

文章编号 1006-8147(2016)06-0534-03

论著

# 阿戈美拉汀联合马来酸曲美布汀治疗肠易激综合征 临床疗效观察

李树华<sup>1,2</sup>, 张红梅<sup>2</sup>, 梁艳旭<sup>3</sup>, 陈海兴<sup>4</sup>

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.天津港口医院心理科,天津 300456;3.天津港口医院消化科,天津 300456;4.天津市滨海新区塘沽安定医院,天津 300454)

**摘要** 目的:观察阿戈美拉汀对肠易激综合征(IBS)的临床疗效。方法:按照罗马Ⅲ诊断标准选择96例肠易激综合征的患者,随机分成研究组和对照组,均采用马来酸曲美布汀治疗,研究组加用阿戈美拉汀片,均治疗6周,分别于治疗前和治疗后1、2、4、6周评定IBS主要胃肠道症状、排便频率、粪便性状以及汉密尔顿抑郁量表24项(HAMD-24)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)。结果:96例患者完成研究,胃肠道主要症状、HAMD和HAMA评分均明显减低,治疗前后差异有显著性( $P<0.05$ )。研究组对胃肠道症状的治疗总有效率为93.7%,显著高于对照组(68.7%)。研究组抑郁、焦虑及睡眠状况在1周后明显改善,各项观察指标评分呈逐周下降趋势,同时研究组疗效优于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论:阿戈美拉汀联合马来酸曲美布汀能明显改善胃肠道症状,改善患者焦虑、抑郁情绪以及昼夜节律,效果优于单纯应用马来酸曲美布汀。

**关键词** 阿戈美拉汀;肠易激综合征;焦虑;抑郁;昼夜节律

中图分类号 R574.4

文献标志码 A

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种临床常见的功能性肠病,以慢性或反复发作的腹痛和肠道功能改变为主要特点,且缺乏生化标志的异常和器质性的病理变化<sup>[1]</sup>。IBS的发病率较高,在世界范围内约为10%~15%,在亚洲国家为6.5%~10.1%,我国IBS发病率为5%~6%,占消化内科门诊量的16%~25%,并且发病率呈逐年上升趋势<sup>[2-5]</sup>。IBS病理生理机制迄今仍未完全阐明,研究表明遗传、内脏感觉敏感、胃肠运动异常、精神心理压力、昼夜节律变化、脑-肠神经内分泌轴作用、炎症、饮食因素和肠道菌群改变等多种因素被认为在IBS症状的发生、发展中起着重要作用<sup>[6-12]</sup>。临床上对本症多采用综合治疗,包括饮食和生活调整、针对主要症状的对症治疗(缓泻剂、止泻剂、高选择性钙离子通道拮抗剂及解痉剂等)<sup>[13]</sup>,15%~20%患者治疗无效果或效果不佳<sup>[14]</sup>,症状持续存在或反复发作,严重影响患者工作、生活,且存在滥用药、频繁检查现象,耗费了大量的医疗资源。研究人员在近些年对IBS发病、症状维持、治疗效果及预后的研究中,逐渐认可及重视精神心理因素的作用,因此对于抗抑郁剂及心理治疗对IBS治疗效果的研究逐渐深入。针对IBS患者常见的抑郁、焦虑、失眠等精神心理问题,临床应用传统的5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂治疗的相关研究较多,而阿戈美拉汀是一种新

型抗抑郁药,同时具有褪黑激素激动和5-HT<sub>2C</sub>受体拮抗作用,因此抗抑郁同时具有调整生物节律作用,本研究旨在观察阿戈美拉汀对肠易激综合征的临床疗效。

## 1 对象和方法

**1.1 研究对象** 选择2014年9月-2015年12月在天津港口医院消化科住院和门诊随访的96例IBS患者。纳入标准:(1)经由两名消化科副主任医师确诊为肠易激综合征,诊断符合罗马Ⅲ诊断标准;(2)男女不限,年龄18~65岁;(3)B超提示肝、胆、脾、肾等均无异常;(4)粪便细菌培养阴性;(5)汉密尔顿抑郁量表24项(HAMD-24)评分均 $\geq 20$ 分;(6)签署知情同意书。排除标准:有器质性疾病、精神病、糖尿病、甲状腺功能亢进病史;既往有胃肠道手术史;肝肾功能不全;妊娠、哺乳期或近期有妊娠计划者。曾经或者正在服用抗焦虑抗抑郁药物的患者要渡过清洗期。本研究获得天津港口医院伦理委员会批准,所有入组患者均签署知情同意书。

