

XU Lei, SHANG Xing-jie, LI Hong-guang (Dept. of Gastroenterology, the Sixth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University/Lishui Municipal People's Hospital, Zhejiang Lishui 323000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of mosapride combined with flupentixol melitracen in the treatment of elderly functional heartburn. METHODS: 106 elderly patients with functional heartburn in accordance with "Rome III" standard were randomly divided into control group (52 cases) and treatment group (54 cases). The control group was treated with Mosapride dispersible tablets 5mg, tid, orally; the treatment group was additionally given Flupentixol melitracen tablets (containing flupentixol 0.5 mg and melitracen 10 mg), qd, on the basis of control group. Therapeutic efficacy of 2 groups were observed after 4 weeks. Hamilton anxiety scale (HAMA), Hamilton depressive scale (HAMD) and symptom score were conducted before and after treatment. RESULTS: The total effective rate of treatment group and control group were 87.0% and 53.8%; with statistical significance ($P<0.05$); there was statistical significance in symptom score, HAMA score and HAMD score between 2 groups after treatment ($P<0.01$). No severe ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Mosapride combined with flupentixol melitracen is safe and effective in the treatment of elderly functional heartburn.

KEYWORDS Functional heartburn; Psychological factors; Flupentixol melitracen

功能性烧心(Functional Heartburn FH)指无病理性胃食管酸反流引起的症状,没有伴组织病理学异常的食管运动障碍,

在临床上以发作性胸骨后烧灼样不适或疼痛为特征的一种功能性食管疾病。FH发病机制较为复杂,研究表明FH患者食管

响[J].中国妇幼保健,2012,27(23):3 587.
[8] 乔雅莲.新生儿高胆红素血症267例相关因素分析[J].实用医技杂志,2008,15(15):1 970.
[9] 曹芬利,盛春梅,严小媛.剖宫产术后感染的危险因素分析及护理体会[J].中华全科医学,2013,11(9):1 477.
[10] 李红新,徐美玉,屠文娟,等.血清S100B蛋白和脑脊液胆红素水平在新生儿高未结合胆红素血症中检测的意义[J].实用儿科临床杂志,2012,27(14):1 086.

[11] 沈丽华,王海宁,郭玉娜,等.162例新生儿高胆红素血症病因分析及治疗[J].国际病理科学与临床杂志,2013,33(2):132.
[12] 闰晋,陈建华,邱萍,等.足月新生儿高胆红素血症的高危围生因素 Logistic 回归分析[J].中国优生与遗传杂志,2009,17(9):101.
[13] 中华医学会儿科学分会新生儿组.全国新生儿黄疸与感染学术研讨会纪要[J].中华儿科杂志,2001,39(3):184.
[14] 王丹谊,刘庆芝.286例新生儿病理性黄疸病因分析[J].广西中医学报,2010,13(1):41.
[15] Christine A. Avery's diseases of the newborn[M].Beijing: Sciencepress, 2001:955.

* 主治医师。研究方向:消化系统疾病诊治及临床药物治疗。电话:0578-2780124。E-mail:supershilling@sina.cn

[#] 通信作者:主任医师,教授,博士生导师。研究方向:消化系统疾病诊治及临床药物治疗。电话:0578-2780124。E-mail:18957091357@163.com

(收稿日期:2015-04-10 修回日期:2015-06-19)

(编辑:黄欢)

无效运动明显增加和食管通过时间显著延长^[1],推测食管动力异常参与了FH的发生;随着对“生理-心理-社会模式”及“脑-肠轴”双向信息传递认识的进一步加深,多项研究表明FH的发病与精神心理因素相关,老年患者尤其明显^[2]。笔者应用莫沙比利联合氟哌噻吨美利曲辛治疗伴有焦虑或抑郁症状的老年FH患者54例,取得了较理想的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2008年12月—2013年12月我院诊断符合“罗马Ⅲ”标准的老年功能性烧心初次治疗患者共106例,按随机数字表法分为对照组和治疗组,其中对照组52例,男性26例,女性26例,平均年龄(67.8±3.2)岁;治疗组54例,男性28例,女性26例,平均年龄(66.4±3.8)岁。两组患者的年龄分布、性别构成、病程、症状学积分、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分及汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分经统计分析,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究方案经医院医学伦理委员会审批通过,患者均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:符合“罗马Ⅲ”功能性烧心诊断标准^[3]:(1)有胸骨后烧灼样不适或疼痛感,在诊断前症状至少存在6个月,近3个月内症状满足诊断;(2)1年内经内镜检查、食管24 h pH监测、食管动力监测等排除胃食管反流病、食管动力障碍性疾病;(3)经临床及实验室检查排除可解释的其他器质性疾病。排除标准:严重心脑血管等重大系统疾病及内分泌疾病长期服药者,莫沙比利、氟哌噻吨美利曲辛禁忌证患者。

