

# 氟哌噻吨美利曲辛联合质子泵抑制剂对伴焦虑抑郁的非糜烂性胃食管反流病的临床疗效

徐 杲 华 娴 徐 希 龚 菲

**摘 要** **目的** 研究氟哌噻吨美利曲辛联合质子泵抑制剂(PPI)治疗伴焦虑抑郁症状的非糜烂性胃食管反流病(NERD)的临床疗效。**方法** 将2012年1月~2014年9月笔者医院消化内科治疗的伴焦虑抑郁症状的NERD患者90例,采用数字表法随机分为联合组和对照组,各45例。对照组采用PPI埃索美拉唑治疗(每日早晨空腹口服),同时辅以心理疏导,治疗组在此基础上给予氟哌噻吨美利曲辛片(早餐、午餐后各1次),疗程均为8周。比较分析两组的临床疗效、焦虑抑郁及睡眠质量的改善情况、不良反应及复发情况。**结果** 联合组总有效率84.4%,显著高于对照组总有效率66.7% ( $P > 0.05$ );治疗后,两组HAMD、HAMA评分均有明显改善,联合组HAMD、HAMA、PSGI评分显著低于对照组 ( $P < 0.05$ );联合组的复发率为8.9%,显著低于对照组24.4% ( $P < 0.05$ );两组治疗期间均无严重不良反应。**结论** 在PPI常规治疗的基础上,联合氟哌噻吨美利曲辛治疗伴焦虑抑郁的NERD患者的可改善躯体不适症状,缓解焦虑抑郁等负性情绪及睡眠状况,降低复发。

**关键词** 非糜烂性胃食管反流病 氟哌噻吨美利曲辛片 质子泵抑制剂 焦虑 抑郁

**中图分类号** R322.4;R971

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.035

**Curative Effects of Flupenthixol Melitracen Combined with Proton Pump Inhibitor for the Treatment of Non-erosive Gastroesophageal Reflux Disease with Anxiety and Depression.** Xu Gao, Hua Xian, Xu Xi, et al. Department of Digestion, Suzhou Municipal Hospital, Nanjing Medical University, Jiangsu 215001, China

**Abstract Objective** To investigate the clinical effect of flupenthixol melitracen combined with proton pump inhibitor(PPI) for the treatment of non-erosive gastroesophageal reflux disease(NERD) with anxiety and depression. **Methods** Ninety NERD patients who were admitted to the department of gastroenterology in our hospital from Jan 2012 to Sep 2014 were randomly divided into two groups. Control group( $n=45$ ) was given esomeprazole(orally per day before breakfast), and supported by psychological aids, combined group( $n=45$ ) was given flupenthixol melitracen additionally(after breakfast, lunch, twice a day). The treatment courses were all 8 weeks. The clinical effect, symptoms of anxiety and depression and sleep, adverse reaction and recurrence between two groups were compared. **Results** There was significant difference in the total effective rate between the two group (84.4% vs 66.7%) ( $P < 0.05$ ). After treatment, the HAMD, HAMA, PSGI score in both groups were all remarkably reduced( $P < 0.05$ ), and the HAMD, HAMA, PSGI score in combined group were significantly improved than those in control treatment( $P < 0.05$ ). The recurrence rate in combined group was 8.9%, which was significantly lower than 24.4% in control group( $P < 0.05$ ). There was no serious adverse effects in both groups during the treatment. **Conclusion** Combined use of flupenthixol melitracen with conventional PPI treatment for the treatment of NERD with anxiety and depression can eliminate physical discomfort, improve anxiety, depression and sleep disorders, reduce the recurrence.

**Key words** Non-erosive gastroesophageal reflux disease; Flupenthixol melitracen; Proton pump inhibitor; Anxiety; Depression

非糜烂性胃食管反流病(NERD)是临床上较为常见的消化内科疾病,约占胃食管反流病(GERD)的60%~70%<sup>[1]</sup>。与GERD相比,NERD只有胃食管反流症状,未见无食管黏膜破损。目前,GERD诊治共识主张采用抑制胃酸分泌、促动力抗反流等药物进行治疗,但有40%~50%的NERD患者对其无治疗反应<sup>[2]</sup>。有研究发现,NERD患者对抑酸治疗的疗效并