**1.2 分组和治疗方法** 所有患者采用随机数字表法随机分为研究组48例和对照组48例,两组焦虑抑郁评分、性别、年龄、平均病程、临床表现均无统计学意义,见表1。两组均口服马来酸曲美布汀100mg,每日3次,研究组加用口服阿戈美拉汀片25mg,每晚1次,疗程均为6周,分别于治疗后1、2、4、6周复诊。

**作者简介** 李树华(1986-),男,住院医师,硕士在读,研究方向:精神病与精神卫生;E-mail:gangkouyisheng@163.com。

表1 两组一般资料比较

| 组别  | 例数 | 男/女   | 年龄/岁     | 病程/月    | HAMD 评分    | HAMA 评分    |
|-----|----|-------|----------|---------|------------|------------|
| 研究组 | 48 | 18/30 | 43.5±2.4 | 3.3±1.3 | 25.52±1.82 | 17.63±1.32 |
| 对照组 | 48 | 20/28 | 42.7±2.5 | 3.4±1.2 | 25.35±1.63 | 17.66±1.28 |

1.3 评价项目及标准 对患者胃肠道症状由消化科医师评定:大便次数1~2次/d,成形、软便无黏液,随诊3个月无复发为显效;所有症状全部减轻或半数以上减轻,大便性状正常或接近正常为有效;症状无改善为无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

患者抑郁状况、焦虑状况以及生物节律观察指标分别为HAMD-24、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、匹兹堡睡眠指数(PSQI)。

1.4 统计学分析 应用SPSS 19.0软件包进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,组内治疗前后比较采用配对 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 研究组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义( $\chi^2=9.85$   $P < 0.05$ )。见表2。

表2 两组临床疗效比较 [例(%)]

| 组别  | 例数 | 显效       | 有效       | 无效       | 总有效率     |
|-----|----|----------|----------|----------|----------|
| 研究组 | 48 | 24(50)   | 21(43.7) | 3(6.2)   | 45(93.7) |
| 对照组 | 48 | 10(20.8) | 23(47.9) | 15(31.2) | 33(68.7) |

2.2 研究组和对照组HAMD评分在治疗前无显著性差异,治疗后均随时间推移而持续下降,在不同时间点组内比较存在显著性差异( $P < 0.05$ ),组间比较存在显著性差异( $P < 0.05$ ),研究组抑郁症状改善更明显。见表3。

表3 两组治疗前后HAMD比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 治疗前        | 治疗后1周      | 治疗后2周      | 治疗后4周      | 治疗后6周      |
|-----|------------|------------|------------|------------|------------|
| 研究组 | 25.52±1.82 | 19.86±1.72 | 15.22±1.56 | 11.13±1.45 | 8.83±1.38  |
| 对照组 | 25.35±1.63 | 24.32±1.53 | 22.83±1.71 | 20.23±1.35 | 18.39±1.42 |

2.3 研究组和对照组HAMA评分在治疗前无显著性差异,治疗后均随时间推移而持续下降,在不同时间点组内比较存在显著性差异( $P < 0.05$ ),组间比较存在显著性差异( $P < 0.05$ ),研究组焦虑症状改善更明显。见表4。

表4 两组治疗前后HAMA比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 治疗前        | 治疗后1周      | 治疗后2周      | 治疗后4周      | 治疗后6周      |
|-----|------------|------------|------------|------------|------------|
| 研究组 | 17.63±1.32 | 12.35±1.52 | 9.52±1.43  | 7.15±1.35  | 6.35±1.57  |
| 对照组 | 17.66±1.28 | 16.73±1.46 | 14.83±1.38 | 13.43±1.29 | 11.39±1.62 |

2.4 研究组和对照组PSQI评分在治疗前无显著性差异,治疗后均随时间推移而持续下降,在不同时间点组内比较存在显著性差异( $P < 0.05$ ),组间比较存在显著性差异( $P < 0.05$ ),研究组睡眠改善更明显。见表5。