1.3 治疗方法

对照组患者给予枸橼酸莫沙必利分散片(成都康弘药业集团股份有限公司,国药准字H20031110,规格:5 mg)5 mg/次,3次/d;治疗组患者在对照组基础上加服氟哌噻吨美利曲辛片(丹麦灵北药厂,药品注册证号:H20130126,规格:含氟哌噻吨0.5 mg和美利曲辛10 mg),晨间口服,1次/d。两组疗程均为4周,每周随访,治疗前后进行血、尿、心电图和肝肾功能检查。

1.4 观察指标

两组患者治疗前、后每周记录患者烧心、胸痛等主要临床症状程度及发作频率,并观察患者的不良反应。(1)按症状轻重进行症状学积分^[4-5]:无烧心、胸痛症状,记0分;烧心、胸痛症状轻微,偶尔出现,不影响工作和生活,记1分;烧心、胸痛症状较明显,经常出现,对工作和生活有轻度影响,但不影响正常活动,记2分;烧心、胸痛症状明显,频繁发作,甚至持续存在,严重影响工作和生活,正常活动受限,记3分。(2)对两组患者治疗前、后进行HAMA、HAMD评分,HAMA采用0~4分的5级评分法^[6],评分标准:0分,无;1分,轻度;2分,中度;3分,重度;4分,极重度。HAMD采用0~4分的5级评分法,评分标准:0分,无;1分,轻度;2分,中度;3分,重度;4分,极重度。少数项目采用0~2分的3级评分法,评分标准:0分,无;1分,轻~中度;2分,重度。HAMA总分超过29分,判断有严重焦虑;超过21分,有明显焦虑;超过14分,肯定有焦虑;超过7分,可能有焦虑;小于7分,无焦虑症状。HAMD总分超过35分,判

断有严重抑郁症;超过20分,肯定有抑郁症;超过8分,可能有抑郁症;小于8分,无抑郁症。

1.5 疗效判断

治愈:症状积分为0;显效:症状积分降低60%以上;有效:症状积分降低30%以上;无效:症状积分降低30%以下或症状加重者。

总有效率=(治愈+显效+有效)/(总例数)×100%。研究期间如有退出患者,不纳入数据分析。

1.6 统计学方法

采用SPSS 13.0软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组均数比较采用方差分析或非参数统计;定性资料应用比表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗组总有效率87.0%,对照组总有效率53.8%,治疗组较对照组疗效更显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者临床疗效比较见表1。

表1 两组患者临床疗效比较

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups

组别	显效,例	有效,例	无效,例	总有效率,%
治疗组	28	19	7	87.0*
对照组	6	22	24	53.8

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后烧心、胸痛积分变化

两组患者治疗前烧心、胸痛积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);第1、2、3、4周,两组患者烧心、胸痛积分较治疗前均下降,差异均有统计学意义($P<0.01$);治疗后两组患者症状积分比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。两组患者治疗前后烧心、胸痛积分比较见表2、表3。

表2 两组患者治疗前后烧心积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	治疗前	第1周	第2周	第3周	第4周
治疗组	54	5.21±1.89	2.03±1.28**	0.48±0.74**	0.32±0.36**	0.17±0.21**
对照组	52	5.18±1.87	3.18±1.71*	2.03±1.05*	1.46±0.93*	1.19±0.74*

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组比较,* $P<0.01$

Note: vs. before treatment, * $P<0.01$; vs. control group, * $P<0.01$

表3 两组患者治疗前后胸痛积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

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

组别	n	治疗前	第1周	第2周	第3周	第4周
治疗组	54	5.09±1.66	2.04±1.37**	0.46±0.72**	0.31±0.42**	0.19±0.37**
对照组	52	5.13±1.71	3.05±1.22*	2.36±1.18*	2.21±0.85*	0.69±0.72*

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组比较,* $P<0.01$

Note: vs. before treatment, * $P<0.01$; vs. control group, * $P<0.01$

2.3 两组患者治疗前后HAMA与HAMD评分比较

治疗前两组患者HAMA、HAMD评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组患者HAMA、HAMD评分较治疗前下

降,且治疗组评分较对照组明显下降,差异均有统计学意义($P<0.01$)。两组患者治疗前后HAMA与HAMD评分比较见表4。

表4 两组患者治疗前后HAMA与HAMD评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of HAMA score and HAMD score between 2 groups before and after treatment (score, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	HAMA评分	HAMD评分
治疗组	54	治疗前	27.22±6.81	15.86±9.45
		治疗后	11.31±9.08**	6.36±8.01**
对照组	52	治疗前	27.37±6.88	15.77±9.28
		治疗后	21.32±8.96*	10.35±8.26*

注:与治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组比较,** $P<0.01$

Note: vs. before treatment, * $P<0.01$; vs. control group, ** $P<0.01$

2.4 不良反应

治疗组患者出现稀便6例,腹痛3例;对照组患者出现腹痛、稀便各3例。两组患者症状均不严重,未给予特殊治疗后好转,没有因为不良反应而退出试验的患者,治疗结束后复查血常规、尿常规、粪便常规+隐血、生化、心电图均未见明显异常。