不十分理想,且治愈后极易复发,导致患者常伴有焦虑或抑郁等负性情绪,严重影响患者的治疗效果和生活质量,故在抑酸治疗基础上兼顾心理因素的处理尤为重要<sup>[3,4]</sup>。氟哌噻吨美利曲辛片是新型抗抑郁药物,其对NERD患者焦虑抑郁状态的效果尚缺乏确切证据。本研究通过观察采用氟哌噻吨美利曲辛片联合质子泵抑制剂(PPI)治疗伴焦虑、抑郁的NERD的临床疗效,旨在寻找NER更为有效的治疗方案。

对象及方法

1. 研究对象:2012 年 1 月~2014 年 9 月笔者医院消化内科收治的伴焦虑抑郁情绪的 NERD 患者,共 90 例。纳入标准:①均符合亚太地区 GERD 诊治共识中的诊断标准<sup>[5]</sup>,胃镜检查未见食管、胃黏膜病变;②汉密尔顿抑郁量表(HAMD)≥7 分和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)≥8 分;③排除近 3 个月内接受消化道手术或使用抗抑郁药物,精神异常者。其中男性 37 例,女性 53 例;患者年龄 35~80 岁,平均年龄 53.7±4.8 岁;病程 3 个月~11 年(6.7±2.5)年。将患者采用数字表法随机分为联合组(45 例)、对照组(45 例)。两组患者在年龄、性别、病程、HAMA 评分及 HAMD 评分等一般资料方面,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2. 方法:对照组口服埃索美拉唑(阿斯利康制药有限公司生产,国药准字 H20093314),于早晨空腹服用,1 片/次,连续治疗 8 周;联合组在此基础上加用氟哌噻吨美利曲辛片(商品名:黛力新,海南益尔药业有限公司生产,国药准字 H20143390)抗抑郁治疗,含氟哌噻吨 0.5mg、美利曲辛 10mg,分别于早晨、中午餐后各服用 1 次,1 片/次,连续治疗 8 周。所有患者依从性较好,均完成治疗,在治疗期间禁止吸烟、饮酒、浓茶、咖啡等刺激性食物,注意生活规律,停用其他药物,并给予适当的心理疏导,避免过多关注自身症状,打破心身交互的恶性循环。停药后每月电话或门诊随访 1 次,至少 6 个月以上。

3. 观察内容:(1)疗效标准:根据患者烧心、反酸、胸骨后疼痛及反食症状的改善情况进行评估。其中无症状计为 0 分,症状轻微可忍受计为 1 分,症状难以忍受计为 3 分,症状介于 1~3 分之间计为 2 分。①显效:症状评分减少超过 80%;②有效:症状评分减少 50%~80%;③无效:症状评分减少不足 50%。(2)焦虑抑郁评估:采用 HAMD 17 项版评定抑郁状态,采用 0~4 分 5 级评分,17 项条目得分相加所得总分即为 HAMD 总评分,≥8 分为有抑郁症状;采用 HAMA 评定焦虑状态,共 14 个条目,采用 0~4 分 5 级评分,≥7 分为有焦虑症状,HAMD、HAMA 总评分越高,表示抑郁焦虑程度越重。(3)睡眠质量:采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表评估睡眠质量,该量表包含 18 个条目,共 7 个维度,按 0~3 分 4 级评分,累计得分即为 PSQI 总分,得分越高,表示睡眠状况越差。(4)复发及不良反应:随访 6 个月,观察患者治疗期间的不良反应及治疗后的复发情况,复发的

标准为再次出现烧心、反酸、胸痛等典型症状,或症状评分较治疗结束时增加 6 分以上<sup>[6]</sup>。

4. 统计学方法:数据采用 SPSS 13.0 版软件包进行统计处理,计数资料以例数或百分比表示,比较采用  $\chi^2$  检验,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用成组 and 配对  $t$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组临床疗效比较:治疗后,联合组和对照组的总有效率分别为 84.4%、66.7%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表 1)。

| 表 1 两组临床疗效比较[n(%)] |    |          |          |          |        |
|--------------------|----|----------|----------|----------|--------|
| 组别                 | n  | 显效       | 有效       | 无效       | 总有效(%) |
| 联合组                | 45 | 24(53.3) | 14(31.1) | 7(15.6)  | 84.4   |
| 对照组                | 45 | 19(42.2) | 11(24.5) | 15(33.3) | 66.7   |