表5 两组治疗前后PSQI比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 治疗前        | 治疗后1周      | 治疗后2周      | 治疗后4周     | 治疗后6周     |
|-----|------------|------------|------------|-----------|-----------|
| 研究组 | 12.80±1.44 | 9.23±1.59  | 7.38±1.42  | 5.86±1.37 | 3.65±1.56 |
| 对照组 | 12.72±1.38 | 11.64±1.53 | 10.83±1.39 | 8.43±1.29 | 6.40±1.49 |

## 3 讨论

近些年,肠易激综合征被公认为全球发病率最高的一种功能性疾病,也是临床中常见的一种心身疾病,发病时主要临床症状有腹痛、腹胀、腹泻、便秘等胃肠道症状。越来越多的研究表明,紧张、焦虑、担心、抑郁等心理因素及生物节律在其发生发展中起着重要的作用。

心理因素通过中枢和周围神经系统两条途径影响胃肠功能。通过脑功能核磁显像技术(fMRI)发现IBS患者中枢神经系统情感区域核团存在异常<sup>[15]</sup>,心理应激可刺激中枢的情感活动系统(emotional motor system,EMS),该系统包含5-羟色胺及去甲肾上腺素能神经纤维,躯体、内脏的神经刺激通过这些神经纤维,将冲动传到中枢神经系统,经过中枢神经系统的整合后,由神经内分泌机制和自主神经支配全身。因此心理应激可以使脑-肠轴功能异常,进一步造成肠道运动功能异常、肠道敏感性增高、肠道炎症等。动物实验发现心理及生理应激可使大鼠结肠传输加快,进一步研究表明中枢神经系统通路中5-HT释放以及与5-HT受体结合参与胃肠道运动的调节,内源性促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)通过脑内CRF受体也参与上述过程<sup>[16]</sup>。

生物节律也在消化系统及精神心理中扮演着重要的角色。哺乳动物中的昼夜节律系统由位于下丘脑的视交叉上核(SCN)核内的主钟和位于外周组织(如心脏、肝脏等)细胞的子钟组成。主钟控制着机体的行为和生理节律,包括运动、睡眠、体温和激素分泌等全身节律活动<sup>[17]</sup>;子钟调控效应器的节律。昼夜节律的不规律变化会影响胃肠道的动力、免疫力和消化酶的产生等方面。一项针对倒班护士的研究证实,存在睡眠障碍的倒班护士较无睡眠障碍者比较,功能性胃肠病的症状严重<sup>[18]</sup>。褪黑素是SCN通过交感神经系统控制合成并由松果体产生的一种调节睡眠—觉醒周期的激素,Thor等<sup>[19]</sup>研究表明褪黑素对致敏的或者发炎的肠道神经系统有许多

积极的影响,它可能被作为一个治疗 IBS 的候选药物。在动物研究中证明了褪黑素对胃肠道运动的调节作用;在临床上也有充分的证据表明褪黑素对胃肠道运动的调节作用,而且许多人都研究和证实了褪黑素对 IBS 患者有益。

马来酸曲美布汀为一种可作用于钾钙离子通道的胃肠平滑肌运动调节剂,对机体消化道运动及平滑肌神经受体均具有双向调节作用,在改善肠动力等方面具有显著作用,是 IBS 治疗的一线药物。阿戈美拉汀是一种新型抗抑郁药物,其作用机制突破了传统的单胺递质系统作用,是褪黑素受体(melatonin receptor, MT)1 和 2 的激动剂及 5-HT<sub>2C</sub> 受体拮抗剂,对 5-HT<sub>1A</sub> 和 5-HT<sub>2B</sub> 受体也有一定亲和力。通过对 MT<sub>1</sub> 和 MT<sub>2</sub> 激动和 5-HT<sub>2C</sub> 的互补和协同作用,使抑郁患者的生物节律恢复同步,增强前额叶皮质多巴胺和去甲肾上腺素的神经传导,诱发神经再生,在细胞水平上针对抑郁症的发病机制改善抑郁、焦虑、睡眠和性功能症状<sup>[20-21]</sup>。本研究表明曲美布汀合并阿戈美拉汀对于 IBS 的治疗总有效率显著提高,并且研究组从治疗 1 周开始,抑郁焦虑及睡眠状况明显改善,且效果均显著优于同时期对照组。因此,阿戈美拉汀对于肠易激综合征的治疗有很好的疗效。