3 讨论

非糜烂性胃食管反流病(NERD)与FH临床症状相似,共同构成内镜阴性的烧心患者总体,两者发病机制不同,但临床上鉴别较为困难。因此,既往研究方案多给予制酸、促动力治疗。经证实,FH不属于酸相关性疾病^[7],其发病机制可能与大脑皮质内脏神经元异常导致食管动力异常、食管内脏敏感性增强等有关^[8],单纯制酸、促动力治疗效果不佳,造成患者反复就医,耗费大量医疗资源,严重影响身心健康。老年人的消化功能生理性退化,且中枢神经递质退行性改变更易出现自主神经功能及脑肠轴功能失调,在经历较多生活应激事件后多存在以抑郁和焦虑为主的多种情绪障碍,情绪障碍影响食道的生理功能,加重疾病症状。本研究发现,老年FH患者中合并焦虑、抑郁状态者高达86.8%(92/106例),表明情绪障碍与老年FH患者的发病有密切关系。因此,除使用促动力治疗外,需要重视情绪障碍在老年FH患者中所起的作用。

莫沙必利为高选择性5-羟色胺(5-HT)₄受体激动药,通过激活消化道胆碱能中间神经元及肌间神经丛的5-HT₄受体,促进乙酰胆碱的释放,从而促进消化道运动。莫沙必利与大脑突触膜上的多巴胺及5-HT₄受体无亲和力,因而没有这些受体阻滞所引起的心血管及锥体外系副作用,对老年人相对安全。对照组的结果表明,单一应用莫沙比利,可一定程度上缓解烧心、胸痛的症状,HAMA、HAMD评分有所下降,提示FH患者躯体症状改善后,情绪障碍亦得到一定程度缓解,这可能与脑-肠轴的双向调节作用相关。

焦虑、抑郁等精神心理因素可以通过脑-肠轴、压力应激上调消化道激素分泌和动力反应,增强内脏敏感性,使患者感知低张食管刺激,产生烧心或胸痛等感觉,并使患者对食管内反流事件过度关注,对低强度的食管刺激也感觉到胸痛或烧心^[9]。氟哌噻吨美利曲辛是新型三环类抗焦虑抑郁情绪稳定

剂,广泛用于轻中度焦虑、抑郁症的治疗。小剂量氟哌噻吨主要抑制突触前膜多巴胺自身调节受体,提高突触间隙多巴胺、5-HT等神经递质的含量;美利曲辛通过抑制突触前膜对多巴胺及单胺类递质的再摄取,提高中枢神经突触间隙多巴胺及单胺类递质含量。两种药物联用提高了突触间隙神经递质的含量,达到最佳的抗抑郁、抗焦虑、镇痛作用,同时对调节消化道动力有重要作用,促进消化道动力紊乱和感觉异常的修复。并使心肌耗氧量增加、心动过速、锥体外系的震颤等不良反应减少,疗效显著,起效快、安全性高、服用方便,老年患者易于接受,本次研究中无一患者退出。

本研究采用莫沙比利联合氟哌噻吨美利曲辛治疗FH患者54例,收到较好的治疗效果,总有效率显著优于对照组,治疗后的症状学积分、HAMA、HAMD评分也较对照组明显改善,且未见明显不良反应,患者依从性好,是治疗老年功能性烧心较理想的方案。本研究由于入组患者数较少、观察时间较短,此结论有待长期随访进一步证实。

参考文献

- [1] Cho YK, Choi MG, Lim CH, et al. Impaired esophageal bolus transit in patients with gastroesophageal reflux disease and abnormal esophageal Acid exposure [J]. *Gut And Liver*, 2012, 6(4): 440.
- [2] 杜爱民, 杨霞, 毛勇, 等. 胃肠道动力药联用黛力新治疗功能性消化不良的对比研究[J]. *临床消化病杂志*, 2013, 25(3): 138.
- [3] 罗马委员会. 功能性胃肠病的罗马Ⅲ诊断标准[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2007, 12(2): 137.
- [4] 范一宏, 吕宾, 詹丽杏, 等. 非糜烂性胃食管反流病食管酸暴露和雷贝拉唑对其诊断价值研究[J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(6): 475.
- [5] 尚惺杰, 任玲玲, 王立明, 等. 氟哌噻吨美利曲辛联合奥美拉唑治疗上腹痛综合征84例[J]. *医药导报*, 2013, 32(7): 889.
- [6] 张理义. *临床心理学*[M]. 北京: 人民军医出版社, 2003: 34.
- [7] 戴菲, 陈芬荣, 邱德恩, 等. 24 h多通道食管阻抗-pH监测鉴别非糜烂性反流病和功能性烧心中的作用[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(14): 6 379.
- [8] Frankhisen R, Van Herwaarden MA, Heijkoop R, et al. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in patients with achalasia and its association with non-cardiac chest pain and a decreased health-related quality of life [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44(6): 687.
- [9] 钟英强, 许哲, 郭佳念. 埃索美拉唑和氟哌噻吨美利曲辛治疗伴有抑郁或焦虑的非糜烂性胃食管反流病[J]. *中华消化杂志*, 2006, 26(7): 444.

(收稿日期:2014-08-11 修回日期:2014-10-07)

(编辑:黄 欢)