$\chi^2=3.85, P>0.05$

2. 两组治疗前后 HAMD、HAMA 评分比较:治疗前,两组患者的焦虑抑郁评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 8 周,两组 HAMD、HAMA 评分均有明显改善,且联合组 HAMD、HAMA 评分显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表 2)。

| 表 2 两组治疗前后 HAMD、HAMA 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$ ) |    |     |             |             |
|------------------------------------------------|----|-----|-------------|-------------|
| 组别                                             | n  | n   | HAMD        | HAMA        |
| 联合组                                            | 45 | 治疗前 | 15.43±4.31  | 13.71±2.02  |
|                                                |    | 治疗后 | 7.07±2.49** | 6.23±1.53** |
| 对照组                                            | 45 | 治疗前 | 15.62±4.81  | 12.71±3.71  |
|                                                |    | 治疗后 | 10.20±3.23* | 9.36±1.39*  |

与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;组间治疗后比较,\*\* $P<0.05$

3. 两组治疗前后 PSGI 评分比较:两组患者治疗前 PSGI 评分比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组治疗后 PSGI 评分均得到明显改善,而联合组 PSGI 评分治疗后显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表 3)。

| 表 3 两组治疗前后 PSGI 评分变化比较(分, $\bar{x} \pm s$ ) |    |            |            |      |       |
|---------------------------------------------|----|------------|------------|------|-------|
| 组别                                          | n  | 治疗前        | 治疗后        | t    | P     |
| 联合组                                         | 45 | 14.07±4.22 | 8.25±2.85  | 7.67 | <0.05 |
| 对照组                                         | 45 | 13.52±4.02 | 10.34±3.22 | 4.15 | <0.05 |
| t                                           |    | 0.91       | 3.47       |      |       |
| P                                           |    | >0.05      | <0.05      |      |       |

4. 不良反应:治疗期间,联合组出现不良反应 7

例,其中恶心4例,便秘2例,头晕、头痛1例,对照组出现不良反应5例,恶心3例,便秘1例,食欲不振1例,均较为轻微,无需特殊处理。两组治疗前后血常规、肝肾功能、心功酶、心电图等检查,未见明显异常。

5. 复发率:随访6个月,联合组复发4例(8.9%),对照组11例(24.4%),联合组的复发率显著低于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 3.93, P < 0.05$ )。

## 讨 论

NERD的发病机制复杂,主要是由于反流物对食管黏膜攻击作用与抗食管反流的防御屏障之间的平衡被打破<sup>[7]</sup>。近年来国内外研究发现 NERD 并非完全由食管反流所致,其还与患者的焦虑、抑郁等心理应激状态密切相关,后者可通过下丘脑-垂体-肾上腺轴引起食管敏感度异常增高,放大内脏敏感度,从而产生烧心、反酸及胸骨后疼痛的病态反应<sup>[8,9]</sup>。PPI 是 GERD 的首选治疗药物,其疗效已得到普遍证实,但其对部分 NERD 患者的疗效并不理想,并不能有效缓解所有的反流症状<sup>[10]</sup>。此外,临床上多关注疾病本身的治疗,而通常忽视患者精神心理因素的处理,也在一定程度上影响了治疗效果。

目前,对于伴有焦虑抑郁的 NERD 患者,越来越多的学者主张在常规抑酸干预的基础上,合理应用抗焦虑、抑郁药物进行综合治疗,但临床上常用的三环类、单胺氧化酶抑制剂等传统抗焦虑抑郁药物效果欠佳,且不良反应较大,可与 NERD 相互作用,甚至产生严重并发症。氟哌噻吨美利曲辛是新型三环类抗抑郁药,其药理研究发现,一方面可作为于突触前膜多巴胺调节受体,促进多巴胺的释放,另一方面可抑制神经末梢对 5-HT 及去甲肾上腺素的再摄取,提高单胺类神经递质的传导,两者共同调整中枢神经系统的兴奋性,缓解焦虑抑郁情绪<sup>[11,12]</sup>。本研究中,对于伴有焦虑抑郁的 NERD 患者,PPI 联合氟哌噻吨美利曲辛治疗的总有效率较单纯 PPI 治疗明显提高,且 HAMA、HAMD 评分也较得到显著改善( $P < 0.05$ ),说明 NERD 患者服用氟哌噻吨美利曲辛后可改善情绪和继发的神经高敏感度,心理状态的改善有助于促进躯体症状的好转。