本研究仍存在许多不足之处,无多导睡眠监测、睡眠脑电图等客观监测 IBS 患者睡眠状况的指标,对患者的随访时间仍然比较短,也没有对 IBS 不同分型患者分别进行研究;另外也尚未对 IBS 患者焦虑、抑郁及睡眠改善和 IBS 症状改善的相关性进行研究,在今后的研究中需要继续完善。综上所述,阿戈美拉汀合并马来酸曲美布汀对于肠易激综合征患者的症状改善明显,其治疗效果优于单独应用马来酸曲美布汀,并且阿戈美拉汀显著改善患者的焦虑、抑郁以及睡眠状况。

#### 参考文献:

- [1] Brandt L J, Chey W D, Foxx-Orenstein A E, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(Suppl 1):S1
- [2] Spinelli D A. Irritable bowel syndrome [J]. *Clin Drug Invest*, 2007, 27(1):15
- [3] Liu J, Hou X. A review of the irritable bowel syndrome investigation on epidemiology, pathogenesis and pathophysiology in China[J]. *J Gastr Hep*, 2011, 26(3):88
- [4] Chang F Y, Lu C L, Chen T S. The current prevalence of irritable bowel syndrome in Asia[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010, 16(4):38
- [5] Tort S, Balboa A, Marzo M, et al. Clinical practice guideline for irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2006, 29(8):467
- [6] Park S Y, Rew J S, Lee S M, et al. Association of CCK (1) receptor gene polymorphisms and irritable bowel syndrome in Korean[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010, 16(1): 71
- [7] Verne G N, Price D D, Callam C S, et al. Viscerosomatic facilitation in a subset of IBS patients, an effect mediated by N-methyl-D-aspartate receptors[J]. *J Pain*, 2012, 13(9):901
- [8] Palsson O S, Baggish J S, Turner M J, et al. IBS patients show frequent fluctuations between loose/watery and hard/lumpy stools: implications for treatment[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(2):286
- [9] Sertbas Y, Belli H, Piskinpasa N, et al. Assessment of psychiatric symptoms and co-morbidities in patients with irritable bowel syndrome[J]. *West Indian Med J*, 2012, 61(5):544
- [10] Michael C, Carlo D L. Brain-gut axis: from basic understanding to treatment of IBS and related disorders[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(4): 446
- [11] E-salhy M, Gundersen D, Hatlebakk J G, et al. Low-grade inflammation in the rectum of patients with sporadic irritable table bowel syndrome[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(4):1081
- [12] 肖文琴,殷国建. 生物钟与消化系统疾病[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2014, 23(12):1492
- [13] Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(10): 565
- [14] Martin-Blanco A, Pascual J C, Soler J, et al. Quetiapine in the treatment of refractory irritable bowel syndrome: a case report[J]. *Prog Neuro-psychofarmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34(4): 715
- [15] Elsenbruch S, Rosenberger C, Bingel U, et al. Patients with irritable bowel syndrome have altered emotional modulation of neural responses to visceral stimuli[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(4): 1310
- [16] Beglinger C, Degen L. Role of thyrotrophin releasing hormone and corticotrophin releasing factor in stress related alterations of gastrointestinal motor function[J]. *Gut*, 2002, 51(Suppl 1): i45
- [17] 王艳红,文勇立,齐莎日娜,等. 哺乳动物生物钟模型及研究进展[J]. *四川生理科学杂志*, 2006, 28(1): 33
- [18] Zhen L W, Ann Gwee K, Yu Ho K. Functional bowel disorders in rotating shift nurses may be related to sleep disturbances[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 18(6): 623
- [19] Thor P J, Krolczyk G, Gil K, et al. Melatonin and serotonin effects on gastrointestinal motility[J]. *Physiol Pharmacol*, 2007, 58(Suppl 6): 97
- [20] Kasper S, Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2009, 10(2): 117
- [21] Tardito D, Molteni R, Popoli M, et al. Synergistic mechanisms involved in the antidepressant effects of agomelatine[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22(Suppl 3): S482

(2016-03-13 收稿)