研究认为,约30%患者酸反流属于生理范围内,但由于食管对酸反流的敏感度较高而产生症状,此类患者抑酸或抗反流治疗效果差,按罗马Ⅲ标准,这类患者属于功能性烧心<sup>[13]</sup>。对于本研究中15.6%的患者效果不佳者,虽存在胃食管反流,但需进一步检查

排除功能性烧心的可能性。已有研究指出,NERD 除了本病的典型症状外,还常伴有睡眠障碍。本研究结果显示,两组治疗后 PSGI 评分均得到明显改善,而联合组 PSGI 评分治疗后显著低于对照组( $P < 0.05$ ),推测失眠问题属于伴随症状,多由躯体疾病引起,可随反流症状的好转而获得睡眠质量的改善。此外,使用期间未见明显不良反应、安全性好,且其6个月内的复发率为8.9%,较单用PPI的24.4%明显降低( $P < 0.05$ )。韩波<sup>[14]</sup>研究认为,氟哌噻吨与美利曲辛两种药物的不良反应存在相互拮抗,不会导致成瘾、嗜睡或耐药等不良反应,患者的依从性较好。郑光波等<sup>[15]</sup>研究发现,常规药物联用小剂量氟哌噻吨美利曲辛治疗 NERD,可提高患者的症状缓解率,且随着时间延长,症状将进一步好转,复发率也明显降低。

综上所述,在 PPI 常规治疗的基础上,联合氟哌噻吨美利曲辛治疗伴焦虑抑郁的 NERD 患者的疗效显著优于单用 PPI 治疗,可改善躯体不适症状,缓解焦虑抑郁等负性情绪及睡眠状况,打破躯体与精神症状之间的恶性循环。鉴于本研究未设单一用氟哌噻吨美利曲辛,设计上存在一定局限性,有待于今后进一步进行大样本的随机、双盲、多中心和对照研究。

## 参考文献

- 1 李真,李延青. 2013 国际胃食管反流病诊断和管理指南解读[J]. 中国医学前沿杂志, 2013, 5(5): 57-63
- 2 Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(3): 308-328
- 3 Fass R. Proton-pump inhibitor failure - what are the therapeutic options? [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(2): 33-38
- 4 Feng Z, Huang J, Xu Y, et al. Dissociative disorder induced by clarithromycin combined with rabeprazole in a patient with gastritis [J]. J Int Med Res, 2013, 41(1): 239-243
- 5 Kwong MF, Nicholas JT, Ronnie F, et al. Asia-pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(1): 8-22
- 6 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): 711-712
- 7 Szczesniak MM, Fuentealba SE, Cook IJ. Acid sensitization of esophageal mucosal afferents: implication for symptom perception in patients across the gastroesophageal reflux disease spectrum [J]. Clin J Pain, 2013, 29(1): 70-77
- 8 陈仕武,黄海燕,崔桂林,等. 抑郁、焦虑症状对非糜烂性胃食管反流病生活质量影响及治疗效果观察[J]. 实用预防医学, 2010, 7(6): 1074-1076

(下转第162页)

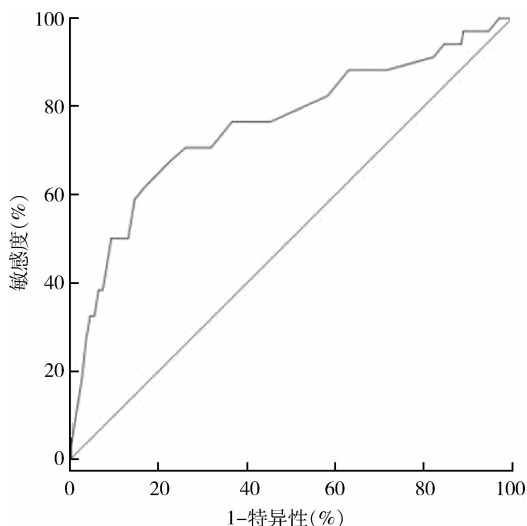


图1 肺气肿指数(EI)预测肺叶切除术后并发症发生的ROC曲线

不仅能明确显示全肺及肺叶的病变情况,还可以通过各肺叶的EI值评估肺叶的肺气肿情况,使临床更直观地了解病变的程度<sup>[6,8]</sup>。

目前,EI值对肺叶切除术后患者发生并发症的影响研究较少,因此本研究探讨了EI值对肺叶切除术后并发症发生的影响和预测能力。以往研究表明,对于薄层扫描,用吸气相衰减低于阈值-950HU的区域为肺气肿区,得到的结果与病理性相关性强。故本研究直接设定吸气末阈值<-950HU的区域为肺气肿区,得出总肺气肿体积,并计算得到EI。本研究多因素分析结果显示,无论是COPD组还是非COPD组,EI值均与肺叶切除术后并发症发生独立相关,术前EI值高的患者发生术后并发症的风险也增加。同时,本研究中EI预测术后并发症发生的ROC曲线下面积为0.758,表明EI值对于肺叶切除术后并发症发生的评价具有较好的准确性。由于CT扫描测量重复性好,可操作性强,因此,这一研

究结果具有较强的临床应用价值。

综上所述,EI值可以较好地评估和预测肺叶切除术后并发症的发生,且与PFT相比具有自身独特的优势。本研究具有一定局限性,主要表现为仅是单中心回顾性研究,纳入病例数相对较少,因此需要进一步扩大样本量、实验性研究验证本结论。

#### 参考文献

- 赵振兴. 全胸腔镜下肺叶切除术治疗非小细胞肺癌的临床疗效分析[J]. 实用预防医学, 2011, 18(9): 1739-1740
- 王邵华,阮征,郑健,等. 肺切除术后肺部并发症发生的危险因素分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2010, 17(4): 301-306
- 张述华. 早期护理干预预防肺癌患者肺叶切除术后肺部并发症临床分析[J]. 护理实践与研究, 2009, 6(23): 4-5
- 陈德凤,郎红娟,员俊茹,等. 肺切除术后并发症与肺功能相关危险因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(6): 1104-1106
- Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPD gene study: associated radiologic phenotypes[J]. Radiology, 2011, 261(1): 274-282
- 夏艺,管宇,范丽,等. 高分辨率CT容积定量技术在慢性阻塞性肺疾病中的应用研究[J]. 医学影像学杂志, 2013, 23(8): 1219-1222
- 霍丙胜,赵希智,姬国敏. 呼吸双相CT扫描对肺气肿的定量研究[J]. 医学影像学杂志, 2008, 18(9): 998-1001
- 牛朋影,蔡中,哈若水. 多层螺旋CT肺气肿指数评估慢性阻塞性肺疾病的肺叶功能[J]. 中国医学影像学杂志, 2013, 21: 353-356
- 中华医学会重症学分会/急性肺损伤急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. 中国危重症急救医学, 2006, 18(12): 706-710
- 管宇,张铁峰,范丽,等. 慢性阻塞性肺疾病患者256iCT肺实质灌注成像的定量评估及与肺功能、气肿指数的相关性研究[J]. 实用放射学杂志, 2013, 29(6): 902-905, 927
- 王领会. 术前规范化呼吸道管理对肺叶切除术后患者肺部并发症的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(24): 3919-3920
- 顾月清,廖美琳. 肺功能检查在肺癌切肺手术前的应用[J]. 中国肺癌杂志, 2000, 3(2): 155-157
- 隋昕,宋伟,薛华丹,等. 吸气呼气双相CT扫描三维定量分析肺容积在慢性阻塞性肺疾病患者中的应用[J]. 中华放射学杂志, 2010, 47(9): 796-800 (收稿日期:2015-01-26) (修回日期:2015-01-27)
- 难病杂志, 2011, 10(5): 336-338
- 何飞龙,金玉弟,袁金仁,等. 氟哌噻吨美利曲辛片联合常规疗法长期使用对伴抑郁症的老年慢性胃炎的疗效分析[J]. 中国健康心理学杂志, 2015, 11(3): 342-344
- Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, et al. Functional esophageal disorders[J]. Gastromentology, 2006, 130(5): 1459-1465
- 韩波. 氟哌噻吨美利曲辛片联合常规疗法治疗慢性胃炎伴焦虑抑郁患者的效果观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(18): 135-136
- 郑光波,高向红,赵可检,等. 奥美拉唑联合氟哌噻吨美利曲辛治疗中重度非糜烂性胃食管反流病疗效[J]. 中国医药指南, 2014, 29(9): 1052-1054 (收稿日期:2015-05-21) (修回日期:2015-06-24)
- 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): 21-29
- Eijenberg PW, Cremonini F, Smout AJ, et al. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis[J]. Neurogastroenterol Motil, 2012, 24(8): 747-757
- 康梅,史万英,陈娜,等. 氟哌噻吨美利曲辛加心理干预治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并焦虑抑郁患者的疗效观察[J]. 疑

(上接第140页)